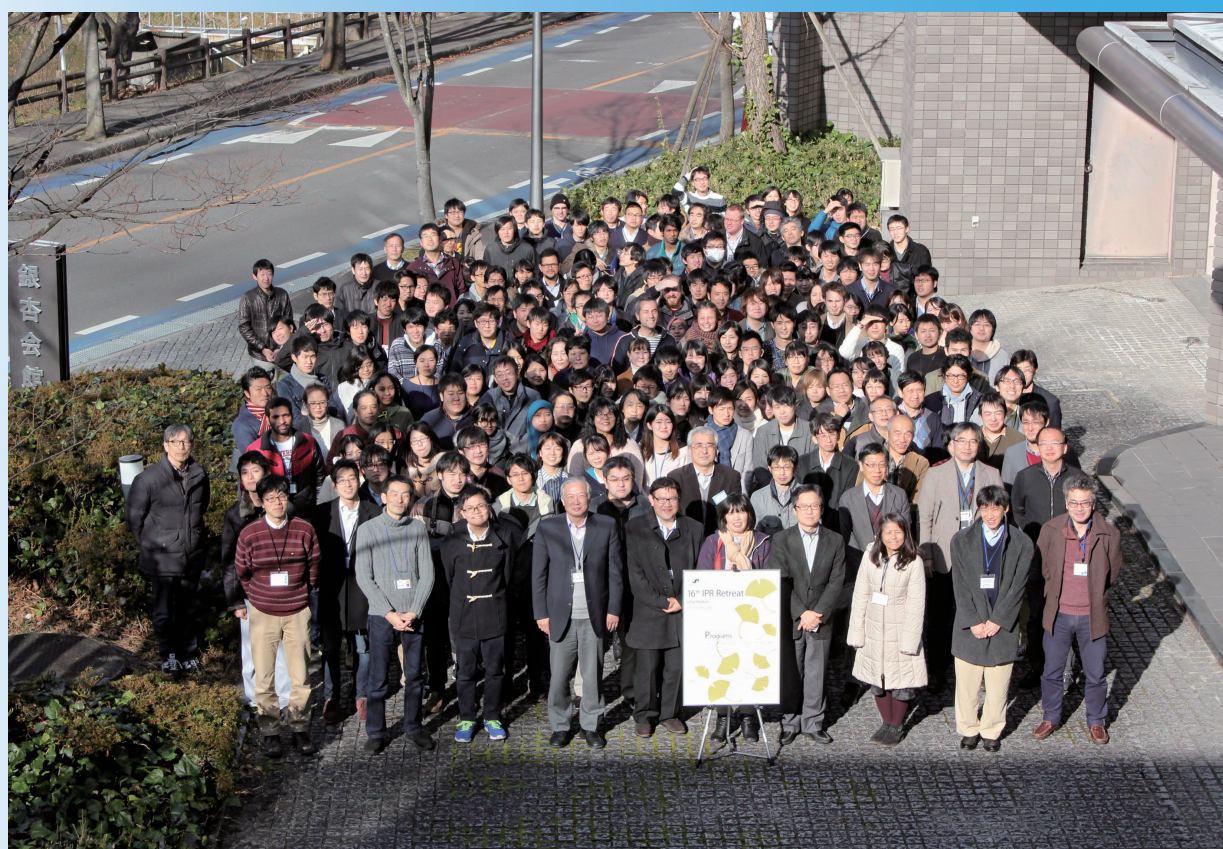


大阪大学
蛋白質研究所レポート

平成 28-29 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 29 年発行

「平成 28－29 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	3
1－2	沿革	3
1－3	機構	6
1－4	研究所の運営	7
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	13
1－6	予算	16
1－7	蛋白質研究所共同利用・共同拠点事業	17
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	
1－7－6	クライオ電子顕微鏡共同利用研究員	
1－8	研究所の国際交流と国際貢献	34
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ベース	
1－9	代表的なプロジェクト研究	40
1－10	教育	44
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	47
1－12	その他の社会との連携	50
1－13	受賞	50

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	蛋白質有機化学研究室	53
2-1-2	細胞システム研究室	54
2-1-3	蛋白質ナノ科学研究室	55
2-1-4	オルガネラバイオロジー研究グループ	57
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	58
2-2-2	機能構造計測学研究室	59
2-2-3	蛋白質結晶学研究室	61
2-2-4	膜蛋白質化学研究室	62
2-3	蛋白質高次機能学研究部門	
2-3-1	ゲノムー染色体機能研究室	63
2-3-2	分子発生学研究室	64
2-3-3	高次脳機能学研究室	65
2-3-4	体内環境統合蛋白質研究グループ	66
2-4	多階層蛋白質統合研究部門	
2-4-1	多階層構造生命科学研究室	67
2-4-2	細胞核ネットワーク研究室	68
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	69
2-5-2	分子創製学研究室	71
2-5-3	超分子構造解析学研究室	72
2-5-4	蛋白質情報科学研究室	74
2-5-5	先端計測研究室	75
	放射光解析グループ	75
	NMR 構造解析グループ	76
	分子解析グループ	77
	電子線解析グループ	77
2-5-6	蛋白質データベース開発研究室	78
2-6	寄附研究部門	
2-6-1	マトリクソーム科学（ニッピ）寄附研究部門	79
2-6-2	マルチスケール構造生物学（日本電子）寄附研究部門	80

3. 常勤教員の活動（平成 29 年度在籍者）

3-1 教授

3-1-1	岡田眞里子	81
3-1-2	栗栖 源嗣	91
3-1-3	後藤 祐児	98
3-1-4	篠原 彰	107
3-1-5	高尾 敏文	113
3-1-6	高木 淳一	119
3-1-7	中川 敦史	128
3-1-8	中村 春木	139
3-1-9	原田 慶恵	150
3-1-10	疋田 貴俊	158
3-1-11	藤原 敏道	166
3-1-12	古川 貴久	175
3-1-13	北條 裕信	185

3-2 准教授・講師

3-2-1	岩崎 憲治	191
3-2-2	大森 義裕	203
3-2-3	奥村 宣明	209
3-2-4	加納 純子	213
3-2-5	川上 徹	219
3-2-6	金城 玲	226
3-2-7	鈴木 守	231
3-2-8	田中 秀明	238
3-2-9	中井 正人	244
3-2-10	三間 穰治	250
3-2-11	宮ノ入洋平	255
3-2-12	山下 栄樹	260
3-2-13	鈴木 団	266
3-2-14	李 映昊	272

3-3 助教

3-3-1	朝比奈雄也	281
3-3-2	天野まゆみ	285
3-3-3	有森 貴夫	288
3-3-4	岩本 一成	293
3-3-5	北郷 悠	297
3-3-6	宗 正智	302
3-3-7	多田隈尚史	307
3-3-8	茶屋 太郎	312
3-3-9	土屋 裕子	317
3-3-10	東浦 彰史	322
3-3-11	間木 重行	328
3-3-12	松木 陽	332
3-3-13	松寄健一郎	338
3-3-14	宮崎 直幸	342

4. 特任教員の活動（平成 29 年度在籍者）	
4－1 特任教授	
4－1－1 肥後 順一	349
4－2 特任准教授・特任講師	
4－2－1 小林 直宏	353
4－2－2 福田 育夫	360
4－2－3 Christoph Gerle	365
4－2－4 Damien Hall	369
4－2－5 笹原 健二	376
4－3 特任助教	
4－3－1 江川 文子	379
4－3－2 杉木 俊彦	382
4－3－3 鈴木 博文	386
4－3－4 成田 宏隆	390
4－3－5 原田 健一	394
4－3－6 深澤 隼	396
4－3－7 古板 恭子	399
4－3－8 山口 圭一	403
4－3－9 Gert-Jan Bekker	407
5. 寄附研究部門教員の活動（平成 29 年度在籍者）	
5－1 寄附研究部門教授	
5－1－1 関口 清俊	411
5－2 寄附研究部門准教授	
5－2－1 川端 猛	421
5－3 寄附研究部門助教	
5－3－1 藤田 和将	427
6. 資料	
6－1 部局の平成 28 年度計画と達成状況評価（教育・研究・社会貢献）	431
6－2 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	435
6－3 大阪大学蛋白質研究所規程	437
6－4 大阪大学蛋白質研究所運営協議会規程	438
6－5 大阪大学蛋白質研究所専門委員会規程	439
6－6 大阪大学蛋白質研究所教授会規程	440
6－7 大阪大学蛋白質研究所長選考規程	441
6－8 大阪大学蛋白質研究所共同研究員規程	442
6－9 大阪大学蛋白質研究所受託試験等取扱規程	442
6－10 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	443
6－11 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	444
6－12 大阪大学蛋白質研究所事務部事務分掌に関する内規	445

序言

平成28年度～平成29年度における私どもの研究所の教育研究活動の記録をまとめました。この「蛋白研レポート」では、研究所全体や研究室の組織としての活動と、教員の個人毎の活動情報をまとめ、平成16年度より毎年度発刊しております。特に後者については、研究所の個々のスタッフがその教育・研究活動を詳しく自身でまとめ、それらを業績として外部へ広く報告するだけでなく、客観的な視点による自己点検と、それに基づく将来に向けた積極的な行動へのモチベーションを高めることを期待しております。

蛋白質研究所は、創設後59年余を経た現在、4研究部門13研究室に加え、蛋白質解析に関する独創的な方法論の開発とその応用を行うことを目的として平成24年4月に設置した附属蛋白質解析先端研究センター7研究室を擁する規模に成長しています。蛋白質研究所に籍を置く40数名の教員は、各々先端的な研究を進める一方、授業や実習を大阪大学理学部と医学部および大学院理学研究科、医学系研究科、生命機能研究科において積極的に行っています。また、これらの学部と大学院を合わせて120名ほどの学生が蛋白質研究所に配属されています。そのうち30名近くは海外からの留学生です。さらに、特任教員および特任研究員として60名を超える研究者が様々な研究プロジェクトに関わって日夜研究に精を出しています。規模が拡大することの弊害として、研究所スタッフの一人一人の顔が見えにくくなることが挙げられますが、この蛋白研レポートは、所属する研究室以外の教員や研究者の相互理解にも役立てることができるものと思っております。

国立大学法人大阪大学の第2期中期目標・中期計画は平成27年度に終了しました。特に蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の第1期の事業期末評価が平成27年度に行われ、蛋白質の構造解析による世界トップレベルの研究成果を上げるとともに、PDBjによるデータバンク事業の推進など関連分野や研究者コミュニティの発展への貢献、さらに後述する多角的な研究手法によるマルチスケールな構造生命科学の推進、アジア・オセアニア地区を中心とした部局間学術交流協定や、大学間学術交流協定に基づく国際的な活動の強化が高く評価され、拠点活動が順調に推移しているとの評価を受けました。その評価に基づき、平成28年度からの第2期における蛋白質研究共同利用・共同研究拠点が認定されましたが、同時に、より多くの女性教員の採用や多様な人材の確保による高いレベルの研究成果を挙げることが求められております。

当研究所では平成28年4月からの更新された拠点活動において、これらの課題に対応すべく新たに2名の女性教授を採用するとともに、これまでに研究所に欠けていたシステム生物学的アプローチや分子計測手法による研究を導入しました。さらに、これまでの蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の中核として実施してまいりましたSPRING-8のシンクロトロン・ビームラインや超高磁場核磁気共鳴（NMR）装置群の共同利用ならびに蛋白質構造データベースの構築と公開に加えて、超高感度のクライオ電子顕微鏡や固体NMR装置によるマルチスケールでの蛋白質研究を推進するため、従来の客員部門を改組し平成28年4月に「多階層蛋白質統合研究部門」を新設いたしました。この新部門を中心とし、平成28年度から3年間の拠点プログラムとして「マル

チスケール構造生命科学の国際拠点形成事業 -グローバルなアプローチと研究ネットワークの構築-」が行われております。この事業では、中国・上海の国立蛋白質科学センター、英国リーズ大学のAstbury Centre for Structural Molecular Biology (ACSMB)、米国ラトガース大学のCenter for Integrative Proteomics Research (CIPR)など、同様の新たな課題を掲げて研究を進めている研究センターと緊密な協力関係を築き、国内だけでなく海外の蛋白質研究者・コミュニティーに対しても、蛋白質共同利用・共同研究拠点として貢献できるように努力を続けております。これら海外の大学・研究所との合同シンポジウムや講習会への研究者派遣が多く行われております。

一方、平成28年度には新たに「マトリクソーム科学（ニッピ）寄附研究部門」と「マルチスケール構造生物学（日本電子）寄附研究部門」の2つの寄附研究部門が、それぞれ株式会社ニッピおよび日本電子株式会社と株式会社JEOL Resonanceによる寄附を受けて活動を始めました。当研究所の基礎研究の成果を新たなイノベーションの源泉とすべく、企業研究者との共同研究が進められております。

蛋白質研究所と各研究室の組織としての活動と、各スタッフの教育研究活動について記載されたこの「蛋白研レポート」をご覧ください、忌憚のないご意見やコメントをいただけますと幸いです。

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 29 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 中村 春木

1. 蛋白質研究所の概要

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、物理学、生物学、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シンクロトン・ビームラインや自由電子レーザーを用いた X 線結晶解析や超高磁場核磁気共鳴 (NMR)、超高感度のクライオ電子顕微鏡などの新たな手法によって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。さらに、バイオインフォマティクスや計算科学によるシミュレーションも蛋白質の機能解析には欠かせない手法となっている。本研究所では、最新鋭の装置を導入する一方、独自の手法を開発してこれら手法の発展に寄与すると同時に、これら種々の手法を統合して、原子レベルの蛋白質分子から細胞内器官、そして細胞にわたる様々なスケールにおいて生命科学研究がなされるマルチスケールの構造生命科学の研究を推進する。本研究所はこのような理念の下、平成 28 年度から 3 年間の拠点プログラムとして「マルチスケール構造生命科学の国際拠点形成事業 ―グローバルなアプローチと研究ネットワークの構築―」を開始し、海外の同様の構造生命科学を推進する大学・研究所と協力して国際拠点の構築を進めている。一方、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行う使命も帯びている。国際蛋白質立体構造データバンク (wwPDB) の世界 4 拠点の一つとしてアジア全域からのデータの受理、アノテーション、検証作業とデータベース構築・公開を行っ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 13 研究室と 1 センター 7 研究室および 2 つの寄附研究部門からなる体制を整えるに到っている。また、2010 年 4 月に第 1 期の蛋白質研究共同利用・共同研究拠点として認定されその期末評価を受けて、引き続き 2016 年度から第 2 期の蛋白質研究共同利用・共同研究拠点が開始され、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ところである。2012 年度には時限の無い蛋白質解析先端研究センターが発足し、また 2016 年度にはそれまでの寄附研究部門を改組して「多階層蛋白質統合研究部門」を新設した。2016 年度には、「マトリクスーム科学 (ニッピ) 寄附研究部門」と「マルチスケール構造生物学 (日本電子) 寄附研究部門」の 2 つの寄附研究部門が、それぞれ株式会社ニッピおよび日本電子株式会社と株式会社 JEOL Resonance による寄附を受けて発足した。

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）
2005	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
2006	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
2007	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・共同研究拠点に認定（第一期：6 年間）
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）
2016	蛋白質研究共同利用・共同研究拠点として継続認定（第二期：6 年間） 多階層蛋白質統合研究部門の設置 マトリクスーム科学（ニッピ）寄附研究部門およびマルチスケール構造生物学（日本電子）寄附研究部門の設置

歴代所長

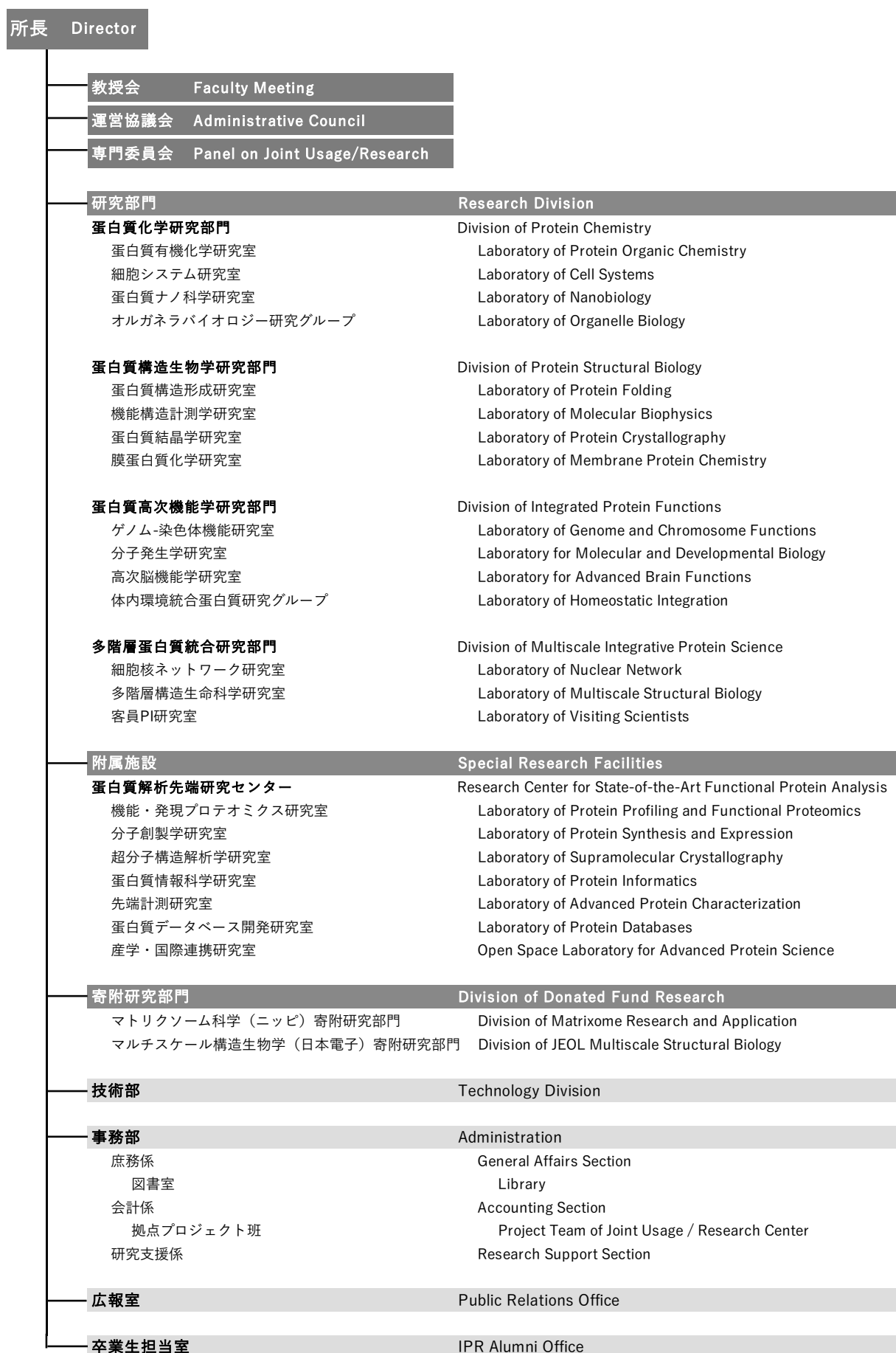
初 代	赤 堀 四 郎	昭和 33 年 (1958)	4 月 1 日	～	昭和 36 年 (1961)	11 月 30 日
2 代	伊勢村 寿三	昭和 36 年 (1961)	12 月 1 日	～	昭和 40 年 (1965)	11 月 30 日
3 代	鈴 木 友 二	昭和 40 年 (1965)	12 月 1 日	～	昭和 44 年 (1969)	8 月 14 日
4 代	成 田 耕 造	昭和 44 年 (1969)	8 月 15 日	～	昭和 46 年 (1971)	8 月 14 日
5 代	角 戸 正 夫	昭和 46 年 (1971)	8 月 15 日	～	昭和 57 年 (1982)	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	～	平成 26 年 (2014)	3 月 31 日
1 9 代	中 村 春 木	平成 26 年 (2014)	4 月 1 日	～	現 在	

名誉教授

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
 相 本 三 郎
 関 口 清 俊
 田 嶋 正 二
 長 谷 俊 治
 吉 川 和 明

1 - 3 機構

機構図（平成 29 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29年4月1日現在）

区 分	氏 名	所 属	職 名	任 期
議 長	中村 春木	大阪大学蛋白質研究所	所 長	平成26年4月1日～平成30年3月31日
学 内 委 員	岡田 雅人	大阪大学微生物病研究所	教 授	平成26年4月1日～平成30年3月31日
	深瀬 浩一	大阪大学大学院理学研究科	教 授	平成27年4月1日～平成31年3月31日
	菊地 和也	大阪大学大学院工学研究科	教 授	平成28年4月1日～平成30年3月31日
	下條 真司	大阪大学サイバーメディアセンター	教 授	平成29年4月1日～平成31年3月31日
	長澤 丘司	大阪大学生命機能研究科	教 授	平成29年4月1日～平成31年3月31日
学 外 委 員	石川 冬木	京都大学大学院生命科学研究科	教 授	平成26年4月1日～平成30年3月31日
	片岡 徹	神戸大学	副学長 教 授	平成26年4月1日～平成30年3月31日
	北 潔	長崎大学大学院熱帯医学・グローバルヘルス研究科	教 授	平成26年4月1日～平成30年3月31日
	深見希代子	東京薬科大学生命科学部	教 授	平成26年4月1日～平成30年3月31日
	濡木 理	東京大学大学院理学系研究科	教 授	平成28年4月1日～平成30年3月31日

	中山 敬一	九州大学生体防御医学研究所	主幹教授	平成28年4月1日～平成30年3月31日
	鈴木榮一郎	一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアムJBIC研究所	研究員	平成28年4月1日～平成30年3月31日

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名簿

(平成 29 年 4 月 1 日現在)

区 分	氏 名	所 属	職 名	任 期
委員長	中村 春木	大阪大学蛋白質研究所	所 長	平成26年4月1日～平成30年3月31日
所内委員	中川 敦史	大阪大学蛋白質研究所	教 授	平成24年4月1日～平成30年3月31日
	高木 淳一	大阪大学蛋白質研究所	教 授	平成24年4月1日～平成30年3月31日
	後藤 祐児	大阪大学蛋白質研究所	教 授	平成29年4月1日～平成31年3月31日
学内委員	光岡 薫	大阪大学超高压電子顕微鏡センター	教 授	平成27年4月1日～平成31年3月31日
学外委員	樋口 芳樹	兵庫県立大学大学院生命理学研究科	教 授	平成27年4月1日～平成31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 29 年 4 月 1 日現在)

区分	氏 名	所 属	職 名	任 期
委員長	青野 重利	岡崎統合バイオサイエンスセンター	教 授	平成28年4月1日～平成30年3月31日
学外委員	見学美根子	京都大学物質－細胞統合システム拠点 (iCeMS)	教 授	平成28年4月1日～平成30年3月31日
	大隅 典子	東北大学大学院医学系研究科	教 授	平成29年4月1日～平成31年3月31日
	池上 貴久	横浜市立大学生命医科学研究科	教 授	平成29年4月1日～平成31年3月31日
	中井 謙太	東京大学医科学研究所	教 授	平成29年4月1日～平成31年3月31日
	植田 正	九州大学大学院薬学研究院	教 授	平成29年4月1日～平成31年3月31日
学内委員	今田 勝巳	大阪大学大学院理学研究科	教 授	平成28年4月1日～平成30年3月31日
	原 英二	大阪大学微生物病研究所	教授	平成 29 年 4 月 1 日～平成 31 年 3 月 31 日
所内委員	中村 春木	大阪大学蛋白質研究所	教授 (所長)	平成 28 年 4 月 1 日～平成 30 年 3 月 31 日
	藤原 敏道	大阪大学蛋白質研究所	教授	平成 28 年 4 月 1 日～平成 30 年 3 月 31 日

	北條 裕信	大阪大学蛋白質研究所	教授	平成 28 年 4 月 1 日～平成 30 年 3 月 31 日
	原田 慶恵	大阪大学蛋白質研究所	教授	平成 29 年 4 月 1 日～平成 31 年 3 月 31 日

(注) 平成 27 年 4 月 1 日専門委員会規程の改正により、組織を以下の構成となるように変更した。

所長（1 名）、研究所の専任教授又は准教授（3 名）、研究所以外の大阪大学の専任の教授又は准教授（2 名）、
学外の学識研究者（6 名）

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 29 年 4 月 1 日現在)

区 分	氏 名	所 属	職 名	任 期
委員会 委員	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 (分子創製学研究室)	教 授	委員長 平成 28 年 4 月 1 日～平成 30 年 3 月 31 日
	原田 慶恵	大阪大学蛋白質研究所 (蛋白質ナノ科学研究室)	教 授	副委員長 平成 29 年 4 月 1 日～平成 30 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 (蛋白質情報科学研究室)	教 授	
	後藤 祐児	大阪大学蛋白質研究所 (蛋白質構造形成研究室)	教 授	
	藤原 敏道	大阪大学蛋白質研究所 (機能構造計測学研究室)	教 授	
	栗栖 源嗣	大阪大学蛋白質研究所 (蛋白質結晶学研究室)	教 授	
	篠原 彰	大阪大学蛋白質研究所 (ゲノムー染色体機能研究室)	教 授	
	古川 貴久	大阪大学蛋白質研究所 (分子発生学研究室)	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 (機能・発現プロテオミクス研究室)	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 (超分子構造解析学研究室)	教 授	
	北條 裕信	大阪大学蛋白質研究所 (蛋白質有機化学研究室)	教 授	
	岡田眞里子	大阪大学蛋白質研究所 (細胞システム研究室)	教 授	
	疋田 貴俊	大阪大学蛋白質研究所 (高次脳機能学研究室)	教 授	
	加納 純子	大阪大学蛋白質研究所 (細胞核ネットワーク研究室)	准教授	
	岩崎 憲治	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 (先端計測研究室)	准教授	
	宮ノ入洋平	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 (先端計測研究室)	准教授	
	山下 栄樹	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 (先端計測研究室)	准教授	

小委員会委員	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 (分子創製学研究室)	教 授	委員長 平成 28 年 4 月 1 日～平成 30 年 3 月 31 日
	藤原 敏道	大阪大学蛋白質研究所 (機能構造計測学研究室)	教 授	
	後藤 祐児	大阪大学蛋白質研究所 (蛋白質構造形成研究室)	教 授	
	古川 貴久	大阪大学蛋白質研究所 (分子発生学研究室)	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 (超分子構造解析学研究室)	教 授	
	北條 裕信	大阪大学蛋白質研究所 (蛋白質有機化学研究室)	教 授	

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名簿

(平成 29 年 4 月 1 日現在)

区 分 専門部 会内規	氏 名	所 属	職 名	任 期
第 7 条 (部会長)	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 (超分子構造解析学研究室)	教 授	平成 28 年 4 月 1 日～平成 30 年 3 月 31 日
第 2 条 第 1 号	栗栖 源嗣	大阪大学蛋白質研究所 (蛋白質結晶学研究室)	教 授	平成 28 年 4 月 1 日～平成 30 年 3 月 31 日
	鈴木 守	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)	准教授	平成 28 年 4 月 1 日～平成 30 年 3 月 31 日
	山下 栄樹	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 (先端計測研究室)	准教授	平成 29 年 4 月 1 日～平成 31 年 3 月 31 日
第 2 条 第 2 号	今田 勝巳	大阪大学大学院理学研究科	教 授	平成 28 年 4 月 1 日～平成 30 年 3 月 31 日
第 2 条 第 3 号	樋口 芳樹	兵庫県立大学大学院生命理学研究科	教 授	平成 28 年 4 月 1 日～平成 30 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 29 年 4 月 1 日現在)

区 分 専門部 会内規	氏 名	所 属	職 名	任 期
第 7 条 (部会長)	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 (蛋白質情報科学研究室)	教 授	平成 28 年 4 月 1 日～平成 30 年 3 月 31 日
第 3 条 第 1 号	栗栖 源嗣	大阪大学蛋白質研究所 (蛋白質結晶学研究室)	教 授	平成 28 年 4 月 1 日～平成 30 年 3 月 31 日
	藤原 敏道	大阪大学蛋白質研究所 (機能構造計測学研究室)	教 授	平成 28 年 4 月 1 日～平成 30 年 3 月 31 日
第 3 条 第 2 号	井上 豪	大阪大学大学院工学研究科	教 授	平成 28 年 4 月 1 日～平成 30 年 3 月 31 日

第3条 第3号	神田 大輔	九州大学生体防御医学研究所	教 授	平成28年4月1日～平成30年3月31日
	千田 俊哉	高エネルギー加速器研究機構・ 物質構造科学研究所	教 授	平成28年4月1日～平成30年3月31日
	山本 雅貴	理化学研究所放射光科学総合研究セ ンター・利用システム開発研究部門	部門長	平成28年4月1日～平成30年3月31日
	由良 敬	お茶の水女子大学大学院 基幹研究院自然科学系	教 授	平成28年4月1日～平成30年3月31日
	上村みどり	帝人ファーマ株式会社 生物医学総合研究所 創薬科学研究所	上席研究員	平成29年4月1日～平成31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29年4月1日現在)

区 分 専門部 会内規	氏 名	所 属	職 名	任 期
第7条 (部会長)	藤原 敏道	大阪大学蛋白質研究所 (機能構造計測学研究室)	教 授	平成28年4月1日～平成30年3月31日
第4条 第1号	後藤 祐児	大阪大学蛋白質研究所 (蛋白質構造形成研究室)	教 授	平成28年4月1日～平成30年3月31日
第4条 第2号	大久保忠恭	大阪大学大学院薬学研究科	教 授	平成28年4月1日～平成30年3月31日
第4条 第3号	片平 正人	京都大学エネルギー理工学研究所	教 授	平成28年4月1日～平成30年3月31日
	加藤 晃一	岡崎統合バイオサイエンスセンター 生命動秩序研究領域生命分子研究部門	教 授	平成28年4月1日～平成30年3月31日
	廣明 秀一	名古屋大学大学院創薬科学研究所	教 授	平成28年5月12日～平成30年3月31日
	児嶋長次郎	横浜国立大学大学院工学研究院 機能の創生部門	教 授	平成28年4月1日～平成30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29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 中村 春木
長期計画委員会		所長、副所長、センター長 教授会選出（教授）	所長 中村 春木
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）	所長指名委員 中川 敦史
長期計画委員会	研究分野・体制検討専門委員会	所長、副所長、教授会選出（研究室主任）	所長指名委員 篠原 彰

蛋白質研究所代議員会	所長、筆頭副所長、各部門長、センター長	所長 中村 春木
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）、その他必要と認めた者	大阪大学評価委員会 委員 篠原 彰
共通施設運営委員会	研究室主任（教授）	教授会指名委員 後藤 祐児
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 北條 裕信
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 藤原 敏道
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 鈴木 守
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、動物実験管理者	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 中村 春木
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 藤原 敏道
広報室	筆頭副所長、評価委員会委員長、ネットワーク運用管理委員会委員長、教員若干名、事務職員若干名、その他室長が必要と認めた者	筆頭副所長 篠原 彰
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 山下 栄樹
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	大阪大学人権問題委 員会委員 藤原 敏道
部局情報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 中村 春木
ネットワーク運用管理委員会	教授会選出（教授又は准教授1名）、各研究室専任教員1名	所長指名委員 金城 玲
研究倫理審査委員会	所長、医学・生物学分野の専門的知識を有する者、人文・社会科学分野の専門的知識を有する者、動物実験委員会委員長、学外有識者	互選 高尾 敏文
リトリート委員会	各研究室選出1名	教授会選出世話人代 表 高尾 敏文
卒業生担当室	所長指名教員1名、庶務係長	所長指名 北條 裕信

1－5 研究所構成員

(平成30年1月1日現在)

蛋白質化学研究部門

蛋白質有機化学研究室

教授（理学博士） 北條 裕信 准教授（工学博士） 川上 徹 助教（理学博士） 朝比奈 雄也

細胞システム研究室

教授（農学博士） 岡田 眞里子 助教（理学博士） 岩本 一成 助教(理学博士) 間木 重行
助教（医学博士） ZHANG SUXIANG

蛋白質ナノ科学研究室

教授（工学博士） 原田 慶恵 講師（理学博士） 鈴木 団 助教（理学博士） 多田隈 尚史

オルガネラバイオロジー研究室

独立准教授（理学博士） 中井 正人

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 講師（理学博士） 李 映昊 特任講師(理学博士) 笹原 健二
助教（理学博士） 宗 正智 特任助教(理学博士) 山口 圭一

機能構造計測学研究室

教授（理学博士） 藤原 敏道 客員教授(理学博士) 児嶋 長次郎 助教（理学博士） 松木 陽
特任助教(薬学博士) 杉木 俊彦 特任教授(理学博士) 江川 文子 特任助教(理学博士) 原田 健一
特任助教(理学博士) 深澤 隼

蛋白質結晶学研究室

教授（工学博士） 栗栖 源嗣 准教授（理学博士） 田中 秀明
特任准教授(理学博士) GERLE, CHRISTOPH

膜蛋白質化学研究室

独立准教授（農学博士） 三間 穰治

蛋白質高次機能学研究部門

分子発生学研究室

教授（医学博士） 古川 貴久 准教授（医学博士） 大森 義裕 助教（医学博士） 茶屋 太郎
助教（医科学博士） 杉田 祐子

ゲノム-染色体機能研究室

教授（理学博士） 篠原 彰 准教授（理学博士） 古郡 麻子 助教（理学博士） 松寄 健一郎

高次脳機能学研究室

教授（医学博士） 疋田 貴俊 特任助教(心理学博士) MACPHERSON, TOM

体内環境統合蛋白質研究グループ

准教授（理学博士） 奥村 宣明

多階層蛋白質統合研究部門

多階層構造生命科学研究室

教授（理学博士） 高木 淳一（兼） 准教授（理学博士） 岩崎憲治（兼）

寄附研究部門准教授（農学博士） 川端 猛（兼）

特任准教授（Ph.D.） HALL, DAMIEN RICHARD

助教（理学博士） 宮崎 直幸 助教（薬学博士） 有森 貴夫 特任助教（理学博士） 鈴木 博文

細胞核ネットワーク研究室

独立准教授（理学博士） 加納 純子

客員 PI 研究室

招聘教授（理学博士） 山崎 俊夫 招聘教授（理学博士） 月原 富武 招聘教授（理学博士） 北原 亮

招聘准教授（理学博士） 櫻井 一正

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（理学博士） 岩崎 憲治(兼) 助教（理学博士） 北郷 悠

助教（理学博士） 宮崎 直幸(兼) 助教（薬学博士） 有森 貴夫(兼)

先端計測研究室

教授（理学博士） 中川 敦史(兼) 教授（理学博士） 高木淳一（兼） 教授（理学博士） 高尾敏文（兼）

准教授（理学博士） 山下 栄樹 准教授（理学博士） 岩崎 憲治 准教授（工学博士） 宮ノ入 洋平

助教（理学博士） 宮崎 直幸(兼) 助教（理学博士） 東浦 彰史 特任助教（理学博士） 杉木 俊彦(兼)

特任助教（工学博士） 川本 晃大

超分子構造解析学研究室

教授（理学博士） 中川 敦史 准教授（理学博士） 鈴木 守 助教（薬学博士） 天野 まゆみ

准教授（理学博士） 山下 栄樹（兼） 助教（理学博士） 東浦 彰史（兼） 特任助教（理学博士） 成田 宏隆

招聘教員（薬学博士） 竹下 浩平

蛋白質情報科学研究室

教授（理学博士） 中村 春木 特任教授（理学博士） 肥後 順一 准教授（理学博士） 金城 玲（兼）

特任准教授（理学博士） 福田 育夫 助教（理学博士） 土屋 裕子

特任助教（生命機能博士） BEKKER, GERT-JAN

データベース開発研究室

教授（理学博士） 中村 春木（兼） 教授（理学博士） 藤原敏道（兼） 教授（工学博士） 栗栖源嗣（兼）

准教授（理学博士）	金城 玲	特任准教授（農学博士）	小林 直宏	特任助教（理学博士）	鈴木博文（兼）

産学・国際連携研究室

客員教授（理学博士）	阪下 日登志

寄附研究部門

マトリクソーム科学(ニッピ) 寄附研究部門

寄附研究部門教授（理学博士）	関口 清俊
寄附研究部門助教（理学博士）	藤田 和将

マルチスケール構造生物学(日本電子) 寄附研究部門

教授（理学博士）	中村 春木（兼）	寄附研究部門准教授（農学博士）	川端 猛
招聘教員（農学博士）	細木 直樹	招聘教員（工学）	矢澤 宏次

技術部

技術専門職員	川上 恵子	技術専門職員	小佐田 高史	技術専門職員	乗岡 尚子
技術職員	阿部 直行	技術職員	辻井 寿典	特任技術専門職員	山下 鈴子

広報室

特任事務職員	清水 朋子

事務部

	事務長	小倉 康司		
庶務係	係長	松永 伸一	事務職員	辻 尊博
	事務職員	吉村 則子		
会計係	係長	瓜生 美紀	主任	竹本 勲
	事務職員	木本 健介	事務職員	菅原 幸靖
拠点プロジェクト班	嘱託職員	佐藤 正子		
研究支援係	係長	道木 宏晴	主任	大松 千陽
	事務職員	永見 一彰		

現員数

(平成 30 年 1 月 1 日現在)

教職員

教授	13	(人)	技術職員	5	(人)
准教授	13		特任技術職員	1	
講師	2		事務職員	11	
助教	16		嘱託職員	1	
寄附研究部門教授	1		特任事務職員	2	
寄附研究部門准教授	1		技術補佐員	15	
寄附研究部門助教	1		事務補佐員	19	
特任教授	1				
特任准教授	4				
特任講師	1				
特任助教	10				
客員教授	2				
招聘教授	6				
招聘准教授	1				
招聘教員	4				
計				130	

研究員

特任研究員（常勤）	17	(人)	特別研究員	10	(人)
特任研究員	19		共同研究員	69	
外国人特任研究員	3		国際共同研究員	23	
招聘研究員	2		Beamline	76	
			NMR	15	
			クライオ	9	
計				243	

1 - 6 予算

平成 28 年度決算額

平成 29 年 3 月 31 日

運営費交付金 人件費	632,700	(千円)
物件費	311,192	
官公庁からの研究補助金	681,480	
科学研究費補助金	236,884	
企業との共同研究費	11,219	
企業からの寄付金	55,050	
民間からの研究助成金	28,950	
合計	1,957,475	

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 28、29 年度は以下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 27 年度 3 名、平成 26 年度 3 名、平成 25 年度 3 名、平成 24 年度 3 名、平成 23 年度 3 名である。

平成 29 年度

職 名	氏 名	所 属	研究課題
客員教授	阪下日登志	産業技術総合研究所生命工学領域バイオメディカル部門	アカデミア創薬における化合物探索研究
客員フェロー	北原 亮	立命館大学薬学部創薬科学科	高圧力 NMR による蛋白質の高エネルギー構造の解析
客員フェロー	櫻井 一正	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

平成 28 年度

職 名	氏 名	所 属	研究課題
客員教授	阪下日登志	産業技術総合研究所生命工学領域バイオメディカル部門	アカデミア創薬における化合物探索研究
客員フェロー	内藤 晶	横浜国立大学大学院工学研究院	光照射固体 NMR による光受容膜タンパク質の光励起中間体形生成機構の解明
客員フェロー	櫻井 一正	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

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 28 年度は 20 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 28 年度	20
平成 27 年度	18
平成 26 年度	16
平成 25 年度	15
平成 24 年度	13
平成 23 年度	12
平成 22 年度	16

平成 28 年度開催の蛋白研セミナー

	タイトル	世話人	開催日
1	2016 年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) 東浦 彰史 (阪大・蛋白研)	2016/5/9-11

2	膜タンパク質の構造ダイナミクス	神取 秀樹 (名古屋工業大) 岡村 康司 (阪大医学系研究科) 鷹野 優 (広島市立大) 中川 敦史 (阪大・蛋白研)	2016/5/12-13
3	ペプチド科学の最前線 Frontiers of Peptide and Glycoscience	北條 裕信 (阪大・蛋白研) 梶原 康宏 (阪大・理学研究科) 西尾 秀樹 ((株)ペプチド研究所)	2016/5/27
4	iPS細胞とマトリクソーム研究が拓く再生医療の最前線	関口 清俊 (阪大・蛋白研) 藤田 和将 (阪大・蛋白研)	2016/6/2
5	蛋白質 NMR 研究の未来 Protein NMR Beyond	児嶋 長次郎 (横浜国立大/阪大・蛋白研・客員教授) 朽尾 豪人 (京都大) 藤原 敏道 (阪大・蛋白研)	2016/6/3
6	アジア太平洋地域における蛋白質科学の新たな地平 International Cooperation toward New Horizon of Protein Science	白井 宏樹 (アステラス製薬) 有坂 文雄 (日本大) 後藤 祐児 (阪大・蛋白研)	2016/6/6
7	寄附研究部門開設記念セミナー： マルチスケール構造生物学（日本電子）ー生物の形と機能を原子の目で俯瞰し、新薬開発に繋げるー	中村 春木 (阪大・蛋白研)	2016/6/17
8	2016 年台日結晶学合同シンポジウム： Frontier of Protein Crystallography	三木 邦夫 (京都大) 田中 勲 (北海道大) 中川 敦史 (阪大・蛋白研)	2016/6/23-24
9	The Second Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies 2016	中村 春木 (阪大・蛋白研)	2016/6/24-26
10	第 6 回分子モーター討論会：分子モーター研究の最前線	昆 隆英 (阪大・理学研究科) 栗栖 源嗣 (阪大・蛋白研)	2016/7/24-25
11	視覚科学フォーラム 第 20 回研究会 視覚科学の未来を見つめる	藤田 一郎 (阪大・生命機能研究科) 古川 貴久 (阪大・蛋白研)	2016/8/25-26
12	Notch シグナル研究の新たな展開 Fine tuning of Notch signaling activity : its importance and mechanisms	相賀 裕美子 (国立遺伝研) 松野 健治 (阪大・理学研究科) 高木 淳一 (阪大・蛋白研)	2016/10/5-6
13	抗体創薬の最前線ーバイオ医薬品開発の鍵となる分子設計技術	津本 浩平 (東京大) 植田 正 (九州大) 高木 淳一 (阪大・蛋白研)	2016/11/1
14	大阪大学「知の共創プログラム」産学連携セミナー： 質量分析の最新動向と未来	高尾 敏文 (阪大・蛋白研) 豊田 岐聡 (阪大・理学研究科)	2016/12/2-3
15	CSD ケンブリッジ結晶構造データベース利用講習会	中村 春木 (阪大・蛋白研) 土屋 裕子 (阪大・蛋白研) 櫻井 尋海 ((一社)科学情報協会)	2016/12/13, 15
16	生命システムを支配するエピジェネティクス	岩波 礼将 (Max Planck Institute of Immunobiology and Epigenetics) 末武 勲 (阪大・蛋白研)	2016/12/21
17	多階層構造生物学に関する日韓シンポジウム Japan-Korea Bilateral Symposium on Multi-Scale Structural Biology	藤原 敏道 (阪大・蛋白研) 中村 春木 (阪大・蛋白研) Lee Bong-Jin (ソウル大学校)	2016/12/22
18	蛋白質のミスフォールディング・凝集研究における新たなフロンティア New Frontiers in Protein Misfolding and Aggregation	田中 元雅 (理化学研究所) 後藤 祐児 (阪大・蛋白研)	2017/1/26-27
19	真核細胞のオルガネラ研究最前線	稲垣 祐司 (筑波大計算科学研究センター) 野崎 智義 (国立感染症研究所) 中井 正人 (阪大・蛋白研)	2017/3/21-22
20	生殖細胞と体細胞の染色体ダイナミクスとゲノム安定化 Chromosome dynamics and genome stability in meiosis and mitosis	Peter Carlton (京都大) 篠原 彰 (阪大・蛋白研)	2017/3/23

1-7-3 蛋白質研究所共同研究員

蛋白質研究所では、昭和 34 年度から共同研究員制度を実施し、国内外に広く研究交流を行っている。また、文部科学省より蛋白質研究共同利用・共同研究拠点として認定された平成 22 年度からは、拠点事業として、共同研究課題の公募を開始した。共同研究課題への申請件数は年々増加傾向にあり、平成 28 年度には 164 件の研究課題が実施され、のべ 970 名の研究者が参画した（うち、Spring-8 生体超分子複合体解析ビームライン利用は 64 課題、683 名。「1-7-5」に詳述。）また、下表とは別に、拠点事業として国際共同研究課題も受け入れており、平成 28 年度には 19 課題を実施し、37 名の外国人研究者の来所があった。なお、来所にかかる旅費の支給、学内宿泊施設の優先利用など、共同利用参画研究者への積極的な助成も行っている。

平成 22 年(2010)以降の共同研究員数

	一般		SPRING-8 ビームライン		超高磁場 NMR		クライオ電子顕微鏡	
年度	人数	課題数	人数	課題数	人数	課題数	人数	課題数
平成 22 (2010)	152	57	48	53	15	15		
平成 23 (2011)	142	51	48	52	15	15		
平成 24 (2012)	127	59	52	59	12	12		
平成 25 (2013)	159	69	58	63	14	14		
平成 26 (2014)	174	79	1,350	65	74	12		
平成 27 (2015)	174	76	911	59	58	9		
平成 28 (2016)	202	80	683	64	61	13	24	7
平成 29 (2017) (2018 年 1 月現在)	176	69	-	76	69	15	24	9

※平成 26 年度より、記載および計上方法を以下のとおりに変更した。

- (1) 共同研究員について、課題数の欄を設けた。
- (2) 共同研究員、SPRING-8 ビームライン、超高磁場 NMR、電子クライオ顕微鏡について、人数の欄に、研究協力者を含めた参画研究者の総数を計上した（平成 25 年度までは研究代表者のみの数を計上）。

平成 29 年度の共同研究員と研究課題

	氏 名	職 名	所 属	研 究 課 題	受入研究室
1	岩岡 道夫	教授	東海大学 理学部	セレン含有ペプチドの化学合成	有機化学
2	田中 将史	講師	神戸薬科大学	ライゲーション法によるアミロイド形成ペプチドの合成	有機化学
3	金城 政孝	教授	北海道大学大学院 先端生命科学研究院	GFP オリゴマーの溶液内ならびに細胞内における蛍光寿命測定	ナノ科学
4	梅田 眞郷	教授	京都大学 大学院工学研究科	細胞内温度計測プローブを用いたショウジョウバエ細胞の細胞内温度計測	ナノ科学
5	和田 正三	客員教授	首都大学東京 理工学研究科	葉緑体光定位運動に関わる信号伝達系因子複合体の単離	オルガネラバイオロジー
6	茶谷 絵理	准教授	神戸大学 大学院理学研究科	溶液 NMR およびその他の物理化学的手法をもちいたアミロイド線維の形成機構の解明	構造形成
7	伴 匡人	講師	久留米大学 分子生命科学研究科	脂質膜上でのミトコンドリア膜融合蛋白質の解析	構造形成
8	八木 寿梓	助教	鳥取大学 工学部附属 GSC センター	アミロイド線維形成の分子機構に関する研究	構造形成
9	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

10	櫻井 一正	准教授	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
11	田中 好幸	教授	徳島文理大学 薬学部	NMR による遺伝性疾患に関連した変異体蛋白質 の網羅的構造決定	機能構造計 測学
12	小澤 潔	助教	大阪大学 大学院基礎工学研究科	固体 NMR による細菌性膜貫通型シグナル伝達蛋 白質 pHtrII のナノディスク上での構造解析	機能構造計 測学
13	星野 大	准教授	京都大学大学院薬学研究科	転写活性化因子 Sp1 と TAF4 の相互作用の分子 機構	機能構造計 測学
14	池田 恵介	准教授	富山大学 大学院医学薬学研究部 (薬 学)	固体 NMR 法とシミュレーションによるタンパク 質・ペプチド-脂質集合体の構造解析	機能構造計 測学
15	出原 敏孝	特命教授	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
16	荒田 敏昭	特任教授	大阪市立大学 大学院理学研究科	DNP-NMR 法によるスピンラベルタンパク質の構 造解析	機能構造計 測学
17	齊藤 貴士	准教授	北海道薬科大学 薬学部	マラリア原虫アピオプラストへの蛋白質輸送 メカニズムの解明	機能構造計 測学
18	山口 良弘	特任准教授	大阪市立大学 複合先端研究機構	toxin の生体内における阻害機構および構造の 解明	機能構造計 測学
19	小橋川敬博	准教授	熊本大学 大学院生命科学研究部 (薬)	阻害剤耐性変異体の克服へ向けたチロシンキ ナーゼの NMR による解析	機能構造計 測学
20	亀田 倫史	主任研究員	産業技術総合研究所 創薬基盤研究部門	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
21	内藤 晶	名誉教授	横浜国立大学 大学院工学研究院	In-situ 光照射固体 NMR による光受容膜タンパ ク質の光反応過程の解明	機能構造計 測学
22	甲斐荘正恒	客員教授	首都大学東京 理工学研究科	S A I L 蛋白質調製と固体 NMR への応用	機能構造計 測学
23	海野 英昭	助教	長崎大学 大学院工学研究科	原核生物および古細菌由来各種膜輸送体 (トラ ンスポーター) の構造・機能解析	結晶学
24	宮原 郁子	准教授	大阪市立大学 大学院理学研究科	Fold type I PLP 酵素における酵素反応機構の 解明	結晶学
25	藤井 律子	准教授	大阪市立大学 複合先端研究機構	海洋性藻類の有する新規光合成アンテナタン パク質の結晶化	結晶学
26	大野 欽司	教授	名古屋大学 大学院医学系研究科	ミトコンドリア電子伝達系構成分子の結晶構 造解析	結晶学
27	手島 圭三	准教授	広島大学 大学院生物圏科学研究科	葉緑体チオレドキシシン・ペルオキシレドキシン 複合体の結晶調製と X 線結晶解析	結晶学
28	藤枝 伸宇	准教授	大阪府立大学 大学院生命環境科学研究科	新規な銅タンパク質の構造研究	結晶学
29	大山 拓次	准教授	山梨大学 大学院総合研究部生命環境 学域	DNA 複製に関わるタンパク質群の精密構造解析	結晶学
30	石森浩一郎	教授	北海道大学 大学院理学研究院	細胞内鉄代謝制御蛋白質 Iron Regulatory Protein (IPR) の分子構造に基づく機能解析	結晶学
31	中津 史	准教授	新潟大学 大学院医歯学総合研究科	生体膜間脂質交換輸送の再構成	膜蛋白質化 学
32	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
33	松下 賢治	講師	大阪大学 大学院医学系研究科	マウス網膜における接着分子の役割の解明	分子発生学
34	山本 歩	教授	静岡大学 総合科学技術研究科	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
35	西河 淳	教授	東京農工大学 大学院農学研究科	小胞体・核膜局在タンパク質 JAW1 の翻訳後修 飾と機能の解明	機能・発現プロ テオミクス
36	藤井 順逸	教授	山形大学 大学院医学系研究科	グルタチオン欠乏マクロファージの生存を可能と する因子のプロテオミクス解析による探索	機能・発現プロ テオミクス

37	深田 吉孝	教授	東京大学 大学院理学系研究科	脳内の新規行動制御因子の構造解析ならびに 同定方法の探索	機能・発現プロ テオミクス
38	富田 毅	助教	東京女子医科大学 医学部	がん転移において遠隔臓器特異的に発現する タンパク質の解析	機能・発現プロ テオミクス
39	山下 敦子	教授	岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科	味覚受容体機能を制御する多彩な分子との相 互作用解析	分子創製学
40	禾 晃和	准教授	横浜市立大学 大学院生命医科学研究科	1 回膜貫通型受容体の構造動態解析に向けた 試料調製	分子創製学
41	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
42	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複合体の会合体構造解析	分子創製学
43	山本 幸治	助教	九州大学 大学院農学研究院	昆虫の農薬代謝酵素の構造解析	超分子構造 解析学
44	武田 茂樹	教授	群馬大学 大学院理工学府	バクテリオファージの立体構造解析	超分子構造 解析学
45	西野 達哉	准教授	東京理科大学 基礎工学部	DNA 修復因子 FANC-M/CENP-SX 複合体の立体構造 解析	超分子構造 解析学
46	松村 浩由	教授	立命館大学 生命科学部	天然変性タンパク質が形成する光合成巨大複 合体の構造解析	超分子構造 解析学
47	米澤 康滋	教授	近畿大学 先端技術総合研究所	X線構造解析と分子シミュレーションの協同 による電位依存性膜タンパク質の機能解明	超分子構造 解析学
48	阪本 泰光	准教授	岩手医科大学 薬学部	微生物由来ジペプチジルアミノペプチダーゼ の構造機能相関	超分子構造 解析学
49	梅名 泰史	特任准教授	岡山大学 異分野基礎科学研究所	光化学系 I I 蛋白質複合体および光合成関連 蛋白質の高圧凍結法による結晶性の改良	超分子構造 解析学
50	小林 弘子	准教授	日本大学 薬学部	キノコ由来リボヌクレアーゼのヒト腫瘍細胞 増殖抑制作用の解明と応用	超分子構造 解析学
51	中川 浩次	教授	長崎大学 医歯薬学総合研究科	歯周病細菌ポルフィロモナス・ジンジバリスの Type IX secretion system 装置の構造解析と輸 送過程の解析	超分子構造 解析学
52	村川 武志	助教	大阪医科大学 医学部	超高分解能X線および中性子線結晶構造を基 盤とした銅含有アミン酸化酵素の反応解析	超分子構造 解析学
53	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	超分子構造 解析学
54	梶田 哲哉	助教	京都大学 大学院農学研究科	室温条件下での食品タンパク質の作用機作に 係る高分解能構造解析	超分子構造 解析学
55	中田 匡宣	准教授	大阪大学 大学院歯学研究科	A 群レンサ球菌が産生する線毛タンパク質の 結晶構造解析	超分子構造 解析学
56	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	有用酵素の構造機能相関解明に向けた分子間 相互作用解析	情報科学
57	神谷 成敏	特任教授	兵庫県立大学 大学院シミュレーション学 研究科	分子動力学シミュレーションによる抗体の熱 安定性予測	情報科学
58	鷹野 優	教授	広島市立大学 大学院情報科学研究科	金属蛋白質の電子構造制御に関する理論的研 究	情報科学
59	小田 彰史	教授	名城大学 薬学部	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 in silico 解析	情報科学
60	笠原 浩太	助教	立命館大学 生命科学部	分子動力学計算プログラム myPresto/omegagene の開発と応用	情報科学
61	野坂 通子	准教授	佐世保工業高等専門学校 物質工学科	タンパク質立体構造上のイントロン位置が形 成する平面とそこに含まれるリガンドに関す る動的構造の解析	情報科学
62	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
63	玉置 春彦	助教	熊本大学 大学院生命科学研究部	フラビン酵素の基質認識・反応メカニズムに関 する研究	有機化学

64	浅田 伸彦	教授	岡山理科大学 理学部	イオン濃度依存的プロフェノール酸化酵素蛋白質のモノマー・ダイマーの可逆性と構造機能 相関	構造形成
65	三島 優一	流動研究員	国立循環器病研究センター 研究所	スクレオソームを基盤としたエビジェネティクス解析	ゲノム-染色体機能
66	末武 勲	教授	甲子園大学 栄養学部	エビジェネティクスを介した遺伝子発現に与える栄養の効果	ゲノム-染色体機能
67	住友 倫子	講師	大阪大学 大学院歯学研究科	インフルエンザに続発する細菌感染症の重症化に寄与する宿主・細菌タンパク質の結晶構造解析	超分子構造解析学
68	西浦 弘志	助教	兵庫医科大学	免疫老化マーカー群による生活習慣病の発症リスクの検討と新規治療薬の開発	有機化学
69	林 亜紀	助教	関西学院大学 理工学部	生細胞観察による分裂酵母 RNA 干渉機構因子の核内挙動の解析	ゲノム-染色体機能

平成 28 年度の共同研究員と研究課題

	氏 名	職 名	所 属	研 究 課 題	受入研究室
1	岩岡 道夫	教 授	東海大学	セレン含有ペプチドの化学合成	有機化学
2	田中 将史	講 師	神戸薬科大学	ライゲーション法によるアミロイド形成ペプチドの合成	有機化学
3	西浦 弘志	助 教	兵庫医科大学	C3a 受容体アンタゴニストペプチドの開発	有機化学
4	和田 正三	客員教授	首都大学東京	葉緑体光定位運動に関わる信号伝達系因子複合体の単離	オルガネラ バイオロジー
5	田中 寛	教 授	東京工業大学	原始紅藻シズンを用いた葉緑体蛋白質輸送機構に関する研究	オルガネラ バイオロジー
6	白川 昌宏	教 授	京都大学	DNA 脱メチル化の分子機構とその応用	エビジェネティクス
7	浅田 伸彦	教 授	岡山理科大学	プロフェノール酸化酵素の安定性とリフォールディング機構の検討	構造形成
8	西村 千秋	教 授	帝京平成大学	天然変成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
9	茶谷 絵理	准教授	神戸大学	溶液 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
10	八木 寿梓	テニユアトラック助教	鳥取大学	アミロイド線維形成の分子機構に関する研究	構造形成
11	伴 匡人	講 師	久留米大学	アミロイド線維がミトコンドリア膜融合反応に与える影響	構造形成
12	内木 宏延	教 授	福井大学	アミロイドーシス発症の分子機構の解明	構造形成
13	櫻井 一正	講 師	近畿大学	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
14	田中 好幸	教 授	徳島文理大学	常磁性 NMR を用いた生体高分子の構造解析	機能構造計測学
15	出原 敏孝	特任教授	福井大学	700 MHz DNP-NMR 分光のさらなる感度向上のためのジャイロトロン機能の開発	機能構造計測学
16	星野 大	准教授	京都大学	転写活性化因子 Sp1 と TAF4 の相互作用の分子機構	機能構造計測学
17	池田 恵介	助 教	富山大学	固体 NMR 法とスペクトルシュミレーションの高度化による膜タンパク質 pHtrII の立体構造解析	機能構造計測学
18	出村 誠	教 授	北海道大学	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
19	山口 良弘	特任准教授 (テニユアトラック)	大阪市立大学	HicA toxin の生体内における阻害機構および構造の解明	機能構造計測学

20	内藤 晶	名誉教授・ 非常勤講師	横浜国立大学	光照射固体 NMR による光受容膜タンパク質の 光励起中間体生成機構の解明	機能構造計測 学
21	小橋川敬博	准教授	熊本大学	新規阻害剤創製へ向けたチロシンキナーゼの NMR による解析	機能構造計測 学
22	亀田 倫史	主任研究員	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
23	大山 拓次	准教授	山梨大学	DNA 複製に関わるタンパク質群の精密構造解 析	結晶学
24	宮原 郁子	准教授	大阪市立大学	Fold type I PLP 酵素における酵素反応機構の 解明	結晶学
25	石森浩一郎	教 授	北海道大学	細胞内鉄代謝制御蛋白質 Iron Regulatory Protein (IRP) の分子構造に基づく機能解析	結晶学
26	池上 貴久	教 授	横浜市立大学	緑藻のフェレドキシン-アイソフォームと光 合成の電子伝達系に関与する蛋白質との相互 作用の解析	結晶学
27	疋田 貴俊	特定准教授	京都大学	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
28	金田 誠	大学院教授	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
29	上野 真治	病院講師	名古屋大学	網膜電図による網膜視細胞たんぱく質の生体 機能解析	分子発生学
30	山本 歩	教 授	静岡大学	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
31	宮本 昌明	准教授	神戸大学	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
32	広常 真治	教 授	大阪市立大学	マウス受精卵における相同組み換えによる遺 伝子修飾法の確立	ゲノム染色体 機能
33	井上 裕康	教 授	奈良女子大学	大豆成分による脂質代謝改善効果の分子機構	機能・発現プロ テオミクス
34	藤井 順逸	教 授	山形大学	酸化ストレスによる赤血球蛋白質の酸化的修 飾の解明	機能・発現プロ テオミクス
35	富田 毅	助 教	東京女子医科大学	がん転移において遠隔臓器特異的に発現する タンパク質の解析	機能・発現プロ テオミクス
36	深田 吉孝	教 授	東京大学	脳内の新規行動制御因子の構造解析ならびに 同定方法の探索	機能・発現プロ テオミクス
37	西河 淳	教 授	東京農工大学	細胞内小胞輸送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
38	今井 友也	准教授	京都大学	セルロース合成酵素複合体の会合体構造解析	分子創製学
39	禾 晃和	准教授	横浜市立大学	動物細胞発現系を用いた 1 回膜貫通型受容体 の発現と構造機能解析	分子創製学
40	飯島 洋	教 授	日本大学	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
41	山口 雅也	助 教	大阪大学	A 群レンサ球菌における菌体表層タンパクの 構造基盤解析	超分子
42	山本 幸治	助 教	九州大学	トビイロウンカ由来グルタチオン転移酵素基 質認識部位の構造解析	超分子
43	武田 茂樹	教 授	群馬大学	バクテリオファージの立体構造解析	超分子
44	梅名 泰史	特任准教授	岡山大学	光科学系 II 蛋白質複合体および光合成関連蛋 白質の高圧凍結法による結晶性の改良	超分子
45	梶田 哲哉	助 教	京都大学	室温条件下での食品タンパク質の佐用機作に 係る高分解構造解析	超分子
46	小林 弘子	准教授	日本大学	キノコ由来リボヌクレアーゼのヒト腫瘍細胞 増殖抑制作用の解明と応用	超分子
47	阪本 泰光	助 教	岩手医科大学	病原菌由来ジペプチルアミノペプチダーゼ の構造解析	超分子

48	松村 浩由	教 授	立命館大学	細胞分裂必須タンパク質の構造機能相関の解明と阻害剤開発	超分子
49	森田 英嗣	准教授	弘前大学	C型肝炎ウイルスコア蛋白質のX線結晶構造解析	超分子
50	岡田 雅人	教 授	大阪大学	成長因子シグナル分子 mTORC1 の活性制御複合体 Regulator の構造解析	超分子
51	白土 優	准教授	大阪大学	Pycococcus furiosus virus-like Particle (PFV) を用いた磁性ナノ粒子の3次元規則配列とナノ磁性素子への応用	超分子
52	村川 武志	助 教	大阪医科大学	中性子結晶構造解析に基づく銅/TPQ 含有アミン酸化酵素のコンフォメーション制御機構の解析	超分子
53	西野 達哉	准教授	東京理科大学	DNA 修復因子 FANC-M/CENP-SX 複合体の立体構造解析	超分子
54	長田 重一	教 授	大阪大学	細胞膜におけるリン脂質の非対称分布とその崩壊	超分子
55	神谷 成敏	特任教授	兵庫県立大学	抗原-抗体間のフレキシブルドッキング分子動力学シミュレーションに関する研究	情報科学
56	織田 昌幸	准教授	京都府立大学	転写因子および酵素の構造機能解析にむけた分子間相互作用解析	情報科学
57	鷹野 優	教 授	広島市立大学	金属蛋白質の電子構造制御に関する理論的研究	情報科学
58	野坂 通子	准教授	佐世保工業高等専門学校	タンパク質立体構造上のイントロン位置が形成する平面とそこに含まれるリガンドに関する動的構造の解析	情報科学
59	小田 彰史	教 授	名城大学	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 in silico 解析	情報科学
60	古川亜矢子	特任助教	横浜市立大学	リアルタイム NMR 法による Dnmt3a の DNA メチル化反応の解析	エピジェネティクス
61	下家 浩二	教 授	関西大学	薬剤添加後の神経突起伸長作用に関するエピジェネティックな分子機構の解析	エピジェネティクス
62	中尾 洋一	教 授	早稲田大学	シトシンヒドロキシメチル化阻害剤の探索	エピジェネティクス
63	加藤 幸成	教 授	東北大学	血小板凝集因子ボドブラニンの立体構造解析	分子創製学
64	高井 義美	特命教授	神戸大学	電顕負染色単粒子解析法による細胞内膜裏打ち分子アフアディンの構造の解明	分子創製学
65	安永 卓生	教 授	九州工業大学	クライオ電子顕微鏡法による生体解析法の開発	分子創製学
66	小澤 潔	助 教	大阪大学	NMRによる細菌性膜貫通型シグナル伝達蛋白質 pHtrII のナノディスク上での構造解析	機能構造計測学
67	藤枝 伸宇	助 教	大阪大学	新規な銅タンパク質の構造研究	結晶学
68	尹 康子	准教授	大阪薬科大学	ケンブリッジ結晶学データベースを用いた、生理活性物質、特にC-末端アミド化ペプチドの構造と機能に関する研究	情報科学
69	土井 光暢	教 授	大阪薬科大学	ケンブリッジ結晶学データベースを用いたペプチドヘリックスのデザインとらせん性に関する研究	情報科学
70	笠原 浩太	助 教	立命館大学	分子動力学計算プログラム myPresto/Omegagene の開発と応用	情報科学
71	飯田 拓基	准教授	島根大学	ケンブリッジ結晶学データベースを用いた機能性有機分子化合物に関する研究	情報科学
72	成川 礼	講 師	静岡大学	シアノバクテリアの光受容体群シアノバクテリオクロムの立体構造の解明	結晶学
73	多田 政子	教 授	鳥取大学	染色体上の DNA メチル化領域を決定する機構解明IV	エピジェネティクス
74	檜枝 美紀	教 授	愛媛県立医療技術大学	DNA メチル化認識タンパク質 MBD1 を用いた DNA メチル化部位の核内分布解析	エピジェネティクス

75	中山 浩次	教 授	長崎大学	歯周病細菌ボルフィロモナス・ジンジバリスの表層タンパク質 HBP35 の分子内ドメインの機能・構造解析	超分子
76	玉置 春彦	助 教	熊本大学	フラビン酵素の基質認識・反応メカニズムに関する研究	有機化学
77	真板 綾子	特別研究員	徳島大学	筋委縮関連因子群の構造生物学	機能構造計測学
78	国本 浩喜	特任教授	金沢大学	ケンブリッジ結晶学データベースの利用による、自然分晶可能なヘテロ環化合物の探索・設計に関する研究	情報科学
79	八木 政行	教 授	新潟大学	ケンブリッジ結晶学データベースを用いた金属媒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
80	甲斐荘正恒	客員教授	首都大学東京	SAIL 蛋白質調製と固体 NMR への応用	機能構造計測学

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質研に移設されたものである

平成 29 年度の共同利用研究員と研究課題

	氏 名	職 名	所 属	実 験 課 題
1	瀬尾 倅介	助 教	金沢大学 理工研究域物質科学系	Ferredoxin-NADP+酸化還元酵素の酵素基質間相互作用の NMR 解析
2	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	CD28 と結合する PI3KSH2 と PET 分解酵素 Cut190 の構造解析
3	北原 亮	教 授	立命館大学 薬学部	溶液 NMR 法による蛋白質の高エネルギー状態の立体構造解析
4	長尾 聡	助 教	奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科	脂質バイセルと溶液 NMR を組み合わせた膜タンパク質-脂質膜相互作用解析
5	島本 茂	講 師	近畿大学 理工学部生命科学科	前駆体タンパク質中のプロ領域の構造転移を駆動力とした立体構造制御機構の解明
6	枋尾 豪人	教 授	京都大学 大学院理学研究科	NMR による細胞内タンパク質の構造解析
7	寺沢 宏明	教 授	熊本大学 大学院生命科学研究部	認知症関連タンパク質の神経毒性オリゴマーの NMR 解析
8	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(分子科学研究所)	抗体の動的高次構造解析を基軸とした糖蛋白質の構造研究手法の開拓
9	前仲 勝実	教 授	北海道大学 大学院薬学研究院	免疫細胞表面受容体タンパク質活性制御機構の解明
10	真嶋 司	助 教	京都大学 エネルギー理工学研究所	疾患関連蛋白質、機能性核酸、木質バイオマスおよびバイオマス分解蛋白質の構造・機能・分子運動相関解析
11	菅瀬 謙治	准教授	京都大学 大学院工学研究科	動的構造解析によるタンパク質線維化機構の解明
12	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
13	吉村 優一	助 教	広島大学 大学院理学研究科	^{13}C 検知 NMR 法を用いたタンパク質構造動態・機能相関解析

14	森田 勇人	教 授	城西大学 理学部	ヤエヤマサソリ由来新規殺虫性ペプチド LaIT2 の構造機能相関研究
15	本間 道夫	教 授	名古屋大学 大学院理学研究科	回転方向切り替えにおけるべん毛モーター回転子タンパク FliG の構造変化の解明

平成 28 年度の共同利用研究員と研究課題

	氏 名	職 名	所 属	研 究 課 題
1	瀬尾 倂介	助 教	金沢大学 理工研究域物質化学系	Ferredoxin-NADP+酸化還元酵素の酵素基質間相互作用の NMR 解析
2	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	CD28 ファミリー分子細胞内領域と PI3KSH2 ドメインとの分子間相互作用解析
3	齊藤 貴士	准教授	北海道薬科大学 薬学部	マラリア原虫アピコプラストへの蛋白質輸送における NMR スペクトル解析
4	神田 大輔	教 授	九州大学 生体防御医学研究所	NMR を用いた蛋白質分子中のねじれ型アミド構造の検出
5	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 <i>c</i> -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
6	北原 亮	准教授	立命館大学 薬学部創薬科学科	タンパク質の翻訳後修飾と構造揺らぎ
7	永田 崇	准教授	京都大学 エネルギー理工学研究所	疾患関連蛋白質、機能性核酸及び木質バイオマスの構造・機能・分子運動相関解析
8	寺沢 宏明	教 授	熊本大学大学院 生命科学研究部	NMR に基づく認知症原因タンパク質のオリゴマー化メカニズムの解析
9	森田 勇人	教 授	城西大学 理学部	ピロリ菌由来のニッケル結合蛋白質 Hpn におけるニッケル結合様式の解明
10	栃尾 豪人	教 授	京都大学大学院 理学研究科	NMR による細胞内タンパク質の構造解析
11	長尾 聡	助 教	奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科	脂質バイセルと溶液 NMR を組み合わせた膜タンパク質-脂質膜相互作用解析
12	菅瀬 謙治	准教授	京都大学大学院工学研究科	動的構造解析によるタンパク質線維化機構の解明
13	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(分子科学研究所)	抗体の Fc 領域をモデル系とした高分子量の糖蛋白質の構造解析法の開拓

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。H29 年度は 76 課題(H30.1 月現在)、H28 年度は 64 課題が採択、利用された。平成 28 年度ビームラインの稼働時間は合計 4,152 時間であり、使用内訳は、蛋白質研究所 960 時間 (23.1%)、大阪大学他部局 212 時間 (5.1%)、国内他大学・研究機関時間 1,240 時間 (29.9%)、海外研究機関 84 時間 (2.0%)、台湾グループ 648 時間 (15.6%)、創薬等支援技術基盤プラットフォーム支援枠 360 時間 (8.7%)、ビームラインワークショップ 48 時間 (1.2%)、ビームライン立ち上げ・メンテナンス 600 時間 (14.4%) であった。

平成 29 年度の共同利用研究員と研究課題

	氏 名	職 名	所 属	実 験 課 題
1	裏出 令子	教 授	京都大学 大学院農学研究科	小胞体分子シャペロン ER-60 によるペプチド結合様式の解明
2	小森 博文	准教授	香川大学 教育学部	医薬開発や産業応用に関わるタンパク質の構造解析
3	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
4	森本 幸生	教 授	京都大学 原子炉実験所	酵母由来 20S プロテアソーム変異体阻害剤複合体の微小重力下結晶の結晶構造解析
5	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関連因子の構造生物学的解析
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	北所 健悟	准教授	京都工芸繊維大学 分子化学系	感染症に関連する細菌由来毒素タンパク質の構造生物学的研究
8	木下 誉富	准教授	大阪府立大学 大学院理学系研究科	病原キナーゼ及び関連蛋白質の活性制御機構の解明と創薬基盤の構築
9	上垣 浩一	研究グループ長	産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門	極限生物固有の糖代謝、酸化除去や脱アシル化酵素の反応機構解明に向けた構造基盤研究
10	波多江日成子	助 教	長崎国際大学 薬学部	ヒト赤血球バンド 3 タンパク質の高分解能 X 線結晶構造解析
11	森 智行	特任助教	奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科	Hippo シグナル経路構成タンパク質の複合体形成様式解明に向けた構造研究
12	志波 智生	准教授	京都工芸繊維大学 応用生物学系	抗寄生虫治療薬の最適化を目指した創薬標的タンパク質の X 線解析
13	渡邊 真宏	主任研究員	産業技術総合研究所 機能化学研究部門	有用物質生産を目指した耐熱性糖質加水分解酵素および D-アミノ酸関連酵素の構造解析
14	山本 幸治	助 教	九州大学 大学院農学研究科	昆虫由来農薬代謝酵素の構造と機能
15	村本 和優	准教授	兵庫県立大学 大学院生命科学研究科	呼吸鎖酸素還元酵素スーパーファミリーの X 線結晶解析
16	溝端 栄一	講 師	大阪大学 大学院工学研究科	耐熱性 T7RNA ポリメラーゼの X 線結晶構造解析
17	秋山 修志	教 授	自然科学研究機構 分子科学研究所	概日時計システムの構造生物学
18	峯 昇平	主任研究員	産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門	耐熱性糖質酵素の構造解析による反応メカニズム解明
19	松本 俊介	特別研究員	京都産業大学 総合生命科学部	ミトコンドリア AAA-ATPase Msp1 の X 線結晶構造解析
20	永田 宏次	准教授	東京大学 大学院農学生命科学研究科	病原菌や害虫の人為的制御に資する膜タンパク質および蛋白質複合体の結晶構造解析
21	杉島 正一	准教授	久留米大学 医学部医学科	NADPH-シトクロム P450 還元酵素の酸化還元複合体の構造解析
22	河合 聡人	助 教	崇城大学 薬学部	Sulfolobus tokodaii 由来 DNA クランプと DNA 修復関連酵素複合体の構造解析
23	村木 則文	助 教	自然科学研究機構分子科学研究所	遷移金属の獲得や輸送に関わるタンパク質の構造研究
24	西川 幸志	助 教	兵庫県立大学 大学院生命科学研究科	[NiFe] ヒドロゲナーゼの酸素耐性機構の解明
25	SONG HYUN KYU	Professor	Korea University Division of Life Sciences	Complex structure between RavZ and LC3
26	中島 良介	特任准教授	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

27	廣本 武史	特任講師	兵庫県立大学 大学院生命科学研究科	[NiFe] ヒドロゲナーゼにおけるプロトン輸送機構の解明
28	廣田 毅	特任准教授	名古屋大学 トランスフォーマティブ生命分子研究所	哺乳類の概日時計機構の構造生物学的研究
29	野尻 正樹	講 師	大阪大学 大学院理科学研究科	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
30	渡部 聡	助 教	東北大学多元物質科学研究所	分泌 j 経路におけるタンパク質品質管理およびカルシウム恒常性に関わるタンパク質複合体の構造生物学
31	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
32	三木 邦夫	教 授	京都大学 大学院理科学研究科	[NiFe] ヒドロゲナーゼ成熟化タンパク質の結晶学的研究
33	三木 邦夫	教 授	京都大学大学 院理科学研究科	ヘム A 合成酵素の結晶学的研究
34	竹田 一旗	准教授	京都大学 大学院理科学研究科	緑色蛍光タンパク質の超高分解能 X 線結晶構造解析
35	角田 佳充	教 授	九州大学 大学院農学研究院	翻訳後修飾に関わる蛋白質チロシン硫酸転移酵素の結晶構造解析
36	LEE BONG-JIN	Professor	Seoul National University The Research Institute of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy	Structural and functional research on the survival-essential factors from bacterial pathogens for the development of novel antibiotics which induces suicide effect(PhaseII)
37	HWANG KWANG YEON	Professor	Korea University College of Life science and Biotechnology, Division of Biotechnology	Structural analysis of human Leucyl-tRNA synthetases
38	加藤 晃一	教 授	名古屋市立大学 大学院薬学研究科	創薬を目指したプロテアソーム形成中間体の立体構造解析
39	松村 浩由	教 授	立命館大学 生命科学部	光合成調節複合体の構造機能解析
40	中村 卓	准教授	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酵素の結晶構造解析
41	和田 啓	准教授	宮崎大学 テニュアトラック推進機構	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
42	和田 啓	准教授	宮崎大学 テニ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
43	平 大輔	准教授	崇城大学 生物生命学部応用生命科学 科	anammox 菌のヒドラジン代謝系の構造解析
44	CHEN CHUN-JUNG	Professor	National Synchrotron Radiation Research Life Science Group, Scientific Research Division	Structural study of fumarate reductase from desulfovibrio gigas
45	西野 達哉	准教授	東京理科大学 基礎工学部生物工学科	DNA 修復／染色体分配に関与する FANC-M/CENP-SX 複合体の X 線結晶構造解析
46	山縣ゆり子	教 授	熊本大学 大学院生命科学研究部	酸化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
47	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
48	中村 照也	助 教	熊本大学 大学院先端機構	酸化 DNA 修復機構の構造学的解明
49	神田 大輔	教 授	九州大学 生体防御医学研究所	膜タンパク質オリゴ糖転移酵素と糖鎖供与体の複合体の構造決定
50	柴田 直樹	准教授	兵庫県立大学 大学院生命科学研究科	分化・発生を制御する Wnt シグナル伝達系因子複合体の構造生物学
51	萩原 伸也	准教授	名古屋大学 大学院理科学研究科	ストリゴラクトン受容体とリガンドの結合構造解析
52	福田 庸太	助 教	大阪大学 大学院工学研究科	破傷風毒素とその抗体の構造生物学的研究

53	大木 出	特定研究員	京都大学 大学院工学研究科	植物花成を制御する核内複合体の機能構造解析
54	片柳 克夫	准教授	広島大学 大学院理学研究科	新しい発現系で得たヒト由来 DNA 修復酵素 NTH1 の結晶構造解析
55	岡島 俊英	准教授	大阪大学 産業科学研究所	細菌センサーヒスチジニキナーゼの立体構造に基づく低分子化合物による阻害機構の解明
56	阪本 泰光	准教授	岩手医科大学 薬学部	ジペプチジルアミノペプチダーゼ複合体の結晶構造解析
57	榊田 哲哉	助 教	京都大学 大学院農学研究科	食品タンパク質の作用機作に係る高分解能構造解析
58	藤枝 伸宇	准教授	大阪府立大学 大学院生命環境科学研究科	タイプ 3 銅タンパク質の構造研究
59	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	植物の重力屈性解明に向けた構造生物学
60	鈴木 良尚	准教授	徳島大学 大学院理工学研究部	化学固定種結晶より再成長したグルコースイソメラーゼ結晶の結晶品質評価
61	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 膜タンパク質複合体に含まれる水分解・酸素発生中心の混合原子価状態
62	梅名 泰史	特別契約職員 准教授	岡山大学 異分野基礎科学研究所	光化学系 II 膜蛋白質の pH 依存の構造解明
63	藤間 祥子	助 教	東京大学 大学院薬学系研究科	SmgGDS による低分子量 G 蛋白質認識機構の構造生物学的研究
64	鈴木 俊治	主幹研究員	東京大学 大学院工学系研究科	角度分割構造解析による F1 モーターの回転力発生と調節の分子機構の解明
65	昆 隆英	教 授	大阪大学 大学院理学研究科	巨大モーター蛋白質複合体『ダイニン』の構造基盤解明
66	中田 匡宣	准教授	大阪大学 大学院歯学研究科	A 群レンサ球菌が産生する分泌タンパク質の構造解析
67	菅 倫寛	助 教	岡山大学 異分野基礎科学研究所	光合成に関わる巨大膜蛋白質複合体の結晶構造解析
68	KIM HYOUN SOOK	Associate Scientist	National Cancer Center Biomolecular Function Research Branch	Structural and functional studies on protein-protein complexes and oncogenic factors involved in continuous active transcription and Helicobacter pylori-dependent carcinogenesis
69	RAJA ABD. RAHMAN RAJA NOOR ZALIHA	Professor	Universiti Putra Malaysia Enzyme and Microbial Technology Research Center, Faculty of Biotechnology and Biomolecular	Structural and functional analysis of extremophilic and microgravity influenced industrially important enzymes
70	山口 宏	教 授	関西学院大学 理工学部	タンパク質の品質管理の構造生物学的研究
71	KANAGARAJ SEKAR	Associate Professor	Indian Institute of Science Department of Computational and Data Sciences	Structural and functional characterization of enzymes involved in carbon-di-oxide sequestration and essential amino-acid biosynthetic pathways
72	海野 昌喜	教 授	茨城大学 大学院理工学研究科	毛髪キューティクル角化に関わるタンパク質群構造変換機構の解明
73	加藤 公児	助 教	北海道大学 大学院先端生命科学研究院	tRNA プロセシング酵素の構造生物学的研究
74	寺脇 慎一	助 教	群馬大学 大学院理工学府	細胞分化を制御するシグナル伝達制御複合体結晶の高分解能化
75	三上 文三	教 授	京都大学 大学院農学研究科	食品タンパク質加工酵素の構造と機能
76	BASU GAUTAM	Senior Professor	BOSE INSTITUTE Department of Biophysics	Structure of GluRS from Methylobacterium thermophilum (MfGluRS)

平成 28 年度の共同利用研究員と研究課題

	氏 名	職 名	所 属	実 験 課 題
1	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関連因子の構造生物学的解析
2	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
3	山本 幸治	助 教	九州大学 大学院農学研究院	昆虫由来薬剤代謝タンパク質の結晶構造解析
4	杉島 正一	准教授	久留米大学 医学部医学科	NADPH-シトクロム P450 還元酵素の酸化還元複合体の構造解析
5	木下 誉富	准教授	大阪府立大学 大学院理学系研究科	病原キナーゼの活性制御機構の解明と創薬基盤の構築
6	野尻 正樹	講 師	大阪大学 大学院理科学研究科	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
7	裏出 令子	教 授	京都大学 大学院農学研究科	小胞体分子シャペロン ER-60 によるペプチド結合様式の解明
8	菅 倫寛	助 教	岡山大学 大学院自然科学研究科	光合成に関わる巨大膜蛋白質複合体の結晶構造解析
9	北所 健悟	准教授	京都工芸繊維大学 分子化学系	感染症に関わる細菌由来毒素タンパク質の構造生物学的研究
10	永田 宏次	准教授	東京大学 大学院農学生命科学研究科	病原菌や害虫の人為的制御に資する膜タンパク質の結晶構造解析
11	小森 博文	准教授	香川大学 教育学部	医薬開発や産業応用に関わるタンパク質の構造解析
12	村木 則文	特任助教	自然科学研究機構 分子科学研究所	環境応答に関わる遷移金属含有タンパク質の複合体結晶構造解析
13	河合 聡人	助 教	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
14	波多江日成子	助 教	長崎国際大学 薬学部	ヒト赤血球バンド 3 タンパク質の高分解能 X 線結晶構造解析
15	渡邊 真宏	研究員	産業技術総合研究所 機能科学研究部門	有用物質生産を目指した耐熱性糖質加水分解酵素および D-アミノ酸関連酵素の構造解析
16	溝端 栄一	講 師	大阪大学 大学院工学研究科	プロリン選択的プロテアーゼの X 線結晶構造解析
17	和田 啓	准教授	宮崎大学 テニユ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
18	加藤 公児	助 教	北海道大学 大学院先端生命科学研究院	tRNA 修飾に関わる酵素群の構造生物学的研究
19	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
20	梅名 泰史	特任准教授	岡山大学 大学院自然科学研究科	光化学系 II 膜蛋白質の pH 依存の構造解明
21	榊田 哲哉	助 教	京都大学 大学院農学研究院	食品タンパク質の作用機作に係る高分解能構造解析
22	阪本 泰光	助 教	岩手医科大学 薬学部	病原菌由来ジペプチジルアミノペプチダーゼの結晶構造解析

23	山口 宏	教 授	関西学院大学 理工学部	生理活性ペプチドの前駆体タンパク質の構造学的研究
24	山口 宏	教 授	関西学院大学 理工学部	20S プロテアソーム阻害剤複合体の構造学的研究
25	上垣 浩一	研究グループ長	産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門	極限生物が持つ糖代謝や酸化除去酵素の基質認識機構解明に向けた構造基盤研究
26	峯 昇平	主任研究員	産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門	耐熱性糖質酵素の構造解析による反応メカニズム解明
27	三木 邦夫	教 授	京都大学 大学院理学研究科	[NiFe] ヒドロゲナーゼ成熟化タンパク質の X 線結晶構造解析
28	三木 邦夫	教 授	京都大学 大学院理学研究科	ヘム生合成に関する構造生物学的研究
29	竹田 一旗	准教授	京都大学 大学院理学研究科	緑色蛍光タンパク質の超高分解能 X 線結晶構造解析
30	神田 大輔	教 授	九州大学 生体防御医学研究所	古細菌オリゴ糖転移酵素による糖鎖修飾配列 Asn-X-Ser/Thr の認識機構
31	渡部 聡	助 教	東北大学 多元物質科学研究所	小胞体におけるタンパク質品質管理に関わるタンパク質複合体および小胞体局在タンパク質の構造生物学
32	平 大輔	准教授	崇城大学 生物生命学部応用生命科学科	anammox 菌のヒドラジン合成酵素複合体の構造解析
33	片柳 克夫	准教授	広島大学 大学院理学研究科	新しい発現系で得たヒト由来 DNA 修復酵素 NTH1 の結晶構造解析
34	松村 浩由	教 授	立命館大学 生命科学部	細菌の細胞分裂機構の解明と機能制御
35	山縣ゆり子	教 授	熊本大学 大学院生命科学研究部	酸化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	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
37	中村 照也	助 教	熊本大学 大学院生命科学研究部	酸化損傷 DNA 修復複合体の構造学生物学的研究
38	中島 良介	特任准教授	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
39	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 膜タンパク質複合体に含まれる水分解・酸素発生中心の混合原子価状態
40	西野 達哉	准教授	東京理科大学 基礎工学部生物工学科	DNA 修復/染色体分配に関与する FANCD1/CENP-SX 複合体の X 線結晶構造解析
41	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酵素の結晶構造解析
42	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
43	森本 幸生	教 授	京都大学 原子炉実験所	酵母由来 20S プロテアソーム変異体阻害剤複合体の結晶構造解析
44	真板 宣夫	准教授	徳島大学 疾患酵素学研究センター	リソソーム病原因タンパク質群の構造解析
45	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

46	岡島 俊英	准教授	大阪大学 産業科学研究所	細菌センサーヒスチジンキナーゼの立体構造に基づく低分子化合物による阻害機構の解明
47	CAIRNS JAMES ROBERT	Professor of Biochemistry	Suranaree University of Technology School of Biochemistry, Institute of Science	Structural investigation of β -glucosidase mechanism and complexes with substrates.
48	寺脇 慎一	助 教	群馬大学 大学院理工学府	細胞分化シグナルを制御するシグナル伝達制御複合体の X 線結晶構造解析
49	藤間 祥子	助 教	東京大学 大学院薬学系研究科	PRMT ファミリーの構造科学的研究
50	森 智行	特任助教	奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 構造生物学	Hippo シグナル伝達経路の構成タンパク質間の相互作用様式の解明
51	杉山 成	特任准教授	大阪大学 大学院理学研究科 化学専攻	細胞増殖因子ポリアミンの細胞内濃度調節機構の構造生物学
52	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
53	海野 昌喜	教 授	茨城大学 大学院理工学研究科	毛髪内蛋白質脱イミノ化酵素の基質認識機構の解明
54	原田 繁春	教 授	京都工芸繊維大学 応用生物学系	抗寄生虫治療薬の最適化を目指した創薬標的タンパク質の X 線解析
55	昆 隆英	教 授	大阪大学 理学研究科	巨大モーター蛋白質複合体『ダイニン』の構造基盤解明
56	西川 幸志	助 教	兵庫県立大学 大学院生命理学研究科	酸素耐性ヒドロゲナーゼの構造化学
57	FADEL A. SAMATEY	准教授	学校法人沖縄科学技術大学院大学 院大学学園	Structural Study of Membrane Proteins from the Bacterial Type III Secretion System and of Campylobacter Invasion Antigens
58	SONG HYUN KYU	Full Professor	Korea University Division of Life Sciences	Structure of RavZ from Legionella pneumophila
59	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	創薬を目指したプロテアソーム集合機構の構造基盤解明
60	CHEN CHUN-JUNG	Professor	National Synchrotron Radiation Research Center (NSRRC) Life Science Group, Scientific Research Division	Structure Studies of Viruses for Viral Infection and Assembly
61	HAN WOO KIM	Principal Research Scientist	Korea Polar Research Institute	Structural studies on the functional mechanism of psychrophilic enzyme
62	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
63	LEE BONG-JIN	Professor	Seoul National UniversityThe Research Institute of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy	Structural and functional research on the survival-essential factors from bacterial pathogens for the development of novel antibiotics which induce suicide effect.
64	HWANG KWANG YEON	Professor	Korea UniversityCollege of Life science and Biotechnology, Division of Biotechnology	Structural analysis of human Leucyl-tRNA synthetases

1-7-6 クライオ電子顕微鏡共同利用研究員

生体分子や細胞の構造解析のために導入された本装置は、水和された状態で試料を無染色で観察できる、いわゆるクライオ電子顕微鏡法によるイメージングが可能である。特にクライオ電子顕微鏡による原子分解能解析を実現した新型のカメラ-第二世代電子直接検出器 K2 Summit-を備えており、高分解能解析に適している。クライオホルダーを4本備えており、うち一本は高傾斜ホルダーである。急速凍結装置が2種類、さらにクライオミクロトームも装備しており、様々な試料に対応できるよう周辺機器も充実している。

平成 29 年度の共同利用研究員と研究課題

	氏 名	職 名	所 属	実 験 課 題
1	野田 展生	主席研究員	公益財団法人 微生物化学研究会 微生物化学研究所	オートファジーの主要制御因子の構造解析
2	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複合体の会合体構造決定
3	荒磯 裕平	特別研究員	京都産業大学 総合生命科学部	ミトコンドリア外膜トランスロケーター TOM 複合体の立体構造解析
4	石谷隆一郎	准教授	東京大学 大学院理学系研究科	アミノアシル tRNA 合成酵素由来の多酵素複合体の構造解析
5	西澤 知宏	助 教	東京大学 大学院理学系研究科	イオン輸送体の単粒子構造解析
6	前仲 勝実	教 授	北海道大学 大学院薬学研究院	脂質輸送粒子リポホリンのクライオ電子顕微鏡での形状観察
7	深川 竜郎	教 授	大阪大学 大学院生命機能研究科	クライオ電顕によるキネトコア構成タンパク質 CENP-HIKM 複合体の構造解析
8	若林 健之	客員教授	帝京大学 理工学部	クライオ電子顕微鏡によるアクチンを含むフィラメントの構造解析
9	成田 哲博	准教授	名古屋大学 大学院理学研究科構造生物学 研究センター	バクテリア細胞骨格 ParM 線維の高分解能構造解析

平成 28 年度の共同利用研究員と研究課題

	氏名	職 名	所属	実 験 課 題
1	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複合体の会合体構造決定
2	前仲 勝実	教授	北海道大学 大学院薬学研究院	脂質輸送粒子リポホリンのクライオ電子顕微鏡での形状観察
3	山口 明人	特任教授	大阪大学 産業科学研究所	クライオ電子顕微鏡による大腸菌多剤排出トランスポーターシステム AcrAB-To1C 三者複合体の構造解析
4	成田 哲博	准教授	名古屋大学 理学研究科構造生物学研究 センター	アクチン-フォルミン複合体の三次元構造解析
5	包 晶久	特任助教	東京大学 大学院医学系研究科	微小管・ダイニン複合体の構造解析
6	荒磯 裕平	特別研究員	京都産業大学 総合生命科学部	ミトコンドリア外膜トランスロケーター TOM 複合体の立体構造解析
7	西澤 知宏	助教	東京大学 大学院理学系研究科	イオン輸送体の単粒子構造解析

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2016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、マレーシア、ベトナム、エジプト、インドネシアなどより合計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、外国人研究員制度に加えて、新たに研究所独自の国際共同研究制度を設け、本研究所あるいは大型放射光施設 SPring-8 に滞在して、本研究所が設置した施設を利用した国際共同研究を推進している。大学院生の国際交流プログラムへも積極的に協力しており、大阪大学交換留学プログラム制度 (FrontierLab@OsakaU) を通じて、毎年2名程度の大学院生を受け入れている。このほか外国人来訪者の数も極めて多く、セミナーや講演会等も頻繁に開催している。さらに、国際的に協力して研究活動を活発に行うため、以下の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。

国立遺伝子・生物工学センター (キューバ 2003 年)、国立放射光科学研究センター (台湾 2007 年)

国立化学生物科学研究所 (インド 2009 年)、アイルラング大学熱帯病研究所 (インドネシア 2014 年)

国立蛋白質科学センター・上海 (中国 2014 年)、北京大学蛋白質科学センター (中国 2014 年)

オーストラリア国立大学自然科学部 (豪州 2014 年)、ソウル大学校薬学大学 (韓国 2015 年)

ニュージャージー州立大学ラトガース統合プロテオミクス研究センター (米国 2015 年)

国立清華大学生命科学院 (台湾 2015 年)、パンジャブ大学 (インド 2017 年)

ユニバーシティ・カレッジ・ダブリン (アイルランド 2017 年)、

インド科学教育研究大学 ティルヴァナンタプラム (インド 2017 年)、シカゴ大学 (米国 2017 年)

ルール大学ボーフム生物学及び生物工学部 (ドイツ 2017 年)

1－8－1 国外客員教員

所 属	研究課題	氏 名	滞在期間
ルール大学ボーフム・教授	分子構造と動的細胞機能のギャップを埋める統合的光合成研究	Matthias Rögner	2017.2.22~ 2017.3.12
Center for Genetic Engineering and Biotechnology・Senior Researcher	新規蛋白質同定技術の開発研究	Jorge Fernández de Cossío	2014.6.4~ 2014.7.18
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	2013.7.1~ 2013.7.31
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	2013.5.1~ 2013.5.31
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 p 53 のそれぞれの役割	Yin-Chang Liu	2013.1.4~ 2013.3.29
CSIR-Indian Institute・教授	遺伝子調節ネットワークとその制御	Roy Siddhartha	2012.9.21~ 2012.10.22
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	2012.8.20~ 2012.9.19
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	2012.5.22~ 2012.6.22
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	2011.6.17~ 2011.7.22
フィリッドリッヒ・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	2011.4.22~ 2011.5.23
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	2010.10.25~ 2010.11.30
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	2010.4.1~ 2010.4.30

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

平成 29 年度

所 属	研究課題	氏 名	滞在期間
Universidad de la Republica (Uruguay)	Synthesis of macrocycles with anti malarial activity	SERRA LEMES GLORIA LOURDES	2017.5.6- 2017.5.30
Eotvos Lorand University	Investigation of stability mutants of β 2-microglobulin affecting amyloid fibrillation propensity	KARDOS JOZSEF	2017.6.19- 2017.7.6
University College London	New approaches to characterize the mechano-enzymatic mechanism underlying TTR amyloidogenesis	BELLOTTI VITTORIO	2017.12.3- 2017.12.6
		VERONA GUGLIELMO	2017.12.2- 2017.12.6
The Australian National University	A closer look into the mechanism of K-casein fibril formation	CARVER JOHN ADRIAN	2017.12.2- 2017.12.7
		BAHRAMINEJAD ELMIRA	2017.11.24- 2017.12.18
Nanyang Technological University(Singapore)	Structural Studies of Membrane Viral Channels Using NMR	TORRES JAUME	2017.4.5- 2017.8.15
University of Colombo	Investigation of transcriptional regulators as potential drug targets	ABEYWICKRAMA THANUSHA	2017.10.4- 2017.11.6
		HARSHANI PATHIRANA	2017.10.4- 2017.11.6
Center for Genetic Engineering and Biotechnology	Software tools and method for interpreting mass spectrometry experiments and proteomics data	FERNANDEZ DE COSSIO JORGE	2017.4.7- 2017.5.16
Korea University	Complex structure between RavZ and LC3	KIM JUN HOE	2018.1.29- 2018.1.31
		KWON DO HOON	2017.6.18- 2017.6.20
		KIM BONG HEON	2017.6.18-2017.6.20 2018.1.29-2018.1.31
Seoul National University	Structural and functional research on the survival-essential factors from bacterial pathogens for the development of novel antibiotics which induces suicide effect(PhaseII)	PARK DONG WON	2017.5.22- 2017.5.24
		KIM DONG-GYUN	2017.5.22-2017.5.24 2017.11.7-2017.11.9
National Synchrotron Radiation Research Center	Crystal structure of fumarate reductase from Desulfovibrio gigas	CHEN CHUN-JUNG CHEN	2018.1.23- 2018.1.26
		CHUANKHAYAN PHIMONPHAN	2018.1.23- 2018.1.26
Korea University	Structural analysis of human Multi-Complex synthetases	SON JONGHYEON	2017.6.15- 2017.6.17
		KIM SULHEE	2017.6.15- 2017.6.17
Universiti Putra Malaysia	Structural and functional analysis of extremophilic and microgravity influenced industrially important enzymes	RAJA ABD. RAHMAN RAJA NOOR ZALIHA	2017.11.20- 2017.11.24
		MOHAMAD ALI MOHD SHUKURI	2017.11.20- 2017.11.24
Indian Institute of Science	Structural and functional characterization of enzymes involved in carbon-di-oxide sequestration and essential amino-acid biosynthetic pathways	IYYAPPAN YUVARAJ	2017.6.23- 2017.6.30
		KRISHNAN RANGACHARI	2017.6.23- 2017.6.30
National Cancer Center	Structural and functional studies on protein-protein complexes and oncogenic factors involved in continuous active transcription and Helicobacter pylori-dependent carcinogenesis	KIM HYOUN SOOK	2017.12.13~ 2017.12.15
		IM HA NA	2017.6.14-2017.6.16 2017.12.13-2017.12.15
		BACK JANG MI	2017.6.14-2017.6.16 2017.12.13-2017.12.15
Eotvos Lorand University	Structure Investigation of Miniprotein folding, unfolding, misfolding and early stage aggregates	PERCZEL ANDRAS/KRISTOF	2017.10.4- 2017.11.24
Harvard Medical School	Probing G protein-coupled receptor (GPCR) structural dynamics using selective aromatic labels	ZIAREK JOSHUA	2017.7.28- 2017.8.3

平成 28 年度

所 属	研究課題	氏 名	滞在期間
Panjab University	Novel Strategy for Generation of Peptide Thioester via N-S Acyl Transfer for Synthesis of Glycoproteins	SHARMA ROHIT KUMAR	2016.5.26-2016.6.22
		NISHIMA	2016.5.26-2016.6.22
The Australian National University	Real-time monitoring of k-casein fibril formation by total internal reflection fluorescence microscopy	CARVER JOHN ADRIAN	2016.9.29-2016.10.6
		THORN DAVID CAMERON	2016.9.29-2016.10.21
Monash University(Parkville Campus)	Role of transient (fuzzy) interactions and dynamics in the interaction of an intrinsically disordered malaria vaccine candidate with the immune system	BANKALA KRISHNARJUNA	2016.7.10-2016.7.19 2016.8.26-2016.9.7
Suranaree University of Technology	Structural investigation of β -glucosidase mechanism and complexes with substrates.	CAIRNS JAMES ROBERT	2016.6.1-2016.6.9
		PENGTHAISONG SALILA	2016.6.1-2016.6.9
Center for Genetic Engineering and Biotechnology	Software tools and method for interpreting mass spectrometry experiments and Proteomics data	FERNANDEZ DE COSSIO	2016.4.20-2016.5.6
Indian Institute of Science, Bangalore, INDIA	Development of a pipeline for the refinement of protein-ligand complexes	KANAGARAJ SEKAR	2016.10.3-2016.11.16
Korea University	Structure of RavZ from <i>Legionella pneumophila</i>	KWON DO HOON	2016.9.27-2016.9.29
		KIM LEEHYEON	2016.9.27-2016.9.29
		OH SUNJOO	2016.7.12-2016.7.14
		KUK YONG-BOO	2016.7.12-2016.7.14
		KIM MIN KYUNG	2016.7.12-2016.7.14 2016.9.27-2016.9.29
National Synchrotron Radiation Research Center	Structure characterizations of shrimp nodaviruses virus-like particles	CHEN CHUN-JUNG	2016.7.20-2016.7.23
International University, National University of Ho Chi Minh City, Vietnam	Identification of the molecular framework for the design of Hemagglutinin based universal influenza vaccine using virtual system coupled adaptive umbrella sampling	LE LY	2017.3.26-2017.3.30
		VAN THANH	2017.3.19-2017.3.30
Seoul National University	Structural and functional research on the survival-essential factors from bacterial pathogens for the development of novel antibiotics which induces suicide effect	LEE SANG JAE	2016.6.22-2016.6.24
		KIM DO-HEE	2016.6.22-2016.6.24
		KANG SUNG-MIN	2016.6.22-2016.6.24
King Mongkut's University of Technology Thonburi	Structural characterization of VP37 protein from white-spot syndrome virus(wssv)	CHINPRASIT NICHAPHA	2016.12.4-2016.12.18
		TRIWIT RATTANAROJPONG	2016.12.4-2016.12.9
Max Planck Institute of Immunobiology and Epigenetics	Structures and functions of Dnmt1 mutants identified by genetic screen	IWANAMI NORIMASA	2016.12.19-2016.12.23
Nanyang Technological University(Singapore)	Structural Studies of Membrane Viral Channels Using NMR	TORRES JAUME	2017.11.21-2017.2.15
Korea University	Structural analysis of human Leucyl-tRNA synthetases	SON JONGHYEON	2016.10.23-2016.10.27
		KIM SULHEE	2016.10.23-2016.10.27

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 24 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 29 年度	Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins	ソウル国立大学	2018.1.5
平成 29 年度	Australian National University (ANU) & IPR 2nd Joint Symposium 2017 “PROTEIN STRUCTURE AND FUNCTION”	蛋白質研究所 1 階講堂	2017.12.3-12.5
平成 29 年度	The Third Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies	蛋白質科学センター・上海	2017.8.31-9.2
平成 29 年度	Integrative Structural and Chemical Biology	リーズ大学	2017.6.8- 6.9
平成 28 年度	Astbury-IPR Young Scientists Symposium	リーズ大学	2017.1.17-18
平成 27 年度	Trilateral Workshop on Protein Science	北京大学	2015.4.23-4.25
平成 27 年度	International Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins	ソウル国立大学	2015.12.5-12.6
平成 26 年度	Analysis and Prediction of Protein Assembly Structures by Bioinformatics	蛋白質研究所 1 階講堂	2015.3.6
平成 26 年度	Molecular Crowding and Macromolecular Association	蛋白質研究所 1 階講堂	2015.2.5
平成 26 年度	Regulation and Environmental Adaptation of Photosynthesis: An Attractive Theme for Structural Life Science	蛋白質研究所 1 階講堂	2014.10.24
平成 26 年度	Genome Stability and Exchange of DNAs	蛋白質研究所 1 階講堂	2014. 11. 4.
平成 26 年度	Mechanism and Regulation of Aberrant Protein Aggregation	蛋白質研究所 1 階講堂	2014.11.17- 2014.11.21
平成 26 年度	Looking to the Future of Notch Signaling	蛋白質研究所 1 階講堂	2014.12.18
平成 26 年度	-The 11th Japan-Korea Bilateral Symposium on Biological NMR- -International NMR Symposium on Pharmaceutical NMR-	蛋白質研究所 1 階講堂	2014.12.19- 2014.12.20
平成 24 年度	IPR International Symposium 2012 -Toward the Molecular Comprehension of Life System-	千里阪急ホテル	2012.11.22

1-8-4 蛋白質立体構造データベース

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

PDBj 統括責任者 中村 春木、栗栖 源嗣 (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・プロジェクトによって、蛋白質立体構造を迅速に決定する技術基盤が整備された。そして、日本のターゲット・タンパク研究およびそれに続く創薬等支援技術基盤プラットフォーム・プログラムや米国の PSI-Biology プロジェクトなどの高度な構造生物学研究により、生命活動の解明にとって重要な様々な蛋白質構造決定がなされ、科学的な発見だけでなく、新規の医薬品開発に対して極めて重要な情報を与えてきた。これらの立体構造データは、蛋白質立体構造データベース (PDB: Protein Data Bank) に登録され、2014 年 5 月には実験によって決定された構造データの登録数は総計 10 万件を超えた。2017 年 12 月末には 136,472 件が登録されている。

蛋白質研究所では、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「蛋白質構造データベース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ベース (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て人員を配置し、PDBj データベース事業を推進している。2014 年度には、上記 JST-NBDC によるライフサイエンスデータベース統合推進事業として「第 2 期の統合化推進プログラム」に採択されて「蛋白質構造データベースの高度化と統合的運用」とする 3 年間の事業が行われた。さらに 2017 年度には「第 3 期の統合化推進プログラム」に採択され、5 年間にわたり「蛋白質構造データベースのデータ検証高度化と統合化」として事業を継続・発展させている。

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 in EU - 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ベース (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ベース (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。2017 年 10 月 13 日には、米国 Rutgers 大学において RCSB-PDB により wwPDBAC 会議が開催され、PDBj 統括責任者である栗栖 源嗣 教授と 2017 年 3 月末までの PDBj 統括責任者であった中村春木教授、PDBj の国内諮問委員である由良 敬 教授 (御茶ノ水大学) および井上 豪 教授 (阪大工学研究科) が参加した。

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、2001 年 383 件、2002 年 657 件、2003 年 1,026 件、2004 年 1,614 件、2005 年 2,110 件、2006 年 1,945 件、2007 年 2,299 件、2008 年 1,994 件、2009 年 2,173 件、2010 年 2,041 件、2011 年 1,816 件、2012 年 1,888 件、2013 年 2,128 件、2014 年 1,781、2015 年 2,100、2016 年 2,240 件、2017 年 2,752 件であり、同時期の世界全体の登録数に対して、これまでに日本は約 22% の寄与をしている。2016 年度から wwPDB の全てのサイトに共通な新たな「OneDep システム」による登録が開始され、PDBj においても新規 OneDep ポータルを整備した。この OneDep システムでは、X 線結晶解析、NMR、電子顕微鏡による構造登録が、構造決定がなされたグループの PI が所属する国がアジアあるいは中東であれば、自動的に日本の PDBj サイトへリダイレクトし、PDBj での登録が行われる。また、2016 年 12 月から、セキュリティ機能の強化のため、HTTPS による通信に移行した。

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。PDB データファイルのダウンロード数は 2014 年度 64,174,652 件、2015 年度 71,731,333 件、2016 年度 76,323,314 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いる。2016 年度には 111 件 (BMRB 全体では 720 件) の登録を実施した。2016 年度の PDBj-BMRB へのアクセス数は 7,429,667 件であった。

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 Web ベースの 3D ビューア・プログラムでタブレットでも高速の表示が可能な molmil、および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ている。このようにして、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、対応する PDB の原子モデルとともに EM Navigator として表示・公開している。また、PDB の原子座標との対応があるものについては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（Yorodumi）で可視化する他、EMDB と小角散乱のデータベース SASbDB に登録された分子の「かたち」および PDB の原子構造に類似した「かたち」を、3 つのデータベース全てから検索する Omokage 検索のサービスも公開している。

一方、RCSB-PDB が作成している一般向けの分子紹介記事「今月の分子」（Molecule of the Month）の日本語訳を作成して同時公開している（2017 年 12 月末までに 216 件を公開）。

2004 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。2016 年 10 月以降のものを下記に示す。

- ・第 5 回生命医薬情報学連合大会・PDBj ランチョンセミナー：2016 年 10 月 1 日（土）東京国際交流館
講演者：金城 玲、横地 政志
- ・サイエンスアゴラ 2016—in 東京—：2016 年 11 月 3 日（木）～6 日（日）、東京お台場 日本科学未来館
- ・H28 年度日本結晶学会年会・PDBj ランチョンセミナー：2016 年 11 月 18 日（金）茨城県立県民文化センター
講演者：栗栖 源嗣、中川 敦史
- ・第 54 回日本生物物理学会年会・PDBj ランチョンセミナー：2016 年 11 月 25 日（金）つくば国際会議場
講演者：中村 春木、鈴木 博文、小林 直宏
- ・大阪大学いちょう祭：2017 年 4 月 30 日（日）蛋白質研究所本館 1 階講堂
- ・All-in-one 合同講習会 2017：2017 年 5 月 27 日（土）三島市民文化会館
講演者：鈴木 博文
- ・第 17 回日本蛋白質科学会年会 PDBj ランチョンセミナー：2017 年 6 月 22 日（木）仙台国際センター
講演者：栗栖 源嗣、Gert-Jan Bekker、小林 直宏
- ・第 55 回日本生物物理学会年会・PDBj ランチョンセミナー：2017 年 9 月 21 日（木）熊本大学黒髪北地区
講演者：栗栖 源嗣、金城 玲、鈴木 博文
- ・第 6 回生命医薬情報学連合大会・PDBj ランチョンセミナー：2017 年 9 月 27 日（水）北海道大学情報科学研究科棟
講演者：栗栖 源嗣、城田 松之
- ・トーゴの日シンポジウム 2017：2017 年 10 月 4 日（水）-5 日（木）東京大学弥生講堂
講演者：栗栖 源嗣、藤 博幸、小林 直宏
- ・H29 年度日本結晶学会年会・PDBj ランチョンセミナー：2017 年 11 月 24 日（金）JMS アステールプラザ
講演者：栗栖源嗣、中川 敦史
- ・サイエンスアゴラ 2017—in 東京—：2017 年 11 月 24 日（木）-26 日（日）、東京お台場 テレコムセンター
- ・2017 年度生命科学系学会合同年次大会：2017 年 12 月 6（水）-9（土）、神戸国際展示場
講演者（フォーラム）：鈴木 博文

1-9 代表的なプロジェクト研究

補助金

1	国立研究開発法人日本医療研究開発機構 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 創薬等ライフサイエンス研究のための相関構造解析プラットフォームによる支援と高度化(創薬等ライフサイエンス研究のための多階層構造生命科学解析技術の支援と高度化)	2017-2022
2	国立研究開発法人日本医療研究開発機構 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 Structure-based protein design を駆使した抗体代替物の創成と高難度組換え蛋白質生産の支援	2017-2022
3	国立研究開発法人日本医療研究開発機構 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 創薬等ライフサイエンス研究を促進する研究支援とデータサイエンス	2017-2022
4	文部科学省 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 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	2012-2016
5	文部科学省 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 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	2012-2016
6	文部科学省 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 構造生命科学データクラウドにおける蛋白質構造データ解析関連技術の開発と支援	2012-2016
7	文部科学省 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	2012-2016
8	文部科学省 橋渡し研究加速ネットワークプログラム 多能性幹細胞フィーダーフリー培養基材の開発	2011-2013
9	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 先端核磁気共鳴装置群の産業利用支援プログラム	2010-2015
10	独立行政法人日本学術振興会 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	2010-2013
11	独立行政法人日本学術振興会 最先端・次世代研究開発支援プログラム 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	2010-2013

科学研究費補助金

1	独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 国際共同研究加速基金 1 細胞熱力学の確立と応用の上下展開	2017-2018
2	独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 国際共同研究加速基金 新規創薬を目指したアルツハイマー病危険因子 sorLA に対する低分子ペプチド探索	2017-2018
3	独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究 (A) Wnt リガンド-受容体相互作用の構造メカニズム	2017-2019
4	独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 新学術領域研究 炎症疾患の代謝アダプテーション	2017-2021
5	独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 新学術領域研究 細胞夾雑系における蛋白質の異常凝集の原理と制御	2017-2021
6	独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 新学術領域研究 構造を基盤としたプロトン排出の戦略的分子設計	2016-2020
7	独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 新学術領域研究 細胞内外における局所温度の最先端計測技術の開発と実践	2015-2019

8	独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 新学術領域研究	2015－2019
	染色体軸－ループ構造（染色体 3D 構造）に基づく減数分裂期の染色体機能の制御	
9	独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究（A）	2012－2015
	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	
10	独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 新学術領域研究	2012－2016
	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	
11	独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 新学術領域研究	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	
12	独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 新学術領域研究	2012－2016
	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	
13	独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 新学術領域研究	2011－2013
	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	
14	独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 新学術領域研究	2011－2016
	テロメア構成因子による染色体の統一的制御機構	
15	独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 新学術領域研究	2010－2014
	減数分裂期の染色体動態とゲノムアダプテーション	
16	独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 新学術領域研究	2010－2014
	ゲノムアダプテーションのシステムの理解	
17	独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 新学術領域研究	2010－2014
	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	
18	独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 新学術領域研究	2009－2013
	計算科学による核内蛋白質天然変性状態の構造多型解析	

受託研究

1	名古屋大学 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業	2017－2022
	クライオ電子顕微鏡のフィードバックに基づく膜タンパク質複合体の生産と技術支援	
2	国立研究開発法人科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業個人型研究（さきがけ）	2017－2019
	摂動と計測による個体のエネルギーフローの 1 細胞分解解析	
3	国立研究開発法人日本医療研究開発機構 次世代がん医療創成研究事業	2016－2020
	超高感度尿中微量蛋白質解析技術を用いた肺癌と膵臓癌の新規早期診断マーカー開発研究	
4	国立研究開発法人理化学研究所 NMR 共用プラットフォーム	2016－2020
	NMR 共用プラットフォーム	
5	国立研究開発法人日本医療研究開発機構 先端計測分析技術・機器開発プログラム	2016－2019
	超音波を応用した神経変性疾患の低侵襲診断機器開発	
6	国立研究開発法人科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業チーム型研究（CREST）	2016－2018
	炭素系ナノエレクトロニクスに基づく革新的な生体磁気計測システムの創出	
7	国立研究開発法人科学技術振興機構、先端計測分析技術・機器開発プログラム	2015－2020
	超高感度スピン相関高分解能 NMR 装置開発	
8	国立研究開発法人科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業チーム型研究（CREST）	2014－2019
	モデルマウスを用いた代謝異常と精神・神経症状の相関解析	
9	国立研究開発法人日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業	2014－2019
	がん細胞が生成する尿中蛋白質断片の検出を応用した肺癌早期診断システム樹立に関する研究	

10	国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 再生医療製品製造システムの開発	2014－2018
11	国立研究開発法人科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業チーム型研究（CREST） 細胞の電気的信号を様々な生理活性へ変換する膜電位センサーの作動機構の解明	2014－2017
12	国立研究開発法人科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業チーム型研究（CREST） 新規細胞膜電位シグナルの構造基盤の解明	2014－2017
13	国立研究開発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 幹細胞培養用基材の開発	2013－2017
14	国立研究開発法人科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業チーム型研究（CREST） 植物の環境適応を実現する過渡的超分子複合体の構造基盤	2013－2017
15	高エネルギー加速器研究機構、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相関解析技術の開発と応用	2013－2016
16	国立大学法人宮崎大学 次世代がん研究戦略推進プロジェクト 早期診断マルチバイオマーカー開発	2013－2015
17	文部科学省、X線自由電子レーザー重点戦略研究課題 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	2012－2016
18	国立研究開発法人日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業 幹細胞における多分化能性維持の分子機能とエピゲノム構造の三次元的解析	2012－2015
19	国立研究開発法人科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業チーム型研究（CREST） 網膜神経回路のシナプス形成と生理機能発現の解析	2012－2014
20	文部科学省、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	2012－2013
21	国立研究開発法人科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業個人型研究（さきがけ） 繊毛が神経回路形成・維持・機能発現に果たす役割と其の分子メカニズム	2012－2013
22	国立研究開発法人科学技術振興機構、統合化推進プログラム 蛋白質構造データベースの高度化と統合的運用	2011－2016
23	国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 ヒト幹細胞実用化に向けた評価基盤技術の開発	2010－2013
24	国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの基盤開発	2009－2014

企業等との共同研究

1	創薬コンソーシアム	2017－2019
2	ロート製薬株式会社	2017－2018
3	塩野義製薬株式会社	2017－2018
4	株式会社東ソー分析センター	2017
5	株式会社マトリクスーム	2017
6	第一三共株式会社	2016－2019
7	味の素株式会社	2016－2019
8	花王株式会社	2016－2017
9	日本合成化学工業株式会社	2016－2017

10	パナソニック株式会社	2016
11	大日本住友製薬株式会社	2015－2016
12	小野薬品工業株式会社	2015－2016
13	株式会社ニッピバイオマトリックス研究所	2014－2015
14	エーザイ株式会社	2014
15	理化学研究所	2014-2016
16	株式会社マンダム	2015－2017
17	次世代天然物化学技術研究組合	2013－2017
18	東海大学	2013－2014
19	アステラス製薬株式会社	2012－2016
20	国立研究開発法人科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業個人型研究（さきがけ）	2010－2015
21	株式会社マンダム	2010－2014

※H25(2013)年度時点で継続中およびそれ以降獲得した外部資金：補助金、受託研究、科研費については、1000 万円以上、共同研究については 100 万円以上で計上。

その他の特筆すべき研究活動

	プログラム名／テーマ	研究期間 (年度)
1	日本蛋白質構造データバンク： PDBj (PDB japan) の運用	2001～2017

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、研究所として大学院教育の環境整備に努めている。

[教授]

[准教授]

[講師]

[助教]

◆理学研究科 生物科学専攻

北條 裕信	川上 徹	李 映昊	朝比奈 雄也
岡田 眞里子	中井 正人		宗 正智
原田 慶恵	田中 秀明		松木 陽
後藤 祐児	三間 穰治		茶屋 太郎
藤原 敏道	大森 義裕		松寄 健一郎
栗栖 源嗣	加納 純子		北郷 悠
古川 貴久	奥村 宣明		東浦 彰史
篠原 彰	岩崎 憲治		土屋 裕子
疋田 貴俊	宮ノ入 洋平		岩本 一成
高尾 敏文	鈴木 守		間木 重行
高木 淳一	山下 栄樹		
中川 敦史	金城 玲		
中村 春木			

◆理学研究科 化学専攻

北條 裕信	川上 徹	朝比奈 雄也
藤原 敏道	宮ノ入 洋平	松木 陽
高尾 敏文	金城 玲	土屋 裕子
中村 春木		

◆理学研究科 高分子科学専攻

後藤 祐児	田中 秀明	李 映昊	宗 正智
栗栖 源嗣	鈴木 守		東浦 彰史
中川 敦史	山下 栄樹		

◆医学系研究科

古川 貴久	大森 義裕	茶屋 太郎
疋田 貴俊		

◆生命機能研究科

古川 貴久	岩崎 憲治	李 映昊
高尾 敏文	鈴木 守	
高木 淳一	金城 玲	
中川 敦史		
中村 春木		

H29 年度、本研究所には約 109 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 29 年度在籍者（H29.7 月現在）

理学研究科	博士前期（修士課程）	博士後期課程	合計
	63	22	85
医学系研究科	博士前期（修士課程）	博士後期課程	合計
	0	2	2
生命機能研究科	博士前期（修士課程）	博士後期課程	合計
	2	8	10
		学部学生	
理学部		12	

平成 28 年度在籍者（H28.4 月現在）

理学研究科	博士前期（修士課程）	博士後期課程	合計
	60	24	84
医学系研究科	博士前期（修士課程）	博士後期課程	合計
	0	1	1
生命機能研究科	博士前期（修士課程）	博士後期課程	合計
	3	5	8
		学部学生	
理学部		9	

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。平成 28 年度受入れた RA は、6 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 28 年 11 月 21 日～22 日）を設けた。また、20 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博士前期課程 1 年次学生（平成 28 年 9 月 27 日）及び博士後期課程中間報告会（平成 29 年 3 月 8 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」を企画し、2 回行った。また、所外の研究者を招いた、「未来コロキウム」は 1 回実施した。研究室主催による外国人セミナーを計 21 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。

平成 29 年度より、大阪大学の学際融合教育の一環である大学院等高度副プログラムに「蛋白質解析先端研究プログラム」で本研究所も参加し、構造生物学に興味を持つ大学院生を対象に授業を開始している。

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、基礎教養科目「現代生命科学の基礎」、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」を担当した。また、理学部生物学科の専門科目「蛋白質情報科学」、「真核生物の分子遺伝学Ⅱ」、「生物科学特論」や基礎実習を担当した。

理学部および医学部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 28 年度に 9 名、平成 29 年度に 14 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 28 年度 6 名、平成 29 年度 8 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 28 年度は 6 名、平成 29 年度は 4 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 28 年度 43 名、平成 29 年度は 39 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 28 年度

林 雨曦 (Lin, Yuxi) (蛋白質構造形成研究室)

「Study on the mechanism of protein aggregation based on new macroscopic views.」

Gert-Jan Bekker (蛋白質情報科学研究室)

「Complex Structure and Affinity Prediction of a Flexible Protein Receptor and its Inhibitor using Molecular Dynamics Simulations」

東出 望花(ゲノム-染色体機能研究室)

「Intra- and inter-chromosomal regulations of crossover formation during meiosis」

Nesreen Ibrahim Alsanousi Mohammed (機能構造計測学研究室)

「NMR study of structure-activity relationship of the biologically active peptide Humanin and the membrane binding protein CERT」

Sahoo Bikash Ranjan (機能構造計測学研究室)

「Mechanistic and Structural Basis of Bioengineered Cathelicidin Peptides with Enhanced Therapeutic Efficacy」

汪 洋 (Yang Wang) (機能・発現プロテオミクス研究室)

「ENHANCED PEPTIDE MASS FINGERPRINTING AIDED BY OBSERVATION OF METASTABLE IONS IN MALDI-TOF MS」

平成 27 年度

倉田 隆一郎 (細胞外マトリックス研究室)

「Structural and functional analysis of human sweat glands (ヒト汗腺の構造機能解析)」

寺川 まゆ(蛋白質構造形成研究室)

「Studies of the mechanisms of amyloid fibril formation with lipid membranes (脂質膜存在下におけるアミロイド線維形成メカニズムの解明)」

池ノ上達哉 (蛋白質構造形成研究室)

「Study on the Thermodynamics of Protein aggregation (蛋白質凝集の熱力学に関する研究)」

Ahmet Can Berkuyrek (エピジェネティクス研究室)

「Interaction of the RTS domain of Dnmt1 with the SRA domain of Uhrf1 for the maintenance DNA methylation (Dnmt1 の RFTS 領域と Uhrf1 の SRA 領域の相互作用が DNA の維持メチル化に果たす役割)」

Ronald G. Garvilles (エピジェネティクス研究室 (博士(理学)))

「Role of the RFTS domain of Dnmt1 in maintenance DNA methylation.」

Ibrahim Gur (神経発生制御研究室)

「Mechanisms underlying needin-induced regulation of PIAS1 SUMO E3 ligase (Necdin による PIAS1 SUMO E3 リガーゼの調節機構)」

平林 佳 (蛋白質結晶学研究室)

「Structural Basis for the Functional Dynamics of the SufBCD Complex Involved in de Novo Fe-S Cluster Biogenesis (ダイナミックな構造変化が駆動する鉄硫黄クラスター生合成機構の構造基盤)」

米原 涼 (超分子構造解析学研究室)

「Crystal Structure Analysis of the Outer Membrane Factors of Multidrug Efflux Pumps of Pseudomonas aeruginosa (緑膿菌由来多剤排出ポンプの外膜因子の結晶構造解析)」

Widhi Dyah Sawitr (超分子構造解析学研究室)

「Study on Structure and Function of Sucrose Phosphate Synthase from Sugar Cane (サトウキビ由来 sucrose phosphate synthase の構造機能研究)」

平成 26 年度

奥谷 聡志 (生体反応統御研究室)

「Study of amino-acid crystal fermentation: Biochemical analysis of stress responses of Escherichia coli in a model culture system and an improvement of the fermentation process (アミノ酸晶析発酵に関する研究: モデル培養系におけるストレス応答の生化学的解析と発酵プロセスの改良)」

片岡 沙織 (機能構造計測学研究室)

「常磁性緩和効果を用いた溶液 NMR による, GST タグ付きコールドショック・ベクターで調製したルーブリッチ蛋白質の立体構造決定法」

小佐見 謙一 (機能構造計測学研究室)

「植物の低分子量 G 蛋白質 OsRac1 の構造生物学的研究」(Structural study of plant small G protein OsRac1)

西河 洋祐 (蛋白質結晶学研究室)

「Structural studies on the stalk region of the dynein motordomain」(ダイニンモータードメインにあるストーク領域の構造研究)

藤井 勇樹 (分子創製学研究室)

「Development of a novel and versatile affinity tagging system using an anti-podoplanin antibody NZ-1 (ポドプラニン抗体 NZ-1 を用いた新規アフィニティタグシステムの確立と応用)」

Caroline Donzeli Pereira(機能・発現プロテオミクス研究室)

「Isolation of free thiol-containing proteins/peptides from a complex biological sample(生体試料中のチオール含有蛋白質・ペプチドの特異的単離)」

Mohamad Bani Ismail (ゲノム・染色体機能研究室)

「Dot1-dependent histone H3K79 methylation promotes the formation of meiotic double strand breaks in the absence of histone H3K4 methylation in budding yeast.」(Dot1 に依存したヒストン H3K79 のメチル化は出芽酵母におけるヒストン H3K79 のメチル化不在化の減数分裂期特異的 DNA2重鎖切断形成を促進する)

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)」

南出 良平 (神経発生制御研究室)

「Regulatory mechanisms of neural stem cell proliferation in neocortical development (大脳新皮質発生におけ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)」

服部 良一 (機能構造計測学研究室)

「リジン残基の 13C メチル化を用いた NMR によるタンパク質間相互作用検出」

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ス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」

1-1-1 蛋白質研究所の自己評価活動

研究所主催の研究報告会(蛋白研リトリート)を、大阪大学 吹田キャンパス 銀杏会館で 12 月 12 日、13 日にかけて行った。大学院生、若手研究者を中心に口頭、および、ポスター発表を公募した結果、22 件の口頭発表と 28 件のポスター発表があり、特に優れた発表については 2 件のベストプレゼンテーション賞と 3 件のポスター賞を授与した。また、研究所独自の技術分野から 6 つのワークショップ(クライオ電顕、バイオインフォマティクス、ペプチド合成、システムバイオロジー、分子イメージング)を全体で行い、それらの技術に関する理解を深める機会とした。さらに、外部から 3 名の講師(産総研、阪大基礎工、阪大超高圧電子顕微鏡センター)を招き、各分野の最新の研究成果や情報提供を行って頂いた。2 日間にわたり、学生と教職員間で自由に対話する機会をなるべく多く設け、普段は交流のない研究室間での研究に関する議論、意見交換が活発に行われた。

平成 29 年度 第16回蛋白質研究所報告会 IPR Retreat 2017

開催日 2017 年 12 月 12 日(火)、13 日(水)

場所 大阪大学 吹田キャンパス 銀杏会館 3F

<第一日目> 12月12日(火)

9:00-	集合	
10:25-	開会の挨拶	 中村春木 所長

口頭発表 (セッション1)			
10 : 30-10 : 45	Toshiki Takei (Hojo's Lab.)		Synthetic study of the selenocysteine-substituted ferredoxin
10 : 45-11 : 00	Sufeng Chiang (Okada's Lab.)		The diverse regulatory networks triggered by the NF- κ B and ERK signaling pathways control the stage-specific B cell responses
11 : 00-11 : 15	Shoko Shinya (Fujiwara's Lab.)		NMR study of Protein-Drug interaction using ^{19}F -containing compounds
11 : 15-11 : 30	Xiaoying Sun (Takao's Lab.)		Analysis of modifications of thiol-containing serum proteins by immunoprecipitation/mass spectrometry
口頭発表 (セッション2)			
11:45-12:00	Madoka Suzuki (Harada's Lab.)		Imaging of heat release by mitochondrial uncoupling protein 1 in stimulated individual brown adipocytes
12:00-12:15	Hikaru Kazami (Hojo's Lab.)		Total chemical synthesis of Caveolin-1
12:15-12:30	Tomoyo Takamatsu (Mima's Lab.)		Reconstitution of LC3/Rab/SNARE-dependent membrane dynamics in autophagy
12:30-12:45	Yohei Miyanoiri (APC. NMR-G.) 昼食・写真撮影		Structural study for larger proteins using relaxation optimized SAIL amino acids
ワークショップ 1			
14:00-14:25	Kazunari Iwamoto (Okada's Lab.)		How we construct a quantitative mathematical model of cellular signaling network?
14:25-14:50	Hisashi Tadakuma (Harada's Lab.)		Quick guide for Bio-imaging: Seeing is believing.
14:50-15:15	Yuya Asahina (Hojo's Lab.)		Introduction of peptide synthesis by solid-phase method.
15:15-16:55	ポスターセッション		
特別講演 1-3			
17:10-17:40	Tsukasa Ishihara and Hitoshi Sakashita (AIST)		Integration of Automated Design and Reactor System to Boost Drug Discovery
17:40-18:10	Takatoshi Hikida (Hikida's Lab.)		Neuronal circuit mechanisms in reward and aversive behavior
18:10-18:40	Makoto Negoro (Grad. Sch. Eng. Sci. Osaka Univ.)		Dynamic nuclear polarization using photoexcited triplet electrons at room temperature
18:40-20:40	懇親会		
<第二日目> 12月13日(水)			
口頭発表 (セッション3)			
10:00-10:15	Takashi Kozuka (Furukawa's Lab.)		Role of TRPM1 channel in retinal circuit development
10:15-10:30	Jagadeeswara Rao Bommi (Shinohara's Lab.)		Proteins Involved in the Mps3 Localization on Nuclear Envelope (NE) during Yeast Meiosis
10:30-10:45	Chun-ming Zhang (Goto's Lab.)		The Effects of Polyphosphate on β 2-Microglobulin Amyloid Fibrillation
10:45-11:00	Minami Ando (Okada's Lab.)		Elucidating transcriptional mechanisms of NF- κ B target gene expression based on various sequence data
11:00-11:15	Ryoko Sato-Nishiuchi (Sekiguchi's Lab.)		Recombinant laminin fragments endowed with collagen-binding activity: a tool for conferring laminin-like cell-adhesive activity to collagen matrices

口頭発表 (セッション4)			
11:30-11:45	Yusuke Ishida (Hojo's Lab.)		The synthetic study of D-ferredoxin-1
11:45-12:00	Kokoro Fushimi (Kurusu's Lab.)		Structural Analysis of the homodimeric photosynthetic reaction center from <i>Heliobacterium modesticaldum</i>
12:00-12:15	Takuro Ueda (Nakagawa's Lab.)		X-ray crystal structure analysis of Membrane Fusion Protein, MuxA, from <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
12:15-12:30	Zuben P. Brown (Takagi's Lab.)		Development of a new protein labeling system to map subunits and domains of macromolecular complexes for electron microscopy
12:30-12:45	Shinji Iida (Nakamura's Lab.)		A variety of conformations of laminin's tail at atomic scale
昼食			
ワークショップ 2			
13:30-13:55	Kenji Iwasaki (APC. EM-G.)		The 2017 Nobel Prize in Chemistry Cryo-electron microscopy
13:55-14:20	Akihiro Kawamoto and Mika Hirose (APC. EM-G. / Takagi's Lab.)		Let's start Cryo-EM study in IPR
14:20-14:45	Gert-Jan Bekker (Nakamura's Lab.)		Visualization of 3D structures using a web-based molecular viewer
口頭発表(セッション5)			
15:00-15:15	Keita Umeno (Kurusu's Lab.)		Structural and interactional analysis on the cyanobacterial NDH-1 complex
15:15-15:30	Kenichi Harada (Fujiwara's Lab.)		The structural basis of chitin-induced dimerization and activation of a plant pattern recognition receptor-like kinase CERK1 in rice
15:30-15:45	Miho Takeuchi (Kanoh's Lab.)		Discovery of novel regulatory mechanisms of telomere proteins via RNA splicing
15:45-16:00	Shuhei Mikusa (Furukawa's Lab.)		Analysis of molecular mechanisms underlying visual abnormality resulted from Fragile X syndrome.
特別講演 4			
16:00-16:30	Kaoru Mitsuoaka (UHVEM, Osaka Univ.)		Structural Analysis of Rotary H ⁺ -ATPase/Synthase by Cryo-Electron Microscopy
16:30-16:45	Best presentation awards		受賞者 Oral: Zuben P. Brown (Takagi's Lab.), Yusuke Ishida (Hojo's Lab.) Poster: Shiho Inomata (Kurusu's Lab.), Ami Takeuchi (Kanoh's Lab.), Mayuri Horiguchi (Kanoh's Lab.)
16:45-	閉会の挨拶		篠原彰 副所長

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28年度 見学等実績

日程	行事名	見学者	人数
平成28年5月1日	いちょう祭	一般	130名
平成28年8月3日	蛋白研セミナー	主に高校生	131名
平成28年10月20日	施設見学	中科実験科学高級中学（台湾）	8名
平成28年10月28日	施設見学	スーパーサイエンスハイスクール ラボツアー	43名
平成28年10月28日	施設見学	和歌山県立向陽高等学校	30名
平成28年10月20日 平成28年11月10日 平成28年11月12日	施設見学	沖縄県教育委員会県立学校教育課 （沖縄県内高校生選抜）	各日30名
平成29年1月18日	施設見学	Dong-A University（韓国）	5名

1－13 受賞

平成29年度長瀬研究振興賞

平成29年、公益財団法人長瀬科学技術振興財団より、研究課題「細胞接着を起点とした細胞代謝応答ネットワークの解明」に対し岡田眞理子教授に長瀬研究振興賞が授与された。

平成29年度日本神経精神薬理学会第6回学術奨励賞

平成29年9月29日、日本神経精神薬理学会より、研究課題「認知学習と精神疾患における神経回路機構」の業績により、疋田貴俊 教授に平成29年度日本神経精神薬理学会第6回学術奨励賞が授与された。

平成29年度 日本結合組織学会学術賞

平成29年6月16日、日本結合組織学会より、長年結合組織研究において学術の発展に著しい貢献をした功績により、関口清俊寄附研究部門教授に平成29年度 日本結合組織学会学術賞が授与された。

平成29年度大阪大学荣誉教授 称号付与

平成29年4月7日、日本学術振興会賞など著名な賞を受賞し、本学の教育、研究及び社会貢献の推進に先導的な役割を担っているとして、古川貴久教授に称号が付与された。

平成28年度日本結晶学会学術賞

平成28年11月17日、「生体エネルギー変換に関わる生体超分子複合体の構造研究」の業績により、栗栖源嗣教授に平成28年度日本結晶学会学術賞が授与された。

第53回日本ペプチド学会 ポスター賞受賞

平成28年10月27日、朝比奈雄也助教に第53回日本ペプチド学会 ポスター賞が授与された。

平成28年度日本生物学的精神医学会若手研究者育成プログラム最優秀奨励賞

平成28年9月9日、研究課題名「意思決定と薬物依存における大脳基底核神経回路機構」の業績により、疋田貴俊教授に平成28年度日本生物学的精神医学会若手研究者育成プログラム最優秀奨励賞が授与された。

平成28年度日本遺伝学会奨励賞

平成28年9月8日、最近の研究成果が認められ、加納純子准教授に平成28年度日本遺伝学会奨励賞が授与された。

平成28年度 科学技術分野・文部科学大臣表彰・科学技術賞（開発部門）

平成28年4月20日、科学技術分野において特に優れた成果をあげたと認められ、関口清俊教授に平成28年度 科学技術分野・文部科学大臣表彰・科学技術賞（開発部門）が授与された。

第13回（平成27年度）産学官連携功労者表彰・文部科学大臣賞

平成27年8月26日、産学官連携活動の推進に多大な貢献をした優れた功績が認められ、関口清俊教授に産学官連携功労者表彰・文部科学大臣賞が授与された。

平成27年度大阪大学総長顕彰

平成 27 年 7 月 14 日、大阪大学に勤務する教員のうち、研究部門における業績が特に顕著であると認められ、松木 陽助教に、平成 27 年大阪大学総長顕彰が授与された。

平成 27 年大阪大学総長顕彰

平成 27 年 7 月 14 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、中川敦史 教授に平成 27 年大阪大学総長顕彰が授与された。

大阪大学総長奨励賞

平成 27 年 7 月 14 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、山下栄樹 助教に平成 27 年大阪大学総長奨励賞が授与された。

平成 27 年大阪大学総長奨励賞

平成 27 年 7 月 14 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、栗栖源嗣教授に平成 27 年大阪大学総長奨励賞が授与された。

平成 26 年大阪大学総長顕彰

平成 26 年 7 月 8 日、大阪大学に勤務する教員のうち、研究部門における業績が特に顕著であると認められ、中村春木 教授に平成 26 年大阪大学総長顕彰が授与された。

平成 26 年大阪大学総長顕彰

平成 26 年 7 月 8 日、大阪大学に勤務する教員のうち、研究部門における業績が特に顕著であると認められ、高木淳一 教授に平成 26 年大阪大学総長顕彰が授与された。

平成 26 年大阪大学総長顕彰

平成 26 年 7 月 7 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、中川敦史 教授に平成 26 年大阪大学総長顕彰が授与された。

平成 26 年大阪大学総長顕彰

平成 26 年 7 月 8 日、大阪大学に勤務する教員のうち、研究部門における業績が特に顕著であると認められ、関口清俊 教授に平成 26 年大阪大学総長顕彰が授与された。

平成 26 年大阪大学総長奨励賞

平成 26 年 7 月 8 日、大阪大学に勤務する教員のうち、研究部門における業績が特に顕著であると認められ、加納純子 准教授に平成 26 年大阪大学総長奨励賞が授与された。

平成 26 年大阪大学総長奨励賞

平成 26 年 7 月 8 日、大阪大学に勤務する教員のうち、研究部門における業績が特に顕著であると認められ、木村博信助教に平成 26 年大阪大学総長奨励賞が授与された。

平成 26 年大阪大学総長奨励賞

平成 26 年 7 月 8 日、大阪大学に勤務する教員のうち、研究部門における業績が特に顕著であると認められ、山下栄樹助教に平成 26 年大阪大学総長奨励賞が授与された。

第 14 回日本蛋白質科学会年会「若手奨励賞」

平成 26 年 6 月 26 日、研究課題名「電位依存性プロトンチャネル（VSOP）の静的状態の結晶構造から考察する膜電位センサーの動作原理」の業績により、竹下浩平 特任助教に、第 14 回日本蛋白質科学会年会「若手奨励賞」が授与された。

Annual Paper Award (Rebeiz 財団)

平成 25 年 11 月、中井正人准教授が Science 誌（2013 年 2 月 3 日号）に発表した論文が、世界的に著名な葉緑体および光合成研究者らが理事を務めるアメリカ Rebeiz 財団により、ここ 1 年間に、世界中の様々なジャーナルに発表された葉緑体および光合成関連の論文の中から、年間最優秀論文に選ばれ Annual Paper Award を授与された。

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、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。

平成 25 年度大阪大学総長表彰

平成 26 年 7 月 1 日、阿部直行、技術職員、第 1 種放射線取扱主任者免状取得により平成 25 年度大阪大学総長表彰が授与された。

平成 25 年第 52 回 NMR 討論会若手ポスター賞受賞

平成 25 年 11 月 13 日、第 52 回 NMR 討論会において、ポスター発表課題「メチル化リジンの化学シフトと塩橋との相関に関する理論的・実験的研究」の業績により、学生の服部良一に、若手研究者（35 歳未満）を対象にした若手ポスター賞 I が授与された。

平成 25 年日本生化学会 JB 論文賞

榊原由紀子他 6 名が、平成 25 年 9 月、日本生化学会より、学術の進歩に著しい貢献をしたことが認められ、日本生化学会 JB 論文賞を授与された。

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。

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 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	朝比奈雄也
事務補佐員	岡田 玲子
共同研究員	田中 将史 (神戸薬科大学)、西浦 弘志 (兵庫医科大学)、岩岡 道夫 (東海大学理学部化学科)
大学院学生	Marina Valenzona Reconose (化学 D3)、武居 俊樹 (化学 D3)、風見 輝 (化学 M2)、高澤 雅也 (化学 M2)、大枝 弘明 (生物 M2)、桑原 このみ (生物 M2)、徐 金乾 (生物 M2)、石田 優介 (化学 M1)、伊藤 駿 (化学 M1)、船越 惇 (生物 M1)、松宮 晶 (生物 M1)

【研究課題】

1. タンパク質、糖タンパク質合成法の開発
2. 膜タンパク質の化学合成とその機能発現機構解明への応用
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. タンパク質合成法の高度化に関する研究: 我々の開発したタンパク質合成法においては、C末端にチオエステル基を持つペプチドを鍵中間体として用い、それらを順次縮合することによりタンパク質へと導く。分子量の大きなタンパク質を合成するには、この過程の繰り返しと、そのたびごとの精製が必要となる。この過程をより簡略化して迅速な合成と収率の向上を実現させるため、ペプチドC末端にチオエステルを含む反応性の異なる脱離基を結合させることにより、4つのペプチドセグメントをワンポットで結合する方法を見出した。この方法によりアミノ酸 153 残基からなるスーパーオキシドジスムターゼの化学合成に成功した。また、タンパク質合成の鍵中間体となるペプチドチオエステルを簡便に合成する方法を検討中である。別法として、固相合成したチオエステル前駆体を、C末端側ペプチドとの縮合時にペプチドチオエステル変換させることにより、ペプチドチオエステルを直接得ることなくタンパク質を得る方法も検討中である。

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ている。糖鎖とペプチドの化学的性質は大きく異なるため、両者を含む糖タンパク質の合成には、双方の安定性を考慮したルートの設計が必要である。その結果、糖鎖水酸基をベンジル基によって保護した糖アミノ酸をペプチド合成時に導入して、糖ペプチドセグメントを得、それらを順次縮合して糖タンパク質へと誘導する方法を開発してきた。現在では、血中寿命の制御や、ウイルス感染の標的となるシアル酸を持つ糖タンパク質合成へと展開している。 α -シアリル結合は、酸に対する安定性が低いため、従来は、シアル酸の水酸基をアセチル基等により保護し、酸に対する安定性を向上させていた。しかし、これらのアシル系保護基は、最終段階で塩基処理による除去が必要であり、その際ペプチドのエピメリ化等の懸念があった。ベンジル基を用いる保護戦略ではこのような問題はないが、酸に弱い α -シアリル結合をいかに保つかが課題となっている。現在この問題の解決に向けシアル酸を含むペプチドの合成法を開発中である。

2. 膜タンパク質の化学合成: 膜タンパク質は、膜貫通領域のほとんどが疎水性のアミノ酸から構成されているため、通常のペプチド合成、精製条件下で極めて溶解性が低く、その全合成は容易ではない。我々は、これまで多くの疎水性(糖)タンパク質の化学合成に携わり、その溶解性を保ちつつセグメント同士の縮合を行う方法を考案してきた。これらの可溶化法は、膜タンパク質にも応用できると考え、現在小型の膜タンパク質合成への適用を試みている。またエンドサイトーシスの一端を担っている膜タンパク質、カベオリンの全合成、及びその膜結合領域の構造解析を進めている。

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。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 H3、H4 の合成に成功した。さらなる合成法の最適化を進めていくとともに、ユビキチン修飾体の合成を進める。

2-1 蛋白質化学研究部門

2-1-2 細胞システム研究室

【メンバー】

教授	岡田 眞里子
助教	岩本 一成、間木 重行、張 素香
特任研究員	後藤 徹哉
事務補佐員	瀬崎 安紀
大学院生	安藤 美波 (生物 M1)、江 蘇峰 (国立台湾大学)
学部生	井元 宏明 (生物 B4)、金沢 朋実 (生物 B4)

【研究課題】

1. NF- κ B 転写因子の動態と細胞制御
2. がんシグナルネットワークの数理モデル解析
3. 細胞接着による代謝制御

【研究の現状と展望】

1. NF- κ B 転写因子の動態と細胞制御：細胞機能の発現は細胞内のシグナル・転写ネットワークの非線形な振る舞いにより制御されます。その中で特に注目されるのは NF- κ B 転写因子の細胞質・核内移行の振動による遺伝子発現制御機構です。NF- κ B は細胞質・核内移行の振動を介して遺伝子の発現誘導を行い、それにより発現誘導される遺伝子が細胞形成に貢献すると言われています。しかし、NF- κ B の直接の標的遺伝子は厳密には同定されておらず、そのため、なぜ NF- κ B の振動が遺伝子の発現誘導のために必要なのかという理由は明らかにされていません。当研究室では、次世代シーケンス解析、細胞イメージング、数理モデリングを組み合わせ、NF- κ B の振動の存在意義と振動による遺伝子発現の制御原理を調べています。2016 年度は、数理モデルを用いた理論的解析を行い、シグナル伝達系内の正のフィードバック制御による IKK の初速度の増加と NF- κ B のスイッチ様機構が NF- κ B 振動生成に必要なことを明らかにしました (Inoue et al. *npg Syst.Biol. Appl.*)。2017 年度には、次世代シーケンス解析により、NF- κ B の核内動態と遺伝子発現およびエピゲノム修飾の関連解析を進めています。本研究は、理化学研究所および東京大学との共同研究により進めています。

2. がんシグナルネットワークの数理モデル解析：シグナル応答の強度と持続性は、自己制御機構により調節・制御され、細胞の秩序形成に貢献しています。これまで、当研究室では、ErbB 受容体の活性化により誘導発現される転写産物 PHLDA1 が、シグナルを制御する負の制御因子であることを、一細胞イメージング、数理モデリングなどを用いて、同定しました。また、PHLDA1 は、ErbB 受容体のリン酸化を直接阻害するのではなく、受容体の重合体形成を阻害するというユニークな特性を有することを、蛍光ラベルしたリガンドを用いた一分子イメージングにより明らかにしました。ErbB 受容体は、さまざまなヒトのがんの発症に関与することから、シグナル伝達系の負のネットワーク制御は、この受容体を標的とした薬剤治療や副作用を理解する上で重要であると考えています。本研究は、理化学研究所およびダブリン大学との共同研究により進めています。

3. 細胞接着による代謝制御：細胞は環境の情報を集約し、遺伝子発現や代謝の活性化を介して、細胞の恒常性の維持と適応を行っています。この中で、シグナル伝達系は化学的および物理的な細胞外の情報を細胞内に伝える重要な役目を担います。代謝に関しては、化学的なストレスに対する応答は数多く報告されていますが、細胞接着といった細胞の物理的な変化に対する代謝応答はほとんど明らかにされていません。当研究室では、さまざまなシグナル伝達系のハブとして働き、発生、形態形成、疾病に関与するアダプタータンパク分子 CRK 遺伝子ファミリーと代謝の関心に注目しています。これまでの解析により、この遺伝子ファミリーのコンディショナルノックアウトマウス胎児由来繊維芽細胞 (MEF) において、細胞接着や運動能の低下とともに、中心炭素代謝系の遺伝子発現および代謝物の低下といった細胞代謝の“ECO モード”への適応が起こることがわかりました。現在、これらの遺伝子と細胞接着および代謝の関係を分子レベルで明らかにしようとしています。本研究は、シカゴ大学、東京大学、慶応大学、九州大学との共同研究により進めています。

2-1 蛋白質化学研究部門

2-1-3 蛋白質ナノ科学研究室

【メンバー】

教授	原田慶恵
講師	鈴木 団
助教	多田隈尚史
事務補佐員	岡本理紗

【研究課題】

1. 蛍光ダイヤモンドを使った新規 1 分子イメージング法の開発
2. ナノ開口を使った生体分子間相互作用の解析
3. 細胞内外における局所温度の最先端計測技術の開発

【研究の現状と展望】

1. 蛍光ダイヤモンドナノを使った新規 1 分子イメージング法の開発：

個々の生体分子の機能を調べる最も直接的なアプローチは、生体分子が機能している現場を直接観察することである。全反射蛍光顕微鏡を用いた蛍光 1 分子イメージング技術は、現在様々なタンパク質の機能を調べる実験に応用され、波長限界を超える分解能での並進運動の検出も可能になった。しかし、ナノレベルで微粒子の回転運動や角度変位を精度よく捕らえるのは極めて困難である。また蛍光プローブである蛍光色素や蛍光タンパク質分子の多くは、1 分子観察のために強い光で励起すると、数秒から数十秒で退色するため、長時間の観察ができない、などの難点があった。我々は従来の蛍光プローブの難点を克服する新しい蛍光プローブとして、蛍光ナノダイヤモンド(Fluorescent Nano-Diamond, FND) に着目した。FND は、ダイヤモンド結晶内の格子欠陥である窒素-空孔中心(NVC)が蛍光を発するナノ粒子である。FND の蛍光は、退色しないという利点を持つだけでなく、NVC の電子スピン状態の情報を含むので、光検出磁気共鳴(Optically detected magnetic resonance, ODMR)分光法と組み合わせることで、FND 近傍の磁場を計測することができる。これらの特徴を利用することで、我々は、細胞の自家蛍光の影響を受けることなく、生体内に導入した FND の蛍光観察を行う手法や、FND の向きを決定する技術を確立し、線虫腸内の FND の回転運動を観察することに成功した。FND を使った蛍光イメージングの研究を行っていくうち、板ダイヤモンドを用いた磁気ベクトルイメージングを行っている研究グループと知り合う機会を得て、磁性微粒子で標識した細胞膜の動態計測を試みる共同研究を開始した。これまでに、ダイヤモンド基板内の NVC による ODMR 計測で感度 $0.12 \mu\text{T}/\sqrt{\text{Hz}}$ の計測を達成するとともに、FND の実験で構築したベクトル磁場計測技術を基に、ダイヤモンド基板上の磁性微粒子の生成する磁場ベクトルの 2 次元分布の計測技術を確立した。今後はこの NVC を用いた局所磁場測定法を超高感度化し、生体分子に含まれる核スピンの検出感度を大幅に向上させることで、蛍光色素で標識していないタンパク質分子や DNA 分子そのものの動態や構造変化を、1 分子レベルで可視化することを方法の開発に挑戦する。

2. ナノ開口を用いた生体分子間相互作用の解析：

約 20 年前に我々が世界に先駆けて開発した、全反射蛍光顕微鏡による蛍光 1 分子イメージングは、生体分子の機能を解析する有効な手法である。しかし、全反射照明による蛍光 1 分子観察は、溶液中の蛍光分子の濃度がおおよそ 50 nM までの実験にしか用いることができないという問題がある。2003 年に W.W.Webb らは高濃度条件下でも蛍光 1 分子観察が可能な、近接場光を利用したナノ開口という手法を開発した。ナノ開口を使うことで、全反射蛍光顕微鏡では解析できない、解離定数の大きい生体分子間の結合解離の詳細な解析が可能になる。ナノ開口は生体分子の機能解析に非常に有用な手法であるが、ナノ開口の作製には、高価な電子線描画装置が必要なことや、ガラス上のナノ加工技術が非常に難しいことなどから、普及していない。実験を進めていくためには、自身でナノ開口を作製する技術を確立し、いつでも希望のナノ開口を作製、使用できる環境を得ることが非常に重要であると考え、我々は数年前からナノ開口作製を開始した。試行錯誤を繰り返した結果、数 μM の蛍光分子存在下での観察が可能な、直径約 100 nm のナノ開口基板作製手法を確立し、Holliday 構造 DNA 結合タンパク質である RuvB タンパク質と DNA の相互作用の解析を行った。我々はナノ開口を用いて、DNA の転写過程の詳細な反応機構を解明したいと考えているが、

そのためには、数十 μM 程度の蛍光標識ヌクレオチドを用いて実験を行う必要がある。現在、我々が作製しているナノ開口の直径は 100 nm 程度であるため、数 μM 程度までの蛍光標識生体分子の 1 分子観察しかできない。そこで今後はこれまでに確立した作製法を改良し、穴の直径が 50 nm のナノ開口基板を作製し、1 塩基レベルでの転写過程を解析可能とする新たな研究手法を確立し、ヌクレオソームを鋳型とした転写機構、並びにヌクレオソーム構造を変化させ、転写を促進させると考えられているクロマチンリモデリング因子の 1 つである PFC 複合体の詳細な反応機構を明らかにしたい。

3. 細胞内外における局所温度の最先端計測技術の開発

我々はこれまでに、蛍光性ポリマー温度センサーと定量的蛍光イメージング法を組み合わせることにより、生細胞内に細胞機能に関連した有意な温度変化や空間的に不均一な温度分布が存在することを発見した。しかし、この細胞内温度変動の生成機構や細胞における温度センシング機構への関与は不明である。そこで、細胞内における温度計測法や局所加熱法を用いて細胞内温度の変動やそれを維持する機構を探索するとともに、細胞内温度の刺激応答性、恒常性、周期的変動を調べる。さらに、神経細胞の発生時における細胞内温度計測を行い、細胞内温度変化の役割と意義の解明を目指している。アクリルアミド性ポリマー温度センサーを生細胞内にマイクロインジェクション法により導入し、細胞内の温度を検出する方法を確立した。細胞内の温度センサーの蛍光を高感度かつ選択的に検出するには蛍光寿命を指標に検出することが有効である。パルスレーザーにより蛍光色素を励起し、各ピクセルの光子数の時間変化を記録し、得られた減衰曲線の近似により決定した蛍光寿命を再構築することで蛍光寿命像を取得することができる、レーザー走査型共焦点顕微鏡に単一光子計測法 (TCSPC) を連結した蛍光寿命イメージング顕微鏡 (FLIM) を新たに整備した。神経細胞における色素を温度計測法確立に向けて、まずモデル神経細胞である PC12 の培養系および分化誘導系にマイクロインジェクションにより温度センサーを導入する実験系を確立した。PC12 細胞は NGF の添加によって分化を開始し神経突起を伸長させる。整備した FLIM 顕微鏡を使って、分化前後の PC12 細胞内の温度分布をイメージングした。その結果、分化し神経突起を伸長させた細胞は、分化前の細胞に比べて細胞内温度が高いという予備的な知見が得られた。今後は、細胞を局所加熱することで細胞の分化を制御することができるかについて検討したい。

2-1 蛋白質化学研究部門

2-1-4 オルガネラバイオロジー研究グループ

【メンバー】

准教授 中井 正人

研究員 菊地 真吾（特任）、朝倉 由香里（特任）、比嘉 毅（日本学術振興会特別研究員）

共同研究員 和田 正三（首都大学東京）、田中 寛（東京工業大学）、今村 壮輔（東京工業大学）

【研究課題】

1. 葉緑体包膜における蛋白質膜透過の分子機構
2. 葉緑体蛋白質輸送システムの進化
3. 高等植物葉緑体形成および葉緑体運動の分子機構

【研究の現状と展望】

1. 葉緑体包膜における蛋白質膜透過の分子機構：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、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、特に葉緑体の包膜やチラコイド膜を舞台とする蛋白質輸送や光化学系超分子複合体へのアセンブリー・活性中心の鉄硫黄クラスター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きました。2013年に、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TICを世界に先駆けて見だし、その全構成因子を同定し研究成果をサイエンス誌に発表しました。さらに、このTIC複合体と協同的に働く2メガダルトンもの新奇輸送分子モーター複合体も発見しています。このモーター複合体は、計7種類の新奇因子から成るヘテロオリゴメリックな複合体で、すべての因子が、葉緑体の発達植物の生育に必須で、現在、詳細な解析を進めています。本プロジェクトには、特任研究員菊地真吾と朝倉由香里が参画しています。

2. 葉緑体蛋白質輸送システムの進化：葉緑体は、太古の昔に、光合成をするバクテリアが宿主の細胞に取り込まれる事で誕生しましたが、宿主の細胞内で光合成が効率よく行なわれるためには、葉緑体へ蛋白質を運び入れる仕組みも確立される必要がありました。興味深い事に、私たちが同定した輸送装置複合体を構成している蛋白質の中には、葉緑体ゲノムにその遺伝子が存在しているものがありました。ところが、分子系統解析の結果、この遺伝子は現存のシアノバクテリアや、内共生成立後初期に分岐したと考えられる灰色藻や紅藻には直接の相同遺伝子が見当たらず、したがって、緑藻が出現するまでの進化の過程で葉緑体ゲノム上で大きく変化して生じたと考えられる非常に稀な遺伝子である事が分かりました。また、中心蛋白質以外の残りの蛋白質も、緑藻や陸上植物が出現する頃に核ゲノムに遺伝子が増えられ、その後大きく変化してきた事が分かりました。この事は、シアノバクテリアの内共生による葉緑体の誕生という生物進化上の大イベントの後にも、ダイナミックな遺伝子の変化が起き、葉緑体の進化や陸上植物の進化をもたらす一因になった可能性を示唆しています。各蛋白質が加わる事でどのような機能が付加されていたのか、これから明らかにされていくと期待されます。また、このようなダイナミックな変化は継続的に続いており、特に、単子葉植物の中でも比較的最近分岐したイネ科植物では、今回同定された葉緑体内包膜の蛋白質膜透過装置が、中核蛋白質以外は大きく様変わりしている事もゲノム情報から明らかになっています。今後、イネ科で実際にどのような蛋白質膜透過装置が機能しているのかについても、その解明に大きな興味を持たれます。私たちの研究グループでは、このような観点から、特に、紅藻の葉緑体が保持していると推測される初期の葉緑体蛋白質輸送システムを東京工業大学のグループとの共同研究で、また、緑藻の蛋白質輸送システムを、スイスジュネーブ大学およびアメリカカリフォルニア大学サンフランシスコ校の研究者との共同研究で、明らかにしようとしています。本プロジェクトにも、特任研究員菊地真吾と朝倉由香里が参画しています。

3. 高等植物葉緑体形成および葉緑体運動の分子機構：葉緑体が機能するためには、蛋白質輸送以外にも、光化学系の構築や、葉緑体の運動や分裂、など、実に多くの分子メカニズムが働いています。私たちの研究室では、光化学系の構築に直接関与する新奇因子の解析のプロジェクトを、特任研究員の朝倉由香里が中心となって、アメリカオレゴン大学との国際共同研究として進めています。また、葉緑体運動に関しても、この分野で世界をリードする首都大学東京の和田教授グループとの共同研究として、比嘉毅 日本学術振興会特別研究員が中心となって進めています。

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
准教授	HALL, Damien (Australia National University とのクロスアポイントメント)
講師	李映 昊 (LEE, Young-Ho)
特任講師	笹原 健二
助教	宗 正智
特任助教	山口 圭一
客員フェロー	櫻井 一正 (近畿大学)
外国人研究員	AGUIRRE MARTINEZ, César
技術補佐員	守山 由喜子、北山 裕子
事務補佐員	笹井 千鶴
国際共同研究	BELLOTTI, Vittorio (University College London, UK), CARVER, Jhone (Australian National University, Australia), KARDOS, József (Eötvös Loránd University, Hungary), OTZEN, Daniel (Aarhus University, Denmark)
共同研究員	八木 寿梓 (鳥取大学)、西村 千秋 (帝京平成大学)、伴 匡人 (久留米大学)、茶谷 絵理 (神戸大学)、浅田 伸彦 (岡山理科大学)
大学院学生	(高分子 D3) 牟田 寛弥、(生物 D3) 足立 誠幸、木下 岬、(高分子 M2) 野地 真広、(生物 M2) 藤川 龍弥、内藤 嵩史、張 春明、(高分子 M1) 古川 光樹、(生物 M1) 伊藤 大

【平成 28 年度在籍者】

(共同研究員) 内木 宏延 (福井大学)、(大学院学生) 林 雨曦、二谷 綾愛

【研究課題】

1. 蛋白質のフォールディングと構造安定性、構造と機能の相関
2. 蛋白質のミスフォールディングと凝集

【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。さらにミスフォールディングはさまざまな疾患の原因となる。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、構造と機能相関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、構造と機能の相関：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機構をさまざまな物理化学的な手法により解析している。また、フェレドキシン-NADP⁺還元酵素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。

2. 蛋白質のミスフォールディングと凝集：蛋白質がミスフォールディングしたり、凝集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。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、また、モデル蛋白質として卵白リゾチームなどを用いて蛋白質の凝集やアミロイド線維形成の分子機構を研究している。アミロイド線維は、原因蛋白質の過飽和溶液から、何らかの原因で過飽和が解消することによって形成すると考えられる。つまり、自然界に一般的な過飽和現象は、疾患に関わるアミロイド線維形成の機構を理解するために重要である。「溶解度」、「過飽和」、「超音波」などをキーワードとして、アミロイド線維を代表とする凝集状態と天然構造の構造や物性、形成機構を、比較しながら研究している。これにより、蛋白質の構造物性の理解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
助教	松木 陽、天野 まゆみ（兼任）
客員教授	児嶋 長次郎
特任准教授	小林 直宏
特任助教	江川 文子、杉木 俊彦、原田 健一、深澤 隼、古板 恭子
特任研究員	岩田 武史、新家 粧子、田巻 初、山田 和哉、横地 政志
技術専門職員	阿部 直行
事務補佐員	鎌田 美穂子
技術補佐員	船田 由妃
蛋白研フェロー	北原 亮（立命館大学）
共同研究員	荒田 敏昭（大阪市立大学）、池田 恵介（富山大学）、出原 敏孝（福井大学）、小澤 潔（大阪大学大学院基礎工学研究科）、甲斐荘 正恒（首都大学東京）、亀田 倫史（産総研）、小橋川 敬博（熊本大学）、齊藤 貴士（北海道薬科大学）、田中 好幸（徳島文理大学）、内藤 晶（横浜国立大学）、星野 大（京都大学）、山口 良弘（大阪市立大学）
国際共同研究員	Ayyalusamy Ramamoorthy (Univ. of Michigan), Jaume Torres (Nanyang Technological Univ.), Perczel András (Eötvös Loránd Univ.)
NMR 共同研究員	石森 浩一郎（北海道大学）、織田 昌幸（京都府立大学）、加藤 晃一（自然科学研究機構）、北原 亮（立命館大学）、島本 茂（近畿大学）、菅瀬 謙治（京都大学）、瀬尾 倅介（金沢大学）、寺沢 宏明（熊本大学）、栢尾 豪人（京都大学）、長尾 聡（奈良先端科学技術大学院大学）、前沖 勝実（北海道大学）、真嶋 司（京都大学）、森田 勇人（愛媛大学）、吉村 優一（広島大学）
大学院生	（理化学 D3）神田 泰治、（理化学 D1）杉下 友晃（理化学 M1）張 仲良、張 欣
【平成 28 年度在籍者】 特任研究員 米山 桃子	
大学院生（理化学 D3）Kampa Chalermpon, Bikash Ranjan Sahoo（理化学 M2）Gaby Almira	

【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】

1. 蛋白質の構造と機能の解析：細胞内にある蛋白質分子の量や構造、細胞内局在をモニターするため、定量法、分布があるときの構造解析法、造影剤分子の局在解析法を開発し、大腸菌内の定量的な構造と動態解明に応用した。これは特任助教の江川文子らが実施した。また、膜蛋白質を対象に核スピン及び標識不對電子スピンに関する距離情報を利用して、分子間相互作用情報も含む蛋白質構造解析を行った。これは、特任助教の古板恭子が実施した。イネ耐病性のキー蛋白質であるキチン受容体 CERK の細胞内キナーゼドメインの結晶構造解析を進め、非リン酸化状態で自己 2 量体を形成して、この 2 量体形成が自己リン酸化能と関連することを解明した。これは特任助教の原田健一が実施した。さらに、フッ素を含む化合物ライブラリを開発して、標的蛋白質との相互作用を ^{19}F -NMR で解析する手法を確立し、創薬で重要なタンパク質相互作用への応用を行った。これは特任助教の新家粧子が実施した。不均一データ取得法による多次元固体 NMR 法で 7 回膜貫通蛋白質である古細菌の Na^+ ポンプやアミロイドタンパク質の解析を行い重要な残基の NMR 信号帰属に成功した。これは特任研究員の田巻初が実施した。手法開発においても蛋白質の N 末端に特殊なランタニドキレートを導入することで、測定 pH 毎に増加した構造情報が得られる NMR 法の開発に成功した。

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、NMR 分解能と感度を大幅に向上させた。この超高感度化では高出力二重共鳴テラヘルツ波と極低温技術を用いる DNP 法を開発し 700MHz の NMR 装置製作を行った。この結果、長時間安定して 30K で試料回転も行い感度を約 1000 倍以上向上させ、実用性の高い超高感度高分解能多次元固体 NMR を測定できるまでになった。He ガスも循環式にして、低コストで長期の極低温 DNP-NMR 高感度実験を行えることを実証した。この DNP 法を効率的に行うために、実験を解析するための多スピン動力学プログラムを開発し、遷移金属元素 Mn^{2+} の磁性を利用する新しい方法を検討した。これは特任助教の深澤隼が実施した。これらにより、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を行える段階に達した。

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決定法を蛋白質 SH3 などに応用した。また、国際的な生体高分子の NMR データベース BMRB を運営して、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。これは、特任准教授の小林直宏、特任研究員の横地政志、岩田武史が実施した。また、小林直宏はスペクトルからタンパク質構造を自動的に決める方法を開発し、NMR 構造決定の効率を向上させた。

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
特任教授	Chou Shan-Ho
准教授	田中 秀明
特任准教授	Gerle Christoph
技術職員	乗岡 尚子
研究員	慈幸 千真理 (学振)、仲庭 哲津子(学振)、金 宙妍 (特任)、三角 裕子 (特任)
事務補佐員	下家 和子、筒井 美穂
技術補佐員	萬代 有美
国際共同研究員	Perera Inoka (University of Colombo, Sri Lanka)
共同研究員	海野 英昭 (長崎大)、宮原 郁子 (大阪市大)、藤井 律子 (大阪市大)、大野 欽司 (名古屋大)、手島 圭三 (広大)、藤枝 伸宇 (大阪府大)、大山 拓次 (山梨大)、石森 浩一郎 (北大)、
大学院学生	(生物 D3) Charoenwattanasatien Ratana、(高分子 D2) Coruh Mehmet Orkun (高分子 D1) 大西 裕介、東田 怜 (生物 D1) 戸田 暁之、Juniar Linda、Li Jian Nan (高分子 M2) 伏見 こころ、(生物 M2) 猪股 志帆、梅野 恵太、西崎 弘貴 (高分子 M1) 伊勢 茜、(生物 M1) 河合 純希、佐伯 直哉、柳 志歩
学部学生	(化学 B4) 安藤 俊介、(FrontierLab mini 交換留学生) Jantarit Nawee (Suranaree University of Technology, Thailand)

【平成 28 年度在籍者】

研究員	西河 洋祐 (特任)
大学院学生	(生物 M2) 原 史剛、古谷 茜
学部学生	(FrontierLab 交換留学生) Frank Anna、Rutz Andreas (Ruhr-Universität Bochum, Germany)

【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. 金属蛋白質の無損傷・高分解能構造解析

【研究の現状と展望】

生体の中で、蛋白質はネットワークを形成しながら機能しています。我々は、機能している蛋白質を蛋白質結晶学の手法で結晶化し、結晶構造に基づいて生命システムを理解しようという研究室です。「呼吸」「光合成」「生体運動」など、特にエネルギー変換に関わる生体反応に限って考えた場合、その働きは複合体蛋白質の結晶構造を基に理解することができます。我々の研究室では、「光合成」「分子モーター」「生体超分子」をキーワードに、以下の研究プロジェクトを進めています。(1) 光合成のエネルギー変換膜に存在する光合成反応中心、光化学系 I 複合体、シトクロム b_6f 複合体をコアに、分子間相互作用や反応制御機構に着目して研究しています。(2) 細胞骨格系分子モーターのうち、最も分子サイズの大きなダイニンの運動メカニズム解明に取り組んでいます。ダイニンの結晶構造をベースに、分子動力学計算やCDスペクトル・NMRスペクトル解析を併用することで、ダイニン分子の運動機構に迫ります。(3) FeS クラスタなどの金属中心をもつ金属酵素は、高輝度放射光による放射線損傷により容易に還元され、精密な構造解析を行うことが困難です。我々はX線自由電子レーザーや中性子をプローブに用い、金属置換体アナログ蛋白質を上手に使うことで、放射線損傷のない高精度・高分解能構造を決定することを目指しています。

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

技術補佐員 新宮 愛

大学院学生 (生物 M2) 石川 稜、(生物 M2) 瀬川和也、(生物 M2) 高松知世

【平成 28 年度在籍者】

大学院学生 (生物 M2) 豊島 正之、(生物 M2) 藤林 果奈、(生物 M2) 山口 かなえ

【研究課題】

1. オルガネラ膜テザリング・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. オルガネラ膜テザリング・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：我々の従来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 タンパク質のみが含まれているにすぎない。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、翻訳後に小胞体 ER 膜上へ挿入され、その後、各オルガネラに選択的に膜輸送されて本来の機能を果たすと考えられる。本研究において、まず出芽酵母を真核細胞のモデルに、液胞（リソソーム）SNARE タンパク質のみならず小胞体 ER・ゴルジ・ゴルジ体・エンドソーム SNARE タンパク質も含めた、各オルガネラの多様な SNARE 構成を再現する「再構成 SNARE プロテオリポソーム」を網羅的に作製と機能解析を行い、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」の分子基盤解明に挑戦してきた。さらに、Sec1/Munc18 ファミリー等の SNARE シャペロン群、Rab GTPase、Rab エフェクター群、テザリング（繫留）因子も含めた「細胞内膜テザリング・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ている。現在まで我々は、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 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見出した（Izawa et al., 2012）。さらに、SNARE 依存性膜融合の選択性が、各オルガネラ局在 SNARE ファミリーが多様かつ互いに異なる戦略を駆使してコンパートメント特異性を付与するという新概念を実証した（Furukawa & Mima, 2014）。また、これまで確立した再構成アプローチを、ヒト細胞をモデルに、Rab GTPase・Rab エフェクター群を中心とする膜テザリング（繫留）マシナリーに拡張し（Tamura & Mima, 2014; Inoshita & Mima, 2017; Mima, 2017）、「細胞が、多様で複雑な細胞内膜交通ネットワークを、膜テザリング・膜融合の主たる素過程を介して、どのような戦略で時空間的に厳密に制御しているか」という細胞生物学の大命題に挑戦している。

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、Arf ファミリー GTPase 群、そして ER 膜融合に関与するダイナミン様 GTPase 群を研究対象とし、それらの SNARE 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真核細胞モデルとし、様々なコートタンパク質複合体・サブユニット群・Arf GTPase 群・ダイナミン様 GTPase 群の大量発現・精製系の構築を推進するとともに、酵母ダイナミン様 GTPase Scy1p を核とする ER 膜融合マシナリーの再構成に成功している（Sugiura & Mima, 2016）。

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 【平成 28 年度在籍者】
助教	松崎 健一郎、Challa Kiran 【平成 29 年度 4-9 月在籍者】
特任助教	寺澤 匡博【平成 28 年度在籍者】、Challa Kiran【平成 28 年度在籍者】
特任研究員	Lira Palmer、Abdulraheem Alwanah
事務補佐員	若林 浩子、曾谷 玲子【平成 28 年度在籍者】、赤路 三紀
技術補佐員	村上 明美【平成 28 年度在籍者】、渡邊 智英、松本 尚子
大学院学生	(生物 D3) 東出 望花【平成 28 年度在籍者】、Jagadeeswara Rao Bommi, Ying Zhang (生物 D2) Osarantin Osemwenkhac (生物 M2) Terry Mara, Hana Sabha, 浜野 有希、孫 筱丁【平成 28 年度在籍者】、李 珂【平成 28 年度在籍者】、(生物 M1), Faiza Az Zahra, 石川 達也 (生物 B4) 近藤 静香

【研究課題】

1. 相同組換えに関与するタンパク質の機能、構造解析
2. 減数分裂期特異的染色体構造の機能解析
3. DNA 2 重鎖切断修復経路の選択機構
4. ヒトの組換え、マウスの減数分裂期組換え反応の解析

【研究の現状と展望】

2016 年度は、真核生物の組換えや DNA2 重鎖切断修復の分子機構を明らかにすることを目的に、以下の成果を上げている。

1. 減数分裂期の染色体運動に染色体構成要素であるコヒーシンが重要な役割を果たすことをこれまで明らかにして来た。加えて、コヒーシンの活性を制御するタンパク質 Rad61/Wapl が、染色体のコンパクションに関わることが明らかに出来た。DDK や PLK によるリン酸化により Rad61/Wapl がコヒーシンのダイナミクスに関わることを明らかにした。
2. 減数分裂期においては交叉型組換えの数と分布は厳密に制御されている。減数分裂組換えの開始反応である DNA 2 重鎖切断形成(Double-strand breaks; DSBs)の数を人為的に調整することにより、交叉型組換え体形成反応に関わる多くの蛋白質の染色体上での数は DSB に比例する一方、Msh4-Msh5 複合体のみが定常の数を保つことが分かり、Msh4-Msh5 が交叉型組換え反応制御の鍵因子であることが新たに見出した。
3. DSB 末端を認識し、さまざまな DNA 損傷応答に関わる Mre11-Rad50-Xrs2 複合体の構成要素 Xrs2 の FHA ドメインが Tel1 (ATM, 毛細管拡張性運動失調の原因因子) キナーゼの活性化に関わり、末端保護タンパク質 Ku の除去を介して DSB 末端のプロセッシングに関わることを明らかにした。
4. ヒト細胞では M 期では DNA 修復がゲノムの不安定化を誘発するため、DNA 修復活性が大きく抑制されていることを新しく見出した。この抑制経路は複数あり、中でも非相同末端結合に関わる複合体の構成要素の 1 つ XRCC4 が CDK や PLK によるリン酸化により制御を受けることにより、抑制を行い、ゲノムの安定化に関わることを新規に報告した。

本研究室では、体細胞分裂期や減数分裂期の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、挙動の解析、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行っている。特に、蛋白質の複合体の動的集合、解離反応を理解することに加え、染色体、あるいは核膜など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。今後、モデル生物系で分子レベルでのさらなる解析を進める一方、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、多様な解析手法を用いてメカニズムの解明に重心を移している。さらに、ヒトやマウスなどの高等真核生物での DNA 修復の系の立ち上げも完了し、今後の大きな展開を期待できる。今後は、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、特にゲノムワイドな解析や、1 分子解析を取り入れた生化学を導入することで、真核生物の組換えや DNA 修復の分子機構とその制御の解明にも取り組むことが急務である。

2－3 蛋白質高次機能学研究部門

2－3－2 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	茶屋 太郎
研究員	杉田 祐子（特任）
技術職員	辻井 寿典
技術補佐員	谷 昭子、門脇 美輝子、石丸 藍子、東島 陽子、西村 美佐、池田 しのぶ
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）、松下 賢治（阪大医）
大学院生	北村 民樹（理生物 D3）、小塚 孝司（生命 D3）、Meriam Boubakri（生命 D3）、今 鉄男（医 D2） 上野 明希子（生命 D1）、久保 竣（理生物 D1）、A. Mitsuo Gomez Sarmago（医 D1）、 古橋 真佑（理生物 M2）、三草 周平（理生物 M2）、山本 悠（生命 M2）、堤 峻太郎（理生物 M1） 吉原 大貴（理生物 M1）、Leah Rie Varner（理生物 M1）
学部生	行天 大智（理生物 B4）、宮田 季和（理生物 B4）、Lei Weng I（理 CBCMP B3）
研究生	Maurice Rujiter
特別聴講学生	Alexander Hideaki Cotter

【平成 28 年度在籍者】

熊倉良太（理生物 M2）、Wang Jui Chun（特別聴講学生）

【研究課題】

1. 網膜神経回路形成の分子機構の解明
2. 非コード RNA による中枢神経系の制御メカニズムの解析
3. 網膜 ON・OFF 神経回路の機能メカニズムの解析
4. 網膜をモデルとした神経細胞分化機構の解明
5. 神経系における細胞のアンテナ“繊毛”の発生機構と機能
6. 個体レベルにおける視覚機能の解析

【研究の現状と展望】

当研究室は、脊椎動物の中枢神経系の構築と機能発現の分子機構を分子生物学、生化学、生体工学、組織学、電気生理学などの幅広い方法論を駆使して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発現までつながるのかを、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

2－3－3 高次脳機能学研究室

【メンバー】

教授	疋田 貴俊
事務補佐員	田淵 文美
共同研究員	溝口 博之（名古屋大学）、西 昭徳（久留米大学）、中嶋 秀満（大阪府立大学）、岡 正啓（医薬基盤研究所）、 澤 明（ジョンズホプキンス大学、アメリカ）、友田 利文（トロント大学、カナダ）
大学院学生	伊藤 大一（京都大院医からの特別研究学生）、櫻井 航輝（理 M2）
大学生	岡本 浩彦（医 B3）、山本 高靖（医 B3）

【研究課題】

1. 高次脳機能の神経回路機構の解析
2. 精神神経疾患の分子病態の解析
3. 精神疾患のトランスレーショナルリサーチ

【研究の現状と展望】

当研究室では、独自に開発した神経回路活動制御法や特定神経回路の神経活動の可視化により、認知学習行動や意思決定行動といった高次脳機能の神経基盤の解明に取り組んでいる。また、精神神経疾患モデルマウスを用いて、精神神経疾患の分子病態の解析を行っている。特に精神疾患発症に関わる遺伝-環境相互作用の分子機構の解明に取り組む。臨床部門や製薬企業との連携により、精神疾患の創薬を目指すトランスレーショナルリサーチをすすめていく。

1. 高次脳機能の神経回路機構の解析：マウスにおいて大脳基底核神経回路の直接路と間接路のそれぞれの神経伝達を制御する方法を開発し、認知学習行動において特定の神経回路がそれぞれ固有の役割を担っていることを示した。マウスの認知課題などを用いて高次脳機能における神経回路の制御機構の解明を進めていく。本研究課題について、京都大学、名古屋大学との共同研究を進めている。また新学術領域「人工知能と脳科学の対照と融合」に参画しており、脳科学の原理解明から人工知能・ロボティクス・計算精神医学につなげることを目指す。
2. 精神神経疾患の分子病態の解析：精神疾患患者で見られる遺伝子変異を導入したマウスを精神疾患モデル動物として、そのマウスでみられる異常を、行動、回路、分子の各階層で解析することによって、精神疾患の分子病態の解明を進める。さらに、社会環境などの要因を付加することで、遺伝と環境の相互作用からみた精神疾患発症のメカニズムに迫る。本研究課題について、ジョンズ・ホプキンス大学、トロント大学、京都大学、久留米大学、大阪府立大学、医薬基盤研究所との各共同研究を進めている。
2. 精神疾患のトランスレーショナルリサーチ：これまでに臨床部門や製薬企業と連携して精神疾患のトランスレーショナルリサーチをすすめてきた。ひきつづき創薬を目指した研究を行う。

2-3 蛋白質高次機能学研究部門

2-3-4 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. プロテオミクスによる生体試料の解析法の開発と応用

【研究の現状と展望】

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：ジペプチドは哺乳類の蛋白質代謝において蛋白質分解の最終段階の中間産物として生成するほか、体内で合成されて固有の生理機能を持つものも存在する。われわれは哺乳類の恒常性維持機構を解析する中で、脳および骨格筋でアミノ酸から酵素的に生合成されるカルノシン(β -alanyl-L-histidine)というジペプチドに着目し、その機能と代謝の解析を行った。われわれは、カルノシン分解酵素の探索を行い、それまで機能不明であった金属ペプチダーゼ CN2 にカルノシン分解活性があることを明らかにした。さらに、CN2 の X 線結晶構造解析により構造と機能の解析を行い（楠木正巳・現山梨大学教授らとの共同研究）、CN2 が酵素反応にダイマー形成を必要とするユニークな構造をもつことなどを見出した。

われわれは、CN2 並びにジペプチド代謝関連酵素の構造ならびに機能の解析を進めるため、質量分析計 (ESI-MS) を用いて蛋白質の非共有結合複合体の解析を行った。ESI-MS は非変性溶媒を用いて行うと水溶液中での蛋白質の非共有性結合体が検出可能であり、複合体の分子量測定のほか、金属などの低分子との相互作用、蛋白質のフォールディング状態などの情報を得ることができるが、さらなる応用への模索も行われている。われわれは、CN2 の質量の異なるミュータントを作成し、ダイマーの結合と解離によるダイマー交換反応を ESI-MS でモニターすることが可能であることを示した。さらにこの方法を応用して、CN2 の酵素反応にダイマー間の特定の残基の相互作用が必須であることを証明した。

ESI-MS では蛋白質と金属の複合体も検出可能である。CN2 によるカルノシンの分解は Mn^{2+} イオンを必要とするが、ESI-MS を用いた解析を行った結果、 Zn^{2+} などのイオンがより高い親和性で結合することが明らかになった。 Zn^{2+} 結合型にはカルノシンを分解する活性はないが、種々のジペプチドについて検討した結果、Leu-His, Met-His などを分解する活性があることが判明した。すなわち、 Zn^{2+} 結合型は Mn^{2+} 結合型とは異なる基質特異性を持つ酵素であることが明らかになった。さらに、細胞内に CN2 発現させて、細胞内における CN2 の活性を見ると、 Zn^{2+} 結合型に近い基質特異性が観察された。これらの結果から、培養細胞において、CN2 は Zn 結合型として機能している可能性が示唆された。この培養細胞では、Zn 結合型と同様にカルノシンは分解されなかったことから、CN2 によるカルノシンの分解が実際に起こるか否かをさらに検討している。それらの結果に基づいて CN2 の生体内での役割の解析を進めるとともに、関連するジペプチダーゼとの比較を行い、それらの解析を通じて、ジペプチド代謝の全体像とその役割を明らかにしたいと考えている。

2. プロテオミクスの手法による生体試料の解析法の開発と応用：近年、プロテオミクスは質量分析法を中心として大きく発展したが、実際の解析においてはサンプル調整や定量比較、データ解析などにおいて、様々な課題と新たな可能性が残されている。われわれは、病理学、細胞生物学、バイオマーカー探索などの諸分野ならびに蛋白研高尾研究室との共同研究において、個別の課題における問題解決と新たな技術の開発に取り組んでいる。特に、尿蛋白質の分解産物に基づくがんのバイオマーカー探索のプロジェクトにおいて、新規ワークフローの確立とそれを利用した測定、並びにデータ解析を行っている。今後、抗体を用いたバリデーションなどに関する部分において解析を進め、新規バイオマーカーの確立をはかる。

2-4 多階層蛋白質統合研究部門

2-4-1 多階層構造生命科学研究室

【メンバー】

教授（兼）	高木 淳一
特任准教授	Hall, Damien Richard
准教授（兼）	岩崎 憲治
寄附部門准教授（兼）	川端 猛
特任助教	鈴木 博文
助教	有森 貴夫
助教	宮崎 直幸

【研究課題】

1. 統合的アプローチによる生体内分子構造の可視化
2. クライオ電子顕微鏡と計算機科学の融合による近原子分解能構造解析
3. 実験とシミュレーションを併用したアミロイド形成のダイナミクス解析

【研究の現状と展望】

マルチスケール構造生命科学とは、原子分解能による分子構造から、その集合体としての細胞内生体内装置、さらには細胞から生命個体に至る各階層の構造の統合化により、高次な生命機能を解明する生命科学の新たな学問を意味する。本研究室では、実験および計算機シミュレーション、モデリングなどの様々なアプローチ法を組み合わせ、マルチスケールの構造生命科学研究を実施する。特にクライオ電子顕微鏡を駆使して、細胞レベルと原子レベルの構造情報を接続する。主な成果は以下の通り。

1. 統合的アプローチによる生体内分子構造の可視化：有森助教が大学院生と協力し、PA タグシステムを用いた低分解能電子顕微鏡イメージングにおけるドメインマッピング法を開発した(JSB 2017)。宮崎助教が中心となって稼働させている 300 kv 透過型クライオ電子顕微鏡 Titan KRIOS は、8 月に電子直接検出器をアップデートし電子カウント機能が追加され、国内最高分解能、世界的にもトップクラスの分解能を示した。さらに Volta Phase Plate を利用した位相差コントラストクライオ撮影 (VPC-TEM) の効力によって、細胞において BAR ドメインが集積している場所を可視化することに成功し、多階層解析の一步とした（現在投稿中）。岩崎准教授は同一溶液中における蛋白質あるいは蛋白質と核酸複合体の構造変化を高分解能で捉えることにも成功し、2 次元画像からの構造変化を解明あるいは示唆するための方法を量研の松本淳博士と共同で報告した(Sci. Rep. 2017)。

2. クライオ電子顕微鏡と計算機科学の融合による近原子分解能構造解析：川端准教授、鈴木特任助教が中心となり、EMDB に登録されている電子顕微鏡画像と、同時に PDB に登録されている原子モデルを同時に眺めることができる万見 (Yorodumi) のポータルを改良し公開を継続した。一方、PDB の原子モデル、EMDB の電子顕微鏡の密度マップ、X 線や中性子による生体試料小角散乱データ (SASBDB) によるモデルを分子の「形状」によって横断的に探す「Omokage 検索」サービス、検索後に、モデルやマップを高速に重ね合わせる「Pairwise gmfit」サービスも改良を加え、継続して提供した。検索結果はキーワードによる絞り込み機能を付加した。また、gmfit プログラムは、高速に重ね合わせを行うため、分子形状を 3 次元のガウス関数の集合 (GMM; 混合正規分布モデル) に変換するが、この変換の際に原子やボクセルのサイズが考慮できるよう算法の改良を行った結果、より精確で安定した変換が可能になった。

3. 実験とシミュレーションを併用したアミロイド形成のダイナミクス解析：蛋白質凝集を理解するために、実験と理論が連携した研究を、Hall 特任准教授が中心となって行った。変性剤分子の蛋白質に対する結合に基づく蛋白質変性の古典的なモデルを再検討した。いくつかの構造状態に対する結合を仮定することにより、変性剤に依存した構造状態ランドスケープが変化することを示した(Anal. Biochem. 2017)。次に、ニワトリ卵白リゾチームのヘパリンに依存したアミロイド線維形成を調べた(J. Biol. Chem. In press)。ヘパリンは濃度に依存して、アミロイド線維形成を促進、あるいは抑制する複雑な効果を示した。このような複雑な効果は、結晶性のアミロイド線維と、ガラス性のアモルファス凝集の競争的形成と構造状態の相図によって統一的に説明することができた。

【発表論文】

- Brown ZP, Arimori T, Iwasaki K, and Takagi J. (2017) Development of a new protein labeling system to map subunits and domains of macromolecular complexes for electron microscopy. J. Struct. Biol. in press
- Matsumoto, A., Miyazaki, N., Takagi, J. and Iwasaki, K. (2017). 2D hybrid analysis: Approach for binding three-dimensional atomic model by electron microscopy image matching. Sci. Rep. 7, 377
- Kinjo AR, Bekker GJ, Suzuki H, Tsuchiya Y, Kawabata T, Ikegawa Y, Nakamura H. (2017) Protein Data Bank Japan (PDBj): updated user interfaces, resource description framework, analysis tools for large structures. Nucleic Acids Res. 45(D1):D282-D288
- Hall, D., Kinjo, A. and Goto, Y. (2017) A new look at an old view of denaturant induced protein unfolding. Anal. Biochem. In press
- Nitani, A., Muta, H., Adachi, M., So, M., Sasahara, K., Sakurai, K., Chatani, E., Naoe, K., Ogi, H., Hall, D. and Goto, Y., (2017). Heparin-dependent aggregation of hen egg white lysozyme reveals two distinct mechanisms of amyloid fibrillation. J. Biol. Chem. In press

2-4 多階層蛋白質統合研究部門

2-4-2 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	松下 智恵
技術補佐員	竹下 由美子
特任研究員	田代 三喜、村木 慶子
大学院生	(生物 M2) 大寄 美保、(生物 M2) 竹内 美穂 (生物 M1) 小野 孝太、(生物 M1) 竹内 亜美、(生物 M1) 堀口 茉祐里、(生物 M1) 山本 真悠子
学部生	(生物 B4) 大泉 祐介

【研究課題】

1. テロメア結合タンパク質複合体の機能ネットワークの解明
2. テロメア隣接領域サブテロメアの機能・制御メカニズムの解明
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、細胞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の機能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、Rap1 を中心として形成されるシェルトリン複合体の機能解明を行った。Rap1 は、Poz1 タンパク質と直接結合し、さらに Poz1 は Tpz1 タンパク質と直接結合する。Shanghai Institute of Biochemistry and Cell Biology の研究者との共同研究により、三次元構造学的解析と分子生物学的解析を融合して、Rap1-Poz1-Tpz1 からなる三者複合体の構造および機能について解析した。その結果、三者相互作用に必要なアミノ酸残基が判明し、その相互作用はテロメア DNA 長やテロメアヘテロクロマチン構造の維持に必要なことがわかった。さらに、Poz1 はホモダイマーを形成し、そのダイマー形成はテロメア DNA 長維持に寄与することも明らかになった（主に、加納准教授、大学院生竹内美穂による）。一方、Rap1 は核膜タンパク質 Bqt4 と相互作用することにより、テロメアを核膜に局在させている。両者の直接的相互作用について立体構造的に解析し、その相互作用に必要なアミノ酸残基を明らかにした。さらに、Bqt4 がテロメアの核膜局在以外の機能をもつことも明らかにした（主に、加納准教授、竹下技術補佐員による）。

2. テロメア隣接領域サブテロメアの機能・制御メカニズムの解明：真核生物の線状染色体末端の構造体であるテロメアに隣接する特殊なクロマチン構造から形成される領域は、サブテロメアと呼ばれている。サブテロメア共通配列の細胞内機能を探るため、分裂酵母においてサブテロメア共通配列をすべて欠失させた株の作製に成功した。その株の表現型を解析した結果、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。また、テロメアが短小化した際、サブテロメア欠失株では異染色体間でも染色体末端融合が起き、片方の染色体のセントロメアが不活性化されることによって染色体が安定に維持されることがわかった。従って、サブテロメアはサブテロメア領域の遺伝子発現の維持や染色体の恒常性に必要であることが明らかになった（主に、田代特任研究員、加納准教授による）。

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タンパク質である。我々はこれまでに、Tel2 がすべての PIKK ファミリータンパク質（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。Tel2 の発現を抑制すると、PIKK ファミリータンパク質のタンパク質量も徐々に減少することがわかった。その状態において、様々なストレス応答に異常が生じていた。これらのことから、Tel2 は PIKK タンパク質の発現量を維持することにより、様々なストレス応答を保障していることがわかった（主に加納准教授、竹下技術補佐員による）。

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
特任助教	カロリネ・ドンゼリ・ペレイラ
特任研究員	福田 正史、吉田 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、出口 敦子、家口 勝昭（東京女子医大）、 深田 吉孝（東京大）
大学院学生	化学（D3）汪 洋、化学（D3）安東 友繁、化学（D1）汪 秋益、 化学（M2）朱 慧彬、化学（M1）クズミン アレクシー、生物科学（M1）孫 曉瑩
特別聴講学生	汪 丹青、翁 瑞屏
研究生	楊 正煜

【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 配列における異性化（脱アミド化、及び、イソ化）評価法の開発(2012)
 - ② アフィニティ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 Wnt ファミリーにおける新規糖鎖修飾様式（2013, 2015, 2016）
 - ② 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)
 - ③ 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）
 - ④ 脂質による新規修飾様式の発見：ファルネシル化、ミリストイル化、ラウロイル化（トランスデューシン、1991, 1992）；フォスファチジルエタノールアミン化（オートファジー（2000）、マイトファジー（2015））；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, 2017）
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：1）生理的条件下における蛋白質複合体の質量分析（2008, 2016, 2017）を発展させ、機能構造（活性）を保持したネイティブ状態での蛋白質測定法の確立を行う。2）質量分析を用いた新規蛋白質同定法、及び、ジスルフィド結合位置決定法の開発を目指す。

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
助教	宮崎 直幸
助教	有森 貴夫
技術専門職員	川上 恵子
事務補佐員	境 美絵、清水 芙美
特任研究員	三原 恵美子、的場 京子、平井 秀憲、廣瀬 未果、川本 晃大
技術補佐員	常住 規代、鈴木 佳奈
大学院学生	(生命 D5) Zuben Patrick Brown、(生命 D3) 中村 希、(生物 M2) 小山 知晃、福峯 哲紀、福本 友貴恵、 (生命 D1) Kevin Stapleton、(生物 M1) 岩佐奈実、若狭彩美、Mercy Egrina Adiniko
学部学生	(生物 B4) 矢野杜椎、渡邊咲耶子

【平成 28 年度在籍者】

特任助教	松永 幸子、海津 正賢
特任研究員	前田 晋太郎
技術補佐員	浅木 亮子
大学院学生	(生物 M2) 江頭 舞、重森 大輝、植田 匠
留学生	(FrontierLab 交換留学生) Gabrielle J. Kembuan

【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. 抗体分子の構造解析とその改変による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「関連構造解析法」の開発
4. 電子顕微鏡を使用した難結晶性蛋白質の高分解能構造解析

【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が、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。またそれらに用いるタンパク質試料の調製(発現と精製)技術にはまだ改良の必要な点が数多くある。

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：がんの進展や組織修復に関わる HGF の構造機能解析を引き続き行い、昨年度得た複数の立体構造認識モノクローナル抗体を「結晶化シャペロン」として用いることで、これまで小さな部分断片でしか構造情報が得られなかった HGF のマルチドメイン構造の結晶構造取得に成功した。これは海津特任助教から有森助教、北郷助教に引き継がれ、現在大学院生も参加して、さらに HGF の活性化メカニズム解明に取り組んでいる。共同研究としては、医学部の熊ノ郷教授グループと共同で松永特任助教が多発性骨髄腫の新規治療ターゲットインテグリンのエピトープ解析を行い、プレスリリースにつながる成果を上げた(Nature Med. 2017)ほか、寄附部門の関口教授と共同で有森、北郷両助教がラミニン 511 の結晶構造解析にも成功した(Science Adv. 2017)。

2. 抗体分子の構造解析とその改変による新規蛋白質分子の創製：有森助教が中心となって大腸菌での発現が容易にできる新しい抗体フラグメントフォーマット「Fv-clasp」の開発に成功し、これを利用してラミニン結合性インテグリン ($\alpha 6 \beta 1$) の結晶構造決定に世界ではじめて成功した (Structure 2017)。また、微生物研究所の菊谷教授グループと共同し、自己免疫疾患患者由来の抗 DNA 抗体の構造解析を行い、それをもとに SLE 発症機構解明に新知見をもたらした(Sci. Rep 2017)。

3. 電顕、光顕、X 線など複数の手法を組み合わせた「関連構造解析法」の開発：Wnt シグナル伝達に関わる LRP6 受容体について低分解能の電子顕微鏡イメージングをおこない、その構造多様性の原因が保存された N 型糖鎖にあること、しかもこの糖鎖の有無によって Wnt シグナル伝達効率が大きく影響されることを発見した(Cell Reports 2017)。

4. 透過型電子顕微鏡 (TEM) を使用した難結晶性蛋白質の高分解能構造解析：岩崎准教授、宮崎助教により、クライオ電子顕微鏡 Titan Krios のアップグレード(電子直接検出カメラを電子カウント機能を備えたバージョンに変更)と同時に 2.3 Å 分解能のデータ取得を達成し、国内最高、世界的にも先頭集団に入るデータ取得環境の構築に成功した。また製薬企業 12 社と本学協働ユニット制度を通して共同研究を開始、それ以外の製薬企業 2 社とも共同研究を始めた。個別の成果としては宮崎助教による MRSA 感染ファージの近原子分解能構造決定(論文執筆中)や、岩崎准教授による RNA 依存性インフルエンザ RNA ポリメラーゼの構造解析など、特に医学的重要度の高いターゲットに関しての研究が進展した。

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、山下 栄樹（兼）
助教	東浦 彰史（兼）、天野 まゆみ
特任助教	竹下 浩平（兼）、成田 宏隆
技術補佐員	篠原 恵子、渋谷 里美
事務補佐員	河合 未奈子
特任研究員	池田 悦子、高木 賢治、松田 真、米原 涼
共同研究員	飯島 洋（日本大学薬学部）、梅名 泰史（岡山大学大学院自然科学研究科）、 岡田 雅人（大阪大学微生物病研究所）、小林 弘子（日本大学薬学部）、阪本 泰光（岩手医科大学薬学部）、 白土 優（大阪大学大学院工学研究科）、長田 重一（大阪大学免疫学フロンティア研究センター）、 西野 達哉（東京理科大学基礎工学部）、武田 茂樹（群馬大学大学院理工学府）、 山本 幸治（九州大学大学院農学研究院）、榊田 哲哉（京都大学大学院農学研究科）、 松村 浩由（立命館大学生命科学部）、村川 武志（大阪医科大学）、中田 匡宣（大阪大学大学院歯学研究科）、 米澤 康滋（近畿大学）、中川 浩次（長崎大学）

国際共同研究員 Chun-Jung CHEN（国立放射光科学研究センター、国立成功大学、国立清華大学、台湾）、
Janos HAJDU（Uppsala University、スウェーデン）、Kwang Yeon HWANG（Korea University、韓国）、
Sekar KANAGARAJ（Indian Institute of Science、インド）、
Widhi Dyah SAWITRI（University of Jember、インドネシア）、
Raja Noor Zaliha RAJA ABD. RAHMAN（Universiti Putra Malaysia、マレーシア）、
Hyouon Sook KIM（National Cancer Center、韓国）、Bong-Jin LEE（Seoul National University、韓国）、
Hyun Kyu SONG（Korea University、韓国）、Ni Nyoman Tri PUSPANINGSIH、Universitas Airlangga、インドネシア）、
大学院学生（高分子 D2）堤 研太、（生物 D1）比嘉 悠貴、（生命機能 D4）山本 旭麻、
（生物 M2）植田 琢郎、大野 友裕、佐野 泰基、中嶋 祐太、持田 理子、（高分子 M1）谷林 峻、
（生物 M1）臼井 理緒、後藤 優介、崔 文青

【平成 28 年度在籍者】

（技術補佐員）森元 邦子
（特任研究員）寒川 剛、中道 優介
（研究生）比嘉 悠貴
（大学院学生）金田 健作、神田 直樹、木村 仁美、西川 翔士

【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、膜電位センサー蛋白質、各種ウイルス、薬剤排出蛋白質複合体、自然免疫関連蛋白質、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。これらのプロジェクトのうち、CREST に採択された膜電位センサー蛋白質に関しては竹下浩平特任助教、成田宏隆特任助教が、エピジェネティクス関連蛋白質に関しては竹下浩平特任助教が、ウイルスに関しては主として東浦彰史助教と中道優介特任研究員が、薬剤排出蛋白質複合体については山下栄樹准教授と米原涼特任研究員が中心となって実施した。

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。さらに、創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム事業に参画し、放射光技術の高度化と利用支援を行っている。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（NSRRC）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。ビームラインの管理・運営・高度化は、山下栄樹准教授、東浦彰史助教、高木賢治特任助教が中心となって行った。さらに、日本学術振興会二国間交流事業としてスウェーデンウプサラ大学との共同研究で、X線自由電子レーザー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（Coherent X-ray Diffraction Imaging; CDI, CXDI）の開発も行っている。これらのプロジェクトに、東浦彰史助教が参画した。

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
特任教授	肥後 順一
准教授	金城 玲
招へい准教授	福田 育夫（特任准教授）、川端 猛（寄附研究部門准教授）
助教	土屋 祐子
技術職員	小佐田 高史
事務補佐員	中野 真理子
特任研究員	Neetha Mohan 【平成 28 年度在籍者】
共同研究員	織田 昌幸（京都府立大学）、小田 彰史（金沢大学）、野坂 通子（佐世保工業高等専門学校）鷹野 優（広島市立大学）、米澤 康滋（近畿大学）、笠原 浩太（立命館大学）
大学院学生	（生命機能 D5）Gert-Jan Bekker 【平成 28 年度在籍者】、（化学 D3）今田 康博、（生物科学 D3）飯田 慎仁、（生命機能 D3）速水 智教、（化学 M2）草鹿 あゆみ 【平成 28 年度在籍者】
学部学生	（学部 4 年：米国 UC San Diego からのインターンシップ）Lauren Shea L'Heureux、（学部 4 年：米国 UC San Diego からのインターンシップ）Michelle Franc Ragsac 【平成 28 年度在籍者】

【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、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。

【研究の現状と展望】

1. バイオインフォマティクス研究：配列から構造を通じた機能推定の仕組みを高度化し、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。具体的には、ゲノムの変異と蛋白質立体構造をシームレスにつなげるため、ヒトゲノムにコードされる蛋白質とその複合体の機能関係を網羅的に一覧できるような web サービスを構築した。電子顕微鏡のマップのデータベース EMDB と小角散乱のデータベース SASBDB に登録された分子の「かたち」、および PDB の原子構造に類似した「かたち」を、3 つのデータベース全てから検索する Omokage 検索のサービスを開発し公開した。
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、リン酸化による天然変性ドメインの Coupled Folding and Binding の機構を解析した。また、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手法を GPGPU 上で稼働させ、マルチカノニカル法や adaptive umbrella sampling (AUS)法および新たに開発した高効率サンプリング法 (VcMC/MD: Virtual-state coupled Monte Carlo/Molecular Dynamics) に応用し、蛋白質間相互作用の解析を行った。この手法をキナーゼとその阻害剤の結合自由エネルギー計算に応用し、正しい結合ポーズの予測とともに結合の強さも正確に推定できることを示した。さらに、量子化学計算によって α -ヘリックス中の水素結合エネルギーを抽出して評価する手法により、 α -ヘリックスの場が与える水素結合エネルギーの変化を正しく評価することができた。これらの分子シミュレーションについては、海外や若手の研究者との共同研究および企業との共同研究を密に行い、人材育成も継続的に進めた。

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	中川 敦史(兼)、高木 淳一(兼)、高尾 敏文(兼)
准教授	山下 栄樹、岩崎 憲治、宮ノ入 洋平
助教	東浦 彰史、宮崎 直幸(兼)
特任助教	川本 晃大、杉木 俊彦(兼)、
技術専門職員	乗岡 尚子(兼)、川上 恵子(兼)
技術職員	阿部 直行(兼)

【平成 28 年度在籍者】

講師	佐藤 毅
助教	三村 直稔

【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、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、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、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】

平成 24 年 4 月に、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。本研究室では、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、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、高磁場核磁気共鳴装置を利用した NMR 構造解析グループ、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、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、ウイルス、膜電位センサー蛋白質、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や不安定な膜蛋白質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。さらに、創薬等支援技術基盤プラットフォーム参画し、放射光技術の高度化と構造生物学研究支援を進めている。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（宮ノ入、杉木）

【研究課題】

1. 溶液 NMR 法による高分子量蛋白質、蛋白質複合体の動態構造解析法の開発
2. 新しい安定同位体標識手法の開発
3. 分子間相互作用に伴う蛋白質の動態変化の解析
4. In-cell/in vivo NMR 測定のための基盤技術開発

【研究の現状と展望】

溶液 NMR 分光法は、蛋白質などの生体高分子の立体構造や分子間相互作用およびそれらに由来する動態変化を原子分解能で解析することができる。さらに、これらの情報を蛋白質が実際に働いている細胞内の環境に近い状態で、観測することが可能である。このことから、NMR 法は蛋白質の生命機能と動態構造との相関関係を解明するうえで、非常に重要な研究手法である。しかし、解析対象の蛋白質の分子量が増大すると、NMR 信号の縮重、低感度化が顕著となることから、その適用範囲は 40 kDa 程度に限定されている。当研究室では、NMR 法の“分子量の壁”問題を解決すべく、新しい安定同位体標識技術の開発ならびにそれらを利用した定量的な構造動態解析法の開発を進めている。さらに、生きた細胞内での生体高分子の観測を対象とした In-cell NMR 測定法の開発も進めている。また、本研究所に装備されている超高磁場 NMR 装置群の維持管理を行っており、学内外の研究者に装置利用を推進している。機器の維持管理・測定支援を進めつつ、最先端 NMR 法の発展・応用性の拡大に努めている。

1. **溶液 NMR 法による高分子量蛋白質、蛋白質複合体の動態構造解析法の開発**： 溶液 NMR 法の“分子量の壁”問題を解決すべく、様々な安定同位体標識技術や測定技術の開発が世界中でなされている。その中で、我々は立体整列同位体標識（Stereo array isotope labeling; SAIL）法を独自に開発してきた。本手法は、すべてのアミノ酸に対し、立体・位置特異的に安定同位体標識を施すことで、高度な構造情報を保ちつつ、NMR 信号の増加を抑えるものである。この技術を用いることで 40 kDa 以上の蛋白質についても高精度な立体構造解析が可能となった。近年では、SAIL アミノ酸の改良を進めており、80 kDa 以上の蛋白質においても高感度に NMR 信号を捉えることに成功し、 ^{13}C - ^1H TROSY 法と併用することで精密立体構造決定法の確立を進めている。今年度は、100 kDa 程度の蛋白質-蛋白質複合体や膜蛋白質への適用を進めると同時に、分子量 1MDa のシャペロニン蛋白質複合体の解析に向けた新たな SAIL アミノ酸の開発を進めた。これらの技術は、次世代の超高磁場 NMR を利用した構造生物学研究の発展に大きく寄与することが期待できる。
2. **新しい安定同位体標識手法の開発**： NMR 法においては、安定同位体標識した蛋白質試料を調製することが必須となる。SAIL アミノ酸をはじめとする高度な安定同位体標識試薬は比較的高価であることから、高効率かつ安価に安定同位体標識試料を調製する技術が求められる。当研究室では、大腸菌抽出液を利用した無細胞蛋白質合成法による安定同位体標識試料の調製法を確立してきた。近年では、汎用性の高い大腸菌蛋白質発現系を改良し、安価かつ高効率に SAIL アミノ酸を目的蛋白質に導入する手法を開発している。今年度はアミノ酸要求性大腸菌を利用した安定同位体標識試料の調製法を確立し、従来法よりも標識効率を 10 倍ほど上げることに成功した。今後は、酵母等を用いた蛋白質発現系への応用を検討する。
3. **分子間相互作用に伴う蛋白質の動態変化の解析**： 溶液 NMR 法を利用した蛋白質の分子間相互作用および相互作用に伴う動態変化は、蛋白質中のアミド基やメチル基の NMR 信号を対象として幅広く解析されている。当研究室においても、べん毛モーター蛋白質 FliG について緩和解析を行い、分子動力学シミュレーションを併用することで、べん毛の回転方向を制御する分子機構を明らかにした。また、SAIL 法を応用することで、従来の NMR 法では為し得なかったアミノ酸側鎖水酸基や SH 基を対象とした化学交換の定量解析など新しい動態解析法の開発も進めている。近年では、芳香族アミノ酸の芳香環反転運動について定量解析法の開発を進めており、詳細な分子認識機構の解明および創薬研究への応用を目指している。
4. **In-cell/in vivo NMR 測定のための基盤技術開発**： In-cell NMR 法は、生きた細胞を試料とした溶液 NMR 法で、生細胞中の目的蛋白質の“生きた姿”を原子レベルで解明可能な類稀な構造生物学的手法であり、近年その有用性が広く認知され始めている。しかし in-cell NMR シグナルは広幅化が激しく、かつ質の高い in-cell NMR スペクトルを得るうえでは実験上の難点が多く、汎用的で信頼性の高い手法に達しているとは言い難い。当グループでは、in-cell NMR 実験のパラメータを網羅的に検討し、質の高い in-cell NMR 実験を再現性よく行うことを可能にする基盤技術を開発した。今後も in-cell NMR 実験の汎用化に直結する基盤技術開発を行い、生きた細胞内で生体高分子の立体構造や動的揺らぎを解明する方法論の開発を進める。

分子解析グループ（中川、高尾、高木、乗岡、川上、三村）

【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く。

電子線解析グループ（岩崎、宮崎、川本）

【研究課題】

最新鋭の装備を備えたクライオ電子顕微鏡を使用して蛋白質が機能しているその姿を原子構造情報から理解することを目指し、以下の三本の柱を研究課題に据えている。

1. ボルタ位相板と Cs コレクター、および電子カウント機能を備えたクライオ電子顕微鏡を用いて、100kDa 程度の従来は不可能と考えられてきた試料の構造解析に挑む。
2. 計算機シミュレーションや、X 線結晶構造解析、バイオインフォマティクスとのハイブリッドアプローチを開発することで、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。
3. 他の解析手法と違い、クライオ電子顕微鏡では、イオン化した原子を可視化できる可能性を秘めている。この実現を図る。

【研究の現状と展望】

1. ボルタ位相板を使用した場合、その困難さは自動画像取得にあったが、開発者 Radostin Danev 博士の指導もあり、その実現、安定稼働に成功した。さらに、デフォーカシング法とあわせたハイブリッドな撮影方法により、小さな分子の可視化、高分解能解析に成功した。今後は、100kDa の分子量を目指して引き続き構造解析に挑んで行く。
2. 日本原子力研究開発機構の松本博士と共同で、二次元の電顕画像（スナップショットや平均画像）に対して、結晶構造をフィッティングする方法の開発を行おこなってきたが、本年度は、これを学術論文に報告した（Sci.Report,2017）。今後、3 次元の好悪図を用いたハイブリッドアプローチへと展開していくことで、構造変化のパスウェイ等を可視化していく。
3. 電子カウント機能を導入したことから、 β -galactosidase において 2.3 Å を実現した。これにより、イオン化した残基の可視化に挑める段階にきたと判断する。今後はまずは金属イオンの可視化から挑むことを予定している。

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）、栗栖 源嗣（兼任）
准教授	金城 玲
助教	土屋 裕子（兼任）
特任准教授	小林 直宏
特任助教	鈴木 博文（兼任）、Gert-Jan Bekker（兼任）
技術職員	小佐田 高史（兼任）
特任技術専門職員	山下 鈴子
特任事務職員	清水 朋子
事務補佐員	中野 真理子（兼任）
特任研究員	池川 泰代、工藤 高裕、見学 有美子、佐藤 純子、陳 旻瑜（張 羽澄）、西山夏代子、岩田武史、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. 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り、2017 年度から第三期の NBDC 活動を進めている。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、2014 年は 10 月に英国 Hinxton の EBI にて、2015 年 10 月には阪大蛋白研にて、また 2016 年 10 月には米国 Wisconsin-Madison 大学にて、2017 年 10 月には米国ラトガース大学にて、それぞれ wwPDB の諮問会議（wwPDBAC）が開催され、2017 年には PDBj の主宰者である栗栖源嗣と蛋白質研究所データベース専門部会から推薦された 2 名の諮問委員が参加した。wwPDB では、新しい PDB フォーマットとデータ登録法 OneDep の改良が達成され、それらの普及・宣伝活動を行う一方、NBDC や国内の基盤的データベースとの連携を図り、他の様々なデータベースとの統合化を進めた。特に、三島遺伝研の DBCLS および DDBJ とのアライアンス協定を 2015 年に締結し、2017 年には共通のポータル JBI (Japan alliance for Bioscience Information) を開始した。今後とも、これら基盤的データベースの情報発信機能と普及について連携を強める。
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. 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。

2-6 寄附研究部門

2-6-1 マトリクソーム科学（ニッピ）寄附研究部門

【メンバー】

教授 関口 清俊（寄附研究部門教授）
助教 藤田 和将（寄附研究部門助教）
事務補佐員 藤田 佳代子
特任研究員 清水 泰博、土井口 真康、諸岡 七美、梅 純子（研究従事）、八木 恵美子（派遣）
大西 映里子（派遣）、山本 彩乃（派遣）
日本学術振興会特別研究員 佐藤涼子
招聘研究員 谿口 征雅、戎 富美
技術補佐員 阿部 純子
大学院学生 （生物 D3）瀧沢 士

【平成 28 年度在籍者】（助教）山田 雅司（兼）

【研究課題】

1. 発生における基底膜蛋白質の網羅的局在解析
2. 細胞外マトリックスによる細胞機能制御の分子機構
3. インテグリンによるリガンド識別機構
4. 間葉系細胞が発現するマトリックス分子 polydom の機能解析
5. 幹細胞の増幅および分化誘導に有用な培養基材の開発

【研究の現状と展望】

1. ラミニンのインテグリン結合部位の解明：基底膜の主要な接着分子であるラミニンの活性部位の構造を生化学的手法と構造生物学的手法を併用して解明した。具体的にはラミニン 511 のインテグリン結合活性部位を含む組換えフラグメント(LM511E8)の結晶化に成功し、その立体構造を 2 Å 以下の解像度で解明した(高木淳一教授との共同研究)。LM511E8 は全体として ladle(柄杓)様の形状をしており、インテグリン結合に必要な α 鎖 C 末端側の 3 個の LG モジュール(LG1, LG2, LG3)は cloverleaf 様の配置をとって柄杓の"合"(水をすくい取る部分)にあたる部分を形成していた。また、インテグリン結合に必須な γ 1 鎖 C 末端 5 アミノ酸残基は構造が決まらないことから flexible な構造をとり、LG1-3 が作る"合"の底面側に垂下していると推定された。この領域はインテグリンのリガンド結合部位である MIDAS (metal-ion-dependent adhesion site)に直接配位している可能性が高い。
2. 新規細胞外マトリックス蛋白質 polydom の生理機能の解明：インテグリン $\alpha 9 \beta 1$ の新規リガンドとして同定された polydom の生理機能を解明するため、ノックアウト(KO)マウスを作製し、その表現形質を解析した。polydom KO マウスは重度の浮腫を発症し、生後すぐに死亡する。浮腫の原因は集合リンパ管の形成不全にあり、リンパ管形成を制御する転写因子 Foxc2 の発現が polydom KO マウスでは低下していた。polydom はリンパ管形成に関わる angiopoietin-2 と結合することから、angiopoietin-2 を介して Foxc2 の発現制御に関わると推定される。実際、angiopoietin-2 をリンパ管内皮細胞に添加すると、Foxc2 の発現増加が確認されている。また、骨髄の間葉系幹細胞が polydom を高発現すること、polydom の発現を抑制した間葉系幹細胞は増殖能を失うことを見いだした。現在、polydom による間葉系幹細胞(脂肪細胞を含む)の増殖制御機構の解析を進めている。
3. ラミニン E8 フラグメントを利用したヒト多能性幹細胞の分化誘導技術の開発：基底膜を構成するラミニンには少なくとも 12 種類のアイソフォームが存在し、細胞ごとに足場として使われるラミニンのタイプは異なっている。初期胚の多能性幹細胞はラミニン 511 を足場としており、ヒト多能性幹細胞の培養基質としてはラミニン 511 あるいはその活性フラグメント LM511E8 が有効である。現在、このような細胞ごとにカスタマイズされたラミニンの幹細胞培養用基質および分化誘導用基質としての有用性の検証を進めている。ヒト iPS 細胞から血管内皮細胞を誘導するときに LM411E8 が有効であること、また、ヒト肝臓前駆細胞の培養・維持には LM111E8 が有効であることが確認されており、心筋細胞、血球細胞、骨格筋細胞、角膜細胞等の培養あるいは分化誘導に有効なラミニンの同定を進めている。

本研究室は 2016 年 3 月まで 18 年間続いた「蛋白質化学研究部門：細胞外マトリックス研究室」の人員と研究成果を継承しつつ、細胞外マトリックス研究の一層の発展と産業応用を目指して、「マトリクソーム科学(ニッピ) 寄附研究部門」として 2016 年 4 月に新たなスタートを切りました。これまで蓄積してきたラミニンおよび他の細胞外マトリックス分子に関する研究成果を最大限活用し、幹細胞生物学・再生医療の発展に貢献し得る次世代幹細胞培養技術の確立を目指します。

2-6 寄附研究部門

2-6-2 マルチスケール構造生物学（日本電子）寄附研究部門

【メンバー】

教授	中村 春木（兼任）
寄附研究部門准教授	川端 猛
招へい助教	矢澤 宏次
招へい助教	細木 直樹

【研究課題】

1. マルチスケール構造生物学におけるクライオ電子顕微鏡の測定技術とモデリング技術の開発
2. マルチスケール構造生物学における核磁気共鳴スペクトル（NMR）測定技術の開発と応用

【研究の現状と展望】

1. マルチスケール構造生物学におけるクライオ電子顕微鏡の測定技術とモデリング技術の開発：

蛋白質などの生体高分子の原子分解能の構造から、その集合体である細胞内の生体内装置まで、更には細胞・個体までの構造を俯瞰的に観測して、その動的構造を研究する、というマルチスケール構造生物学が生命科学の新たな世界の潮流となっている。特に最近急速に技術が進んだクライオ電子顕微鏡として、オメガ型エネルギーフィルターを備えた透過型電子顕微鏡に第二世代電子直接検出器を搭載した日本電子製のクライオ電子顕微鏡を活用し、さらに Gaussian Mixture Model を用いて得られた 3 次元のマップから原子モデルを構築する手法の開発を進めている。

2. マルチスケール構造生物学における NMR 測定技術の開発と応用：

日本電子株式会社及び株式会社 JEOL RESONANCE と共同で開発した超高感度化のためのテラヘルツ波発振周波数可変ジャイロトロン・極低温試料回転機構を有する世界最高性能の固体 DNP-NMR 装置の開発を進めており、これまで困難であった膜蛋白質のダイナミックな構造解析を可能とする NMR 手法の開発を進めている。また、これらの装置は、アカデミアだけではなく広く産業界への利用にも供している。

3. 常勤教員の活動（平成 29 年度在籍者）

3-1 教授

3-1 教授

3-1-1 岡田 眞里子

職位：教授

所属：蛋白質研究所細胞システム研究室、理学研究科生物科学専攻（兼任）

【研究課題】 実験と数理・情報学的アプローチによる細胞制御機構研究

【研究内容】

1. 細胞内シグナル伝達系の数理モデルの構築と解析研究：がんや免疫などの疾患に関わる細胞シグナル伝達系について、定量的実験データをもとにした数理モデルを構築し、そのシミュレーション解析や動態の理論的解析から、細胞制御の規則性を明らかにする。
2. 遺伝子発現データを基礎とした転写制御機構の解明研究：さまざまな疾患モデルに関する遺伝子発現データの解析から、その疾患に重要な役割を担う転写因子の予測や転写因子のネットワークを同定することにより、疾患発症のメカニズムを明らかにする。
3. データ駆動型アプローチによる細胞情報の統合研究：プロテオーム、トランスクリプトーム、メタボロームなどの網羅的計測データを情報学的に統合し、各種細胞の特異的な機能を明らかにする。また、これらの統合解析により、多階層の生化学反応ネットワークを数理的に再構築し、全細胞において要となる分子制御機構を明らかにする。

【2016-2017 年度の成果】

1. 細胞内シグナル伝達系の数理モデルの構築と解析研究：免疫 B 細胞の分化において重要な NF- κ B シグナル伝達系の数理モデルを構築し、経路内の正のフィードバック機構が、B 細胞活性化の閾値機構として機能していることを明らかにした。また、このフィードバック機構が下流の遺伝子発現の誘導に重要であることを、分岐理論を用いて明らかにした (*Inoue et al. npj. Syst. Bio. Appl. 2016*)。
2. 数理モデルを用いたアトピー性皮膚炎の発症機構の解明：実験と数理モデルを用いて、アトピー性皮膚炎の悪性化に関わる免疫細胞と環境因子との相互作用を明らかにした (*Dominguez-Hüttinger et al. J. Allergy Clin. Immunol. 2016*、その他)。
3. データ駆動型アプローチによる細胞情報の統合研究：シグナル伝達系のアダプタータンパク質の欠損マウスより得られた細胞を用い、プロテオーム、トランスクリプトーム、メタボロームなどの網羅的計測データを取得し、これらの情報学的解析を通して、細胞接着依存的な代謝制御を見出した（論文準備中）。

【今後の展望と自己評価】

シグナル伝達の数理モデル研究に関しては、これまでに、がんや免疫細胞におけるシグナル伝達系の数理モデルが複数構築できたので、今後、これらの個々の数理モデルを統合し、さまざまな細胞動態を包括的に説明するモデルを構築する。細胞周期や p53 経路なども含め、細胞の増殖や細胞死をも説明できるモデルとして発展させ、創薬に寄与することを目指す。転写制御ネットワークに関しては、mRNA 遺伝子発現データから遺伝子発現制御ネットワークを同定することに成功している。今後、エピゲノムやクロマチン構造をも含めた高次の転写制御と mRNA 遺伝子発現の関連性を明らかにすることを目指す。データ駆動型研究に関しては、細胞接着依存的な代謝の活性化について、実験的検証を進める。また、この研究により取得した解析手法を他の生物システムにも応用し、細胞の多階層ネットワークの同定とその機能解析を進める。医学研究者との連携を通じて、これまでに開発したモデルや情報解析的手法を応用研究に展開していく。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Noguchi S, Arakawa T, Fukuda S, Furuno M, Hasegawa A, Hori F, Ishikawa-Kato S, Kaida K, Kaiho A, Kanamori-Katayama M, Kawashima T, Kojima M, Kubosaki A, Manabe RI, Murata M, Nagao-Sato S, Nakazato K, Ninomiya N, Nishiyori-Sueki H, Noma S, Saijyo E, Saka A, Sakai M, Simon C, Suzuki N, Tagami M, Watanabe S, Yoshida S, Arner P, Axton RA, Babina M, Baillie JK, Barnett TC, Beckhouse AG, Blumenthal A, Bodega B, Bonetti A, Briggs J, Brombacher F, Carlisle AJ, Clevers HC, Davis CA, Detmar M, Dohi T, Edge ASB, Edinger M, Ehrlund A, Ekwall K, Endoh M, Enomoto H, Eslami A, Fagiolini M, Fairbairn L, Farach-Carson MC, Faulkner GJ, Ferrai C, Fisher ME, Forrester LM, Fujita R, Furusawa JI, Geijtenbeek TB, Gingeras T, Goldowitz D, Guhl S, Guler R, Gustincich S, Ha TJ, Hamaguchi M, Hara M, Hasegawa Y, Herlyn M, Heutink P, Hitchens KJ, Hume DA, Ikawa T, Ishizu Y, Kai C, Kawamoto H, Kawamura YI, Kempfle JS, Kenna TJ, Kere J, Khachigian LM, Kitamura T, Klein S, Klinken SP, Knox AJ, Kojima S, Koseki H, Koyasu S, Lee W, Lennartsson A, Mackay-Sim A, Mejhert N, Mizuno Y, Morikawa H, Morimoto M, Moro K, Morris KJ, Motohashi H, Mummery CL, Nakachi Y, Nakahara F, Nakamura T, Nakamura Y, Nozaki T, Ogishima S, Ohkura N, Ohno H, Ohshima M, Okada-Hatakeyama M, Okazaki Y, Orlando V, Ovchinnikov DA, Passier R, Patrikakis M, Pombo A, Pradhan-Bhatt S, Qin XY, Rehli M, Rizzu P, Roy S, Sajantila A, Sakaguchi S, Sato H, Satoh H, Savvi S, Saxena A, Schmid C, Schneider C, Schulze-Tanzil GG, Schwegmann A, Sheng G, Shin JW, Sugiyama D, Sugiyama T, Summers KM, Takahashi N, Takai J, Tanaka H, Tatsukawa H, Tomoiu A, Toyoda H, van de Wetering M, van den Berg LM, Verardo R, Vijayan D, Wells CA, Winteringham LN, Wolvetang E, Yamaguchi Y, Yamamoto M, Yanagi-Mizuochi C, Yoneda M, Yonekura Y, Zhang PG, Zucchelli S, Abugessaisa I, Arner E, Harshbarger J, Kondo A, Lassmann T, Lizio M, Sahin S, Sengstag T, Severin J, Shimoji H, Suzuki H, Suzuki H, Kawai J, Kondo N, Itoh M, Daub CO, Kasukawa T, Kawaji H, Carninci P, Forrest ARR, Hayashizaki Y. FANTOM5 CAGE profiles of human and mouse samples. *Sci Data*. 2017 Aug 29;4:170112. doi: 10.1038/sdata.2017.112.
2. de Rie D, Abugessaisa I, Alam T, Arner E, Arner P, Ashoor H, Åström G, Babina M, Bertin N, Burroughs AM, Carlisle AJ, Daub CO, Detmar M, Deviatiiarov R, Fort A, Gebhard C, Goldowitz D, Guhl S, Ha TJ, Harshbarger J, Hasegawa A, Hashimoto K, Herlyn M, Heutink P, Hitchens KJ, Hon CC, Huang E, Ishizu Y, Kai C, Kasukawa T, Klinken P, Lassmann T, Lecellier CH, Lee W, Lizio M, Makeev V, Mathelier A, Medvedeva YA, Mejhert N, Mungall CJ, Noma S, Ohshima M, Okada-Hatakeyama M, Persson H, Rizzu P, Roudnicky F, Sætrum P, Sato H, Severin J, Shin JW, Swoboda RK, Tarui H, Toyoda H, Vitting-Seerup K, Winteringham L, Yamaguchi Y, Yasuzawa K, Yoneda M, Yumoto N, Zabierowski S, Zhang PG, Wells CA, Summers KM, Kawaji H, Sandelin A, Rehli M; FANTOM Consortium, Hayashizaki Y, Carninci P, Forrest ARR, de Hoon MJL. An integrated expression atlas of miRNAs and their promoters in human and mouse. *Nat Biotechnol*. 2017 Aug 21. doi: 10.1038/nbt.3947. [Epub ahead of print].
3. Kimura S, Kitazawa K, Tokuhisa M, Okada-Hatakeyama M. Using A Priori Knowledge after Genetic Network Inference: Integrating Multiple Kinds of Knowledge. *Chem-Bio Informatics Journal*, Vol.17, pp.53-71, 2017.
4. Rapakoulia T, Gao X, Huang Y, de Hoon M, Okada-Hatakeyama M, Suzuki H, Arner E. Genome-scale regression analysis reveals a linear relationship for promoters and enhancers after combinatorial drug treatment. *Bioinformatics*, btx503, 14 August 2017. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btx503>
5. Magi S, Iwamoto K, Yumoto N, Hiroshima M, Nagashima T, Ohki R, Garcia-Munoz A, Volinsky N, Von Kriegsheim A, Sako Y, Takahashi K, Kimura S, Kholodenko BN, Okada-Hatakeyama M. Transcriptionally-inducible PHLDA1 attenuates the activity of ErbB receptors. *J. Biol. Chem.* In revision.
6. Masunaga H, Sugimoto Y, Magi S, Itasaki R, Okada-Hatakeyama M, Kurata H. Robustness analysis of the detailed kinetic model of an ErbB signaling network by using dynamic sensitivity. *PLoS One*, 12(5):e0178250, 2017.
7. Domínguez-Hüttlinger E, Christodoulides P, Miyauchi K, Irvine AD, Okada-Hatakeyama M, Kubo M, Tanaka RJ. Mathematical modeling of atopic dermatitis reveals "double-switch" mechanisms underlying 4 common disease phenotypes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016 Dec 5. pii: S0091-6749(16)31433-6. doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.026
8. Miyauchi K, Sugimoto-Ishige A, Harada Y, Adachi Y, Usami Y, Kaji T, Inoue K, Hasegawa H, Watanabe T, Hijikata A, Fukuyama S, Maemura T, Okada-Hatakeyama M, Ohara O, Kawaoka Y, Takahashi Y, Takemori T, Kubo M. Protective neutralizing influenza antibody response in the absence of T follicular helper cells. *Nat. Immunol.* 17(12):1447-1458, 2016.
9. Inoue K, Shinohara H, Behar M, Yumoto N, Tanaka G, Hoffmann A, Aihara K, and Okada-Hatakeyama M. Oscillation Dynamics Underline Functional Switching of NF-κB for B Cell Activation, *npj Systems Biology and Applications*, vol. 2, article no. 16024, 2016.
10. Taniue K, Kurimoto A, Takeda Y, Nagashima T, Okada-Hatakeyama M, Katou Y, Shirahige K, Akiyama T. ASBEL-TCF3 complex is required for the tumorigenicity of colorectal cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Oct 21. pii: 201605938, 2016.

11. Kawasaki Y, Komiya M, Matsumura K, Negishi L, Suda S, Okuno M, Yokota N, Osada T, Nagashima T, Hiyoshi M, Okada-Hatakeyama M, Kitayama J, Shirahige K, Akiyama T. MYU, a Target lncRNA for Wnt/c-Myc Signaling, Mediates Induction of CDK6 to Promote Cell Cycle Progression. *Cell Rep.* 16(10):2554-64, 2016.
12. Shigeno-Nakazawa Y, Kasai T, Kostyanovskaya E, Pawlak J, Yamagishi J, Okimoto N, Taiji M, Okada M, Sauka-Spengler T, Westbrook J, Satta Y, Kigawa T, Imamoto A. A pre-metazoan origin of the *CRK* gene family and network evolution. *Sci. Rep.* 30; 6:34349, 2016.
13. Shinohara H, Inoue K, Yumoto N, Nagashima T, Okada-Hatakeyama M. Stimulus-Dependent Inhibitor of Apoptosis Protein Expression Prolongs the Duration of B Cell Signalling. *Sci Rep.* 6:27706, 2016.
14. Kawasaki Y, Komiya M, Matsumura K, Negishi L, Suda S, Okuno M, Yokota N, Osada T, Nagashima T, Hiyoshi M, Okada-Hatakeyama M, Kitayama J, Shirahige K, Akiyama T. MYU, a Target lncRNA for Wnt/c-Myc Signaling, Mediates Induction of CDK6 to Promote Cell Cycle Progression. *Cell Rep.* pii: S2211-1247(16)31061-0, 2016.
15. Kimura S, Masato Tokuhisa M, Okada-Hatakeyama M. Genetic network inference using hierarchical structure. *Front. Phys.* 7:57, 2016.
16. Taniue K, Kurimoto A, Sugimasa H, Nasu E, Takeda Y, Iwasaki K, Nagashima T, Okada-Hatakeyama M, Oyama M, Kozuka-Hata H, Hiyoshi M, Kitayama J, Yoshihiro Kawasaki Y, Akiyama T. Long non-coding RNA UPAT promotes colon tumorigenesis by inhibiting degradation of UHRF1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 113(5):1273-1278, 2016.
17. Kaji T, Hijikata A, Ishige A, Kitami T, Watanabe T, Ohara O, Yanaka N, Okada M, Shimoda M, Taniguchi M, Takemori T. CD4 memory T cells develop and acquire functional competence by sequential cognate interactions and stepwise gene regulation. *Int. Immunol.* 28(6):267-282, 2016.
18. Yoshida K, Renard-Guillet C, Inoue K, Shirahige K, Okada-Hatakeyama M, Ishii S. Microarray expression analysis of genes involved in innate immune memory in peritoneal macrophages. *Genomics Data*, 7:90-91, 2015.
19. Hurst LD, Ghanbarian AT, Forrest AR; FANTOM consortium, Huminiecki L. The Constrained Maximal Expression Level Owing to Haploidy Shapes Gene Content on the Mammalian X Chromosome. *PLoS Biol.* 13(12): e1002315, 2015. (Contributed as a FANTOM Consortium member)
20. Carbajo D, Magi S, Itoh M, Kawaji H, Lassmann T, Arner E, Forrest ARR, Carninci P, Hayashizaki Y, Daub CO, the FANTOM Consortium, Okada-Hatakeyama M*, Mar JC*. Application of gene expression trajectories initiated from ErbB receptor activation highlights the dynamics of divergent promoter usage. *PLoS One*, 10(12): e0144176, 2015. * Corresponding authors.
21. Yoshida K, Maekawa T, Zhu Y, Renard-Guillet C, Chatton B, Inoue K, Uchiyama T, Ishibashi K, Yamada T, Ohno N, Shirahige K, Okada-Hatakeyama M, Ishii S. The transcription factor ATF7 mediates lipopolysaccharide-induced epigenetic changes in macrophages involved in innate immunological memory. *Nat. Immunol.* 16 (10), 1034-1043, 2015.
22. Mina M, Magi S, Jurman G, Itoh M, Kawaji H, Lassmann T, Arner E, Forrest ARR, Carninci P, Hayashizaki Y, Daub CO, the FANTOM Consortium, Okada-Hatakeyama M*, Furlanello C*. Promoter-level expression clustering identifies time development of transcriptional regulatory cascades initiated by ErbB receptors in breast cancer cells. *Sci. Rep.* 5:11999., 2015. * Corresponding authors.
23. Aitken S, Magi S, Alhendi AMN, Itoh M, Kawaji H, Lassmann T, Daub CO, Arner E, Carninci P, Forrest ARR, Hayashizaki Y, Khachigian LM, Okada-Hatakeyama M, Semple CA. Transcriptional dynamics reveal critical roles for non-coding RNAs in the immediate-early response. *PLoS Comp. Biol.* 11(4): e1004217, 2015.
24. Yoshihara M, Ohmiya H, Hara S, Kawasaki S; FANTOM consortium, Hayashizaki Y, Itoh M, Kawaji H, Tsujikawa M, Nishida K. Discovery of molecular markers to discriminate corneal endothelial cells in the human body. *PLoS One* 10(3): e0117581, 2015. (Contributed as a FANTOM Consortium member)
25. Liang C, FANTOM Consortium, Forrest AR, Wagner GP. The statistical geometry of transcriptome divergence in cell-type evolution and cancer. *Nat. Commun.* 6:6066, 2015. (Contributed as a FANTOM Consortium member)
26. Volinsky N, McCarthy CJ, Von Kriegsheim A, Saban N, Okada-Hatakeyama M, Kolch W, Kholodenko BN. Signalling mechanisms regulating phenotypic changes in breast cancer cells. *Biosci. Rep.* 35(2). pii: e00178, 2015.
27. Arner E, Daub CO, Vitting-Seerup K, Andersson R, Lilje B, Drablos F, Lennartsson A, Rönnerblad M, Hrydziszko O, Vitezic M, Freeman TC, Alhendi A, Arner P, Axton R, Baillie JK, Beckhouse A, Bodega B, Briggs J, Brombacher F, Davis M, Detmar M, Ehrlund A, Endoh M, Eslami A, Fagiolini M, Fairbairn L, Faulkner JG, Ferrai C, Fisher ME, Forrester L, Goldowitz D, Guler R, Ha T, Hara M, Herlyn M, Ikawa T, Kai C, Kawamoto H, Khachigian L, Klinken PS, Kojima S, Koseki H, Klein S, Mejhert N, Miyaguchi K, Mizuno Y, Morimoto M, Morris KJ, Mummery C, Nakachi Y, Ogishima S, Okada-Hatakeyama M, Okazaki Y, Orlando V, Ovchinnikov D, Passier R, Patrikakis M, Pombo A, Qin X-Y, Roy S, Sato H, Savvi S, Saxena A, Schwegmann A, Sugiyama D, Swoboda R, Tanaka H, Tomoiu A, Winteringham LN, Wolvetang E, Yanagi-Mizuochi C, Yoneda M, Zabierowski S, Zhang P, Abugessaisa I, Bertin N, Diehl AD, Fukuda S,

- Furuno M, Harshbarger J, Hasegawa A, Hori F, Ishikawa-Kato S, Ishizu Y, Itoh M, Kawashima T, Kojima M, Kondo N, Lizio M, Meehan TF, Mungall CJ, Murata M, Nishiyori-Sueki H, Sahin S, Sato-Nagao S, Severin J, de Hoon MJL, Kawai J, Kasukawa T, Lassmann T, Suzuki H, Kawaji H, Summers KM, Wells C, Hume DA, Forrest AR, Sandelin A, Carninci P, and Hayashizaki Y. Enhancers lead waves of coordinated transcription in transitioning mammalian cells. *Science* 347(6225), 1010-1014, 2015.
28. Nagashima T, Inoue N, Yumoto N, Saeki Y, Magi S, Volinsky N, Sorkin A, Kholodenko BN and Okada-Hatakeyama M. Feedforward regulation of mRNA stability by prolonged ERK activity. *FEBS J.* 282(4), 613-629, 2015.
29. Iwanaga N, Ide K, Nagashima T, Tomita T, Agari Y, Shinkai A, Kuramitsu S, Okada-Hatakeyama M, Kuzuyama T, Nishiyama M. Genome-wide comprehensive analysis of transcriptional regulation by ArgR in *Thermus thermophilus*. *Extremophiles* 18(6): 995-1008, 2014.
30. Hasegawa Y, Tang D, Takahashi N, Hayashizaki Y, Forrest AR; FANTOM Consortium, Suzuki H. CCL2 enhances pluripotency of human induced pluripotent stem cells by activating hypoxia related genes. *Sci. Rep.* 4:5228, 2014. (Contributed as a FANTOM Consortium member)
31. Shinohara H, Behar M, Inoue K, Hiroshima M, Yasuda T, Nagashima T, Kimura S, Sanjo H, Maeda S, Yumoto N, Ki S, Akira S, Sako Y, Hoffmann A, Kurosaki T, Okada-Hatakeyama M. Positive feedback within a kinase signaling complex functions as a switch mechanism for nuclear factor- κ B activation. *Science* 344(6185): 760-764, 2014.
32. Morikawa H, Ohkura N, Vandenbon A, Itoh M, Nagao-Sato S, Kawaji H, Lassmann T, Carninci P, Hayashizaki Y, Forrest AR, Standley DM, Date H, Sakaguchi S; FANTOM Consortium. Differential roles of epigenetic changes and Foxp3 expression in regulatory T cell-specific transcriptional regulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 111(14):5289-5294, 2014. (Contributed as a FANTOM Consortium member)
33. Arner E, Forrest AR, Ehrlund A, Mejhert N, Itoh M, Kawaji H, Lassmann T, Laurencikiene J, Rydén M, Arner P; FANTOM Consortium. Ceruloplasmin is a novel adipokine which is overexpressed in adipose tissue of obese subjects and in obesity-associated cancer cells. *PLoS One* 9(3): e80274, 2014. (Contributed as a FANTOM Consortium member)
34. FANTOM Consortium and the RIKEN PMI and CLST (DGT), Forrest AR, Kawaji H, Rehli M, Baillie JK, de Hoon MJ, Haberle V, Lassman T, Kulakovskiy IV, Lizio M, Itoh M, Andersson R, Mungall CJ, Meehan TF, Schmeier S, Bertin N, Jørgensen M, Dimont E, Arner E, Schmidl C, Schaefer U, Medvedeva YA, Plessy C, Vitezic M, Severin J, Semple C, Ishizu Y, Young RS, Francescato M, Alam I, Albanese D, Altschuler GM, Arakawa T, Archer JA, Arner P, Babina M, Rennie S, Balwiercz PJ, Beckhouse AG, Pradhan-Bhatt S, Blake JA, Blumenthal A, Bodega B, Bonetti A, Briggs J, Brombacher F, Burroughs AM, Califano A, Cannistraci CV, Carbajo D, Chen Y, Chierici M, Ciani Y, Clevers HC, Dalla E, Davis CA, Detmar M, Diehl AD, Dohi T, Drablos F, Edge AS, Edinger M, Ekwall K, Endoh M, Enomoto H, Fagiolini M, Fairbairn L, Fang H, Farach-Carson MC, Faulkner GJ, Favorov AV, Fisher ME, Frith MC, Fujita R, Fukuda S, Furlanello C, Furino M, Furusawa J, Geijtenbeek TB, Gibson AP, Gingeras T, Goldowitz D, Gough J, Guhl S, Guler R, Gustincich S, Ha TJ, Hamaguchi M, Hara M, Harbers M, Harshbarger J, Hasegawa A, Hasegawa Y, Hashimoto T, Herlyn M, Hitchens KJ, Ho Sui SJ, Hofmann OM, Hoof I, Hori F, Huminiecki L, Iida K, Ikawa T, Jankovic BR, Jia H, Joshi A, Jurman G, Kaczowski B, Kai C, Kaida K, Kaiho A, Kajiyama K, Kanamori-Katayama M, Kasianov AS, Kasukawa T, Katayama S, Kato S, Kawaguchi S, Kawamoto H, Kawamura YI, Kawashima T, Kempfle JS, Kenna TJ, Kere J, Khachigian LM, Kitamura T, Klinken SP, Knox AJ, Kojima M, Kojima S, Kondo N, Koseki H, Koyasu S, Krampitz S, Kubosaki A, Kwon AT, Laros JF, Lee W, Lennartsson A, Li K, Lilje B, Lipovich L, Mackay-Sim A, Manabe R, Mar JC, Marchand B, Mathelier A, Mejhert N, Meynert A, Mizuno Y, de Lima Morais DA, Morikawa H, Morimoto M, Moro K, Motakis E, Motohashi H, Mummery CL, Murata M, Nagao-Sato S, Nakachi Y, Nakahara F, Nakamura T, Nakamura Y, Nakazato K, van Nimwegen E, Ninomiya N, Nishiyori H, Noma S, Noma S, Nozaki T, Ogishima S, Ohkura N, Ohimiya H, Ohno H, Ohshima M, Okada-Hatakeyama M, Okazaki Y, Orlando V, Ovchinnikov DA, Pain A, Passier R, Patrikakis M, Persson H, Piazza S, Prendergast JG, Rackham OJ, Ramilowski JA, Rashid M, Ravasi T, Rizzu P, Roncador M, Roy S, Rye MB, Saijyo E, Sajantila A, Saka A, Sakaguchi S, Sakai M, Sato H, Savvi S, Saxena A, Schneider C, Schultes EA, Schulze-Tanzil GG, Schwegmann A, Sengstag T, Sheng G, Shimoji H, Shimoni Y, Shin JW, Simon C, Sugiyama D, Sugiyama T, Suzuki M, Suzuki N, Swoboda RK, 't Hoen PA, Tagami M, Takahashi N, Takai J, Tanaka H, Tatsukawa H, Tatum Z, Thompson M, Toyodo H, Toyoda T, Valen E, van de Wetering M, van den Berg LM, Verado R, Vijayan D, Vorontsov IE, Wasserman WW, Watanabe S, Wells CA, Winteringham LN, Wolvetang E, Wood EJ, Yamaguchi Y, Yamamoto M, Yoneda M, Yonekura Y, Yoshida S, Zabierowski SE, Zhang PG, Zhao X, Zucchelli S, Summers KM, Suzuki H, Daub CO, Kawai J, Heutink P, Hide W, Freeman TC, Lenhard B, Bajic VB, Taylor MS, Makeev VJ, Sandelin A, Hume DA, Carninci P, Hayashizaki Y. A promoter-level mammalian expression atlas. *Nature* 507(7493):462-470, 2014.
35. Andersson R, Gebhard C, Miguel-Escalada I, Hoof I, Bornholdt J, Boyd M, Chen Y, Zhao X, Schmidl C, Suzuki T, Ntini E, Arner E, Valen E, Li K, Schwarzfischer L, Glatz D, Raithel J, Lilje B, Rapin N, Bagger FO, Jørgensen M, Andersen PR, Bertin N, Rackham O, Burroughs AM, Baillie JK, Ishizu Y, Shimizu Y, Furuhashi E, Maeda S, Negishi Y, Mungall CJ, Meehan TF, Lassmann T, Itoh M, Kawaji H, Kondo N, Kawai J, Lennartsson A, Daub CO, Heutink P, Hume DA, Jensen TH, Suzuki H, Hayashizaki Y, Müller F; FANTOM

- Consortium, Forrest AR, Carninci P, Rehli M, Sandelin A. An atlas of active enhancers across human cell types and tissues. *Nature* 507(7493):455-461, 2014. (Contributed as a FANTOM Consortium member)
36. Yukinaga H, Shionyu C, Hirata E, Ui-Tei K, Nagashima T, Kondo S, Okada-Hatakeyama M, Naoki H, Matsuda M. Fluctuation of Rac1 activity is associated with the phenotypic and transcriptional heterogeneity of glioma cells. *J. Cell Sci.* 127(Pt 8):1805-1815, 2014.
37. Yamagishi J, Okimoto N, Kasai T, Suenaga A, Okada M, Imamoto A, Taiji M. Computational Design of Small Peptide Inhibitors of Protein-Protein Interactions in CRK-SH2 Mediated Intracellular Signaling. *Models in Bioscience and Materials Research* 155-166, 2013.
38. Kimura S, Sato M, Okada-Hatakeyama M. Inference of Vohradsky's models of genetic networks by solving two-dimensional function optimization problems. *PLoS One* 8, e83308, 2013.
39. Kaji T, Furukawa K, Ishige A, Toyokura I, Nomura M, Okada M, Takahashi Y, Shimoda M, Takemori T. Both mutated and unmutated memory B cells accumulate mutations in the course of the secondary response and develop a new antibody repertoire optimally adapted to the secondary stimulus. *Int. Immunol.* 25(12):683-695, 2013.
40. Kajiyama K, Okada-Hatakeyama M, Hayashizaki Y, Kawaji H, Suzuki H. Capturing drug responses by quantitative promoter activity profiling. *CPT: Pharmacomet. & Syst. Pharmacol.* 2, e77, 2013.
41. Terada A, Okada-Hatakeyama M, Tsuda K, Sese J. Statistical significance of combinatorial regulations. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 110(32): 12996-3001, 2013.
42. Nomura M, Okada-Hatakeyama M. Phase responses of oscillating components in signaling pathway. *Front. Physiol.* 4:68, 2013.
43. Katagiri T, Kawamoto H, Nakakuki T, Ishiyama K, Okada-Hatakeyama M, Ohtake S, Seiki Y, Hosokawa K, Nakao S. Individual hematopoietic stem cells in human bone marrow of patients with aplastic anemia or myelodysplastic syndrome stably give rise to limited cell lineages. *Stem Cells* 31(3):536-546, 2013.

【1-2:代表的な論文】

1. Inoue K, Shinohara H, Behar M, Yumoto N, Tanaka G, Hoffmann A, Aihara K, and Okada-Hatakeyama M. Oscillation Dynamics Underline Functional Switching of NF- κ B for B Cell Activation, *npj Systems Biology & Applications*, vol. 2, article no. 16024, 2016.
2. Shinohara H, Behar M, Inoue K, Hiroshima M, Yasuda T, Nagashima T, Kimura S, Sanjo H, Maeda S, Yumoto N, Ki S, Akira S, Sako Y, Hoffmann A, Kurosaki T, Okada-Hatakeyama M. Positive feedback within a kinase signaling complex functions as a switch mechanism for nuclear factor- κ B activation. *Science* 344(6185): 760-764, 2014.
3. Nakakuki T, Birtwistle MR, Saeki Y, Yumoto N, Ide K, Nagashima T, Brusch L, Ogunnaike BA, Okada-Hatakeyama M,* Kholodenko BN.* Ligand-specific c-Fos expression emerges from the spatiotemporal control of ErbB network dynamics. *Cell* 141(5): 884-896, 2010. *Corresponding authors.
4. Birtwistle MR*, Hatakeyama M*, Yumoto N, Ogunnaike BA, Hoek JB, Kholodenko BN. Ligand-dependent responses of the ErbB signaling network: experimental and modeling analysis. *Mol. Syst. Biol.* 3:144, 2007. * Equal contribution.
5. Nagashima T, Shimodaira H, Ide K, Nakakuki T, Tani Y, Takahashi K, Yumoto N, Hatakeyama M. Quantitative transcriptional control of ErbB receptor signaling undergoes graded to biphasic response for cell differentiation. *J. Biol. Chem.* 282(6), 4045-4056, 2007.

【1-3:英文総説】

1. Magi S, Iwamoto K, Okada-Hatakeyama, M. Current Status of Mathematical Modeling of Cancer – From the Viewpoint of Cancer Hallmarks. *Current Opinion in Systems Biology*. 2:38-47, 2017.

【1-4:邦文総説】

1. 岩本一成, 岡田眞里子. シングルセルシーケンスデータを読み解くための情報解析. 実験医学 (別冊) シングルセル解析プロトコール (菅野純夫編集) 326-331, 2017.
2. 岩本一成, 間木重行, 岡田眞里子. 数理モデル解析によるシグナル伝達制御機構の解明・ErbB 受容体の負の制御機構の解析事例 実験医学 (増刊) はじめての数理モデルとシミュレーション (鈴木貴、久保田浩行編集) Vol 35, No.5, 788-793, 2017
3. 久保允人, 岡田眞里子, 田中玲子. システムズバイオロジーを用いた皮膚恒常性制御機構の理解. 炎症免疫 2017 年 1 月号 (Vol.25 No.1)
4. 篠原久明, 井上健太郎, 岡田眞里子, B 細胞の免疫応答を制御するシグナル活性の閾値決定機構, 感染・炎症・免疫, 45, 1, 78-81, 2015.
5. 岡田眞里子, シグナル伝達系における制御の規則性と細胞応答の予測, ライフサイエンス領域融合レビュー, 3, e001, 2014

3-1 教授

6. 篠原久明, 井上健太郎, 岡田眞里子, B細胞受容体シグナル伝達系の正のフィードバック制御によるNF- κ Bのスイッチ様応答, ライフサイエンス新着論文レビュー, <http://first.lifesciencedb.jp/archives/8916>, 2014.
7. 岡田眞里子, がんシグナル伝達ネットワークの多階層制御, 実験医学, 31(18) 2912, 2013.
8. 岡田眞里子, ゲノムから見た乳がんのシグナル伝達とシステム生物学, 実験医学増刊 ゲノム医学・生命科学研究 総集編, 31(15) 118-125, 2013.

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

2017年度 長瀬研究振興賞

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Trans-Omics analysis of NF- κ B regulation. CREST & Scientific Research on Innovative Areas Symposium. "The 1st International Symposium for Trans-Omics" The University of Tokyo, Nov.21-22, 2017.
2. Mathematical modeling of cancer signaling network. The Third Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies 2017. Aug. 31-Sept. 2, 2017. NCPSS, Shanghai
3. Analysis of Omics data using kinetic model. Imperial College London. South Kensington Campus, London. May 18th, 2017 (Seminar at Dept. of Bioengineering)
4. Mathematical modeling for quantitative understanding of cellular network. Japan Korea Bilateral Symposium on Multi-scale Structural Biology. Dec 22, 2016
5. Multiple-scale cooperativity in signal-transcription network for cellular commitment. Trans-Omics: New Approaches in Biology and Medicine 2016. Kyusyu Univ., Fukuoka, November 2, 2016.
6. Experimental and modeling analysis of signal transduction network in mammalian cells. 2016 A3 Workshop on Interdisciplinary Research Connecting Mathematics and Biology, Lecture Hall, BICMR, Peking University, April 23, 2016.
7. Experimental and mathematical analysis of signaling network. Lecture at National Taiwan University, April 14, 2016.
8. Switch-like activation of transcription factors in cell decision program. Lecture at Academia Sinica, Taiwan, April 13, 2016.
9. Modeling Cellular Signaling Functions in Mammalian Cells. The 4th Bioscience and Biotechnology International Symposium. Multifaceted Approaches to Disease Intervention, Tokyo Institute of Technology, Tokyo, January 13, 2016.
10. Mechanisms of dynamics behaviors of NF- κ B signaling in B cell. 16th International Conference of Systems Biology (ICSB), Singapore, November 24, 2015.
11. Data-based modeling of signal-transcription network for cell fate control. BioNetVista Workshop-ICSB2015, Singapore November 25, 2015.
12. Data-based modeling of on/off switch mechanism arising from biochemical network. EquaDiff2015, Lyon, France, July 9, 2015.
13. On/off switching mechanisms in signaling network. cBio Meeting, Tsuruoka, Japan, May 11-13, 2015.
14. Analog to Digital Conversion in Signal-Transcription Networks. The Third BMIRC International Symposium for Virtual Physiological Human, Iizuka, Japan, March 5, 2015.
15. A switch in NF- κ B immune signaling. The first Q-Bio Winter Meeting, Hawaii, USA, February 21, 2013.

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WSなど】

1. Classic yet unique dynamic properties of NF- κ B gene regulation. OIST-JST Joint Seminar 2017年11月28日 沖縄、OIST
2. 細胞の形態と代謝ネットワーク. 第11回メタボロームシンポジウム 2017年11月14日大阪・吹田
3. システムバイオロジーとバイオデータベース. NBDC ワークショップ 2017年11月13日 JST 東京本部
4. 細胞形態と代謝を繋ぐシグナル軸の同定. アステラス病態代謝研究会 平成29年度研究報告会 2017年10月21日 東京丸の内 日本工業倶楽部
5. NF- κ B 転写因子の動態と機能. 九州大学生体防御制御研究所セミナー 2017年8月10日 福岡
6. シグナル伝達の数理モデル化と細胞変換. 新学術領域「数理シグナル」第1回若手ワークショップ 2017年8月7日 静岡・修善寺

3-1 教授

7. 「システムバイオロジーと創薬」 バイオグリッド研究会 2017 ～AI、シミュレーション、システムバイオロジーと創薬～ 2017年05月27日 大阪、梅田
8. 動的セントラルドグマの計算的予測と実験検証. 第39回 日本分子生物学会 2016年11月30日 パシフィコ横浜, 横浜
9. ダイナミクスの分解と合成による細胞ネットワークの理解「細胞を創る研究会 9.0」 2016年11月21日 早稲田大学, 東京
10. 数理モデルを用いたプロテオーム・オミクスデータの統合と NF- κ B の分子機能. 第89回日本生化学会大会「プロテオーム大規模解析が切り開く新たな生化学研究」2016年9月27日, 仙台国際センター, 仙台
11. システムバイオロジーを用いた免疫シグナル・エピジェネティクスネットワークの理解. 第372回 CBI 学会講演会 システムバイオロジーの最新動向. 2016年5月24日, 東京大学山上会館, 東京
12. シグナル伝達・転写ネットワークの協同性と階層統合. CREST シンポジウム「トランスオミクスによる生命システムの解明」2016年3月3-4日, 東京大学本郷キャンパス, 東京
13. 細胞制御における転写因子のデジタル活性化. 第10回 スーパーコンピュータ「京」と創薬・医療の産学連携セミナー - HPCI 計算生命科学推進プログラム-バイオシミュレーションの最前線 2016年1月22日, グランフロント大阪, 大阪
14. 数理モデルによるオミクスデータの統合と疾患メカニズムの予測. 第53回日本生物物理学会年会シンポジウム. 2015年9月13日, 金沢大学角間キャンパス, 金沢
15. CAGE を使ってシグナル伝達-転写ネットワークを解剖する. 理研公開シンポジウム「転写産物解析を使って疾患を研究する」2015年9月10日, 理化学研究所 横浜キャンパス, 横浜
16. 一細胞解析ではじめてわかるシグナル伝達ネットワークの制御機構. GE Life Sciences Day 2015. 2015年7月24日, パシフィコ横浜会議センター, 横浜
17. 数理モデルによるオミクスデータの統合と疾患メカニズムの予測. 第1回 理化学研究所・産業技術総合研究所 共同シンポジウム「ビッグデータとビッグシミュレーションによる生命医科学の未来」～頭脳還流による異次元研究の創出～. 2015年6月29日, 産業技術総合研究所 臨海副都心センター, 東京
18. 遺伝子ネットワーク解析にもとづく疾病の理解と制御戦略. 第2回統合生命医科学研究センター公開シンポジウム. 2015年5月28日, ステーションコンファレンス東京, 東京
19. Data-based modeling of signal-transcription network. 京都大学ウイルス研究所生物情報解析研修会. 2015年3月24日, 大津
20. An On/Off switching mechanism in transcription factor activation. RIKEN Epigenetics in Kobe, Computational Science in Epigenetics, 2015年2月14日, 神戸
21. オミクス階層クロストークと細胞制御. 第87回日本生化学会大会シンポジウム. 2014年10月15日, 国立京都国際会館, 京都
22. 生態学におけるビッグデータの創出、抽出と解析. 第61回日本生態学会広島大会. 2014年3月15日, 広島国際会議場, 広島
23. シグナル伝達のダイナミクスと転写のオン・オフ制御. 新学術領域 修飾シグナル病 第3回公開シンポジウム. 2014年1月25日, 東京大学医科学研究所講堂, 東京
24. 細胞内シグナルネットワークの多階層制御. 第36回日本分子生物学会年会. 2013年12月3日, 神戸展示場, 神戸
25. Regulation of cancer signaling network. 第72回日本癌学会学術総会. 2013年10月3日, パシフィコ横浜, 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）】

2017年度 口頭発表件数：4件、ポスター発表件数：4件
2016年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：3件
2015年度 口頭発表件数：20件、ポスター発表件数：18件
2014年度 口頭発表件数：9件、ポスター発表件数：13件
2013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. 「免疫応答の要となる分子の閾値決定機構 細胞のアナログ情報をデジタル変換」、科学新聞、2014年6月13日、数理モデルから分子機構の同定の紹介
2. 「ビッグデータから科学的発見 産総研など統計手法 がん転写因子で実証」、日刊工業新聞、2013年7月23日、新規の統計解析手法の紹介

3-1 教授

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 新学術領域研究（研究領域提案型）代謝アダプテーションのトランスオミクス解析（計画研究）「炎症疾患の代謝アダプテーション」代表、2017-2022 年度
2. 科学研究費補助金 特設基盤 B（構成的システム生物学）「NF- κ B の振動による細胞制御の原理の解明」代表、2015-2017 年度

委託研究

1. 研究題目：次世代がん医療創生研究における先進技術支援、代表者：野田哲生（公益財団法人がん研究会 がん研究所）、学内分担者：岡田眞里子、相手先機関：日本医療研究開発機構「次世代がん医療創生研究事業」、2016-2021 年度
2. 研究題目：細胞がん化シグナルネットワークの統合システム解析、代表者 松田道行（京都大学）、分担者 岡田眞里子、相手先機関：文部科学省「セルイノベーションプロジェクト」、2009-2013 年度

その他民間等との共同研究、研究助成金

1. 研究題目：乳がんの統合モデル構築と検証、研究代表者、相手先機関：第一三共、2016-2017 年度
2. 研究題目：細胞形態と代謝を繋ぐシグナル軸の同定、研究代表者、相手機関：アステラス病態代謝研究会、2016 年度
3. 研究題目：細胞接着を起点とした細胞代謝応答ネットワークの実験・情報学的解明、研究代表者、相手機関：長瀬科学技術振興財団、2017 年度
4. 研究題目：NF- κ B 特異的な転写制御における DNA 高次構造の解明、研究代表者、相手機関：武田科学振興財団、2017 年度

教育活動 -岡田 眞里子-

【7-1:現在指導している学生数（2017 年度）】

博士課程：1 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）

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】

2016 年度 博士課程：1 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）

2015 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）

2014 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）

2013 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）

2012 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: 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：2 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4: 2017 年度および過去 5 年間の博士研究員（特任教員を含む）の数】

2017 年度 2 名

2016 年度 4 名

2015 年度 4 名

2014 年度 4 名

2013 年度 4 名

2012 年度 3 名

3-1 教授

【8:担当授業】

生物科学の最前線（理学部）
基礎セミナー（理学部）
基礎実習（理学部）
現代生命科学の基礎（全学）
共通教育実習（生物学実験）（全学）

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. 理化学研究所 統合生命医科学研究センター 2016年7月～（チームリーダー（非常勤））
2. 理化学研究所 生命システム研究センター 2016年9月～（客員研究員）
3. 国立台湾大学 2016年7月～（客員教授）
4. 横浜市立大学 2013年4月～2016年7月（客員教授）
5. 東京医科歯科大学 疾患オミックス情報学特論 2015年11月（特別講義）
6. 理研 IMS ハーバード大学サマースクール 2014年6月（特別講義）

その他の学外での教育活動

1. 公開講座（サイエンス・カフェ） コンピュータで病気が治る？新しい生物学の展開. 2012年9月1日，横浜市中央図書館，横浜

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -岡田 眞里子-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2017年度 1課題
2016年度 1課題

【10-2:国際共同研究の実施】

2017年度 5課題（イギリス、アメリカ、アイルランド、中国、台湾）
2016年度 3課題（イギリス、アメリカ、アイルランド）

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

なし

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

該当なし

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

該当なし

社会貢献 -岡田 眞里子-

【11-1:論文査読】

PNAS, Science Signaling, Cell Systems, Scientific Reports, PLoS Computational Biology, npj Systems Biology and Application, Frontiers Physiology, CBI Journal, BMC Systems Biology, PLoS One, Molecular BioSystems, International Journal of Cancer, FASEB Journal, Frontiers in Systems Biology, Cell Communication and Signaling, Genes to Cells, BioSystems

【11-2:雑誌の編集者等】

npj Systems Biology and Application (15-) ; PLoS One (Academic editor) (06-) ; 生物物理 (編集委員) (16-)

【12-1:所属学会】

日本分子生物学会、日本生化学会、日本癌学会、日本生物物理学会、日本バイオインフォマティクス学会、International Society of Systems Biology (ISSB) (Committee Member)

3-1 教授

【12-2:学会の役員、委員】

日本生物物理学会（会誌編集委員、16-）日本学術会議（連携会員 14-）；バイオインフォマティクス分科会(副委員長)・生物物理分科会
2019 年度生物物理学会年会実行委員

【13:科研等の審査委員】

科研費審査委員(16-)

科学技術振興機構(JST) バイオサイエンスデータベースセンター (NBDC) 審査委員(17-)

日本医療研究開発機構(AMED) 創薬基盤推進研究事業 課題評価委員(16-)

科学技術振興機構(JST) 統合 1 細胞解析のための革新的技術基盤 (CREST) 領域アドバイザー (14-)

JST 知財活用促進ハイウェイ外部専門家 (査読委員), 科研費審査員(11-), Wellcome Trust グラント査読委員(16), Cancer Research UK グラント査読委員(11)

【14:データベース等の運営】実績を含む

該当なし

【15-1:国際会議の開催】

1. 16th International Conference of Systems Biology (ICSB), November 23-26, 2015, Biopolis, Singapore, Program Committee
2. 2nd Symposium on Complex Biodynamics & Networks, May 11-13, 2015, Lecture Hall, Tsuruoka Metabolome Campus, Yamagata, Program Committee
3. The Third BMIRC International Symposium for Virtual Physiological Human, March 5-6, 2015, Iizuka, Fukuoka, Program Chair

【15-2:国内会議の開催】

1. 第 39 回日本分子生物学会年会 WS「動的セントラルドグマによる細胞ホメオスタシス」, 2016 年 11 月 30 日, パシフィコ横浜, オーガナイザ
2. 第 2 回理研・産総研合同シンポジウム「ビッグデータとビッグシミュレーションによる生命医科学の未来～人工知能はビッグデータ時代に新しい生命医科学を生み出せるか?～」, 2016 年 2 月 2 日, 産業技術総合研究所 つくばセンター, オーガナイザ
3. 第 53 回生物物理学会年会シンポジウム「生命科学における大規模ネットワーク解析」, 2015 年 9 月 13-15 日, 金沢大学 角間キャンパス 自然科学本館, オーガナイザ
4. 第 87 回生化学会大会シンポジウム「トランスオミクスによる疾病システムの解明」, 2014 年 10 月 15 日, 国立京都国際会館, オーガナイザ

学内、所内活動 -岡田 真里子-

【16:学内、所内委員など】

大阪大学国際交流委員

理学部教務委員

蛋白研リトリート委員

【17:その他、特筆すべき活動】

該当なし

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

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・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取り、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。研究対象は主として蛋白質複合体と膜蛋白質であり、機能状態に近い複合体での結晶化・構造解析を基本としている。さらに、NMR法や電子顕微鏡構造解析を相補的に用いることで、蛋白質の構造・機能相関を複合的に理解したいと考えている。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。

【2016-2017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、それにリンクした過渡的複合体形成の分子機構

植物の環境適応を実現する過渡的超分子複合体の構造基盤解明に向けて、光化学系Ⅰを中心とした試料調製を行い、X線構造解析のための結晶作成と良質化、複合体状態でのNMRスペクトル測定の実験条件検討、相互作用解析を行った。過渡的複合体の構造解析を目指す過程で発見したカルシウム依存性レドックス制御因子の構造解析、機能解析を発展的に展開し、カルシウム依存的な活性発現とその構造基盤を解明した。

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。微小管結合領域を含むストーク領域全体について、結晶構造解析に用いたストーク領域のコンストラクトをベースに、人工的にS-S結合を導入することで酸化還元依存的に微小管親和性を調整可能なコンストラクトを作成して、微小管との複合体構造解析にむけた資料準備を推し進めた。

3. フェレドキシンとフェレドキシン依存酵素の精密構造解析

水素原子の可視化に有利な中性子構造解析と放射光を利用した高分解能X線構造解析を組み合わせることで、鉄硫黄クラスターのレドックス依存的な構造変化や、フラビン周辺の構造変化を可視化し、光合成生物の電子伝達に直接関与するレドックス代謝反応の完全な理解を目指す。植物型フェレドキシンの中性子構造解析、フェレドキシン-NADP⁺還元酵素（FNR）の高分解能X線解析による酸化還元状態に依存した構造解析を行うため、完全に重水化した結晶試料の作成や、0.8 Åを超える超高分解能回折強度データの収集を行った。その過程で、植物型フェレドキシンの放射光による部分還元を初めて確認し、構造解析に用いることの出来るドーズ量を見積もる事に成功した。

【今後の展望と自己評価】

今後も引き続き、「光合成エネルギー変換」と「ダイニンの運動メカニズム解明」という2つの研究テーマを中心に取り組んでいく。前者に関しては、引き続き緑藻由来光化学系Ⅰ反応中心の高分解能化と、ヒドロゲナーゼの活性型構造解析を推進する。後者に関しても、引き続き軸糸ダイニンの構造解析に注力する。特に、微小管との相互作用という観点から、チューブリンとの複合体状態での結晶化や軽鎖との複合体状態での結晶化を継続して精力的に行う。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. S. K. Burley, G. Kurisu, J. L. Markley, H. Nakamura, S. Velankar, H. M. Berman, A. Sali, T. Schwede and J. Trehwella. PDB-Dev: a Prototype System for Depositing Integrative/Hybrid Structural Models. *Structure*, 25, 1317-1318, 2017
2. A. R. Kinjo, G. J. Bekker, H. Wako, S. Endo, Y. Tsuchiya, H. Sato, H. Nishi, K. Kinoshita, H. Suzuki, T. Kawabata, M. Yokochi, T. Iwata, N. Kobayashi, T. Fujiwara, G. Kurisu and H. Nakamura. New tools and functions in data-out activities at Protein Data Bank Japan (PDBj). *Protein Sci.*, August 17, 2017
3. L. Mosebach, C. Heilmann, R. Mutoh, P. Gäbelein, J. Steinbeck, T. Happe, T. Ikegami, G. Hanke, G. Kurisu and M. Hippler. Association of Ferredoxin:NADP⁺ oxidoreductase with the photosynthetic apparatus modulates electron transfer in *Chlamydomonas reinhardtii*. *Photosynth Res.*, 134, 291-306, 2017
4. P. Sétif, R. Mutoh and G. Kurisu. Dynamics and energetics of cyanobacterial photosystem I:ferredoxin complexes in different redox states. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1858, 483-496, 2017
5. N. Fujieda, T. Nakano, Y. Taniguchi, H. Ichihashi, H. Sugimoto, Y. Morimoto, Y. Nishikawa, G. Kurisu and S. Itoh. A Well-Defined Osmium-Cupin Complex: Hyperstable Artificial Osmium Peroxygenase. *J Am Chem Soc.*, 139, 5149-5155, 2017
6. H. Nagashima, H. Kishimoto, R. Mutoh, N. Terashima, H. Oh-Oka, G. Kurisu and H. Mino. Hyperfine Sublevel Correlation Spectroscopy Studies of Iron-Sulfur Cluster in Rieske Protein from Green Sulfur Bacterium *Chlorobaculum tepidum*. *J Phys Chem B.*, 121, 2543-2553, 2017
7. C. Mignée, R. Mutoh, A. Krieger-Liszkay, G. Kurisu, P. Sétif. Gallium ferredoxin as a tool to study the effects of ferredoxin binding to photosystem I without ferredoxin reduction. *Photosynth Res.*, 134, 251-263, 2017
8. F. Shinohara, G. Kurisu, G. Hanke, C. Bowsher, T. Hase, Y. Kimata-Arigo, Structural basis for the isotype-specific interactions of ferredoxin and ferredoxin: NADP⁺ oxidoreductase: an evolutionary switch between photosynthetic and heterotrophic assimilation., *Photosynth Res.*, 134, 281-289, 2017
9. Kinoshita, M., Kim J.-Y., Kume, S., Lin, Y., Hun Mok, K., Kataoka, Y., Ishimori, K., Markova, N., Kurisu, G., Hase, T., Lee, Y.-H. Energetic basis on interactions between ferredoxin and ferredoxin NADP⁺ reductase at varying physiological conditions. *Biochem Biophys Res Commun.*, 482, 909-915, 2017
10. Kim, J.-Y., Kinoshita, M., Kume, S., Hanke, G.T., Sugiki, T., Ladbury, J.E., Kojima, C., Ikegami, T., Kurisu, G., Goto, Y., Hase, T. and Lee, Y.-H. Non-covalent forces tune the electron transfer complex between ferredoxin and sulfite reductase to optimize enzymatic activity., *Biochemical Journal*, 473, 3837-3854, 2016
11. Kamiya, N., Mashimo, T., Takano, Y., Kon, T., Kurisu, G. and Nakamura, H. Elastic properties of dynein motor domain obtained from all-atom molecular dynamics simulations. *Protein Eng. Des. Sel.*, 29, 317-325, 2016
12. Hochmal, A.K., Zinzus, K., Charoenwattanasatien, R., Gäbelein, P., Mutoh, R., Tanaka, H., Schulze, S., Liu, G., Scholz, M., Nordhues, A., Offenborn, J.N., Petroutsos, D., Finazzi, G., Fufezan, C., Huang, K., Kurisu, G. and Hippler, M. Calredoxin represents a novel type of calcium-dependent sensor-responder connected to redox regulation in the chloroplast. *Nature Commun.*, 7, 11847, 2016
13. Charoenwattanasatien, R., Pengthaisong, S., Breen, I., Mutoh, R., Sansenya, S., Hua, Y., Tankrathok, A., Wu, L., Songsiriritthigul, C., Tanaka, H., Williams, S.J., Davies, G.J., Kurisu, G., Cairns, J.R., Bacterial β -Glucosidase Reveals the Structural and Functional Basis of Genetic Defects in Human Glucocerebrosidase 2 (GBA2). *ACS Chem Biol.*, 11, 1891-900, 2016
14. Nishikawa, Y., Inatomi, M., Iwasaki, H. and Kurisu, G. Structural Change in the Dynein Stalk Region Associated with Two Different Affinities for the Microtubule. *J. Mol. Biol.*, 428, 1886-1896, 2015,
15. Uchimura, S., Fujii, T., Takazaki, H., Ayukawa, R., Nishikawa, Y., Minoura, I., Hachikubo, Y., Kurisu, G., Sutoh, K., Kon, T., Namba, K. and Muto, E. A flipped ion pair at the dynein-microtubule interface is critical for dynein motility and ATPase activation. *J. Cell Biol.*, 208, 211-222, 2015
16. Hirabayashi K, Yuda E, Tanaka N, Katayama S, Iwasaki K, Matsumoto T, Kurisu G, Outten FW, Fukuyama K, Takahashi Y, Wada K., Functional Dynamics Revealed by the Structure of the SufBCD Complex, a Novel ATP-binding Cassette (ABC) Protein That Serves as a Scaffold for Iron-Sulfur Cluster Biogenesis. *J Biol Chem.*, 290, 29717-29731, 2015
17. Mutoh, R., Muraki, N., Shinmura, K., Kubota-Kawai, H., Lee, Y.-H., Nowaczyk, M.M., Rögner, M., Hase, T., Ikegami, T. and Kurisu, G. X-ray Structure and Nuclear Magnetic Resonance Analysis of the Interaction Sites of the Ga-Substituted Cyanobacterial Ferredoxin. *Biochemistry*, 54, 6052-6061, 2015
18. Esselborn, J., Muraki, N., Klein, K., Engelbrecht, V., Metzler-Nolte, N., Apfel, U.-P., Hofmann, E., Kurisu, G. and Happe, T. A structural view of synthetic cofactor integration into [FeFe]-hydrogenases, *Chemical Science*, 7, 959-968, 2015
19. Kinoshita M, Kim JY, Kume S, Sakakibara Y, Sugiki T, Kojima C, Kurisu G, Ikegami T, Hase T, Kimata-Arigo Y, Lee YH. Physicochemical nature of interfaces controlling ferredoxin NADP⁺ reductase activity through its interprotein interactions with ferredoxin. *Biochim Biophys Acta.*, 1847, 1200-1211, 2015.

20. Siregar JE, Kurisu G, Kobayashi T, Matsuzaki M, Sakamoto K, Mi-ichi F, Watanabe Y, Hirai M, Matsuoka H, Syafruddin D, Marzuki S, Kita K. Direct evidence for the atovaquone action on the Plasmodium cytochrome bc1 complex. **Parasitol Int.**, 64, 295-300, 2015
21. Uchimura S, Fujii T, Takazaki H, Ayukawa R, Nishikawa Y, Minoura I, Hachikubo Y, Kurisu G, Sutoh K, Kon T, Namba K, Muto E. A flipped ion pair at the dynein-microtubule interface is critical for dynein motility and ATPase activation. **J Cell Biol.**, 208(2), 211-222, 2015
22. Sansenya S, Mutoh R, Charoenwattanasatien R, Kurisu G, Ketudat Cairns JR. Expression and crystallization of a bacterial glycoside hydrolase family 116 β -glucosidase from *Thermoanaerobacterium xylanolyticum*. **Acta Crystallogr F Struct Biol Commun.**, F71, 41-44, 2015
23. Nishikawa Y., Oyama T., Kamiya N., Kon T., Toyoshima Y.Y., Nakamura H., Kurisu G. Structure of the Entire Stalk Region of the Dynein Motor Domain. **J Mol Biol.**, 426, 3232-3245, 2014
24. Shimegi T., Ooyama T., Ohtsuki T., Kurisu G., Kusunoki M., Ui S. Crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of domain-chimeric L-(2S,3S)-butanediol dehydrogenase. **Acta Crystallogr F Struct Biol Commun.**, F70, 461-463, 2014
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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
29. Twachtmann, 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
30. 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
31. 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
32. 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

【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. 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-Ariga, 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

3-1 教授

【1-4:邦文総説】

1. 生体エネルギー変換に関わる生体超分子複合体の構造研究, 栗栖源嗣, 日本結晶学会誌, 59, 81-87, 2017
2. 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
3. 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
4. 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. Kurisu, G. Structural Perspective of Ferredoxin NAD(P)H Reductase Reactions with Cytochrome bf Complexes. In Cytochrome Complexes: Evolution, Structures, Energy Transduction, and Signaling, W. Cramer, T. Kallas (Eds.), pp.253-264, Advances in Photosynthesis and Respiration Vol.40, Springer, Dordrecht, 2016

【2:受賞歴】

日本結晶学会学術賞 (2016)
大阪大学総長奨励賞 (2015)
大阪大学総長顕彰 (2013, 2014)
日本結晶学会進歩賞(2002)

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Vrije Universiteit Brussel, Structural Biology Brussels, Brussel, Belgium, Oct 31, 2017
2. The 5th Asia Pacific Protein Association (APPA) Conference, July 13th, 2017
3. International Symposium on Dynamics and Regulation of Photosynthesis, Nara, Oct 29, 2015
4. Networking of Protein Science Community in Asia-Pacific Countries INTERNATIONAL SEMINAR: MOLECULAR AND CELLULAR LIFE SCIENCES (MCLS2015) Surabaya, East Java, Indonesia, May 8, 2015
5. The Joint 7th AOHUPO Congress and 9th International Symposium of the Protein Society of Thailand (7th AOHUPO/9th PST), Bangkok, Thailand, August 6, 2014
6. IUBMB Symposium 18th International Symposium on Flavins and Flavoproteins, Phechaburi, Thailand, July 31, 2014
7. Mahidol University, Bangkok, Thailand, July 1, 2013
8. 4th International Symposium on Diffraction Structural Biology, Nagoya, May 29, 2013

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 日本結晶学会平成 28 年度年会および会員総会 受賞講演 2016 年 11 月 茨城
2. 日本蛋白質科学会第 15 回年会 WS 2015 年 6 月 徳島
3. 産学高分子研究会 2015 年 6 月 大阪
4. 日本化学会第 94 春季年会 特別企画講演 2014 年 3 月 名古屋
5. 生体分子科学研究会 2013 年 6 月 大阪
6. 日本蛋白質科学会第 13 回年会 WS 2013 年 6 月 鳥取
7. 理研ナノ・ライフ公開シンポジウム 2012 年 3 月 神戸
8. 日本生物物理学会第 49 回年会 WS 2011 年 9 月 姫路

【3-3:その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2017 年度 口頭発表件数: 9 件、ポスター発表件数: 6 件
2016 年度 口頭発表件数: 4 件、ポスター発表件数: 10 件
2015 年度 口頭発表件数: 2 件、ポスター発表件数: 6 件
2014 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 7 件
2013 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 10 件
2012 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】

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

3-1 教授

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

【5:特許】

【6:取得研究費】

科研費

1. 新学術領域研究（計画研究）2016-2020年度 代表、構造を基盤としたプロトン排出の戦略的分子設計
2. 新学術領域研究（総括班）2016-2020年度 分担、新光合成：光エネルギー変換システムの再最適化
3. 基盤研究(B) 2014-2017年度 代表、X線解析で迫る鞭毛・繊毛運動を駆動する軸糸ダイニンの構造基盤
4. 若手研究(A) 2009-2011年度 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

それ以外の助成金

1. 研究大学強化促進費補助金（大阪大学国際共同研究促進プログラム）2016-2019代表、分子構造と動的細胞機能のギャップを埋める統合的光合成研究
2. 戦略的基礎研究 CREST 2013-2018 代表、植物の環境適応を実現する過渡的超分子複合体の構造基盤
3. 光・量子融合連携研究開発プログラム 2013-2017 分担、中性子と放射光の連携利用によるタンパク質反応プロセスの解明
4. 研究大学強化促進費補助金（大阪大学国際共同研究促進プログラム）2013-2016代表、モデル細胞による効率的な水素生産に向けた光合成エネルギー変換システムの構造基盤解明
5. 最先端・次世代研究開発支援プログラム 2010-2013 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

教育活動 -栗栖 源嗣-

【7-1:現在指導している学生数（2017年度）】

博士課程：7名（うち外国人留学生4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】

2016年度 博士課程：2名（うち外国人留学生2名）、修士課程：8名（うち外国人留学生0名）
2015年度 博士課程：3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）
2014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0名）
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）

【7-3: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：15名（うち外国人留学生0名）

【7-4:2017年度および過去5年間の博士研究員の数】

2017年度 3名
2016年度 3名
2015年度 5名
2014年度 5名
2013年度 6名
2012年度 3名

【8:担当授業】

共通教育：基礎セミナー（11-17）、現代生命科学の基礎（11, 13, 16）、分子化学B（12, 13）

学部：構造生物学（13-17）

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

3-1 教授

蛋白質結晶学特別セミナー、高分子キャラクタリゼーション特論 (12, 14, 16)、生物科学特論 F2 (12, 13, 16)
Advanced Macromolecular Science (10, 12, 14, 16, 17)

【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 (13-14)、大阪市立大学大学院理学研究科非常勤講師 (11)、大阪府立千里高校 SSH 出張講義 (11-17)、九州工業大学情報工学部特別講義 (10-12)、京都大学大学院理学研究科特別講義 (11, 17)、名古屋大学大学院医学系研究科特別講義 (16)、大阪府立天王寺高校 SSH 出張講義 (17)

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 - 栗栖 源嗣 -

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2017 年度 8 課題
2016 年度 6 課題

【10-2:国際共同研究の実施】

2017 年度 1 課題 (スリランカ)
2016 年度 1 課題 (タイ)

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

1. 我が国のタンパク質構造解析の歩みと将来 “勝部 幸輝先生を偲んで” 2017 年 8 月 4 日
2. 第 6 回分子モーター討論会「分子モーター研究の最前線」2016 年 7 月 24 - 25 日
3. IPR International Workshop, Bridging the gap: from structure to functional dynamics of photosynthesis related protein complexes, 2016 年 2 月 2 - 3 日

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

該当なし

【10-5:データベース等の運営】実績を含む (登録件数、ダウンロード件数)

1. world-wide PDB (<http://wwpdb.org/>) の運営諮問 (10-16)
2. Protein Data Bank Japan 代表 (17-)

社会貢献 -栗栖 源嗣-

【11-1: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

【11-2:雑誌の編集者等】

日本結晶学会誌編集委員長 (12-13)
Acta Crystallographica Sec. D. co-editor (16-)

【12-1: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

【12-2:学会の役員、委員】

日本蛋白質科学会 (監事 16-17; 執行役員 11-15); Asian Crystallographic Association Council Member (12-23); 日本生物物理学会 (分野別専門委員 12-13, 編集委員 17-); 日本光合成学会 (幹事 12-); 日本結晶学会 (評議員 05-11, 15-16, 17-; 庶務幹事 08-09, 14-15; 編集幹事 12-13; 男女共同参画推進幹事 16-17); 日本放射光学会 (編集委員 15-16); PhotonFactory 利用者懇談会 (PF-UA) (行事幹事 08-09; 運営委員 10-12); SPring-8 利用者共同体 (SPRUC) (放射光構造生物学研究会代表 12-)

【13: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 (16-17)、JST さきがけ領域アドバイザー (12-), 日本学術振興会科学研究費委員会専門委員 (10-11)

3-1 教授

【14: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 77 件）
 - ・データ登録数：年間登録数 2016 年 6 件、2017 年 1 件（2011 年は 11 月末）
2. world-wide PDB Foundation vice-president (17-)

【15-1:国際会議】

1. Asian Crystallographic Association 2016 プログラムチェア (16)

【15-2:国内会議】

1. 日本結晶学会広島年会プログラム生物系委員長 (17)
2. 日本放射光学会プログラム委員 (13-14)
3. 日本生物物理学会姫路年会プログラム委員 (11)
4. 日本蛋白質科学会大阪年会実行委員 (11)

学内、所内活動 —栗栖 源嗣—

【16:学内，所内委員など】

教育室（オフィス）室員（16-17）；卓越大学院構想 TF 委員（16-17）；高度教養教育 WG 委員（16-17）；教育情報化 WG 委員（16-17）；教養教育 WG 委員（16-17）；産学共創本部運営企画会議委員（16-17）；産学共創本部出資事業推進部門委員（16-17）；【兼任】全学教育推進機構（16-17）；総合学術博物館運営委員会委員（12-17）；大阪大学公開講座運営委員会委員（12-17）；大阪大学ファカルティ・ディベロップメント委員会委員（11-17）；国際交流委員会委員（11-16）；Frontier Lab@OsakaU 運営 Sub-WG 委員（11-16）；所内評価委員会委員（14-17）

【17: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（11-17），NHK スペシャル「人体」第 2 集作成協力（17）

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】

蛋白質の構造と物性の一般的な原理を明らかにすることを目的として、蛋白質のフォールディングとミスフォールディング、特に変性蛋白質が形成するアミロイド線維に焦点を当てた研究を行っている。研究材料として、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、モデル蛋白質として卵白リゾチーム、ヒト・インスリンなどを用いている。NMR や蛍光顕微鏡、熱測定、超音波照射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、原因蛋白質の溶解度や過飽和に基づいて解析する。アミロイド線維と不定形凝集の関係を、結晶とガラスの関係に対応させて解析する。自然界に一般的な過飽和現象が、蛋白質の構造物性や、凝集によって引き起こされる病気を理解する上で重要であることを提唱する。

【2016-2017 年度の成果】

1. 溶解度と過飽和：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、溶質である変性蛋白質の「溶解度」と「過飽和」が、アミロイド線維形成を支配する特に重要な因子であることを示した。結晶性のアミロイド線維とガラス的なアモルファス凝集の競争的な凝集機構を提唱した。
2. 熱測定と熱力学：これまで困難であったアミロイド線維の自発的な形成反応を等温滴定型熱量計によって解析することに成功した。不定形凝集も含めて蛋白質凝集の熱測定を行いその熱力学的機構を提唱した。
3. 超音波によるアミロイド形成：「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。マイクロプレートリーダー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。
4. 凝集阻害剤の作用機構：アミロイド線維の形成を抑制あるいは促進するさまざまな化合物が知られている。これらの作用機構を、結晶性のアミロイド線維の形成の抑制と促進という考えに基づいて解析した。

【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。このような溶質の相転移に基づく統一原理によって、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、蛋白質の構造変化を包括して理解することができると考える。

蛋白質凝集の統一原理を証明するためには構造研究に加えて物性研究が重要であり、等温滴定型熱量計を用いてアミロイド線維形成反応の熱測定に成功したことの意義は大きい。また、アミロイド線維が低温変性をすることを示し、これまで培われた球状蛋白質の熱力学的理解を、アミロイド線維や不定形凝集にも広げた。そして、アミロイド線維や不定形凝集が、溶質の相転移に基づいて包括的に理解できることを示した。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。そして、超音波照射は蛋白質溶液の過飽和状態を解消する効果的な手法であることを提唱してきた。これを発展させ、超音波照射を利用したアミロイド線維のより効果的な形成方法を研究開発すると共に、線維形成に対する阻害剤のスクリーニング法の開発も目指す。

また、共同利用・共同研究拠点の一員として、国内・国外の研究者との共同研究を積極的に進めると共に、若手研究者の育成に努める。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Nitani, A., Muta, H., Adachi, M., So, M., Sasahara, K., Chatani, E., Naoe, K., Ogi, H., Hall, D. and Goto, Y. Heparin-dependent aggregation of hen egg white lysozyme reveals two distinct mechanisms of amyloid fibrillation. **J. Biol. Chem.** in press.
2. Hall, D., Kinjo, A. and Goto, Y. A new look at an old view of denaturant induced protein unfolding. **Anal. Biochem.** in press.
3. Matsushita, Y., Sekiguchi, H., Chang, J. W., Nishijima, M., Ikezaki, K., Hamada, D., Goto, Y. and Sasaki, Y.C. Nanoscale dynamics of protein assembly networks in supersaturated solutions. **Sci. Reports** 7, 13883, 2017.
4. So, M., Hata, Y., Naiki, H. and Goto, Y. Heparin-induced amyloid fibrillation of β 2-microglobulin explained by solubility and a supersaturation-dependent conformational phase diagram. **Protein Sci.** 26(5), 1024-1036, 2017.
5. Nakajima, K., So, M., Takahashi, K., Tagawa, Y., Hirao, M., Goto, Y. and Ogi, H. Optimized ultrasonic irradiation finds out ultra-stable Abeta1-40 oligomer. **J. Phys. Chem. B** 121(11) 2603-2613, 2017.
6. Nakajima, K., Nishioka, D., Hirao, M., So, M., Goto, Y. and Ogi, H. Drastic acceleration of fibrillation of insulin by transient cavitation bubble. **Ultrason. Sonochem.** 36, 206-211, 2017.
7. Kinoshita, M., Kakimoto, E., Terakawa, M. S., Lin, Y., Ikenoue, T., So, M., Sugiki, T., Ramamoorthy, A., Goto, Y. and Lee, Y. H. Model membrane size-dependent amyloidogenesis of Alzheimer's amyloid- β peptides. **Phys. Chem. Chem. Phys.** 19(24) 16257-16266, 2017.
8. Sakurai, K., Yagi, M., Konuma, T., Takahashi, S., Nishimura, C., and Goto, Y. Non-native α -helices in the initial folding intermediate facilitate the ordered assembly of the β -barrel in β -lactoglobulin. **Biochemistry**, 56(36), 4799-4807, 2017
9. Iida, S., Mashimo, T., Kurosawa, T., Hojo, H., Muta, H., Goto, Y., Fukunishi, Y., Nakamura, H. and Higo, J. Variation of free-energy landscape of the p53 C-terminal domain induced by acetylation: Enhanced conformational sampling. **J. Comput. Chem.** 37(31), 2687-2700, 2016.
10. Noda, S., So, M., Adachi, M., Kardos, J., Akazawa-Ogawa, Y., Hagihara, H. and Goto, Y. Thioflavin T-silent denaturation intermediates support the main-chain dominated architecture of amyloid fibrils. **Biochemistry** 55(28), 3937-3948, 2016.
11. Aguirre, C., Goto, Y. and Costas, M. Thermal and chemical unfolding pathways of PaSdsA1 sulfatase, a homo-dimer with topologically interlinked chains. **FEBS Lett.** 590(2), 202-214, 2016.
12. Hall, D., Zhao, R., So, M., Adachi, M., Rivas, G., Carver, J. A. and Goto, Y. Recognizing and analyzing variability in amyloid formation kinetics: Simulation and statistical methods. **Anal. Biochem.** 510, 56-71, 2016.
13. Hall, D., Zhao, R., Dehlsen, I., Bloomfield, N., Williams, S. R., Arisaka, F., Goto, Y. and Carver, J. A. Protein aggregate turbidity: Simulation of turbidity profiles for mixed-aggregation reactions. **Anal. Biochem.** 498, 78-94, 2016.
14. Lin, Y., Kardos, J., Imai, M., Ikenoue, T., Kinoshita, M., Sugiki, T., Ishimori, K., Goto, Y. and Lee, Y. H. Amorphous aggregation of cytochrome c with inherently low amyloidogenicity is characterized by the metastability of supersaturation and the phase diagram. **Langmuir** 32(8), 2010-2022, 2016.
15. Kim, J. Y., Kinoshita, M., Kume, S., Gt, H., Sugiki, T., Ladbury, J. E., Kojima, C., Ikegami, T., Kurisu, G., Goto, Y., Hase, T. and Lee, Y. H. Non-covalent forces tune the electron transfer complex between ferredoxin and sulfite reductase to optimize enzymatic activity. **Biochem. J.** 473(21), 3837-3854, 2016.
16. Nokwe, C. N., Hora, M., Zacharias, M., Yagi, H., Peschek, J., Reif, B., Goto, Y. and Buchner, J. A stable mutant predisposes antibody domains to amyloid formation through specific non-native interactions. **J Mol Biol.** 428 (6), 1315-1332, 2016.
17. Nakajima, K., Ogi, H., Adachi, K., Noi, K., Hirao, M., Yagi, H. and Goto, Y. Nucleus factory on cavitation bubble for amyloid β fibril. **Sci. Reports** 6, 22015, 2015.
18. Matsushita, Y., Sekiguchi, H., Ichiyanagi, K., Ohta, N., Ikezaki, K., Goto, Y. and Sasaki, Y. C. Time-resolved X-ray tracking of expansion and compression dynamics in supersaturating ion-networks. **Sci. Reports** 5, 17647, 2015.
19. Araki, K., Yagi, N., Ikemoto, Y., Yagi, H., Choong, C. J., Hayakawa, H., Beck, G., Sumi, H., Fujimura, H., Moriwaki, T., Nagai, Y., Goto, Y. and Mochizuki, H. Synchrotron FTIR micro-spectroscopy for structural analysis of Lewy bodies in the brain of Parkinson's disease patients. **Sci. Reports.** 5, 17625, 2015.
20. So, M., Ishii, A., Hata, Y., Yagi, H., Naiki, H. and Goto, Y. Supersaturation-limited and unlimited phase spaces compete to produce maximal amyloid fibrillation near the critical micelle concentration of sodium dodecyl sulfate. **Langmuir** 31(36), 9973-9982, 2015.
21. Nokwe, C. N., Hora, M., Zacharias, M., Yagi, H., John, C., Reif, B., Goto, Y. and Buchner, J. The antibody light-chain linker is important for domain stability and amyloid formation. **J. Mol. Biol.** 427(22), 3572-3586, 2015.
22. Konuma, T., Sakurai, K., Yagi, M., Goto, Y., Fujisawa, T. and Takahashi, S. Highly collapsed conformation

- of the initial folding intermediates of β -lactoglobulin with non-native α -helix. **J. Mol. Biol.** 427(19), 3158-3165, 2015.
23. Adachi, M. So, M., Sakurai, K., Kardos, J. and Goto, Y. Supersaturation-limited and unlimited phase transitions compete to produce the pathway complexity in amyloid fibrillation. **J. Biol. Chem.** 290(29), 18134-18145, 2015.
 24. Terakawa, M.S., Yagi, H., Adachi, M., Lee, Y.H. and Goto, Y. Small liposomes accelerate the fibrillation of amyloid β (1-40). **J. Biol. Chem.** 290(2), 815-826, 2015.
 25. Yagi, H., Mizuno, A., So, M., Hirano, M., Adachi, M., Akazawa-Ogawa, Y., Hagihara, Y., Ikenoue, T., Lee, Y.-H., Kawata, Y. and Goto, Y. Ultrasonication-dependent formation and degradation of α -synuclein amyloid fibrils. **Biochim. Biophys. Acta** 1854(3), 209-217, 2015.
 26. Hamada, H., Ogi, H., Noi, K., Yagi, H., Goto, Y. and Hirao, M. Nucleation-fibrillation dynamics of A β 1–40 peptides on liquid-solid surface studied by total-internal-reflection fluorescence microscopy coupled with quartz-crystal microbalance biosensor. **Jpn. J. Appl. Phys.** 54, 07HE01, 2015.
 27. Hall, D., Kardos, J., Edskes, H., Carver, J. A. and Goto, Y. A multi-pathway perspective on protein aggregation: Implications for control of the rate and extent of amyloid formation. **FEBS Lett.** 589(6), 672-679, 2015.
 28. Sakurai, K., Nakahata, R., Lee, Y.-H., Kardos, J., Ikegami, T. and Goto, Y. Effects of a reduced disulfide bond on aggregation properties of the human IgG1 CH3 domain. **Biochim. Biophys. Acta**, 1854(10), 1526-1535, 2015.
 29. Micsonai, A., Wien, F., Kernya, L., Lee, Y.-H., Goto, Y., Réfrégiers, M., and Kardos, J. Accurate secondary structure prediction and fold recognition for circular dichroism spectroscopy. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 112(24), E3095-3103, 2015.
 30. Umemoto, A., Yagi, H., So, M., and Goto, Y. High-throughput analysis of the ultrasonication-forced amyloid fibrillation reveals the mechanism underlying the large fluctuation in the lag time. **J. Biol. Chem.** 289(39), 27290-27299, 2014.
 31. Ogi, H., Fukushima, M., Hamada, H., Noi, K., Hirao, H., Yagi, H. and Goto, Y. Ultrafast formation of β -amyloid-fibril network on nucleus hubs in oligomeric cloud. **Sci. Rep.** 4, 6960, 2014.
 32. Chen, J., Yagi, H., Furutani, Y., Nakamura, T., Inaguma, A., Guo, H., Kong, Y. and Goto, Y. Self-assembly of the Chaperonin GroEL nanocage induced at submicellar detergent. **Sci. Rep.** 4, 5614, 2014.
 33. Nokwe, C. N., Zacharias, M., Yagi, H., Hora, M., Reif, B., Goto, Y. and Buchner, J. A residue-specific shift in stability and amyloidogenicity of antibody variable domains. **J. Biol. Chem.** 289(39), 26829-26846, 2014.
 34. Kume, S., Lee, Y. H., Nakatsuji, M., Teraoka, Y., Yamaguchi, K., Goto, Y. and Inui, T. Fine-tuned broad binding capability of human lipocalin-type prostaglandin D synthase for various small lipophilic ligands. **FEBS Lett.** 588(6), 962-969, 2014.
 35. Ikenoue, T., Lee, Y.-H., Kardos, J., Yagi, H., Ikegami, T., Naiki, H. and Goto, Y. Heat of supersaturation-limited amyloid burst directly monitored by isothermal titration calorimetry. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 111(18), 6654-6659, 2014.
 36. Muta, H., Lee, Y.-H., Kardos, J., Lin, Y., Yagi, H. and Goto, Y. Supersaturation-limited amyloid fibrillation of insulin revealed by ultrasonication. **J. Biol. Chem.** 289(26), 18228-18238, 2014.
 37. Yagi, H., Abe, Y., Takayanagi, N. and Goto, Y. Elongation of amyloid fibrils through lateral binding of monomers revealed by total internal reflection fluorescence microscopy. **Biochim Biophys Acta.** 1844(10), 1881-1888, 2014.
 38. Ikenoue, T., Lee, Y.-H., Kardos, J., Saiki, M., Yagi, H., Kawata, Y. and Goto, Y. Cold denaturation of α -synuclein amyloid fibrils. **Angew. Chem. Int. Ed.** 53(30), 7799-7804, 2014.
 39. Mizushima, R., Kim, J.Y., Suetake, I., Tanaka, H., Takai, T., Kamiya, N., Takano, Y., Mishima, Y., Tajima, S., Goto, Y., Fukui, K. and Lee, Y. H. NMR characterization of the interaction of the endonuclease domain of MutL with divalent metal ions and ATP. **PLoS One** 9(6), e98554, 2014.
 40. Lin Y., Lee Y.-H., Yoshimura, Y., Yagi Y. and Goto, Y. Solubility and supersaturation-dependent protein misfolding revealed by ultrasonication. **Langmuir** 30(7), 1845-1854, 2014.
 41. 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.** 587(22), 3709-3714, 2013.
 42. 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.** 288(43), 30917-30930, 2013.
 43. 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.
 44. 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.

45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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..
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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), 14446-14451, 2012.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.

【1-2: 代表的な論文】

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】

1. So, M., Hall, D. and Goto Y. Revisiting supersaturation as a factor determining amyloid fibrillation. **Curr. Opin. Struct. Biol.** 36, 32-39, 2016.
2. So, M., Yoshimura, Y. and Goto Y. Ultrasonication-forced amyloid fibrillation of proteins. **Advances in Organic Crystal Chemistry**, Comprehensive Reviews 2015, Tamura, R., Miyata, M. (Eds.) pp. 15-29, Springer Japan (2015).

3-1 教授

3. 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).
4. 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).
5. 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).

【1-4: 邦文総説】

1. 池之上達哉、後藤祐児、タンパク質凝集の新たな理解—タンパク質凝集を支配するオストワルドの段階則、化学, 71(5), 70-71 (2016)
2. 後藤祐児、巻頭言：海外滞在とトランスファラブル・スキル、**生物物理**, 55(3), 123 (2015)
3. 中島吉太郎、足立寛太、荻博次、平尾雅彦、後藤祐児、超音波によるA β ペプチドの凝集加速—キャビテーション気泡に着目した凝集加速モデルの提案— (特集：ソノケミストリーの可能性を求めて)、**超音波 TECHNO**, 27(3), 48-52 (2015)
4. 後藤祐児、過飽和生命科学の開拓、**領域融合レビュー**, 2, e002 (2013).
5. 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)
6. 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).
7. 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).

【1-5: 著書】

なし

【2: 受賞歴】

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」

【3: 招待講演】

【3-1: 講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. The 3rd Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies. National Center for Protein Science in Shanghai, China, Aug. 31-Sept. 2, 2017.
2. The 5th APPA/12th PST Joint Conference, Bangsaen, Thailand, Jul 11-14, 2017, Thailand.
3. Third International Symposium on Protein Folding & Dynamics, NCBS, Bangalore, India, November 8-11, 2016.
4. PRION2016 TOKYO, National Center of Sciences Building, Tokyo, May 11, 2016
5. International Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins. Seoul National Univ., Seoul, Korea December 4-5, 2015
6. IPR and Research School of Chemistry, ANU, Joint Symposium: Protein Structure and Function, Canberra, Australia, November 14-16, 2015.
7. The 23rd International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB) Congress. Foz do Iguaçu, Brazil, August 24 - 28, 2015; IUBMB-SBBq Satellite Symposium: Frontiers in Protein Misfolding in Neurodegenerative Diseases and Cancer. Rio de Janeiro, Brazil, August 30 - 31, 2015.
8. SFB1035 Conference on Conformational Transitions in Proteins. Venice International University, Venice, Italy, May 3-6, 2015.
9. The First Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies. Peking University, China, April 23 - 25, 2015.
10. JSPS Japan-Hungary Joint Seminar "Mechanism and regulation of aberrant protein aggregation", IPR, Osaka University, Nov. 17-21, 2014.
11. Chemistry Mini-Symposium, New York University Abu Dhabi, Abu Dhabi, UAE, October 30, 2014.
12. 15th International Union of Biochemistry and Molecular Biology, Taipei, Taiwan, October 23, 2014.
13. International Biophysics Congress, Brisbane, Australia, August 6, 2014.
14. Joint Congress of ACTS-2014 and CGOM11, Nara, June 17-20, 2014.
15. The Asian Pacific Prion Symposium (APPS), Huis Ten Bosch, Nagasaki, July 22, 2013.
16. BioComplex-Taiwan, National Taiwan University, Taipei, July 19, 2013.
17. AWEST2013 (The 1st Awaji International Workshop on Electron Spin Science & Technology: Biological and Materials Science Oriented Applications), Awaji Yumebutai, June 17, 2013.

3-1 教授

18. International Symposium on Protein Folding and its Biological Significance. Okazaki Conference Center, Okazaki, March 4-6, 2013.
19. USE 2012 (The 33rd Symposium on Ultrasonic Electronics), Chiba Univ., Chiba, Nov. 13-15, 2012.
20. IGER International Symposium on Science of Molecular Assembly and Biomolecular Systems 2012. Nagoya University, Nagoya, September 4-5, 2012.
21. Albert Szent Györgyi Lecture. Open Laboratory of Protein Science, Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary, August 28, 2012.
22. The 15th International Congress on Thermal Analysis and Calorimetry. Kinki University, Higashi-Osaka, August 20-24, 2012.
23. The 3rd Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins. Seoul National University, Seoul, Korea, July 6, 2012.
24. 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.
25. The 7th International Symposium of the Institute Network. June 14-15, 2012, Tohoku Univ., Sendai
26. 1st KRIBB International & 3rd Asia-Pacific Symposium on Intrinsically Unfolded Proteins. KRIBB, Daejeon, Korea, June 4-5, 2012.

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 長岡技術科学大学特別講演会、長岡技術科学大学、長岡、2017 年 10 月 12 日
2. 第 9 回高校生のための特別公開講座「蛋白質—生命を担うこの身近で不思議な物質」、蛋白質研究所、2016 年 8 月 3 日
3. 日本物理学会第 72 回年次大会シンポジウム「フォノン物理学のフロンティ：格子振動解析から超音波応用研究まで」、2017 年 3 月 18 日、大阪大学、豊中
4. 企業現場のニーズと先端蛋白質科学との接点を探るシンポジウム、東京大学、東京、2016 年 11 月 16 日
5. 日本化学会特別企画「超分子ポリマーの精密合成：実例とヒント」、同志社大学、2016 年 3 月 27
6. 農芸化学会中部関西合同大会・シンポジウム：酵素活性分子研究の新展開-タンパク質のフォールディング研究と酵素機能の利用、富山県立大学、2015 年 9 月 19 日
7. 第 3 回日本アミロイドシス研究会シンポジウム「アミロイド形成機構の解明と新たな治療戦略への展開」、KKR 東京、2015 年 8 月 21 日
8. 第 2 回アミロイドシス研究会、KKR 東京、2014 年 8 月 22 日
9. 第 19 回産学高分子研究会、大阪大学、2014 年 6 月 2 日
10. 再生医療と創薬の最前線第 2 回シンポジウム「脳を守る」、岐阜大学、2014 年 3 月 29 日
11. 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

【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：超音波発生部材、超音波照射装置および超音波変性観察装置、出願番号 JP2017-127224、出願日：2017 年 6 月 29 日、発明者：後藤祐児、荻博次 他、特許権者：大阪大学、コロナ電気
2. 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、特許 5360447、出願番号 2012-119133、出願日：2012 年 5 月 25 日、登録日 2013 年 9 月 13 日、発明者：後藤祐児他、特許権者：大阪大学、エレコン科学
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、特許 5841945 号、出願番号 2012-527633、出願日：2010 年 6 月 10 日、登録日：2015 年 11 月 20 日、発明者：後藤祐児他、特許権者：後藤祐児、エレコン科学、コロナ電気、

【6: 取得研究費】

科研費等

1. 新学術領域研究「分子夾雑の生命科学」、計画研究：H29-H33 代表、細胞夾雑系における蛋白質の異常凝集の原理と制御

3-1 教授

2. 新学術領域研究「柔らかな分子系」、公募研究：H28 代表、過飽和で制御される変性蛋白質の構造転移の計測
3. 基盤研究B：H27-H29 代表、蛋白質凝集の原理と制御
4. 挑戦的萌芽研究：H27-H28 代表、蛋白質に隠されたアミロイド原性の実験的探索
5. 二国間交流事業「ハンガリーとのセミナー」：H26 代表、蛋白質異常凝集とアミロイド形成の機構解明
6. 二国間交流事業「ハンガリーとの共同研究」：H24-H25 代表、蛋白質異常凝集とアミロイド形成の機構解明
7. 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
その他
8. AMED 先端計測分析技術・計測機器開発プログラム：H28-H31 代表、超音波を応用した神経変性疾患の低侵襲診断機器開発
9. 近畿経済産業局平成平成 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

教育活動 ー後藤 祐児ー

【7-1:現在指導している学生数（2017 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：0 名

研究生：0 名

【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

2016 年度 博士課程：4 名（留学生 1 名）、修士課程：5 名（留学生 1 名）、学部学生：0 名

2015 年度 博士課程：5 名（留学生 1 名）、修士課程：5 名（留学生 0 名）、学部学生：1 名

2014 年度 博士課程：3 名（留学生 1 名）、修士課程：7 名（留学生 0 名）、学部学生：0 名

フロンティアラボ交換留学生：1 名

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、

【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 1 名）、修士号：16 名（うち外国人留学生 1 名）

【7-4:2017 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2017 年度 1 名

2016 年度 3 名

2015 年度 0 名

2014 年度 1 名

2013 年度 1 名

2012 年度 1 名

【8:担当授業】

共通教育：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.蛋白質の凝集と病気、大阪大学リサーチクラウドカフェ 2016 年 10 月 12 日、京阪電車、なにわ橋駅

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 ー後藤 祐児ー

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2017 年度 6 課題

2016 年度 6 課題

3-1 教授

【10-2:国際共同研究の実施】

2017 年度 4 課題（オーストラリア、ハンガリー、英国、デンマーク）

2016 年度 1 課題（オーストラリア）

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

1. 蛋白質研究所国際セミナー、IPR and Research School of Chemistry, ANU, Joint Symposium: Protein Structure and Function, 蛋白質研究所, 2017 年 12 月 3-5 日
2. 蛋白質研究所セミナー、産業応用を志向するタンパク質溶液研究、蛋白質研究所、2017 年 9 月 11-12 日
3. 蛋白質研究所国際セミナー、APPA/PS/PSSJ Joint Workshop- IPR Seminar: Toward international cooperation in protein science. Sendai International Center, 2017 年 6 月 21 日
4. 蛋白質研究所国際セミナー、IPR Seminar/RIKEN Symposium/MEXT Kakenhi: New frontiers in protein misfolding and aggregation. 蛋白質研究所、2017 年 1 月 26-27 日
5. 蛋白質研究所国際セミナー、International Cooperation toward New Horizon of Protein Science, 蛋白質研究所、2016 年 6 月 6 日
6. 蛋白質研究所国際セミナー、IPR and Research School of Chemistry, ANU, Joint Symposium: Protein Structure and Function, Canberra, Australia, 2015 年 11 月 14-16 日

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

円二色性測定装置、熱量計、分析用超遠心機について、問い合わせに応じて共同利用を実施。

【10-5:データベースの運営】

社会貢献 -後藤 祐児-

【11-1:論文査読】

蛋白質科学に関する各雑誌の論文を年間合計 10 報程度

【11-2:雑誌の編集者等】

1. Biochim. Biophys. Acta, Proteins and Proteomics: Section Editor, 2000-2005, 2014-; Executive Editor, 2008-2013
2. Protein Science: Editorial Advisory Board: 2003 -
4. J. Biol. Chem.: Editorial Board: 2010-2015

【12-1: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、アミロイドーシス研究会、Protein Society

【12-2:学会の役員、委員】

日本蛋白質科学会、理事(2013-2015)、会長(2016-) ; 日本生化学会、理事(2017-) ; 日本生物物理学会、委員(2013-2014)

【13: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 - 2014
学術システム研究センター生物系科学専門調査班、研究員、2013-2016

【14: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

【15-1:国際会議の開催】

1. 2014 International Biophysics Congress, Brisbane, Australia, Aug. 6, 2014, Program committee
2. The 4th Asian Pacific Protein Association Conference, May 17-20, 2014, Program committee
3. 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

3－1 教授

【15-2:国内会議の開催】

1. 蛋白研セミナー・日本学術振興会二国間セミナー合同シンポジウム「Mechanism and regulation of aberrant protein aggregation」2014年11月17-21日、世話人

学内、所内活動 -後藤 祐児-

【16:学内、所内委員など】

共通施設運営委員会委員長(16-)、共同利用・共同研究拠点委員長(12-15)、安全衛生委員会委員長(10-14)、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(08-)、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-)、国際医工情報(MEI)センター兼任教員(10-)、

【17: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 交換とその染色体機能との連携の分子メカニズム

【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、可塑性と多様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 DNA2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関わっている。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ーリングなどの核内の染色体形態形成や染色体再配置と共役し、その数と分布が厳密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介した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など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や染色体構造との連携を解明するために、特に、DNA 間の相同鎖の検索、交換反応に焦点を当て、関与する遺伝子、タンパク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。

【2016-2017 年度の成果】

真核生物の組換えの分子メカニズム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の核膜を介した制御:減数分裂期の染色体運動に必要なタンパク質 Mps3 が中心体から核膜へ大きく局在を変える。その核膜局在には核膜外膜内膜の間、ルーメンに位置する Mps3 タンパク質の領域のリン酸化が必要であることを見出した。このリン酸化は染色体構成要素である減数分裂期特異的コヒーシンの必要であることを明らかにした。この結果は、染色体構造が核膜のリモデリングを促進することを示唆している。
2. 減数分裂期の染色体形態形成に染色体構成要素であり、姉妹染色分体を繋ぐコヒーシン複合体についての解析を行っている。コヒーシンの活性を制御するタンパク質 Rad61/Wapl が、染色体のコンパクションに関わることが明らかに出来た。さらに、DDK や PLK によるリン酸化により Rad61/Wapl がコヒーシンのダイナミクスに関わることを明らかにした

【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、細胞内でのタンパク質の局在、挙動を解析することにより、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/タンパク質の同定、機能解析、並びに既存のタンパク質との関係についての解析を中心に行っている。特に、タンパク質複合体の動的集合、解離反応を理解すること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と考えている。また、組換えの反応の場として、染色体の構成要素や核膜との関係も注目されている。今後は組換えの詳細な分子レベルでのメカニズムを知るため、染色体や染色体と言った物理的な場での組換え反応の仕組みなどについてさらなる詳細な解析を進める一方、共同研究を介して、ゲノムワイドの解析系や超解像度蛍光顕微鏡解析法を導入しつつある。特定の場所の解析ではなく、核内、染色体に沿ったタンパク質の分布を高解像度で解析することで、より普遍性が高い情報を獲得し、かつ、新しい次元での制御様式を解明する端緒を生み出すことが期待できる。また、高等真核生物の組換えの解析系も導入しつつある。そのような解析法の導入は、論文の質の向上に直結し、この数年の課題である論文数を増やすことにも繋がる、と考えている。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. 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=12.
2. Shinohara M. and A. Shinohara. Multiple Pathways Suppress Non-Allelic Homologous Recombination during Meiosis in *Saccharomyces cerevisiae*. **PLoS One**. 4, e63144, 2013, CI=8.
3. 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=38.
4. Sasanuma, H. Furihata Y., Shinohara M. and A. Shinohara. *Saccharomyces cerevisiae* Srs2 helicase disassembles Rad51 from meiotic chromosomes. **Genetics**, 194, 859-872, 2013, CI=6.
5. Tsukamoto, Y., Katayama, C., Shinohara M., Shinohara, A., Maekawa, S. and Miyamoto M. The small GTPase Rab5 homologue Ypt5 regulates cell morphology, sexual development, iron-stress response and vacuolar formation in fission yeast. **Biochem. Biophys. Res Commun**. 441, 867-872. 2013, doi: 10.1016/j.bbrc.2013.10.158.CI=0.
6. Bani Ismail, M., Shinohara M. and A. Shinohara. Dot1-dependent histone H3K79 methylation promotes the formation of meiotic double-strand breaks in the absence of histone H3K4 methylation in budding yeast. **PLoS One**. 2014 DOI: 10.1371/journal.pone.0096648. CI=6.
7. Terasawa, M., Shinohara A., and M. Shinohara. Canonical Non-homologous End Joining in Mitosis Induces Genome Instability and Is Suppressed by M-phase Specific Phosphorylation of XRCC4 via CDKs. **PLoS Genetics**, 10, e1004563, 2014. CI=19.
8. Shinohara, M. Hayashihara, K., Grubb, J.T., Bishop, D.K., and A. Shinohara. DNA damage response clamp contributes to chromosomal assembly of ZMM-SIC pro-crossover factors during meiosis. **J. Cell. Sci.** 128, 1494-1506, 2015. CI=8.
9. Atsumi, Y., Minakawa, Y., Ono, M., Dobashi, S., Snohe, K., Shinohara, A., Takeda, S., Takagi, M., Takamatsu, N., Nakagama, H., Teraoka, H., and K.-I. Yoshioka. ATM and SIRT6/SNF2H mediate transient H2AX stabilization when DSBs form by blocking HUWE1 to allow efficient γ H2AX foci formation. **Cell Report**, 13, 2728-2740. 2015. CI=0.
10. Santosh, G. K., Patel, K.J., Colletti M.M., Sasanuma, H., Shinohara, M., Hochwagen, A., and A. Shinohara. The Paf1 Complex Shapes the Landscape of Double-strand Breaks along Meiotic Chromosomes in *Saccharomyces cerevisiae*. **Genetics**, 202, 497-512, 2016. CI=1.
11. Subramanian, V.V., MacQueen, A. J., Vader, G., Shinohara, M., Borde, V., Shinohara, A. and A. Hochwagen, Chromosome synapsis alleviates Mek1-dependent suppression of meiotic DNA repair. **PLoS Biology**, 14, e1002369. 2016. CI=6.
12. Challa, K.K., Lee, M.S., Shinohara, M., Kim, K.M and A. Shinohara. Rad61/Wpl1(Wapl), a cohesin regulator, controls chromosome compaction during meiosis. **Nuclei. Acids Res.** 44, 3190-3203.2016. CI=1.
13. Minakawa, Y., Atsumi, Y., Shinohara, A., Murakami, Y., Yoshioka, K.I. Gamma-irradiated quiescent cells repair directly induced DSBs but accumulate persistent DSBs during subsequent DNA replication. **Genes-to-Cells**, 21, 789-797 CI=1.
14. Chakraborty, P., Ajith, V.P., Chen, K., Dutta, A., Krishnaprasad G.N., Tekkedil, M.M., Shinohara, A., Steinmetz, L. M., and Nishant, K.T. Modulating crossover frequency and interference for obligate crossovers in *Saccharomyces cerevisiae* meiosis. *G3(Bethesda)*, 7, 1511-1524 CI=1.
15. Mishima Y., Brueckne, L., Takahashi, S., Kawakami, T., Arita, K., Oka, S., Otani, J., Hojo, H., Shirakawa, M., Shinohara, A., Watanebe, M., and I. Suetake. RFTS-dependent negative regulation of Dnmt1 by nucleosome structure and histone tails. *FEBS J.* in press.

【1-2:代表的な論文】

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=951.
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=526.
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=442.
4. Shinohara, A. and T. Ogawa. Stimulation of Rad51-mediated recombination by Rad52 in *S. cerevisiae*. **Nature**, 391, 404-407. 1998, CI=317.
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=72.
6. 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=83.

3-1 教授

【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】

大阪科学賞(2009)

東燃科学賞(1992)

【3: 招待講演】

【3-1: 講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Seminar at IISER, JNC Science Research Center, India, September 20, 2017
2. Seminar at Indian Institute for Science, Bangalore, India, September 20, 2017
3. Seminar at IISER, Thiruvananthapuram, India, September 19, 2017
4. FASEB meeting on recombination and genome arrangement, Steamboat, USA, July 16-20, 2017
5. Seminar at NIH/NCI, Bethesda, USA July 14, 2017
6. Chromosome stability meeting, Thiruvananthapuram, India, December 15-19, 2016.
7. Seminar at IISER, Thiruvananthapuram, India, December 14, 2016
8. Seminar at Shandong University, Jinan, China, October 24, 2016
9. Seminar at University of Vienna, Vienna, Austria, October 10, 2016
10. Abcam meeting on Recombination mechanisms, Alicante, Spain, May 19-23, 2016
11. GRC meeting on Meiosis, New London, NH, USA. June 26-July 1, 2016
12. International RecA and chromosome dynamics meeting, Taipei, Taiwan, September 16-17, 2015
13. Seminar at IISER, Thiruvananthapuram, India, July 8, 2015
14. Chromosome stability meeting, Bangalore, India, December 13-15, 2014.
15. GRC meeting on Genomic Instability, Hong Kong, China. July 6-11, 2014
16. GRC meeting on Meiosis, New London, NH, USA. June 3-8, 2014
17. Abcam meeting on Recombination mechanisms, Alicante, Spain, May 19-23, 2014
18. EMBO workshop on Meiosis, Dresden, Germany, September 16-23, 2013
19. FASEB meeting on recombination and genome arrangement, Steamboat, USA, July 21-26, 2013
20. Seminar at Academia Sinica, Taipei, Taiwan, April 13-14, 2013
21. Keystone Symposia on DNA replication and recombination, Keystone, CO, USA Feb 26-Mar. 4, 2013
22. GRC meeting on Meiosis, New London, NH, USA. June 3-8, 2012

【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)】

2017 年度 口頭発表件数:2 件、ポスター発表件数:5 件
2016 年度 口頭発表件数:2 件、ポスター発表件数:3 件
2015 年度 口頭発表件数:7 件、ポスター発表件数:3 件
2014 年度 口頭発表件数:5 件、ポスター発表件数:3 件
2013 年度 口頭発表件数:8 件、ポスター発表件数:5 件
2012 年度 口頭発表件数:6 件、ポスター発表件数:2 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】

なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 基盤研究(B) H26-H29 代表 2つの RecA ホモログによる組換えパートナー選択の分子メカニズム
2. 新学術領域 H27-H31 代表 染色体軸-ループ構造に基づく減数分裂期染色体の機能制御
3. 挑戦的萌芽 H27 代表 核内アクチン繊維形成のメカニズムと機能
4. 新学術領域 H27 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
5. 新学術領域 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
6. 新学術領域 総括班 H22-H26 代表 ゲノムアダプテーションのシステム的理解
7. 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
8. 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

それ以外の助成金

なし

教育活動 -篠原 彰-

【7-1:現在指導している学生数 (2017 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 3 名)

学部卒研: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】

2016 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 3 名)

2015 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 1 名)

2014 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 1 名)

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

【7-4:2017 年度および過去5年間の博士研究員(特任教員を含む)の数】

2017 年度 1 名

2016 年度 1 名

2015 年度 2 名

2014 年度 3 名

2013 年度 4 名

2012 年度 4 名

【8:担当授業】

共通教育:基礎セミ(分担, 04-08 年)、生物学実験(分担, 08-)、先端教養科目(分担, 08-, 隔年)

学部: 真核生物の分子遺伝学 II(04-), 生物科学の最前線(分担, 13, 14) 生物学基礎実験(分担, 10-)

大学院: 生物科学特論 I (2年に1度), 生物科学特論 VII, X(英語, 2年に1度)

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

茨城県立水戸第一高等学校 出張講義 (2017 年 9 月 28 日)

大阪府立住吉高校 出張講義 (2017 年 9 月 26 日)

京都府立嵯峨野高校 出張講義 (2017 年 9 月 19 日)

大阪サマーセミナー(中学生向け)(2017 年 8 月 10 日)

大阪府立枚方高校 出張講義 (2017 年 6 月 23 日)

大阪信愛女子学院高校 出張講義 (2017 年 6 月 2 日)

3-1 教授

京都府立嵯峨野高校 出張講義 (2016 年 10 月 20 日)
大阪府立住吉高校 出張講義 (2016 年 10 月 14 日)
茨城県立水戸第一高等学校 出張講義 (2016 年 9 月 29 日)
和歌山県立田辺高校・中学 出張講義 (2015 年 12 月 9 日)
大阪府立住吉高校 出張講義 (2015 年 11 月 7 日)
京都府立嵯峨野高校 出張講義 (2015 年 10 月 26 日)
茨城県立水戸第一高等学校 出張講義 (2015 年 9 月 22 日)
京都府立嵯峨野高校 出張講義 (2014 年 11 月)
福岡県立東筑高校 出張講義 (2014 年 10 月)
大阪府立生野高校 出張講義 (2014 年 10 月)
大阪府立住吉高校 出張講義 (2014 年 10 月)
大阪府立春日丘高校 出張講義 (2013 年 9 月)
京都府立嵯峨野高校 出張講義 (2013 年 11 月)
大阪府立生野高校 出張講義 (2013 年 11 月)
サイエンスカフェ講演-大阪大学学術機構会議、大阪科学館 (2013 年 10 月)
大阪府立住吉高校 出張講義 (2013 年 9 月)
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)
大阪府立高等学校生物教育研究総会講演(2013年6月)
茨城県高等学校教頭、副校長会 講演(2013年5月)
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)

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -篠原 彰-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2017 年度 5 課題

2016 年度 3 課題

【10-2:国際共同研究の実施】

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

1. 蛋白質研究所セミナー、生殖細胞と体細胞の染色体ダイナミックスとゲノム安定化、2017 年 3 月 23 日

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

社会貢献 -篠原 彰-

【11-1: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., eLIFE

【11-2:雑誌の編集者等】

Genes-to-Cells (Associate Editor, 2009-)

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

3-1 教授

【12-1:所属学会】

日本分子生物学会、日本遺伝学会

【12-2:学会の役員、委員】

日本分子生物学会 倫理委員(13-15)、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, 12-16); 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)

【13:科研等の審査委員】

日本学術振興会審査員(基盤他) (09-)

【14:データベース等の運営】実績を含む

なし

【15-1:国際会議の開催】

1. 国際会議、The 8th 3R (replication, repair and recombination) meeting, Nov. 17-21, 2014, Tsumago, Japan. 組織委員
2. 国際会議、The 7th 3R (replication, repair and recombination) meeting, Oct. 26-30, 2010, Toyama, Japan. 主催者

【15-2:国内会議の開催】

1. 国内会議、ConBio2017、神戸 2017 年 12 月 6-10 日
2. 国内会議、蛋白質研究所セミナー キナーゼシグナリング、2014 年 3 月 14-15 日
3. 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
4. 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

学内、所内活動 -篠原 彰-

【16:学内、所内委員など】

筆頭副所長(16-)、副所長(14-15)、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(12-14)、評価委員(08-12; 16-)、みどり会理事(05-12)、大阪大学出版会委員(05-11)

【17:その他、特筆すべき活動】

分子生物学会年会と生化学会年会の合同の発展系として、国内37の協賛学会による、ConBio2017(神戸、2017 年 12 月 6-10 日)の主催者(発表口頭演題数 1200; poster 発表数 5000)

3-1 教授

3-1-5 高尾 敏文

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 機能・発現プロテオミクス研究室
先端計測研究室(兼任)、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、尿や血液、胆汁等の体液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、量変動解析を正確に行える方法の開発研究を行い、実際にそれらを応用して疾患マーカーの探索研究を臨床グループと共同で進めている。

【2016-17 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. 革新的がん医療実用化研究事業「独創的な尿中蛋白質断片解析法により同定した高感度の早期肺癌・膵臓癌診断」、次世代がん医療創生研究事業「超高感度尿中微量蛋白質解析技術を用いた肺癌と膵臓癌の新規早期診断マーカー開発研究」、革新的がん医療実用化研究事業「がん細胞が生成する尿中蛋白質断片の検出を応用した肺腺癌早期診断システム樹立に関する研究」を推進した。
共同研究機関：宮崎大学医学部、大阪大学医学研究科、国立がん研究センター東病院、鳥取大学医学部、徳島大学医学部、和歌山医科大学医学部、九州大学医学部の7機関から肺がん、および膵臓癌の患者尿（302検体、2016年4月～2017年6月までの受領サンプル）を受け、プロテオミクス解析により疾患マーカー探索を行い、特許を取得（5：特許、業績1）、出願した（5：特許、業績2）。
2. Wntファミリーにおける新規な糖鎖修飾様式の同定と機能解析。（文献4）
3. 同位体分布解析用ソフトウェア“*Isotopica*”の改良と整備。（キューバ国立遺伝子工学・バイオテクノロジーセンター（CIGB）との共同開発）⇒<http://coco.protein.osaka-u.ac.jp/Isotopica>にて公開。
利用アクセス件数： 1463件（21016.1月～2107.5月）
4. ネイティブ質量分析を用いた金属必須蛋白質酵素における化学量論解析。（文献1，2，7）

【今後の展望と自己評価】

研究成果1では、尿に含まれるペプチドや蛋白質のプロファイリング法の開発を行い、様々な病態と関連して変動する蛋白質の同定と定量解析に応用し、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を肺腺がん、および膵臓癌患者尿から複数見出した。研究成果2では、細胞増殖や分化、運動、極性等、多彩な細胞応答を制御するWnt蛋白質（Wnt11、Wnt3a、Wnt5a、Wnt5b等）の機能発現に重要な複数の糖鎖修飾様式を新たに見出した。その結果、糖鎖修飾の違いにより細胞内での輸送、分泌経路が制御されている可能性を見出さした。研究成果3、4では、質量スペクトルで観測される複数のコンポーネントの自動帰属と量比の算出が行えるソフトウェア（CIGBとの共同開発）の改良を行い、それにより、特に、蛋白質複合体を構成するコンポーネントの化学量論の解析が可能となった。実際には、3種類の酵素について、ネイティブ質量分析を用いて生理的条件下で測定を行い、基質や金属イオンとの化学量論を調べることに成功し、必須金属イオンに関しては新たな知見も得られた。以上の質量分析を中心とする蛋白質解析では、他の分析では行えない微量試料で有用な情報が得られ、今後も重要な技術として開発、発展できるものと考えている。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Takei T, Ando h T, Takao T, Hojo H: One-pot four-segment ligation using seleno- and thioester and its application to the synthesis of superoxide dismutase. **Angew Chem Int Ed Engl.** 56, 15708-15711 (2017).
2. Okumura N & Takao T: The zinc form of carnosine dipeptidase 2 (CN2) has dipeptidase activity but its substrate specificity is different from that of the manganese form. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 494, 484-490 (2017).
3. Kobayashi S, Lee J, Takao T, Fujii J: Increased ophthalmic acid production is supported by amino acid catabolism under fasting conditions in mice. **Biochem Biophys Res Commun.** 491(3):649-655 (2017).
4. Harada T, Yamamoto H, Kishida S, Kishida M, Awada C, Takao T, Kikuchi A: Wnt5b-associated exosomes promote cancer cell migration and proliferation. **Cancer Sci.** doi: 10.1111/cas.13109 (2016).
5. Katano T, Fukuda M, Furue H, Yamazaki M, Abe M, Watanabe M, Nishida K, Yao I, Yamada A, Hata Y, Okumura N, Nakazawa T, Yamamoto T, Sakimura T, Takao T, Ito S: Involvement of brain-enriched guanylate kinase-associated protein (BEGAIN) in chronic pain after peripheral nerve injury. **eNeuro**, 3(5). 0110-16 (2016).
6. Kaimori JY, Maehara K, Hayashi-Takanaka Y, Harada A, Fukuda M, Yamamoto S, Ichimaru N, Umehara T, Yokoyama S, Matsuda R, Ikura T, Nagao K, Obuse C, Nozaki N, Takahara S, Takao T, Ohkawa Y, Kimura H, Isaka Y: Histone H4 lysine 20 acetylation is associated with gene repression in human cells. **Sci Rep**.6: 24318 doi: 10.1038/srep24318 (2016).
7. Okumura N, Tamura J, Takao T: Evidence for an Essential Role of Intradimer Interaction in Catalytic Function of Carnosine Dipeptidase II Using Electrospray-Ionization Mass Spectrometry. **Protein Sci.** Feb; 25(2): 511-22 doi: 10.1002/pro.2842 (2016).
8. Pereira D.C, Minamino N, Takao T: Free Thiol of Transthyretin in Human Plasma Most Accessible to Modification/Oxidation. **Anal. Chem.** 87(21):10785-91 (2015).
9. Sakakibara K, Eiyama A, Suzuki SW, Sakoh-Nakatogawa M, Okumura N, Tani M, Hashimoto A, Kondo-Okamoto N, Kondo-Kakuta C, Asai E, Kirisako H, Nakatogawa H, Kuge O, Takao T, Ohsumi Y, Okamoto K (2015) Functional Link between Atg32-mediated Mitophagy and Phospholipid Methylation. **EMBO J**, 34(21):2703-19 (2015).
10. Asahina Y, Komiya S, Ohagi A, Fujimoto R, Tamagaki H, Nakagawa K, Sato T, Akira S, Takao T, Ishii A, Nakahara Y, Hojo H: Chemical Synthesis of O-Glycosylated Human Interleukin-2 by the Reverse Polarity Protection Strategy. **Angewandte Chemie, International Edition in English**, 54, 8226-8230 (2015).
11. Yamamoto H, Awada C, Matsumoto S, Kaneiwa T, Sugimoto T, Takao T, and Kikuchi A: Basolateral secretion of Wnt5a in polarized epithelial cells is required for apical lumen formation. **Journal of Cell Science**, 129, 1051-1063 (2015).
12. Iwasa C, Tonzuka T, Shinoda M, Sagane Y, Niwa K, Watanabe T, Yoshida H, Kamitori S, Takao T, Oguma K, and Nishikawa A. (2014) Purification, crystallization and preliminary X-ray analysis of an HA17-HA70 (HA2-HA3) complex from Clostridium botulinum type C progenitor toxin. **Acta Crystallographica F. Structural Biology and Crystallization Communications**, 70, 64-67
13. 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
14. 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):9733-9737.
15. 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** 288:24540-24549
16. Yamamoto H, Awada C, Hanaki H, Sakane H, Tsujimoto I, Takahashi Y, Takao T, and Kikuchi A (2013) The apical and basolateral secretion of Wnt11 and Wnt3a in polarized epithelial cells is regulated by different mechanisms. **Journal of Cell Science**, 126, 2931-2943
17. 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
18. 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.
19. Aoki M, Suto K, Komatsu 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
20. Fukuda M, Takao T (2012) Quantitative Analysis of Deamidation and Isomerization in β 2-Microglobulin by ^{18}O Labeling. **Anal. Chem.** 84, 10388-10394

3-1 教授

21. 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. **Biomaterials**. 25, 435-450
22. 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.

【1-2:代表的な論文】

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 18O-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】

なし

【1-4:邦文総説】

なし

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

日本生化学会奨励賞受賞、日本生化学会、平成6年9月

内藤記念科学奨励金・研究助成、平成5年3月

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会，外国でのセミナー】

1. 2017 Bilateral Symposium Genomics Research Center, Academia Sinica & School of Science, Osaka University, Oct. 12-13, 2017, Taipei, Taiwan, "What can MS do for Proteins?"
2. 5th International Symposium on OMICS and Bioinformatics, Oct. 27-30, 2015, Varadero, Cuba, "Analysis of posttranslational modifications by mass spectrometry"
3. Lecture at Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Nov. 2, 2015, Havana, Cuba, "What can MS give us on peptides and proteins?"
4. HUPO2013 Pre-congress Training Course: "Modern Techniques for Proteomics" Yokohama, Sep. 12, 2013.
5. 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

【3-2: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

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2017年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：4件

2016年度 口頭発表件数：3件、ポスター発表件数：1件

2015年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：3件

3-1 教授

2014年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：3件

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

【4:新聞報道】

【5:特許】

1. Nakazato M, Matsumoto N, Tsubouchi H, Arimura Y, Yanagi, S, Takao T, Okumura N: 肺腺癌の検出方法. 特願 2017-113289
2. Nakazato M, Matsumoto N, Arimura Y, Tsubouchi H, Takao T, Okumura N, Fukuda M: 腺癌の検出法. PCT/JP2017/005729
3. 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、特許第 5415000 号（2013 年）

【6:研究費】

科研費

1. 科学研究費補助金 特別推進研究 H29～H33 分担、フレキシブルな概日ロバスト振動体の分子解剖と個体制御
2. 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. 革新的がん医療実用化研究事業「独創的な尿中蛋白質断片解析法により同定した高感度の早期肺癌・膵臓癌診断」(AMED) H29-
2. 次世代がん医療創生研究事業「超高感度尿中微量蛋白質解析技術を用いた肺癌と膵臓癌の新規早期診断マーカー開発研究」(AMED) H28-
3. 革新的がん医療実用化研究事業「がん細胞が生成する尿中蛋白質断片の検出を応用した肺腺癌早期診断システム樹立に関する研究」(厚生労働科学研究委託費) H26-H28
4. 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」(厚生労働科学研究委託費) H23-H27

企業との共同研究

1. 株式会社ファーマフーズ H25-H26 “卵黄加水分解物中に含まれる生理活性物質の探索”

教育活動 -高尾 敏文-

【7-1:現在指導している学生数（2017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 3名）

研究生：0名（うち外国人留学生 0名）

特別聴講学生：2名（うち外国人留学生 2名）

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2017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 3名）

2016年度 博士課程：2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 1名）

2015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）

2014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 1名）

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）

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

博士号：8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）

【7-4:2017年度および過去5年間の博士研究員の数】

2017年度 0名

2016年度 1名

3-1 教授

2015 年度 2 名
2014 年度 1 名
2013 年度 1 名
2012 年度 1 名

【8:担当授業】

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、実習、毎年（生命機能研究科）
特別科目、平成 12、14、16、18、20、22、24、26、28 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）
先端的研究法（質量分析）毎年（理学研究科）

【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

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -高尾 敏文-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

(2016-2017 年度の課題数) 4 件

【10-2:国際共同研究の実施】(2016-2017 年度の課題数)

(2016-2017 年度の課題数) 1 件

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

1 件

【10-4:大型機器の共同利用の実施】(2016-2017 年度の実施状況)

部局外:8件、学内:3件、海外:1件、企業:6件

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

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

利用アクセス件数: 1463件 (2016.1月～2017. 5月)

社会貢献 -高尾 敏文-

【11-1: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; Mass Spectrometry; 生化学

【11-2: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）

【12-1: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

【12-2:学会の役員、委員】

日本生化学会評議員・代議員・近畿支部幹事、日本質量分析学会学会誌委員長、日本ペプチド学会評議員、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(2009～2013)

3-1 教授

【13:科研等の審査委員】

日本学術振興会審査員(基盤研究) (2008-2009)、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 医薬品等研究開発評価に係る専門委員及び成果管理委員会専門委員(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)、日本学術振興会審査員(DC2) (2014-2016)

独立行政法人日本学術復興会 国際事業委員会書面審査員・書面評価員 (2015-2016)

【14: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)

【15-1:国際会議の開催】

1. 第9回研究所ネットワーク国際シンポジウム運営委員 2014年6月19-20日 (吹田)
2. 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 (京都)
3. HUP0 国際会議組織委員 2013年9月15-19日 (横浜)

【15-2:国内会議の開催】

1. 第64回生化学会近畿支部例会テクニカルセミナー、オーガナイザー、2017年5月26日(吹田)
2. 第62回日本質量分析総合討論会、実行委員長、2014年5月14-16日(吹田)
3. 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)
4. 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-

【16:学内、所内委員など】

研究倫理審査委員会委員(H18-H28)、研究公正委員会委員、評価委員会委員、所内研究倫理審査委員会委員長、所内評価委員長(H24-H27)、学内科研相談員(H21, H22)、学振特別研究員、および、さきがけ模擬面接審査員(H27, H28, H29)

【17: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」(2010年9月、吹田)

3-1 教授

3-1-6 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～）、多階層蛋白質統合研究部門、多階層構造生命科学研究室（兼任）（2016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、高品質組み替えタンパク質生産手法の革新的改良と立体構造に立脚したプロテインエンジニアリング

【研究内容】

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、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アフィニティタグシステムの開発、③立体構造に立脚したあたらしい抗体エンジニアリング、を通して確立することを目指している。

【2016-2017年度の成果】

Wnt シグナル伝達に関わる LRP6 受容体について低分解能の電子顕微鏡イメージングをおこない、その構造多様性の原因が保存された N 型糖鎖にあること、しかもこの糖鎖の有無によって Wnt シグナル伝達効率が大きく影響されることを発見し、Cell Reports 誌に発表した。また、組織幹細胞の増殖因子としてオルガノイド培養の必須添加因子である活性型 Wnt 蛋白質を安定的に発現する細胞株を樹立し、国内外の研究者から多数の依頼を受けて供与を始めた。この細胞は来年度内に販売開始予定である。さらに、4 年以上取り組んでいたほ乳類 Wnt 蛋白質の結晶構造解析について成功し、世界初の成果として論文執筆を開始した。抗体関連の技術開発としては、PA タグを蛋白質の内部に埋め込み可能な「ポータブルタグ」として利用する手法を昨年度開発したが、それをネガティブ染色電顕試料のドメイン可視化において実証し(JSB 2017)、さらには National Center for Protein Science-Shanghai の Yao Cong 博士と共同でクライオ電子顕微鏡による高分解能解析においても成功させた（投稿中）。PA タグについては抗体作製が困難な難結晶性膜蛋白質の結晶化において結晶化シャペロンとして利用するところみを外部共同研究者と進めている。また、抗体のエンジニアリング研究として全く新しい抗体フラグメントのデザイン（Fv-clasp）創出を果たし(Structure 2017)、論文公開とともに早くも国内外から多数の要望を受けて供与と技術指導をおこなっている。

【今後の展望と自己評価】

高品質の蛋白質組み換え生産、およびその構造解析において国内外から高く評価されるようになり、ここ数年さまざまな共同研究を依頼されるようになったが、とくに今年度はその成果の論文化が顕著に進み、2017 年だけで 11 編の共著論文を発表した。それらの中には Nature, Nature Med, Nature Commun.などの有力誌への発表を含み、しかも本グループの寄与もおおきく参画したポストドク等が co-first author になるなど存在感もアピールできた。来年度に向けては前述のほ乳類 Wnt の構造解析を始め、本研究室独自の構造生物学研究が順調に進行中で有り、成果を上げられると期待している。また、あたらしい生物医薬のモデルを提案するベンチャー企業（ミラバイオロジクス株式会社）を共同設立し、構造に立脚した高度な蛋白質工学を社会に有用な技術として還元する活動も開始した。共同利用・共同研究委員長として共同研究体制の構築にも努力し、学内外の様々な委員会、講演、社会貢献活動なども数多くおこなっていることから、本研究所の共同利用拠点としてのミッションに合致する活動ができていると自己評価する。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Brown ZP, Arimori T, Iwasaki K, and Takagi J. (2017) Development of a new protein labeling system to map subunits and domains of macromolecular complexes for electron microscopy. *J. Struct. Biol.* in press
2. Sakakibara S, Arimori T, Yamashita K, Jinzai H, Motooka D, Nakamura S, Li S, Takeda K, Katayama J, Hussien MAE, Narazaki M, Tanaka T, Standley D, Takagi J, and Kikutani H. (2017) Clonal evolution and antigen recognition of anti-nuclear antibodies in acute systemic lupus erythematosus. *Scientific Rep* in press
3. Saito F, Hirayasu K, Satoh T, Wang CW3, Lusingu J, Arimori T, Shida K, Palacpac NMQ, Itagaki S, Iwanaga S, Takashima E, Tsuboi T, Kohyama M, Suenaga T, Colonna M, Takagi J, Lavstsen T, Horii T, Arase H. (2017) Immune evasion of Plasmodium falciparum by RIFIN via inhibitory receptors. *Nature* in press
4. Koelblen T, Bergé C, Cherrier MV, Brillet K, Jimenez-Soto L, Ballut L, Takagi J, Montserret R, Rousselle P, Fischer W, Haas R, Fronzes R, Terradot L. (2017) Molecular dissection of protein-protein interactions between integrin $\alpha 5 \beta 1$ and the Helicobacter pylori Cag type IV secretion system. *FEBS J.* in press.
5. Hosen N, Matsunaga Y, Hasegawa K, Matsuno H, Nakamura Y, Makita M, Watanabe K, Yoshida M, Satoh K, Morimoto S, Fujiki F, Nakajima H, Nakata J, Nishida S, Tsuboi A, Oka Y, Manabe M, Ichihara H, Aoyama Y, Mugitani A, Nakao T, Hino M, Uchibori R, Ozawa K, Baba Y, Terakura S, Wada N, Morii E, Nishimura J, Takeda K, Oji Y, Sugiyama H, Takagi J, and Kumanogoh A. (2017) The activated conformation of integrin $\beta 7$ as a target for multiple myeloma-specific chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Nature Med.* in press
6. Arimori, T, Kitago, Y, Umitsu, M, Fujii, Y, Asaki, R, Tamura-Kawakami, K, and Takagi, J. (2017) Fv-clasp: An artificially designed small antibody fragment with improved production compatibility, stability, and crystallizability. *Structure*, 25, 1611-1622.
7. Takizawa, M, Arimori, T, Taniguchi, Y, Kitago, Y, Yamashita, E, Takagi, J, and Sekiguchi, K. (2017) Mechanistic basis for the recognition of laminin-511 by $\alpha 6 \beta 1$ integrin. *Science Advances* 3(9):e1701497.
8. Meng H, Yamashita C, Shiba-Fukushima K, Inoshita T, Funayama M, Sato S, Hata T, Natsume T, Umitsu M, Takagi J, Imai Y, Hattori N. (2017) Loss of Parkinson's disease-associated protein CHCHD2 affects mitochondrial crista structure and destabilizes cytochrome c. *Nature Commun.* 8: 15500.
9. Nuemket N, Yasui N, Kusakabe Y, Nomura Y, Atsumi N, Akiyama S, Nango E, Kato Y, Kaneko M.K, Takagi J, Hosotani M, Yamashita A. (2017) Structural basis for perception of diverse chemical substances by T1r taste receptors. *Nature Commun.* 8: 15530.
10. Hirai H, Yasui N, Yamashita K, Tabata S, Yamamoto M, Takagi J, Nogi T. (2017) Structural basis for ligand capture and release by the endocytic receptor ApoER2. *EMBO Rep.* 18(6), 982-999.
11. Shirakabe K, Omura T, Shibagaki Y, Mihara E, Homma K, Kato Y, Yoshimura A, Murakami Y, Takagi J, Hattori S, Ogawa Y. (2017) Mechanistic insights into ectodomain shedding: susceptibility of CADM1 adhesion molecule is determined by alternative splicing and O-glycosylation. *Scientific Rep* 7:46174.
12. Fukuda S, Kita S, Obata Y, Fujishima Y, Nagao H, Masuda S, Tanaka Y, Nishizawa H, Funahashi T, Takagi J, Maeda N, and Shimomura I. (2017) The unique prodomain of T-cadherin plays a key role in adiponectin binding with the essential extracellular cadherin repeats 1 and 2. *J Biol Chem.* 292 (19), 7840-7849.
13. Matoba K, Mihara E, Tamura-Kawakami K, Miyazaki N, Maeda S, Hirai H, Thompson S, Iwasaki K, and Takagi J. (2017) Conformational freedom of the LRP6 ectodomain is regulated by N-glycosylation and the binding of the Wnt antagonist Dkk1. *Cell Reports* 18, 32-40.
14. Matsumoto A, Miyazaki N, Takagi J, and Iwasaki K. (2017) 2D hybrid analysis: Approach for building three-dimensional atomic model by electron microscopy image matching. *Scientific Rep.* 7(1):377.
15. Matsunaga Y, Bashiruddin NK, Kitago Y, Takagi J, and Suga H. (2016) Allosteric inhibition of a semaphorin 4D receptor plexin B1 by a high-affinity macrocyclic peptide. *Cell Chem. Biol.* 23, 1341-1350.
16. Ushioda R, Miyamoto A, Inoue M, Watanabe S, Okumura M, Maegawa K, Uegaki K, Fujii S, Fukuda Y, Umitsu M, Takagi J, Inaba K, Mikoshiba K, and Nagata K. (2016) Redox-assisted regulation of Ca^{2+} homeostasis in the endoplasmic reticulum by ERdj5. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 113, E6055-E6063.
17. Umitsu M, Sakai K, Ogasawara S, Kaneko M, Asaki R, Tamura-Kawakami K, Kato Y, Matsumoto K, and Takagi J. (2016) Probing conformational and functional states of human hepatocyte growth factor by a panel of monoclonal antibodies. *Scientific Rep.* 9 (6), 33149.
18. Kitago Y, Kaneko MK, Ogasawara S, Kato Y, and Takagi J. (2016) Structural basis for multi-specific peptide recognition by the anti-IDH1/2 monoclonal antibody, MsMab-1. *Biochem Biophys Res Commun.* 478(3):1274-9.
19. Ozawa A, Sato Y, Imabayashi T, Uemura T, Takagi J, and Sekiguchi K. (2016) Molecular Basis of the Ligand Binding Specificity of $\alpha \nu \beta 8$ Integrin. *J Biol Chem.* 291(22):11551-65.
20. Suzuki K, Tsunoda H, Omiya R, Matoba K, Baba T, Suzuki S, Segawa H, Kumanogoh A, Iwasaki K, Hattori K, Takagi J. (2016) Structure of the plexin ectodomain bound by semaphorin-mimicking antibodies. *PLoS One*, 11 (6): e0156719.
21. Fujii Y, Matsunaga Y, Arimori T, Kitago Y, Ogasawara S, Kaneko M, Kato Y, and Takagi J. (2016) Tailored placement of a turn-forming PA tag into the structured domain of a protein to probe its conformational state. *J. Cell Science*, 129:1512-1522.

22. Mihara E, Hirai H, Yamamoto H, Tamura-Kawakami K, Matano M, Kikuchi A, Sato T, and Takagi J. (2016) Active and water-soluble form of lipidated Wnt protein is maintained by a serum glycoprotein afamin/ α -albumin. *eLife*;5:e11621.
23. Morita J, Kano K, Kato K, Takita H, Skagami H, Yamamoto Y, Mihara E, Ueda H, Sato T, Tokuyama H, Arai H, Asou H, Takagi J., Ishitani R, Nishimasu H, Nureki O, and Aoki J. (2016) Structural and biological function of ENPP6, a choline-specific glycerophosphodiester-phosphodiesterase. *Scientific Rep.* 6, 20995.
24. Kharitidi D, Apaja PM, Manteghi S, Suzuki K, Malitskaya E, Roldan A, Gingras MC, Takagi J., Lukacs GL, Pause A. (2015) Interplay of Endosomal pH and Ligand Occupancy in Integrin $\alpha 5 \beta 1$ Ubiquitination, Endocytic Sorting, and Cell Migration. *Cell Rep.* 13(3):599-609.
25. Kitago Y, Nagae M, Nakata Z, Yagi-Utsumi M, Takagi-Niidome S, Mihara E, Nogi T, Kato K, Takagi J. (2015) Structural basis for amyloidogenic peptide recognition by sorLA. *Nature Struct. Mol. Biol.* 22, 199-206.
26. Morita J, Kato K, Mihara E, Ishitani R, Takagi J., Nishimasu H, Aoki J, and Nureki O. (2014) Expression, purification, crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of Enpp6. *Acta Crystallogr. F Struct. Biol. Commun.* 70, 794-799.
27. Fujii, Y., Kaneko, M., Neyazaki, M., Nogi, T., Kato, Y. and Takagi, J. (2014) PA tag: a versatile protein tagging system using a super high affinity antibody against a dodecapeptide derived from human podoplanin. *Protein Exp. Purif.* 95, 240-247.
28. Caglayan S, Takagi-Niidome S, Liao F, Carlo A-S, Schmidt V, Burgert T, Kitago Y, Fuchtbauer E-M, Fuchtbauer A, Holtzman DM, Takagi J., and Wilnow TE. (2014) Lysosomal sorting of amyloid- β by the SORLA receptor is impaired by a familial Alzheimer's disease mutation. *Science Transl. Med.*, 6, 223ra20.
29. Hizukuri Y, T, Tabata S, Tamura-Kawakami K, Oda T, Sato M, Takagi J, Akiyama Y, and Nogi T. (2014) A structure-based model of substrate discrimination by a non-canonical PDZ tandem in the intramembrane-cleaving protease RseP. *Structure*, 22, 326-336.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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 neuexin and neuroligin. *Cell Reports*, 2, 101-110.
36. 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.
37. 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 Microsc* (Tokyo). 61, 193-198.
38. 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.
39. 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.

【1-2: 代表的な論文】

1. Arimori, T, Kitago, Y, Umitsu, M, Fujii, Y, Asaki, R, Tamura-Kawakami, K, and Takagi, J. (2017) Fv-clasp: An artificially designed small antibody fragment with improved production compatibility, stability, and crystallizability. *Structure*, 25, 1611-1622.
2. Kitago Y, Nagae M, Nakata Z, Yagi-Utsumi M, Takagi-Niidome S, Mihara E, Nogi T, Kato K, Takagi J. (2015) Structural basis for amyloidogenic peptide recognition by sorLA. *Nature Struct. Mol. Biol.* 22, 199-206.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Nogi, T., Yasui, N., Hattori, M., Iwasaki, K., and Takagi, J. (2006). Structure of a signaling-competent reelin

3-1 教授

fragment revealed by X-ray crystallography and electron tomography. **EMBO J.**, 25, 3675-3683.

7. 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】

1. Takagi, J. and Tate, CG. (2014) Editorial overview: New constructs and expression of proteins: Making things better. **Curr Opin Struct Biol.** 26. iv-vi.

【1-4: 邦文総説】

1. 的場京子、高木淳一 (2017) 糖鎖によってゆらぐ受容体蛋白質の構造を観る、医学のあゆみ、262(5), 424-430.
2. 高木淳一 (2016) PA タグ: ループ挿入可能な超高親和性ペプチドタグ、生物物理、56(5), 284-287.
3. 海津正賢、高木淳一 (2016) HGF-Met シグナル伝達の構造的基盤、日本血栓止血学会誌、27(1), 77-84.
4. 北郷 悠、高木淳一 (2015) 巨大受容体 sorLA によるアミロイドβ分解の促進、医学のあゆみ、252(9), 963-964.
5. 海津正賢、高木淳一 (2015) 構造生物学が明らかにする細胞膜を介したシグナリング機構、実験医学、33(10), 183-189.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

【1-5: 著書】

1. (分担執筆) 禾 晃和、三原恵美子、高木淳一 (2013) 動物細胞発現系を用いた試料調製、「膜タンパク結晶の最前線」(杉山 成 監修) シーエムシー出版
2. (分担執筆) 高木淳一 (2013) 動物細胞を用いる膜タンパク質生産、「膜タンパク質構造研究」(岩田 想 編) 化学同人, pp 103-110.

【2: 受賞歴】

平成 26 年大阪大学総長顕彰 (研究部門)

平成 25 年大阪大学総長顕彰 (研究部門)

手島記念研究賞、1990 年

【3: 招待講演】

【3-1: 講演・国際学会、外国でのセミナー】

1. Fv-clasp: An artificially designed small antibody fragment to aid protein crystallization. The 3rd Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies, 2017.9.1, Shanghai, China
2. EM visualization of LRP6 ectodomain ~N-glycosylation, conformational freedom, and signaling activity~, Gordon Research Conference "Wnt signaling", 2017.8.7, Stowe VT, USA
3. Antibody-based technology to aid structural study of cell surface receptors. Department Seminar, Langone Medical Center, New York University, 2016.8.19, New York, USA
4. Antibodies and macrocyclic peptide binders to aid protein crystallization, receptor functional analysis, and lead discovery. Program in Cellular and Molecular Medicine Seminar, Boston Children's Hospital / Harvard Medical School, 2016.8.15, Boston, USA
5. The "PA-tag toolbox": Purification, detection, and biophysical manipulation of high-value target proteins. The Bioprocessing Summit "Advances in Purification Technologies", August 17, 2016, Westin Boston Waterfront, Boston, USA
6. A versatile protein tagging system for recombinant protein production, isolation, and detection in mammalian cells. Wako Pure Chemical Industries, Ltd. Industry Seminar, HUPO 2015, 2015.9.29, Vancouver, Canada
7. Use of custom-made epitope tagging system to facilitate structural biology on mammalian receptors, The First Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies, 2015.4.24, Peking, China
8. Structural analysis can lead to a discovery of novel biological function -a case with neuronal lipoprotein receptor sorLA-, Seminar on Structural Neuroscience at Peking University, 2014.10.31, Peking, China
9. Use of custom-made epitope tagging system to facilitate receptor structural biology, Cold Spring Harbor Asia Conference (Mechanism of Transmembrane Signaling), 2014.10.28, Suzhou, China
10. Boosting the protein production pipeline by the use of custom-made epitope tagging system, WINTech 2015

3-1 教授

- “Innovation by Synergy of Computational & Synchrotron Radiation Sciences”2015.3.12, Kobe, Japan
11. Boosting the protein production pipeline by the use of custom-made epitope tag system, IPR Seminar “Antibody Design, Modeling and Applications”, 2014.1.15, IPR, Osaka Univ.
 12. 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
 13. 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
 14. 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
 15. Multi-faceted approach to analyze structure and function of integrins. Gordon Research Conference (Fibronectin, Integrins, & Related molecules), 2013.2.14, Ventura, USA
 16. Correlation technology to fill the gap between X-ray crystallography and microscopic imaging. "International Integrin Signaling Meeting", 2012. 9. 16, Universitätszentrum Oberurg, Tirol – Austria
 17. 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

【3-2:講演・国内の学会，シンポ、WS など】

1. 受容体機能における糖鎖の役割を可視化する、ConBio2017 ワークショップ「化学の視点で拓く糖鎖生物学」、2017.12.7、神戸
2. 新しい低分子抗体フォーマット Fv-clasp とその結晶化シャペロンとしての応用、第3回蛋白質工学研究会ワークショップ「小分子抗体関連技術」、2017. 6. 19、仙台
3. 特殊環状ペプチドによる受容体-リガンド相互作用のアロステリック阻害、近畿化学協会合成部会 第1回合成フォーラム、2017. 5. 19、大阪
4. プロテアーゼ切断による HGF 活性化の構造的基盤、金沢大学がん進展制御研究所、共同利用・共同研究拠点シンポジウム、2017.2.14、金沢
5. Fv-clasp 化抗体の結晶化シャペロンとしての有用性、蛋白研セミナー「抗体創薬の最前線：バイオ医薬品開発の鍵となる分子設計技術」、2016. 11. 1、九州大学
6. Understanding the signal transduction mechanism of single-pass membrane receptors via structural analysis、第89回日本生化学会大会シンポジウム「Making the most out of structures -Critical role of structural information in modern life science research-」、2016.9.27、仙台
7. 難溶性分泌タンパク質 Wnt3a の発現精製・保存法の開発とその再生医療へのインパクト、第16回日本蛋白質科学会年会 ワークショップ「最新の蛋白質科学を支えるサンプル調製」、2016. 6. 7 福岡
8. Revisiting the structure-activity relationship of semaphorin 3A、第89回日本薬理学会年会シンポジウム「創薬ターゲットとしてのセマフォリン」、2016.3.9、横浜
9. 新規エピトープタグ開発と分子イメージングへの応用、第370回 CBI 学会研究講演会「分子イメージングと創薬」、2016.3.3、東京大学
10. 高難度創薬ターゲット蛋白質の生産技術革新とそのインパクト、BMB2015 ワークショップ「分子生物学と構造生命科学による創薬への挑戦」、2015.12.1、神戸
11. 抗ペプチド抗体を用いたカスタムアフィニティータグシステムの開発とその応用、第25回 WS フォーラム「蛋白質・ペプチド研究の現状と展望」、2015.11.21、福岡
12. 糖鎖工学・タンパク質工学を駆使して高付加価値抗体を創成する！、第3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、2015.10.8、東京
13. 脳内アミロイドペプチド受容体 sorLA の立体構造、第三回物構研サイエンスフェスタ、2015. 3. 17、つくば
14. 創薬ターゲットの高品質生産の技術と応用、PDIS 最先端セミナー「創薬につなぐ日本の創薬基盤技術」、2015. 2. 4、東京
15. ヒト疾患関連受容体の構造生物学研究における高品質タンパク質生産技術の重要性ー「技術開発」と「基礎研究」は車の両輪ー、創薬等 PF 特別セミナー、2015. 1. 16、仙台
16. Immunological tools to aid recombinant protein production and analysis、第43回日本免疫学会学術集会 テクニカルセミナー、2014. 12. 10、京都
17. 創薬ターゲット蛋白質の生産におけるカスタムアフィニティータグシステム利用の威力、第37回日本分子生物学会年会 バイオテクノロジーセミナー」、2014. 11. 26、横浜
18. 創薬ターゲット蛋白質の生産におけるカスタムアフィニティータグシステム利用の威力、第14回日本蛋白質科学会年会 ランチョンセミナー、2014. 6. 26 横浜
19. 創薬ターゲットの高品質生産を可能にする技術革新、大阪大学未来戦略機構創薬シンポジウム「アカデミア基盤研究から未来創薬へ」、2014. 3. 27 東京 学士会館

3-1 教授

20. 高品質組み換えタンパク質の高速生産技術の開発を通じた創薬支援、第15回「プロテイン・モール関西」情報交流セミナー、2014.3.25 大阪
21. ヒト疾患関連受容体の構造生物学研究における高品質タンパク質生産技術の重要性、徳島大学 疾患プロテオゲノム研究センター セミナー、2014.1.30 徳島
22. 組み換えタンパク質生産技術の最前線 -動物細胞を最大限に利用する-、第36回日本分子生物学会年会 バイオテクノロジーセミナー、2013.12.4、神戸ポートピアホテル
23. アミロイドクリアランス受容体 sorLA/LR11 の構造、蛋白研セミナー「第4回神経科学と構造生物学の融合研究会」、2013.11.20、岡崎コンファレンスセンター
24. アミロイドクリアランス受容体 sorLA の構造、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」、2013.10.16、大阪
25. 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
26. 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
27. 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
28. “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
29. 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
30. 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
31. 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
32. 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
33. 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

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

- 2017年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：5件
2016年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：12件
2015年度 口頭発表件数：4件、ポスター発表件数：10件
2014年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：11件
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

【4:新聞報道】

1. 「ノーベル化学賞に欧米の3氏、高解像度顕微鏡開発」毎日新聞 2017年10月5日、クライオ電子顕微鏡での受賞3氏についての紹介コメント
2. 「新デザインのフラグメント抗体、阪大が開発-医薬へ応用期待」日刊工業新聞 2017年10月6日、Fv-claspの開発について紹介
3. 「アルツハイマー病の原因物質「掃除」するタンパク質の立体構造を解明」NHK ニュース、日本経済新聞、読売新聞、日刊工業新聞、神戸新聞、2015年2月3日、sorLA とアミロイドβペプチド複合体の立体構造決定について紹介
4. 「アルツハイマー病から脳を守るタンパク質を発見」NHK ニュース。朝日新聞、読売新聞、毎日新聞、産経新聞、日本経済新聞、2014年2月13日、sorLA によるアミロイドβペプチドの除去効果について紹介
5. 光学・電子顕微鏡を連動」北海道新聞、2012年10月1日、CLEM法を用いた神経シナプスの相関構造解析の紹介

【5:特許】

1. 特許名「環状ペプチドをタンパク質構造に提示させる超汎用法」、発明者：高木淳一、菅裕明、特願2017-148622、出願日：平成29年7月31日、出願国：日本
2. 特許名「低分子量抗体フラグメントとその利用」、発明者：高木淳一、特願2016-218631、出願日：平成28年11月9日、出願国：日本
3. 特許名「プレキシンの結合調節剤」、発明者：菅裕明、バシルディン・ナセル、高木淳一、松永幸子、特願2016-120226、出願日：平成28年6月16日、出願国：日本

3-1 教授

4. 特許名「細胞培養培地、培養方法、およびオルガノイド」、発明者：佐藤俊朗、股野麻未、高木淳一、特願 2016-029060、出願日：平成 28 年 2 月 18 日、出願国：日本
5. 特許名「Wnt 蛋白質の製造方法および保存方法」、発明者：高木淳一、特願 2014-260792、出願日：平成 26 年 12 月 24 日、出願国：日本
6. 特許名「タグペプチド及びその利用」、発明者：高木淳一、登録番号：05257997 号、登録日：平成 25 年 5 月 2 日、出願国：日本
7. 「タグペプチド及びその利用」、高木淳一、PCT/JP2008/073069, 2008（国際特許）
8. 特許名「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」、発明者：高木淳一、登録番号：8481310 号、登録日：2013 年 7 月 9 日、出願国：米国
9. 特許名「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」、発明者：高木淳一、登録番号：2423218 号、登録日：2014 年 6 月 11 日、出願国：欧州

【6:取得研究費】

科研費

1. 基盤研究 A「Wnt リガンド-受容体相互作用の構造メカニズム」、代表、平成 29 年～31 年
2. 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
3. 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
4. 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

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「Structure-based protein design を駆使した抗体代替物の創成と高難度組換え蛋白質生産の支援」、代表、平成 29 年～33 年
2. 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
3. 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
4. 東京生化学研究会研究助成金「セマフォリン・プレキシ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

教育活動 -高木 淳一-

【7-1:現在指導している学生数（2017 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 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】

2016 年度 博士課程：1 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 1 名）

2015 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 1 名）、修士課程：5 名（うち外国人留学生 1 名）

2014 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）

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: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：6 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4: 2017 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2017 年度 3 名

2016 年度 3 名

2015 年度 3 名

2014 年度 3 名

2013 年度 5 名

2012 年度 2 名

3-1 教授

【8:担当授業】

共通教育：基礎セミ（分担、05-）、現代生命科学の基礎「生命と蛋白質」（分担、13,15,17）

学部：構造生物学（理学部）（分担、13-）、発生神経生物学（基礎工学部）（分担、13-14）

大学院：生物科学特論（分担、12,14,16）、基礎化学 I（分担、05-）、基礎化学 II（05-）、基礎化学実習（05-）、生体統御ネットワーク医学教育基本プログラム（分担、13-）、大学院高度副プログラム「蛋白質単粒子計測特論 B」（分担、17-）、生物学特別実験（17-）、生命理学特別研究（17-）、生物学文献調査（17-）、生命理学文献調査（17-）

【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）

BST 講習会「構造生物学入門」（2016.1.28）

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -高木 淳一-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

（2016-2017 年度の課題数）6 件

【10-2:国際共同研究の実施】

（2016-2017 年度の課題数）0 件

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

4 件

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

なし

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

なし

社会貢献 -高木 淳一-

【11-1: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., Protein Exp Purif., Cell Reports, Oncotarget, Prog. Biophys. Mol. Biol.

【11-2:雑誌の編集者等】

Biophysical Reviews (Editor for special Issue: 'Multiscale structural biology: Biophysical principles and mechanisms underlying the action of bio-nanomachines')(17), Curr. Opin. Struct. Biol. (Guest editor for section "New constructs and expression of proteins")(13-14)、Biopolymers (Editorial advisory board member, 06-15)、「生化学」編集企画委員 (09-15)

【12-1: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

【12-2:学会の役員、委員】

日本蛋白質科学会 理事(07-)；日本血栓止血学会 評議員（04-）

【13:科研等の審査委員】

日本学術振興会審査員(DC1, DC2) (08-10)、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)、日本学術振興会審査員(基盤研究) (13)、新学術領域(研究領域提案型)第二段書類審査委員(11)、新学術領域(研究領域提案型)生物系・複合領域系審査委員(13-15)、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(12-17)、井上科学振興財団学術賞選考委員 (13-17)、千里ライフサイエンス振興財団研究助成選考委員 (15-)、住友財団基礎科学研究助成選考委員 (16-)

その他

文部科学省研究振興局 科学官 (12-15)、文部科学省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 (12-16)

3-1 教授

【14:データベース等の運営】

なし

【15-1:国際会議の開催】

1. 国際会議、IPR International Seminar “Fine tuning of Notch signaling activity: its importance and mechanisms”, Oct 2016, Mishima, 世話人
2. 国際会議、IPR / CRED / PDIS Joint International Seminar “From protein structural science to development of therapeutics”, Jan 2016, Sapporo, 世話人
3. 国際会議、IPR International Seminar “Looking toward the future of studies on Notch signaling”, Dec 2014, Osaka, 世話人

【15-2:国内会議の開催】

1. 国内会議、蛋白質研究所セミナー「抗体創薬の最前線：バイオ医薬品開発の鍵となる分子設計技術」、オーガナイザー、2016年11月1日
2. 国内会議、第89回日本生化学会大会シンポジウム「Making the most out of structures -Critical role of structural information in modern life science research-」、オーガナイザー、2016年9月27日
3. 国内会議、第89回日本薬理学会年会シンポジウム「創薬ターゲットとしてのセマフォリン」、オーガナイザー、2016年3月9日
4. 国内会議、蛋白質研究所セミナー「第6回神経科学と構造生物学の融合研究会」、オーガナイザー、2015年11月26日～11月27日
5. 国内会議、蛋白質研究所セミナー「第5回神経科学と構造生物学の融合研究会」、オーガナイザー、2014年12月4日～12月5日
6. セミナー、第14回日本蛋白質科学会年会 ランチョンセミナー「創薬ターゲット蛋白質の生産におけるカスタムアフィニティータグシステム利用の威力」、講師、2014年6月26日
7. 国内会議、第9回日本ケミカルバイオロジー学会年会、実行委員、2014年6月11日～13日
8. 一般向けシンポジウム、大阪大学未来戦略機構創薬シンポジウム「アカデミア基盤研究から未来創薬へ」講師、2014年3月27日
9. 企業向けセミナー、第15回「プロテイン・モールド関西」情報交流セミナー「高品質組み換えタンパク質の高速生産技術の開発を通じた創薬支援」、講師、2014年3月25日
10. セミナー、第36回日本分子生物学会年会 バイオテクノロジーセミナー「組み換えタンパク質生産技術の最前線 -動物細胞を最大限に活用する-」、講師、2013年12月4日
11. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 「細胞が集団になって始めて発現する機能」、オーガナイザー、2013年11月28日
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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

学内、所内活動 -高木 淳-

【16:学内、所内委員など】

センター長(12-15)、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(13-14)、理事補佐(13-14)、副理事(15-)、共同利用・共同研究委員長(16-)、研究オフィス筆頭室員(17-)、先端機器共用事業、オープンファシリティ推進支援室長(17-)

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-1 教授

3-1-7 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）、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】

複雑な生命現象も様々な分子間の相互作用や反応の積み重ねによって成り立っている。蛋白質や生体超分子複合体などの詳細な原子構造を決定し、その分子機構の解明を目指している。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、膜電位センサー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、AMED創薬等先端技術支援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。

【2016-2017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。

K⁺チャネルに代表される従来から知られている電位依存性イオンチャネルと相同の電位センサードメインを持ちながら、イオンポアドメインを持たない新しい電位センサーファミリー蛋白質である電位依存性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）の構造生物学研究を進めている（CREST）。

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、電子顕微鏡法を利用して、ウイルスの感染機構の解明に向けた研究を進めた（J. Biochem., 2015, 2016）。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（基盤研究A）。

緑膿菌の薬剤排出蛋白質複合体を形成する外膜結合蛋白質の構造解析を行い、複合体形成の特異性を明らかにした（Proteins: Struct. Funct. Bioinform., 2016）。

SPRING-8の生体超分子複合体構造解析ビームライン（蛋白質ビームライン）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（AIP Conf. Proc., 2016）。ビームラインは安定して運転を続けている。2017年度からAMED創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム「解析領域」の分担機関として、放射光技術の高度化と超分子蛋白質複合体を中心としたデータ収集・構造解析の支援を行っている。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ている。

X線自由電子レーザーを利用し、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、ウプサラ大学と共同で進めた（JSPS 二国間交流事業）（Sci. Data, 2016）。

【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）を中心として、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く。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く。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等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標とした研究を進めていきたいと考えている。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Yonehara, R., Nada, S., Nakai, T., Nakai, M., Kitamura, A., Ogawa, A., Nakatsumi, H., Nakayama, K.I., Li, S., Standley, D.M., Yamashita, E., Nakagawa, A., Okada, M. Structural basis for the assembly of the Ragulator-Rag GTPase complex, **Nat. Commun.**, 1625, 2017
2. Yamamoto, K., Higashiura, A., Suzuki, M., Aritake, K., Urade, Y., Nakagawa, A. Molecular structure of a prostaglandin D synthase requiring glutathione from the brown planthopper, *Nilaparvata lugens*, **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 492, 166-171, 2017.
3. Kanada, K., Takeshita, K., Suetake, I., Tajima, S., Nakagawa, A. Conserved threonine 1505 in the catalytic domain stabilizes mouse DNA methyltransferase 1, **J. Biochem.**, 162, 271-278, 2017.
4. Omori, Y., Kubo, S., Kon, T., Furuhashi, M., Narita, H., Kominami, T., Ueno, A., Tsutsumi, R., Chaya, T., Yamamoto, H., Suetake, I., Ueno, S., Koseki, H., Nakagawa, A., Furukawa, T. Samd7 is a cell type-specific PRC1 component essential for establishing retinal rod photoreceptor identity, **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 114, E8264-E8273, 2017.
5. Munke, A., Andreasson, J., Aquila, A., Awel, S., Ayyer, K., Barty, A., Bean, R.J., Berntsen, P., Bielecki, J., Boutet, S., Bucher, M., Chapman, H.N., Daurer, B.J., DeMirici, H., Elser, V., Fromme, P., Hajdu, J., Hantke, M.F., Higashiura, A., Hogue, B.G., Hosseinizadeh, A., Kim, Y., Kirian, R.A., Reddy, H.K.N., Lan, T.-Y., Larsson, D.S.D., Liu, H., Loh, N.D., Maia, F.R.N.C., Mancuso, A.P., Mühlig, K., Nakagawa, A., Nam, D., Nelson, G., Nettelblad, C., Okamoto, K., Ourmazd, A., Rose, M., van der Schot, G., Schwander, P., Seibert, M.M., Sellberg, J.A., Sierra, R.G., Song, C., Svenda, M., Timneanu, N., Vartanyants, I.A., Westphal, D., Wiedorn, M.O., Williams, G.J., Xavier, P.L., Yoon, C.H., Zook, J. Coherent diffraction of single Rice Dwarf virus particles using hard X-rays at the Linac Coherent Light Source. **Sci. Data**, 3, 160064, 2016.
6. Higashiura, A., Yamashita, E., Yoshimura, M., Hasegawa, K., Furukawa, Y., Kumasaka, T., Ueno, G., Yamamoto, M., Tsukihara, T., Nakagawa, A. Spring-8 BL44XU, beamline designed for structure analysis of large biological macromolecular assemblies, **AIP Conf. Proc.**, **1741**, 030028 (2016). doi: 10.1063/1.4952851
7. Yoshimura, M., Chen, N.-C., Guan, H.-H., Chuankhayan, P., Lin, C.-C., Nakagawa, A., Chen, C.-J. *Ab initio* phasing by molecular averaging in real space with new criteria: an application to structure determinations of a betanodavirus. **Acta Cryst. Sect. D**, 72, 830-840, 2016.
8. Yamamoto, K., Higashiura, A., Suzuki, M., Shiotsuki, T., Sugahara, R., Fujii, T., Nakagawa, A., Structural characterization of an aldo-keto reductase (AKR2E5) from the silkworm *Bombyx mori*, **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 474, 104-110, 2016.
9. Fujiwara, Y., Kondo, H.X., Shiota, M., Kobayashi, M., Takeshita, K., Nakagawa, A., Okamura, Y., Kinoshita, K. Structural basis for the membrane association of ankyrinG via palmitoylation, **Sci. Rep.**, 6, 23981, 2016.
10. Adams, P.D., Aertgeerts, K., Bauer, C., Bell, J.A., Berman, H.M., Bhat, T.N., Blaney, J.M., Bolton, E., Bricogne, G., Brown, D., Burley, S.K., Case, D.A., Clark, K.L., Darden, T., Emsley, P., Feher, V.A., Feng, Z., Groom, C.R., Harris, S.F., Hendle, J., Holder, T., Joachimiak, A., Kleywegt, G.J., Krojer, T., Marcotrigiano, J., Mark, A.E., Markley, J.L., Miller, M., Minor, W., Montelione, G.T., Murshudov, G., Nakagawa, A., Nakamura, H., Nicholls, A., Nicklaus, M., Nolte, R.T., Padyana, A.K., Peishoff, C.E., Pieniazek, S., Read, R.J., Shao, C., Sheriff, S., Smart, O., Soisson, S., Spurlino, J., Stouch, T., Svobodova, R., Tempel, W., Terwilliger, T.C., Tronrud, D., Velankar, S., Ward, S.C., Warren, G.L., Westbrook, J.D., Williams, P., Yang, H., Young, J. Outcome of the First wwPDB/CCDC/D3R Ligand Validation Workshop. **Structure**, 24, 502-508, 2016.
11. Yonehara, R., Yamashita, E., Nakagawa, A. Crystal structures of OprN and OprJ, outer membrane factors of multidrug tripartite efflux pumps of *Pseudomonas aeruginosa*. **Proteins: Struct. Funct. Bioinform.**, 84, 759-769, 2016.
12. Miyazaki, N., Higashiura, A., Higashiura, T., Akita, F., Hibino, H., Omura, T., Nakagawa, A., Iwasaki, K. Electron microscopic imaging revealed the flexible filamentous structure of the cell attachment protein P2 of *Rice dwarf virus* located around the icosahedral 5-fold axes, **J. Biochem.**, 159, 181-190, 2016.
13. Sawitri, W.D., Narita, H., Ishizaka-Ikeda, E., Sugiharto, B., Hase, T., Nakagawa, A. Purification and characterization of recombinant sugarcane sucrose phosphate synthase expressed in *E. coli* and insect Sf9 cells: an importance of the N-terminal domain for an allosteric regulatory property. **J. Biochem.**, 159, 599-607, 2016.
14. Teruya, K., Hattori, Y., Shimamoto, Y., Kobayashi, K., Sanjoh, A., Nakagawa, A., Yamashita, E., Akaji, K. Structural basis for the development of SARS 3CL protease inhibitors from a peptide mimic to an aza-decaline scaffold. **Biopolymers (Peptide Sci.)**, 106, 391-403, 2015.
15. Chen, N.-C., Yoshimura, M., Guan, H.-H., Wang, T.-Y., Misumi, Y., Lin, C.-C., Chuankhayan, P., Nakagawa, A., Chan, S.-I., Tsukihara, T., Chen, T.-Y., Chen, C.-J. Crystal Structures of a Piscine Betanodavirus: Mechanisms of Capsid Assembly and Viral Infection. **PLOS Path.** 11, e1005203, 2015.
16. Hattori, Y., Kobayashi, K., Deguchi, A., Nohara, Y., Akiyama, Y., Teruya, K., Sanjoh, A., Nakagawa, A., Yamashita, E., Akaji, K. Evaluation of transition-state mimics in a superior BACE1 cleavage sequence as peptide-mimetic BACE1 inhibitors. **Bioorg. Med. Chem.**, 23, 5626-5640, 2015.
17. Tsutsui, H., Jinno, Y., Shoda, K., Tomita, A., Matsuda, M., Yamashita, E., Katayama, H., Nakagawa, A., Miyawaki, A. A diffraction-quality protein crystal processed as an autophagic Cargo. **Mol. Cell**, 58, 186-193, 2015.

18. Fujiwara, Y., Goda, N., Tamashiro, T., Narita, H., Satomura, K., Tenno, T., Nakagawa, A., Oda, M., Suzuki, M., Sakisaka, T., Takai, Y., Hiroaki, H. Crystal structure of afadin PDZ domain–nectin 3 complex shows the structural plasticity of the ligand binding site. **Protein Sci.**, 24, 376–385, 2015.
19. Shimamoto, Y., Hattori, Y., Kobayashi, K., Teruya, K., Sanjoh, A., Nakagawa, A., Yamashita, E., Akaji, K. Fused-ring structure of decahydroisoquinolin as a novel scaffold for SARS 3CL protease inhibitors. **Bioorg. Med. Chem.**, 23, 876–890, 2015.
20. Yamamoto, K., Higashiura, A., Tofazzal Hossain, M. D., Yamada, N., Shiotsuki, T., Nakagawa, A. Structural characterization of the catalytic site of a *Nilaparvata lugens* delta-class glutathione transferase. **Arch. Biochem. Biophys.**, 566, 36–42, 2015.
21. Andoh, Y., Yoshii, N., Yamada, A., Fujimoto, K., Kojima, H., Mizutani, K., Nakagawa, A., Nomoto, A., Okazaki, S., All-atom molecular dynamics calculation study of entire poliovirus empty capsids in solution. **J. Chem. Phys.**, 141, 165101, 2014.
22. Kosami, K., Ohki, I., Nagano, M., Furuita, K., Sugiki, T., Kawano, Y., Kawasaki, T., Fujiwara, T., Nakagawa, A., Shimamoto, K., Kojima, C., The crystal structure of the plant small GTPase OsRac1 reveals its mode of binding to NADPH oxidase. **J. Biol. Chem.**, 289, 28569–28578, 2014.
23. Takeshita, K., Sakata, S., Yamashita, E., Fujiwara, Y., Kawanabe, A., Kurokawa, T., Okochi, Y., Matsuda, M., Narita, H., Okamura, Y., Nakagawa, A. X-ray crystal structure of voltage-gated proton channel. **Nat. Struct. Mol. Biol.**, 21, 352–357, 2014.
24. Kosami, K., Ohki, I., Hayashi, K., Tabata, R., Usugi, S., Kawasaki, T., Fujiwara, T., Nakagawa, A., Shimamoto, K., Kojima, C. Purification, crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of a rice Rac/Rop GTPase, OsRac1. **Acta Cryst. sect. F**, 70, 113–115, 2014.
25. Berkurek, A. C., Suetake, I., Arita, K., Takeshita, K., Nakagawa, A., Shirakawa, M., Tajima, S. The DNA Methyltransferase Dnmt1 Directly Interacts with the SET and RING Finger-associated (SRA) Domain of the Multifunctional Protein Uhrf1 to Facilitate Accession of the Catalytic Center to Hemi-methylated DNA. **J. Biol. Chem.**, 289, 379–386, 2014.
26. Inanobe, A., Nakagawa, A., Kurachi, Y. Conformational changes underlying pore dilation in the cytoplasmic domain of mammalian inward rectifier K⁺ channels. **PLOS ONE**, 8, 11, e79844, 2013.
27. Miyazaki, N., Akita, F., Nakagawa, A., Murata, K., Omura, T., Iwasaki, K. Cryo-electron tomography: moving towards revealing the viral life cycle of Rice dwarf virus. **J. Synchrotron Rad.**, 20, 826–828, 2013.
28. Higashiura, A., Ohta, K., Masaki, M., Sato, M., Inaka, K., Tanaka, H., Nakagawa, A. High-resolution X-ray crystal structure of bovine H-protein using the high-pressure cryocooling method. **J. Synchrotron Rad.**, 20, 989–993, 2013.
29. Yamamoto, K., Suzuki, M., Higashiura, A., Aritake, K., Urade, Y., Uodome, N., Hossain, T., Nakagawa, A. New insights into the catalytic mechanism of *Bombyx mori* prostaglandin E synthase gained from structure-function analysis. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 440, 762–767, 2013.
30. Chuankhayan, P., Kao, T.-T., Lin, C.-C., Guan, H.-H., Nakagawa, A., Fu, T.-F., Chen, C.-J. Structural insights into the hydrolysis and polymorphism of methotrexate polyglutamate by zebrafish gamma-glutamyl hydrolase. **J. Med. Chem.**, 56, 7625–7635, 2013.
31. Miyazaki, N., Nakagawa, A., Iwasaki, K. Life cycle of phytoreoviruses visualized by electron microscopy and tomography. **Front. Microbiol.**, 4, Article 306, 1–9, 2013.
32. Yamamoto, K., Suzuki, M., Higashiura, A., Nakagawa, A. Three-dimensional structure of a *Bombyx mori* omega-class glutathione transferase. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 438, 588–593, 2013.
33. Yamamoto, K., Higashiura, A., Suzuki, M., Aritake, K., Urade, Y., Uodome, N., Nakagawa, A. Crystal structure of a *Bombyx mori* sigma-class glutathione transferase exhibiting prostaglandin E synthase activity. **Biochim. Biophys. Acta**, 1830, 3711–3718, 2013.
34. Fujiwara, Y., Takeshita, K., Nakagawa, A., Okamura, Y. Structural Characteristics of the Redox-sensing Coiled Coil in the Voltage-gated H⁺ Channel. **J. Biol. Chem.**, 288, 17968–17975, 2013.
35. Tanaka, H., Akagi, K., Oneyama, C., Tanaka, M., Sasaki, Y., Kanou, T., Lee, Y.-H., Yokogawa, D., Dobenecker, M.-W., Nakagawa, A., Okada, M., 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. **J. Biol. Chem.**, 288, 15240–15254, 2013.
36. Inanobe, A., Nakagawa, A., Kurachi, Y. Structural Elements in the Cytoplasmic Domain of Mammalian Inward Rectifier K⁺ Channels Responsible for Gating. **Biphs. J.**, 104, suppl. 1, p624a, 2013.
37. Yamamoto, K., Higashiura, A., Suzuki, M., Aritake, K., Urade, Y., Uodome, N., 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.
38. 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.
39. 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. **BBA-Protein Struct. M.** 1834, 284–291, 2013.

3-1 教授

40. Fujiwara Y., Kurokawa T., Takeshita K., Nakagawa A., Larsson H.P., Okamura Y. Gating of the designed trimeric/tetrameric voltage-gated H⁺ channel. **J Physiol.** 591, 627-640, 2013.
41. 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., 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.
42. Yamamoto K., Usuda K., Kakuta Y., Kimura M., Higashiura, A., Nakagawa A., Aso Y., Suzuki M. Structural basis for catalytic activity of a silkworm Delta-class glutathione transferase. **BBA-Gen. Subjects** 1820, 1469-1474, 2012.
43. Takeshita 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.
44. Sasaki H., Kubota K., Lee W.C., Ohtsuka J., Kojima M., Iwata S., Nakagawa A., Takahashi K., 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.
45. 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 Res.** 40, D453-D460, 2012.
46. Kihira K., Shimizu Y., Shomura Y., Shibata N., Kitamura M., Nakagawa A., Ueda T., Ochi K., Higuchi Y. Crystal structure analysis of the translation factor RF3 (release factor 3). **FEBS Lett.** 586, 3705-3709, 2012.
47. Fujiwara Y., Kurokawa T., Takeshita K., Kobayashi M., Okochi Y., Nakagawa A., Okamura Y. The cytoplasmic coiled-coil mediates cooperative gating temperature sensitivity in the voltage-gated H⁺ channel Hv1. **Nat. Commun.** 3, 816, 2012.
48. Fujihashi M., Hiraki M., Ueno G., Baba S., Murakami H., Suzuki M., Watanabe N., Tanaka I., Nakagawa A., Wakatsuki S., Yamamoto M., 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.
49. 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. Crystallographic Analysis Reveals Octamerization of Viroplasm Matrix Protein P9-1 of Rice Black Streaked Dwarf Virus. **J. Virol.** 86, 746-756, 2012.

【1-2:代表的な論文】

1. Takeshita, K., Sakata, S., Yamashita, E., Fujiwara, Y., Kawanabe, A., Kurokawa, T., Okochi, Y., Matsuda, M., Narita, H., Okamura, Y., Nakagawa, A. X-ray crystal structure of voltage-gated proton channel. **Nat. Struct. Mol. Biol.**, 21, 352-357, 2014.
2. 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.
3. Takeshita 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. USA** 108, 9055-9059, 2011.
4. Higashiura A., Kurakane T., Matsuda M., Suzuki M., Inaka K., Sato M., Kobayashi T., Tanaka T., Tanaka H., Fujiwara K., 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.
5. Akama H., Matsuura T., Kashiwagi S., Yoneyama H., Narita S., Tsukihara T., Nakagawa A., Nakae T. Crystal structure of the membrane fusion protein, MexA, of the multidrug transporter in *Pseudomonas aeruginosa*, **J. Biol. Chem.**, 279, 25939-25942, 2004.
6. Nakagawa A., Miyazaki, N., Taka, J., Naitow, H., Ogawa, A., Fujimoto, Z., Mizuno, H., Higashi, T., Watanabe, Y., Omura, T., Cheng, R.H., Tsukihara, T. The atomic structure of Rice dwarf virus reveals the self-assembly mechanism of component proteins. **Structure** 11, 1227-1238, 2003.
7. Kondo T., Yoshida, K., Nakagawa, A., Kawai, T., Tamura, H., Goto, T. Structural basis of blue-colour development in flower petals from *Commelina communis*. **Nature** 358, 515-518, 1992.

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

1. 宇宙結晶からの高分解能X線結晶構造解析のための技術開発、東浦彰史，中川敦史（2017）；*Int. J. Microgr. Sci. Appl.*, 34, 340105
2. 放射光を利用したタンパク質の構造解析、中川敦史（2016）；*學士會會報* 920, 70-75
3. 電位依存性プロトンチャネル（VSOP）の結晶構造から考察するプロトン漏洩制御機構、竹下浩平、岡村康司、中川敦史（2015）；*生化学* 87, 625-628

3-1 教授

4. ウイルスの構造解析による生命現象の理解. 物質科学を変えた結晶学 (5)、中川敦史 (2014); 現代化学 2014 年 6 月号, No.519, pp.44-45
5. 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

【1-5:著書】

1. Domain Structure of the Dnmt1, Dnmt3a, and Dnmt3b DNA Methyltransferases. Shoji Tajima, Isao Suetake, Kohei Takeshita, Atsushi Nakagawa, Hironobu Kimura (2016); DNA Methyltransferases - Role and Function, Volume 945 of the series Advances in Experimental Medicine and Biology, eds. by Albert Jeltsch, Renata Z. Jurkowska, Springer International Publishing, pp. 63-86
2. 放射光を利用した X 線結晶構造解析. 中川敦史 (2014); 超分子材料の設計と応用展開 (Design of Supramolecular Structures and Development for the Application)、監修: 原田明、シーエムシー出版
3. アトキンス 生命科学のための物理化学 第二版 (2014); 稲葉章、中川敦史 訳、ATKINS, DE PAULA 著、東京化学同人
4. 放射光を利用したウイルス粒子の構造解析. 中川敦史 (2014); 進化を続ける構造生物学 新たなタンパク質機能の解明と創出、松島正明、伊中浩治、化学同人
5. タンパク質の構造解析 (Structure Determination of Proteins). 中川敦史 (2014); 放射光が拓く化学の現在と未来 -物質科学にイノベーションをもたらす光-CSJ カレントレビュー 14、日本化学会編、化学同人

【2:受賞歴】

- 2015 年 大阪大学総長顕彰 (研究部門)
2014 年 大阪大学総長顕彰 (研究部門)
2009 年 日本結晶学会賞学術賞
1993 年 日本結晶学会進歩賞

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会、外国でのセミナー】

1. Substrate Recognition Mechanism of Voltage-sensing Phosphatase, 2nd Joint International Symposium of NSRRC and IPR -Establishment of Structural Biology Network in Asia and Oceania-, Natinal Synchrotron Radiation Research Center, December 6-7, 2017, Hsinchu, Taiwan
2. "Analysis of Protein Structure from X-ray Diffraction, The 4th International Seminar, Congress, and Workshop, Indonesian Protein Society (IPS), November 10, 2017, Jember, Indonesia
3. Structural assembly mechanism of a double-shelled virus, Rice dwarf virus, The 4th International Seminar, Congress, and Workshop, Indonesian Protein Society (IPS), November 9, 2017, Jember, Indonesia (Plenary)
4. Substrate Recognition Mechanism of Voltage-sensing Phosphatase, Korean Crystallographic Association, November 3, 2017, Seoul, Korea,
5. Structure Biology Using Synchrotron Radiation, Atsushi Nakagawa Kick-off Meeting (JSPS Symposium) for the ZIAM/GBB and ISIR/IPR collaboration, Zernike Campus, University of Groningen, October 27, 2017
6. Structure assembly mechanism of Rice Dwarf Virus, The Third Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies, National Center for Protein Science in Shanghai (NCPSS), August 31-September 2, 2017, Shanghai, P.R.China
7. Structural Insight of Zinc Binding of Hv1/VSOP in Resting State, 24th Congress & General Assembly of the International Union of Crystallography 2017 (IUCr2017), August 21-28, Hyderabad, India
8. Structural Studies of Voltage Sensing-Phosphatase, The 2nd Molecular and Cellular Life Sciences (MCLS2017), July 17-18, 2017, Surabaya, Indonesia
9. Present Status of SPring-8 BL44XU, Beamline Designed for Structure Analysis of Large Biological Macromolecular Assemblies, SLRL Synchrotron Protein Science Workshop, APPA-PST 2017, July 11-14, 2017, Thailand
10. Structural Studies of Voltage Sensing-Phosphatase, Seminar at the Walter and Eliza Hall Medical Institute, March 23, 2017, Melbourne, Australia
11. Structural studies of structure assembly of *Rice dwarf virus*, International Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins, January 13, 2017, Seoul, Korea
12. High-Precision X-ray Crystallography of Proteins, The 2nd International Workshop of Space Science of High Quality Protein Crystallization Technology, October 20, 2016, Tokyo, Japan
13. SPring-8 BL44XU, A Beamline for Large Biological Macromolecular Assemblies, 5th International Symposium on Diffraction Structural Biology 2016 (ISDSB2016), August 7-10, 2016, Knoxville, USA
14. Crystallography using Synchrotron Radiation, Institute for Protein Research, Osaka University and Research School of Chemistry, Australian National University Joint Symposium, Protein Structure and Function, November 14-16, 2015, Canberra, Australia
15. Structural studies of voltage-sensing protein family, Taiwan-Japan Symposium of Crystallography, Frontier of Protein Crystallography, June 23-24, 2016, Sapporo, Japan

3-1 教授

16. Structural studies of novel voltage-gated protein family, Joint International Symposium of National Synchrotron Radiation Research Center, Taiwan and Institute for Protein Research, Osaka University, Japan “Establishment of Structural Biology Network in Asia”, September 30-October 1, 2015, Hsinchu, Taiwan, R.O.C.
17. High-Precision X-ray Crystallography of Proteins. The Joint Conference of 6th International Symposium on Physical Sciences in Space and 10th International Conference on Two-Phase Systems for Space and Ground Applications (ISPS-6 ITTW2015), September 14-18, 2015, Kyoto, Japan
18. Structure Biology Using Synchrotron Radiation. Molecular and Cellular Life Sciences: Infectious Diseases, Biochemistry & Structural Biology (MCLS2015), May 7-9, 2015, Surabaya, Indonesia
19. Structure Biology Using Synchrotron Radiation. The First Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies, Peking University, April 23-25, 2015, Beijing, P.R.China
20. Structure Determination of Biological Macromolecules by X-ray. Workshop on Innovation and Pioneering Technology (WINTech2015), March 12, Kobe, Japan
21. Crystal Structure of Voltage-gated Proton Channel, Hv1/VSOP, The 5th Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins, July 11, 2014, Seoul, South Korea
22. Crystal Structure of Voltage-gated Proton Channel, Hv1/VSOP, The 4th Asia Pacific Protein Association (APPA) conference, May 17-20, 2014, Jeju, South Korea
23. Structure Determination of Biological Macromolecules Using Synchrotron Radiation and X-ray Free Electron Laser, International Symposium on New Drug Discovery and Development, December 13, 2013, Cheong, South Korea
24. Coherent Diffraction Imaging for Spherical Biological Particles, The 28th European Crystallography Meeting (ECM28), August 25-29, 2013, Coventry, UK
25. Coherent Diffraction Imaging for Structure Determination of Spherical Biological Particles, The 12th Conference of the Asian Crystallographic Association, December 7-10, 2013, Hong Kong, Hong Kong
26. Structural Studies of the New Voltage-Sensing Protein Family, The 3rd Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins, July 6, 2012, Seoul, South Korea

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. Structural Studies of Voltage Sensing-Phosphatase、第 94 回日本生理学会大会、2017 年 3 月 28 日-30 日、浜松
2. 蛋白研ビームラインの運営方針、蛋白研セミナー「生体超分子複合体構造解析ビームラインの現状と将来展望」、2015 年 8 月 27-28 日、大阪
3. Crystal Structure of Voltage Sensor Domain Protein、第 92 回日本生理学会大会／第 120 回解剖学会総会・全国学術集会、2015 年 3 月 21-23 日、神戸
4. 蛋白質の精密 X 線結晶構造解析、宇宙航空科学技術推進委託費・宇宙科学研究拠点形成プログラム「高品質蛋白質結晶化技術の宇宙科学研究拠点形成」キックオフシンポジウム、2015 年 3 月 5 日、東京
5. SPring-8 での放射光構造生物学、蛋白研セミナー「量子ビームの連携利用に向けた新しいタンパク質結晶学」、2013 年 12 月 17-18 日、大阪
6. X 線自由電子レーザーを用いた球状生体超分子複合体の単粒子構造解析、蛋白研セミナー「量子ビームの連携利用に向けた新しいタンパク質結晶学」、2013 年 12 月 17-18 日、大阪
7. 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
8. 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
9. 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
10. 放射光を利用した生体超分子複合体の構造解析、H23 年度生物学若手研究者の集い 夏のセミナー、2011 年 7 月 16-17 日、笛吹

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2017 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：7 件
2016 年度 口頭発表件数：5 件、ポスター発表件数：12 件
2015 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：19 件
2014 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：5 件
2013 年度 口頭発表件数：1 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：10 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

3-1 教授

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 新学術領域研究(研究領域提案型)「膜の疎水領域でのリポクオリティ認識機構とナノ膜ドメインの解明」、分担、平成27年度～31年度
2. 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
3. 基盤研究(A)「電位センサータンパクにおけるモジュール間モジュール間共役機構の解明」、分担、平成25年度～27年度
4. 基盤研究(B)「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」、分担、平成25年度～27年度
5. 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
6. 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. 創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム(日本医療研究開発機構)、「創薬等ライフサイエンス研究のための関連構造解析プラットフォームによる支援と高度化(創薬等ライフサイエンス研究のための多階層構造生命科学解析技術の支援と高度化)」、分担、平成29年度～33年度
2. 二国間交流事業 共同研究・セミナー スウェーデンとの共同研究(STINT)(日本学術振興会)、「ウイルスの生きた状態での構造解析を目指した1分子イメージング法の開発」、代表、平成29年度～30年度
3. 小野医学研究財団、「ガン進展メカニズムの理解と治療法の開発に向けたガン抑制因子PTENの基質認識機構の解明」、代表、平成29年度
4. 二国間交流事業 共同研究・セミナー スウェーデンとの共同研究(STINT)(日本学術振興会)、「ウイルスの生きた状態での構造解析を目指した1分子イメージング法の開発」、代表、平成27年度～28年度
5. 戦略的創造研究推進事業CREST(科学技術振興機構)「新規細胞膜電位シグナルの構造基盤の解明」、代表、平成26年度～31年度
6. 宇宙航空科学技術推進委託費 宇宙科学研究拠点形成プログラム(文部科学省)、「高品質蛋白質結晶化技術の宇宙科学研究拠点形成」、分担、平成26～28年度
7. X線自由電子レーザー重点戦略研究課題(文部科学省)、「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26年度～28年度
8. 光・量子融合連携研究開発プログラム、「中性子と放射光の連携利用によるタンパク質タンパク質反応プロセスの解明(文部科学省)」、分担、平成25年度～29年度
9. 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業(科学技術振興機構、日本医療研究開発機構)、「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
10. X線自由電子レーザー重点戦略研究課題(文部科学省)、「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
11. 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)(科学技術振興機構)、「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(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
12. ターゲットタンパク質研究プログラム(文部科学省)、「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
13. ターゲットタンパク質研究プログラム(文部科学省)、「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
14. ターゲットタンパク質研究プログラム(文部科学省)、「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

教育活動 -中川 敦史-

【7-1:現在指導している学生数 (2017年度)】

博士課程：3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 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)

3-1 教授

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2016年度 博士課程：1名（外国人留学生1名）、修士課程： 名（外国人留学生0名）
2015年度 博士課程：3名（外国人留学生1名）、修士課程：8名（外国人留学生0名）
2014年度 博士課程：4名（外国人留学生1名）、修士課程：7名（外国人留学生0名）
2013年度 博士課程：3名（外国人留学生1名）、修士課程：8名（外国人留学生0名）、学部生：1名
2012年度 博士課程：6名（外国人留学生1名）、修士課程：6名（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 1名）、修士号：11名（うち外国人留学生 0名）

【7-4:2017年度および過去5年間の博士研究員の数】

2017年度 4名
2016年度 4名
2015年度 4名
2014年度 5名
2013年度 4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」（10, 12, 15）、専門教養「化学概論」（分担：11-12, 15-16）
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、-12、2年に1度）、生物科学特論G1（分担：2年に1度）
生命機能研究科：基礎化学Ⅰ、Ⅱ（分担、毎年）、基礎生物学（分担、毎年）、基礎化学実習（分担、毎年）
生体統御プログラム：基本プログラム2（分担、毎年）

【9:学外での教育活動】

1. 山梨大学生命環境学部、平成25,26年度（集中講義）
2. 新潟大学医学部、平成25年度（集中講義）
3. 大阪市立大学大学院理学研究科、平成25年度（集中講義）
4. 千葉大学先端科学センター、平成25年度（集中講義）
5. 京都大学大学院理学研究科、平成19,21,23,25年度大学院（集中講義）

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -中川 敦史-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2017年度 10課題（うち所内推薦型3課題）
2016年度 10課題

【10-2:国際共同研究の実施】

2017年度 11課題（台湾、韓国、スウェーデン、インド、インドネシア、マレーシア）
2016年度 8課題（台湾、韓国、スウェーデン、インド）

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

1. 国際蛋白質研究所セミナー、2nd Joint International Symposium of National Synchrotron Radiation Research Center, Taiwan and Institute for Protein Research, Osaka University, Japan, Establishment of Structural Biology Network in Asia and Oceania、2017年12月6-7日
2. 蛋白質研究所セミナー 我が国の蛋白質構造解析の歩みと将来、2017年8月4日
3. 蛋白質研究所セミナー SPring-8における蛋白質構造生物学研究の現状と将来、2017年8月3-4日
4. 蛋白質研究所セミナー 膜イオン輸送の学際研究 -計算科学から医学まで-、2017年7月27-28日
5. 国際蛋白質研究所セミナー、MCLS2017: Structural Biology, Modelling and Molecular Dynamics with Application in Biotechnology and Medicine、2017年7月17-18日
6. 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、2017年5月12-13日
7. 国際蛋白質研究所セミナー、Taiwan-Japan Symposium of Crystallography, Frontier of Protein Crystallography、2016年6月23-24日
8. 蛋白質研究所セミナー、膜タンパク質の構造ダイナミクス構造ダイナミクス、2016年5月12-13日
9. 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、2016年5月9-11日

3-1 教授

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

1. 生体超分子構造解析ビームライン（大阪大学）の運営 (99-)
 - ・利用課題数 2016 年（課題数）61 件（うち海外 5 件）、2017 年（課題数）76 件（うち海外 8 件）

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

なし

社会貢献 -中川 敦史-

【11-1:論文査読】

Acta Cryst. Sect. D, Acta Cryst. Sect. F, Biochim. Biophys. Acta: Proteins Proteomics, Biochim. Biophys. Res. Commun., Biophys. J., Biopolymers, Biosci. Biotech. Biochem., European J. Med. Chem., FEBS J., Int. J. Pharm., J. Appl. Cryst., J. Bacteriol., J. Biochem., J. Biotech., J. Mol. Biol. J. Struct. Biol. J. Synchrotron Rad., Math. Biosci., Nat. Commun., Proc. Natl. Acad. Sci. Protein Sci., Proteins, Science, Scientific Rep., Structure

【11-2:雑誌の編集者等】

J. Biochem. (09-14); Acta Cryst. Sect. F (14-)

【12-1: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、日本生理学会、British Crystallographic Association、American Crystallographic Association、Protein Society

【12-2:学会の役員、委員】

日本結晶学会（評議員、01-07, 08-13, 15-）、PF 懇談会（運営委員、02-11）、日本生物物理学会（委員、03-04、13-14、代議員、14-）、日本蛋白質科学会（理事、04-08、11-13、副会長、09-10、監事、14-15、理事、16-）、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-ユーザアソシエーション（運営委員、12-14）、SPRING-8 利用者懇談会（評議員、10-11）、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（評議員、12-、副会長、14-15、会長、16-）、SPRING-8 ユーザー協同体利用委員会（委員長、12-13、副委員長、14-15）、日本学術振興会第 169 委員会（副委員長、15-）、Sub-committee on the Union Calendar of the International Union of Crystallography（委員、16-）

【13: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）、日本学術振興会特別研究員等審査会専門委員及び国際事業委員会書面審査委員（08-10、12-14）

その他

SPRING-8 選定委員会委員（07-16）、SPRING-8 利用研究課題審査委員会委員（08-09）、SPRING-8 専用施設審査委員会委員（09-11）、プロテイン・モールド関西（幹事、11-）、SPRING-8 利用研究課題審査委員会副委員長（13-15）、生命科学分科会主査および L1 小分科会主査（13-15）、SPRING-8 利用研究課題審査委員会委員長（15-16）、総合科学研究機構東海事業東海事業センター選定委員会（15-）、SACLA 選定委員会委員（17-18）

【14:データベース等の運営】

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

【15-1:国際会議の開催】

1. 国際会議、2nd Joint International Symposium of National Synchrotron Radiation Research Center, Taiwan and Institute for Protein Research, Osaka University, Japan, Establishment of Structural Biology Network in Asia and Oceania, Dec. 6-Dec. 7, 2017, Hsinchu, Taiwan, R. O. C. オーガナイザー
2. 国際会議、MCLS2017: Structural Biology, Modelling and Molecular Dynamics with Application in Biotechnology and Medicine, July 17-18, 2017, Surabaya, Indonesia. オーガナイザー
3. 国際会議、Joint SPRING-8 – Max IV Laboratory Workshop on New Light Sources and Biological Applications, September 2016, Lund, Sweden. オーガナイザー
4. 国際会議、5th International Symposium on Diffraction Structural Biology 2016 (ISDSB2016), August 7-10, 2016, Knoxville, USA. 組織委員

3-1 教授

5. 国際会議、2016 Taiwan-Japan Symposium of Crystallography, Frontier of Protein Crystallography, June 23-24, 2016, Sapporo, Japan. オーガナイザー
6. 国際会議、Joint International Symposium of National Synchrotron Radiation Research Center, Taiwan and Institute for Protein Research, Osaka University, Japan, Establishment of Structural Biology Network in Asia, Sep. 30-Oct. 1, 2015, Hsinchu, Taiwan, R. O. C. オーガナイザー
7. 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
8. 国際会議、4th International Symposium on Diffraction Structural Biology 2013 (ISDSB2013), May 26-29, 2013, Nagoya, Japan. 組織委員
9. 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

【15-2:国内会議の開催】

1. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 我が国の蛋白質構造解析の歩みと将来、2017年8月4日、オーガナイザー
2. 国内会議、蛋白質研究所セミナー SPring-8における蛋白質構造生物学研究の現状と将来、2017年8月3-4日、オーガナイザー
3. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 膜イオン輸送の学際研究 -計算科学から医学まで-、2017年7月27-28日、オーガナイザー
4. 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、2017年5月12-13日、オーガナイザー
5. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 膜タンパク質の構造ダイナミクス構造ダイナミクス、2016年5月12-13日、オーガナイザー
6. 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、2016年5月9-11日、オーガナイザー
7. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 第6回神経科学と神経科学と構造生物学の融合研究会、2015年11月26-27日、オーガナイザー
8. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 生体超分子複合体構造解析ビームラインの現状と将来展望、2015年8月27-28日、オーガナイザー
9. 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、2015年5月11-13日、オーガナイザー
10. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 第4回神経科学と構造生物学の融合、2014年12月4-5日、オーガナイザー
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、2014年5月12-14日、オーガナイザー
12. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 量子ビームの連携利用に向けた新しいタンパク質結晶学、2013年12月17-18日、オーガナイザー
13. 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、2013年11月19-20日、オーガナイザー
14. 国内会議、SPring-8 シンポジウム、2013年9月7-8日、プログラム委員長
15. 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、オーガナイザー
16. 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、オーガナイザー
17. 国内会議、SPring-8 シンポジウム、2012年8月25-26日、プログラム委員長
18. 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、オーガナイザー
19. 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、オーガナイザー
20. 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、オーガナイザー
21. 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、オーガナイザー
22. 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、オーガナイザー

3-1 教授

23. 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、オーガナイザー

学内、所内活動 -中川 敦史-

【16:学内、所内委員など】

附属蛋白質解析先端研究センター長 (16-)；施設マネジメント委員会委員 (16-)；共通施設運営委員会副委員長 (16-)；筆頭副所長 (14-15)；運営協議会委員 (14-16)；専門委員会委員 (12-13)；共通施設運営委員会委員長 (11-15)；広報室室長 (14-15)、広報委員会委員 (08-13)；ネットワーク運用管理委員会委員 (09-現在)；要覧編集委員長 (07-10)；アプレンティス独立支援委員会委員 (08-12)；春日丘ハウス運営委員会委員 (10-11)；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)；先端科学イノベーションセンター運営委員会委員 (04-08)；評価委員会委員 (04-07)；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)、発明委員会委員 (03-04)

【17: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

3-1-8 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、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、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。

【2016-2017 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巨大な超分子複合体に対する表示を新たに行った。また、JST のバイオサイエンスデータベースセンター(NBDC)および情報・システム研究機構の DDBJ、DBCLS と連携し、All-in-one 講習会を行うなど、統合データベースの活動を進めた。
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、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。PDB の新たなフォーマット (PDBx/mmCIF) によってのみ記述される巨大な超分子複合体（原子数 10 万以上）に対し、分子表面上の静電ポテンシャルを計算して表示する eF-site for large structures を開発・公開した。
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、リン酸化による天然変性ドメインの Coupled Folding and Binding の機構を解析した。また、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手法を GPGPU 上で稼働させ、マルチカノニカル法や adaptive umbrella sampling (AUS)法に応用し、蛋白質間相互作用の解析を行った。

【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、DBCLS, DDBJ との連携やインドおよび中国との協力的な活動をさらに進める。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。特に、天然変性ドメインがリン酸化などの翻訳後修飾により構造変化を起こして活性化するしくみを、構造面から明らかにする。AMED による研究開発「ITを活用した革新的医薬品創出基盤技術開発」をまとめ、完成したソフトウェアを web page 上から公開する。

3～4 冊の成書の出版も行い、蛋白質情報科学および蛋白質計算科学に関する道筋をつけられたと考えている。一方、研究室を志望する大学院生の数とともに輩出できた学位取得者の数が多くはなく、若手人材育成への寄与が必ずしも大きくなかったと考えている。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Higo J., Kasahara K., Nakamura H., Multi-dimensional virtual system introduced to enhance canonical sampling. **J. Chem. Phys.**, 147, 134102, 2017.
2. Burley S. K., Kurisu G., Markley J. L., Nakamura H., Velankar S., Berman H. M., Sali A., Schwede T., Trewthella J., PDB-Dev: A Prototype System for Depositing Integrative/Hybrid Structural Models. **Structure**, 25, 1317-1318, 2017.
3. Bekker G.-J., Kamiya N., Araki M., Fukuda I., Okuno Y., Nakamura H., Accurate prediction of complex structure and affinity for a flexible protein receptor and its inhibitor. **J. Chem. Theory Comput.**, 13, 2389-2399, 2017.
4. Young J. Y., Westbrook J. D., Feng Z., Sala R., Peisach E., Oldfield T. J., Sen S., Gutmanas A., Armstrong D. R., Berrisford J. M., Chen L., Chen M., Costanzo L. D., Dimitropoulos D., Gao G., Ghosh S., Gore S., Guranovic V., Hendrickx P. M. S., Hudson B. P., Igarashi R., Ikegawa, Kobayashi N., Lawson C. L., Liang Y., Mading S., Mak L., Mir M. S., Mukhopadhyay A., Patwardhan A., Persikova I., Rinaldi L., Sanz-Garcia E., Sekharan M. R., Shao C., Swaminathan G. J., Tan L., Ulrich E. L., van Ginkel G., Yamashita R., Yang H., Zhuravleva M. A., Quesada M., Kleywegt G. J., Berman H. M., Markley J. L., Nakamura H., Velankar S., Burley S. K., OneDep: Unified wwPDB System for Deposition, Biocuration, and Validation of Macromolecular Structures in the PDB Archive. **Structure**, 25, 536-545, 2017.
5. Kasahara K., Shiina M., Fukuda I., Ogata K. Nakamura H., Molecular mechanisms of cooperative binding of transcription factors Runx1-CBF β -Ets1 on the TCR α gene enhancer. **PLoS One**, 12, e0172654, 2017.
6. Higo J., Kasahara K., Dasgupta B., Nakamura H., Enhancement of canonical sampling by virtual-state transitions. **J. Chem. Phys.**, 146, 044104, 2017.
7. Kinjo, A.R. Bekker G.-J., Suzuki H., Tsuchiya Y., Kawabata T., Ikegawa Y., Nakamura H., Protein Data Bank Japan (PDBj): updated user interfaces, resource description framework, analysis tools for large structures. **Nucl. Acids Res.**, 45, D282-288, 2017.
8. Dasgupta B., Nakamura H., Higo J., Flexible binding simulation by a novel and improved version of virtual-system coupled adaptive umbrella sampling. **Chem. Phys. Lett.** 662, 327-332, 2016.
9. Shimba N., Kamiya N., Nakamura H., Model Building of Antibody-Antigen Complex Structures Using GBSA Scores. **J. Chem. Inf. Model.** 56, 2005-2012, 2016.
10. Iida S., Mashimo T., Kurosawa T., Hojo H., Muta H., Goto Y., Fukunishi Y., Nakamura H., Higo H., Variation of Free-Energy Landscape of the p53 C-terminal Domain Induced by Acetylation: Enhanced Conformational Sampling. **J. Comput. Chem.** 37, 2687-2700, 2016.
11. Nishigami H., Kamiya N., Nakamura H., Revisiting Antibody Modeling Assessment for CDR-H3 loop. **Protein Engineering, Design and Selection** 29, 477-184, 2016.
12. Bekker G.-J., Nakamura H., Kinjo A. R., Molmil: a molecular viewer for the PDB and beyond. **J. Cheminform.** 8, ID:42, 2016.
13. Kasahara K., Ma B., Goto K., Dasgupta B., Higo J., Fukuda I., Mashimo T., Akiyama Y., Nakamura H., myPresto/omegagene: a GPU-accelerated molecular dynamics simulator tailored for enhanced conformational sampling methods with a non-Ewald electrostatic scheme. **Biophys. Physicobiol.** 13, 209-216, 2016.
14. Kamiya N., Mashimo T., Takano Y., Kon T., Kurisu G., Nakamura H., Elastic properties of dynein motor domain obtained from all-atom molecular dynamics simulations. **Protein Engineering, Design and Selection** 29, 317-325, 2016.
15. Yokochi M., Kobayashi N., Ulrich E. L., Kinjo A. R., Iwata T., Ioannidis Y. E., Livny M., Markley J. L., Nakamura H., Kojima C., Fujiwara T., Publication of nuclear magnetic resonance experimental data with semantic web technology and the application thereof to biomedical research of proteins. **J. Biomed. Semantics** 7, ID:16, 2016.
16. Kasahara K., Mohan N., Fukuda I., Nakamura H., mDCC_tools: Characterizing Multi-modal Atomic Motions in Molecular Dynamics Trajectories. **Bioinformatics** 32, 2531-2533, 2016.
17. Wang H., Nakamura H., Fukuda I., A critical appraisal of the zero-multipole method: Structural, thermodynamic, dielectric, and dynamical properties of a water system. **J. Chem. Phys.** 144, 114503, 2016.
18. Takano Y., Nakata K., Yonezawa Y., Nakamura H., Development of Massive Multilevel Molecular Dynamics Simulation Program, Platypus (PLATform for dYnamic Protein Unified Simulation), for the Elucidation of Protein. **J. Comput. Chem.** 37, 1125-1132, 2016.
19. Takano Y., Kusaka A., Nakamura H., Density functional study of molecular interactions in secondary structures of proteins. **Biophys. Physicobiol.** 13, 27-35, 2016.
20. Suzuki H., Kawabata T., Nakamura H., Omokage search: shape similarity search service for biomolecular structures in both the PDB and EMDB. **Bioinformatics** 32, 619-620, 2016.
21. Nguyen H., Tran T., Fukunishi Y., Higo J., Nakamura H., Le L., Computational Study of Drug Binding Affinity to Influenza A Neuraminidase Using Smooth Reaction Path Generation (SRPG) Method. **J. Chem. Inform. Model.** 55, 1936-1943, 2015.
22. Higo J., Dasgupta B., Mashimo T., Kasahara K., Fukunishi Y., Nakamura H., Virtual-system coupled adaptive umbrella sampling to compute free-energy landscape for flexible molecular docking. **J. Comput. Chem.** 36, 1489-1501, 2015.

23. Suzuki K, Mizushima H, Abe H, Iwamoto R, Nakamura H, Mekada E., Identification of diphtheria toxin R domain mutants with enhanced inhibitory activity against HB-EGF. **J Biochem.** 157, 331-343, 2015.
24. Fukunishi Y., Kurosawa T., Mikami Y., Nakamura H., Prediction of synthetic accessibility based on commercially available compound databases. **J Chem Inf Model.** 54, 3259-3267, 2014.
25. Kasahara K., Fukuda I., Nakamura H., A Novel Approach of Dynamic Cross Correlation Analysis on Molecular Dynamics Simulations and its Application to Ets1 dimer-DNA Complex. **PLoS One** 9, e112419, 2014.
26. Berman H. M., Burley S. K., Kleywegt G. J., Nakamura H., Markley J. L., Response to On prompt update of literature references in the Protein Data Bank. **Acta Crystallogr D Biol Crystallogr** D70, 2779, 2014.
27. Mitsuta Y., Yamanaka S., Yamaguchi K., Okumura M., Nakamura H., Theoretical investigation on nearsightedness of finite model and molecular systems based on linear response function analysis. **Molecules** 19, 13358-13373, 2014.
28. Yamashita K., Ikeda K., Amada K., Liang A., Tsuchiya Y., Nakamura H., Shirai H., Standley S. M., Kotai Antibody Builder: Automated, high-resolution structural modeling of antibodies. **Bioinformatics** 30, 3279-3280, 2014.
29. Nishikawa Y., Oyama T., Kamiya N., Kon T., Toyoshima Y. Y., Nakamura H., Kurisu G., Structure of the entire stalk region of the dynein motor domain. **J. Mol. Biol.** 426, 3232-3245, 2014.
30. Kawabata, T., Nakamura H., 3D flexible alignment using 2D maximum common substructure: dependence of prediction accuracy on target-reference chemical similarity. **J. Chem. Inform. Model.** 54, 1850-1863, 2014.
31. Fukuda I., Kamiya N., Nakamura H., The Zero-multipole summation method for estimating electrostatic interactions in molecular dynamics: analysis of the accuracy and application to liquid systems. **J. Chem. Phys.** 140, 194307, 2014.
32. Shirai H., Ikeda K., Yamashita K., Tsuchiya Y., Sarmiento J., Liang S., Morokata T., Mizuguchi K., Higo J., Standley D. M., Nakamura H., High-resolution modeling of antibody structures by a combination of bioinformatics, expert knowledge, and molecular simulations. **PROTEINS** 82, 1624-1635, 2014.
33. Dasgupta B., Kasahara K., Kamiya N., Nakamura H., Kinjo A. R., Specific non-local interactions are not necessary for recovering native protein dynamics. **PLoS One** 9, e91347, 2014.
34. 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., Grudinin 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., Kleanthous C., Wodak S. J., Blind prediction of interfacial water positions in CAPRI. **PROTEINS** 82, 620-632, 2014.
35. 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** 82, 77-89, 2014.
36. 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** 112, 355-364, 2014.
37. 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.** 9, 5599-5609, 2013.
38. 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., Grudinin 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., Umeyama 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.

45. Kamiya N., Fukuda I., Nakamura H., Application of zero-dipole summation method to molecular dynamics simulations of amembrane protein system. **Chem. Phys. Lett.** 568-569, 26-32, 2013 (Editor's Choice).
46. 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.
47. Dasgupta B., Nakamura H., Kinjo A. R., Counterbalance of ligand- and self-coupled motions characterizes multispecificity of ubiquitin. **Protein Science** 22, 168-178, 2012.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Kinjo A. R., Nakamura H., Composite Structural Motifs of Binding Sites for Delineating Biological Functions of Proteins. **PLoS ONE** 7, e31437, 2012.
54. 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.
55. 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.
56. 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.

【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 amembrane 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., Burley S. K., Kleywegt G. J., Markley J. L., Nakamura H., Velankar S., The archiving and dissemination of biological structure data. **Curr Opin Struct Biol.** 40, 17-22, 2016.
2. Iida S., Nakamura H., Higo J., Enhanced conformational sampling to visualize a free-energy landscape of protein complex formation. **Biochemical J.** 473, 1651-1662, 2016.
3. Sali A., Berman H.M., Schwede T., Trewella J., Kleywegt G., Burley S. K., Markley J. L., Nakamura H., Adams P., Bonvin A. M., Chiu W., Peraro M. D., Di Maio F., Ferrin T. E., Grunewald K., Gutmanas A., Henderson R., Hummer G., Iwasaki K., Johnson G., Lawson C. L., Meiler J., Marti-Renom M. A., Montelione G. T., Nilges M., Nussinov R., Patwardhan A., Rappasilber J., Read R. J., Saibil H., Schröder G. F., Schwieters C. D., Seidel C. A., Svergun D., Topf M., Ulrich E. L., Velankar S., Westbrook J. D., Outcome of the First wwPDB Hybrid/Integrative Methods Task Force Workshop. **Structure** 23, 1156-1167, 2015.
4. Berman H. M., Kleywegt G. J., Nakamura H., Markley J.L., The Protein Data Bank archive as an open data resource. **J Comput Aided Mol Des.** 28, 1009-1014, 2014.
5. Berman H. M., Kleywegt G. J., Nakamura H., Markley J. L., How community has shaped the Protein Data Bank. **Structure** 21, 1485-1491, 2013.
6. Hagiwara Y., Ohno K., Kamohara M., Takasaki J., Watanabe T., Fukunishi Y., Nakamura H., Orita M., Molecular modeling of vasopressin receptor and in silico screening of V1b receptor antagonists. **Expert Opin Drug Discov.** 8, 951-964, 2013.
7. Mashimo T., Kochi T., Fukunishi Y., Kamiya N., Takano Y., Fukuda I., Nakamura H., Molecular Dynamics Simulation Accelerated by GPU for GPCR with a non-Ewald Algorithm. **TSUBAME e-Science Journal** 10, 25-29,

3-1 教授

2013.

8. Berman H. M., Kleywegt G. J., Nakamura H., Markley J. L., The future of the protein data bank. **Biopolymers**, 99, 218-222, 2012.
9. Fukuda I., Nakamura H., Non-Ewald methods: Theory and Applications to Molecular Systems. **Biophysical Reviews**, 4, 161-170, 2012.
10. Kuroda D., Shirai H., Jacobson M. P., Nakamura H., Computer-aided antibody design. **Protein Engineering, Design & Selection**, 25, 507-522, 2012.
11. 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.
12. 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.

【1-4:邦文総説】

1. タンパク質構造に関するデータサイエンスと天然変性状態, 中村春木, パリティ, 32, 74-75, 2017.
2. タンパク質構造データベース(PDBj)とバイオインフォマティクス, 中村春木, 実験医学 32, 56-59, 2014.
3. タンパク質構造データベースの進展, 中村春木, ファルマシア, 50, 438-441, 2014.
4. タンパク質計算科学の進展, 鷹野優, 中村春木, パリティ, 29, 63-64, 2014.
5. 非エバルト法に基づく GPU で加速された G 蛋白質共役型受容体の分子動力学計算, 真下忠彰, 河内隆行, 福西快文, 神谷成敏, 鷹野優, 福田育夫, 中村春木, TSUBAME e-Science Journal, 10, 8-12, 2013.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

【1-5:著書】

1. (監訳)「生命のメカニズム - 美しいイメージで学ぶ構造生命科学入門」工藤高裕、西川建、中村春木 (訳), シナジー, 2015.
2. (分担執筆)「生命科学から創薬へのイノベーション」米田悦啓、堤康央、石井健 (編)、中村春木他 45 名, 南山堂, 2014.
3. (編集)「見てわかる構造生命科学: 生命科学研究へのタンパク質構造の利用」, 化学同人, 2014
4. (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.
5. (編集)「計算と生命」講座計算科学, 岩波書店, 2012.

【2:受賞歴】

平成 26 年大阪大学総長顕彰 (研究部門)
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. Beyond Classical In-silico Drug Docking by Data Science and Molecular Simulation. The 15th Chinese Biophysics Congress, Shanghai, November 5, 2017.
2. In-Silico Drug Development Using Data Science and Computational Chemistry. Kickoff Meeting (JSPS Symposium) for the ZIAM/GBB and ISIR/IPR Collaboration, University of Groningen, Groningen, The Netherlands, October 27, 2017.
3. Enhanced Sampling for Analysis and Prediction of Protein-Ligand Interactions. Seminar at Science for Life Laboratory, Stockholm, Sweden, October 23, 2017.
4. Accurate Prediction of Complex Structure and Affinity for a Flexible Protein Receptor and its Inhibitor, The Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies, National Center for Protein Science Shanghai, Shanghai, China, September 1, 2017.
5. Accurate Prediction of Complex Structure and Affinity for a Flexible Protein Receptor and its Inhibitor, Mini-Symposium, Astbury Centre, Leeds University, Leeds, UK, June 8, 2017.
6. Computational Approaches to Protein Interactions (Plenary Lecture), Japan-Slovenia JSPS Bilateral scientific

3-1 教授

- exchange, Univ. Primorska, Koper, Slovenia, August 17, 2016.
7. Computational Approaches to Coupled Folding and Binding in Protein-Protein Interactions (Keynote Lecture), The 11th International Symposium of the Protein Society of Thailand, Convention Center, Chulabhorn Research Institute, Bangkok, Thailand, August 3, 2016.
 8. Activities of Protein Data Bank: wwPDB and PDBj (Invited Lecture), National Synchrotron Radiation Research Center, Taiwan (NSRRC), Hsinchu, Taiwan, May 21, 2016.
 9. Computational Approaches to Coupled Folding and Binding in Protein-Protein Interactions (Plenary Lecture), 21st Biophysics Conference, National Tsing Hua University (NTHU), Hsinchu, Taiwan, May 21, 2016.
 10. Computational approach to find a specific interaction among many IDR relating fuzzy complexes (Plenary Lecture), International Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins, Seoul National University, Seoul, Korea, December 4, 2015.
 11. A specific interaction among many fuzzy complexes regulated by phosphorylation: Molecular simulation approach (Invited Lecture), RSC/IPR Joint Symposium "Protein Structure and Function", Australian National University, Canberra, Australia, November 14, 2015.
 12. Computational Approaches to Coupled Folding and Binding in Protein-Protein Interactions (Plenary Lecture), 19th KPPS (Korean Peptide Protein Symposium) Symposium, Resom Ocean Castle Resort, Taean, Korea, July 7, 2015.
 13. Prediction of protein-protein and protein-ligand interactions, and application to drug discovery (Invited Lecture), 9th Asian Biophysics Association Symposium (ABA2015), Hangzhou, China, May 10, 2015.
 14. Computational analysis on electrostatic properties of proteins and their assembly. The first trilateral workshop for frontier protein studies, Peking Univ., Beijing, April 23, 2015.
 15. A new non-Ewald scheme for molecular dynamics simulation and its application to a free energy landscape for protein-protein interaction. 2nd International Conference on Computational Science and Engineering (ICCSE 2014), Ho Chi Minh, Vietnam, August 23, 2014.
 16. New Non-Ewald Scheme for Molecular Dynamics Simulation and Application to Free Energy Calculation, Bioinformatics in Torun 2014 (BIT14), Torun, Poland, June 12, 2014.
 17. New Approach to Electrostatic Properties of Proteins and Protein-Protein Interactions (Plenary Lecture), The 4th Asia Pacific Protein Association (APPA 2014), ICC Jeju, Korea, May 18, 2014.
 18. Computational Prediction and Analysis of Protein-Protein Interactions: Qualitative and Quantitative Approaches, Special Seminar at Academia Sinica, Shanghai, Jan 18, 2013.
 19. 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 Biophysics, Biotechnology & Bioinformatics and 37th Annual Meeting of Indian Biophysical Society, University of Mumbai, India, Jan 14, 2013.
 20. Prediction of protein-protein complex structures, International Conference on Biomolecular Forms and Functions, Indian Institute of Science, Bangalore, India, Jan 10, 2013.

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. シンポジウム「生命科学におけるデータサイエンスの課題と PDB (招待講演)」, トーゴの日シンポジウム 2016, 2016 年 10 月 5 日, 東大弥生講堂, 東京本郷
2. フォーラム「ライフサイエンス分野のデータ科学推進における PDB の役割 (招待講演)」, 日本生化学会 フォーラム, 2016 年 9 月 27 日, 仙台国際センター, 仙台
3. ワークショップ「Activities of wwPDB and PDBj towards multiscale structural biology (Plenary Lecture)」, Nii Shonan Meeting, 2016 年 9 月 6 日, 湘南村, 神奈川
4. シンポジウム「蛋白質構造に関するデータ科学と天然変性状態 (招待講演)」 ソフトな物工の未来を考える会, 2016 年 7 月 9 日, 湘南村, 神奈川
5. シンポジウム「Computational analysis on electrostatic properties of protein and Protein-Protein Interactions (Invited lecture)」, Asia Pacific Protein Association (APPA), IPR International Seminar, IPR, 2016 年 6 月 6 日, 大阪大学、大阪吹田
6. セミナー「New Methods for Structure Guided Drug Development (招待講演)」, JCUP VII, 2016 年 5 月 20 日, 大手町サンスカイルーム, 朝日生命大手町ビル, 東京
7. シンポジウム「ビッグデータから知識へ、そして智慧へ (招待講演)」 シンポジウム: 科学の発展への起爆剤〜データ駆動型科学の推進に向けて〜, 2016 年 2 月 29 日, 一橋講堂、東京
8. シンポジウム「Computational approaches to analyze and predict protein-protein interactions (招待講演)」, IPR International Seminar, IPR, 2016 年 2 月 2 日, 大阪大学、大阪吹田
9. シンポジウム「HPCI とバイオスーパーコンピュータの展望」 バイオグリッド研究会 2014, 2014 年 5 月 31 日, グランフロント大阪, 大阪梅田
10. 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
11. 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

3-1 教授

デミアホール, 千葉

12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

- 2017 年度 口頭発表件数: 7 件、ポスター発表件数: 12 件
2016 年度 口頭発表件数: 2 件、ポスター発表件数: 10 件
2015 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 16 件
2014 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 15 件
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

【4:新聞報道】

1. 「ネットが開く科学研究」、日本経済新聞、2014 年 7 月 1 日、蛋白質構造データバンクの紹介
2. 「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
3. 「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(挑戦的萌芽研究)「翻訳後修飾された蛋白質天然変性領域におけるマルチステリーの計算科学研究」代表、平成 2016-2017 年度
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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関連の理論的研究」分担、2006-2010 年度

委託研究

1. 研究題目: 蛋白質構造データバンクの高度化と統合的運用、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」、2014~2016 年度
2. 研究題目: 蛋白質構造データバンク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
3. 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

3-1 教授

4. 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
5. 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

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、2012-2015 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（2017 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）
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】

2016 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）
2015 年度 博士課程：3 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 0 名）
2014 年度 博士課程：1 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 0 名）
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）
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）

【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 1 名）、修士号：8 名（うち外国人留学生 2 名）

【7-4:2017 年度および過去 5 年間の博士研究員（特任教員を含む）の数】

2017 年度 6 名
2016 年度 8 名
2015 年度 8 名
2014 年度 9 名
2013 年度 9 名
2012 年度 9 名

【8:担当授業】

共通教育：基礎セミ(04-17, 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-, 3 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）
大学院（基礎工学研究科）：蛋白質計算科学（08-, 3 名で分担）

3-1 教授

【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～2014 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: All-in-one 合同講習会 2016 ～バイオビッグデータ解析入門～、主催者・講演者、2016 年 7 月 23 日、VisLab Osaka, 大阪梅田
2. セミナー: 日本蛋白質学会第 16 回年会ランチョンセミナー、主催者、2016 年 6 月 27 日、福岡国際会議場
3. セミナー: 日本結晶学会 2015 年日本結晶学会年会ランチョンセミナー、主催者・講演者、2015 年 10 月 18 日、大阪府立大学中百舌鳥キャンパス
4. セミナー: 日本生物物理学会第 53 回年会ランチョンセミナー、主催者・講演者、2015 年 9 月 13 日、金沢大学角間キャンパス
5. 一般講習会: 初めての All-in-one 合同講習会: 生命科学データベース・ツールの使い方、主催者、2015 年 7 月 18 日、大阪大学中之島センター
6. セミナー: 日本蛋白質学会第 15 回年会ランチョンセミナー、主催者、2015 年 6 月 24 日、徳島大学
7. 一般講習会: PDBjng & 創薬等情報拠点講習会「見てわかるタンパク質 - 生命科学のための立体構造データの利用法-」、主催者・講演者、2015 年 6 月 13 日、(独) 科学技術振興機構、東京
8. セミナー: 生命医薬情報学連合大会 2014 ランチョンセミナー、主催者・講演者、2014 年 10 月 3 日、仙台国際センター
9. セミナー: 日本生物物理学会第 52 回年会ランチョンセミナー、主催者、2014 年 9 月 27 日、札幌コンベンションセンター
10. セミナー: 日本蛋白質学会第 14 回年会ランチョンセミナー、講演者、2014 年 6 月 27 日、ワークピア横浜
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -中村 春木-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2017 年度 6 課題

2016 年度 8 課題

【10-2:国際共同研究の実施】

2017 年度 0 課題

2016 年度 1 課題 (ベトナム)

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

1. 蛋白質研究所国際セミナー、Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies 2016、2016 年 6 月 24-26 日
2. 産学連携蛋白質研究所セミナー、「マルチスケール構造生物学 (日本電子)」寄附研究部門開設記念セミナー、2016 年 6 月 17 日
3. 蛋白質研究所セミナー、PDBj & 創薬等 PF 情報拠点 VaProS 第 4 回利用講習会、2016 年 3 月 15 日
4. 蛋白質研究所国際セミナー、Integrative Structural Biology for Protein Science、2015 年 11 月 4 日

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

該当なし

3-1 教授

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

1. PDBj (<http://www.pdbj.org/>) の運営 (01-16)
 - ・データ登録数：累積 30,488 件(2017 年 11 月 21 日: wwPDB 総計では 139,798 件), 年間登録数 2016 年 2240 件、2017 年 2475 件 (2017 年は 11 月 21 日)
 - ・データファイルのダウンロード数：2016 年度 71,731,333 件
2. CSD ケンブリッジ結晶構造データベースの配布支援 (99-) (<http://www.protein.osaka-u.ac.jp/csd/>)
 - ・データ蓄積量：818,000 件
 - ・契約ライセンス数 95 件 (内 Campus License：31 件)(国内のアカデミア研究者の窓口となり、データベース利用を支援)

社会貢献 -中村 春木-

【11-1:論文査読】

JACS, J. Mol. Biol., J. Phys. Chem., Bioinformatics, BMC-Bioinformatics, Proteins, Protein Science, Biophysical Reviews

【11-2:雑誌の編集者等】

Biophysical Reviews (12-); Protein Engineering, Design and Screening (04-); Biophysics and Physicobiology (05-); Journal of Structural and Functional Genomics (06-); Briefings in Bioinformatics (08-10), Curr. Opin. Str. Biol. (14-)

【12-1: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

【12-2: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)(事務局長 01-05); 日本生物物理学会(会長、15-17) (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(12-14)) ; APPA (Asia Pacific Protein Science Association) (Steering Committee (11-15))

【13: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-)
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) (05-12)
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 (10-15)
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

日本学術会議(連携会員 15-); 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 04-12); 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、10-13); 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) (09-12)

【14:データベース等の運営】実績を含む

1. 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」および経済産業省「IT を活用した革新的医薬品創出基盤技術開発」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
 - ・上記プロジェクトに関連し、ドッキングを実施する低分子化合物の立体構造原子モデルの比較・検索・ダウンロードを行う myPresto/LigandBOX の web site を運営

【15-1:国際会議の開催】

1. The Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies, 2017 年 8 月 31 日-9 月 2 日, National Center for Protein Science Shanghai, Shanghai, China, September, オーガナイズ

3-1 教授

2. Nii Shonan Meeting “Web-based Molecular Graphics”, 2016 年 9 月 5-8 日, 湘南村, 神奈川, オーガナイザ
3. The wwPDB Foundation 主催国際シンポジウム “Integrative Structural Biology with Hybrid Methods”, 2015 年 10 月 3 日, 大阪大学会館 (豊中キャンパス), 大阪, オーガナイザ
4. 蛋白質研究所セミナー "Analysis and Prediction of Protein Assembly Structures by Bioinformatics", 2015 年 3 月 6 日, 蛋白質研究所、大阪大学、オーガナイザ
5. 蛋白質研究所セミナー "Antibody Design, Modeling and Applications", 2014 年 1 月 14-15 日, 蛋白質研究所、大阪大学、オーガナイザ

【15-2:国内会議の開催】

1. 第 53 回日本生物物理学会年会総会ワークショップ「生物物理が解明する生命のメカニズム」、2015 年 9 月 14 日、金沢大学、オーガナイザ
2. 第 52 回日本生物物理学会年会シンポジウム「Prediction and analysis of protein functions from structural bioinformatics」、2014 年 9 月 26 日、札幌コンベンションセンター、オーガナイザ
3. 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
4. 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、2012 年 10 月 13 日、大阪梅田ハートンホール、主催者・講演者

学内、所内活動 -中村 春木-

【16:学内、所内委員など】

所長(14-);筆頭副所長(12-13);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(12-13); 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); サイバー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)

【17:その他、特筆すべき活動】

1. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム(BINDS)事業のプログラム・スーパーバイザー (19-) として、事業全体の推進と統括を実施。
2. 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 (10-15)、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 (11-15) 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。
3. 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(12-15) および文部科学省 HPCI プログラム推進委員会委員 (12-15) 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。
4. 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・バイオメディカ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。
5. 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。

3-1 教授

3-1-9 原田 慶恵

職位：教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質化学研究部門 蛋白質ナノ科学研究室
理学研究科・生物科学専攻（兼任）

【研究課題】 高感度光学顕微鏡観察法による生体分子の機能解析

【研究内容】

1. 蛍光ダイヤモンドを用いた超高感度磁気検出法の開発：ダイヤモンド基板内の窒素-空孔中心 (Nitrogen-Vacancy Center, NVC) が発する蛍光は、NVC の電子スピン状態の情報を含む。したがって、光検出磁気共鳴 (Optically detected magnetic resonance, ODMR) 分光法と組み合わせることで、NVC 近傍の磁場を計測することが可能である。この磁場計測を高感度化し、磁性微粒子の動きをモニターする方法を確立し、生体分子計測や細胞計測への応用を目指す。
2. ナノ開口を使った生体分子間相互作用の解析：ナノ開口は従来の全反射照明法では難しい、数十 nM 以上の濃度の蛍光色素存在下において、1 分子蛍光観察を行うことができる技術である。我々はナノ開口を自作し、全反射顕微鏡では観察することができなかった DNA の転写や組換えに関係するタンパク質と DNA の相互作用の解析を行い、その分子機構を明らかにする。
3. 細胞内外における局所温度の最先端計測技術の開発：高感度蛍光性ポリマー温度センサーを用いた単一細胞内温度計測によって見出された細胞内における局所的な温度（とその変化）が細胞機能やそれにより構成される高次の生命現象に与える意義を明らかにする。

【2016-2017 年度の成果】

1. 蛍光ダイヤモンドを用いた超高感度磁気検出法の開発：ダイヤモンド基板中の NV⁻ が感じる磁場ベクトルを ODMR スペクトルから三次元的に決定するための解析プログラムの開発を行った。作成したプログラムと磁気センサナノアレイデバイスを用いたベクトル磁場計測システムの動作検証のため、ダイヤモンド基板上に磁性粒子を散布した試料を準備し光検出磁気共鳴顕微鏡を用いて ODMR 測定を行った。N² 分子をイオン注入し NV センターを生成したダイヤモンド基板表面に磁性微粒子を分散し、Nd 永久磁石の強磁場下で着磁させた。磁性微粒子の周囲に生成した双極子磁場を、ODMR スペクトルの周波数シフトとして観測した。画素毎あるいは複数画素を平均化した領域毎に ODMR スペクトルを構築し、各領域における磁場の強度と方位を算出し、NV 層における磁場ベクトルの空間分布を可視化することに成功した。
2. ナノ開口を使った生体分子間相互作用の解析：ナノ開口はガラス基板上の厚さ 100 nm 程度のアルミフィロムに作製した直径 80~100 nm の穴である。試行錯誤を繰り返し、3 種類の厚さ (0.23 mm、0.19 mm、0.17 mm)、直径 4 インチの石英ウェハを使って、数 μ M の蛍光分子存在下での観察が可能な、直径約 100 nm の ナノ開口を 1 回の作業で 60 枚作製する方法を確立した。
3. 細胞内外における局所温度の最先端計測技術の開発：蛍光性ポリマー温度センサーと蛍光寿命イメージング顕微鏡 (FLIM) による細胞内温度計測法を応用して、近年開発された高感度かつ定量性の高い検出器 (SMD-HyD) を備えた FLIM システムを構築した。神経様細胞 PC12 における細胞内イメージング法を確立した。この手法を用いて温度イメージングを行った結果、神経分化に伴う細胞内の温度分布変化を発見した。

【今後の展望と自己評価】

2017 年 3 月中旬に研究室の引っ越しを行い、2017 年度前半で研究室を立ち上げ、本格的な実験を開始した。上記の 3 つの課題について、計画に従って、これまでの研究を継続、発展させていく。また、我々の研究室が有している 1 分子蛍光イメージング顕微鏡、光検出磁気共鳴顕微鏡、蛍光寿命イメージング顕微鏡などの特殊な顕微鏡や我々がもつイメージング技術を生かすべく、所内外の研究グループ共同研究をと積極的に行っていこうと考えている。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Osakada Y, Fukaminato T, Ichinose Y, Fujitsuka M, Harada Y, Majima T. "Live cell imaging using photoswitchable diarylethene doped fluorescent polymer dots." **Chemistry- An Asian Journal** 12, 2660-2665 (2017)
2. Kizaki S, Zou T, Li Y, Han Y-W, Suzuki Y, Harada Y, Sugiyama H. "Preferential 5-methylcytosine oxidation in the linker region of reconstituted positioned nucleosomes by Tet1 protein." **Chemistry** 22, 16598-16601 (2016)
3. Hayashi M, Nishiyama M, Kazayama Y, Toyota T, Harada Y, Takiguchi K. "Reversible morphological control of tubulin-encapsulating giant liposomes by hydrostatic pressure." **Langmuir** 32, 3794-3802 (2016)
4. Iwasa T, Han Y-W, Hiramatsu R, Yokota H, Nakao K, Yokokawa R, Ono T, Harada Y. "Synergistic effect of ATP for RuvA-RuvB-Holliday junction DNA complex formation" **Scientific Reports** 5, 18177 (2015)
5. Sotoma S, Igarashi R, Imura J, Kumiya Y, Tochio H, Harada Y, Shirakawa M. "Suppression of Nonspecific Protein-Nanodiamond Adsorption Enabling Specific Targeting of Nanodiamonds to Biomolecules of Interest." **Chemistry Letters** 44, 354-356 (2015)
6. Oomoto I, Suzuki-Hirano A, Umeshima H, Han Y-W, Yanagisawa H, Carlton P, Harada Y, Kengaku M, Okamoto A, Shimogori T, *Wang D O. "ECHO-liveFISH: in vivo RNA labeling reveals dynamic regulation of nuclear RNA foci in living tissues" **Nucleic Acids Research** 43, e126 (2015)
7. Sotoma S, Akagi K, Hosokawa S, Igarashi R, Tochio H, Harada Y, *Shirakawa M. "Comprehensive and quantitative analysis for controlling the physical/chemical states and particle properties of nanodiamonds for biological applications." **RSC Advances** 5, 13818-13827 (2015)
8. Yoshinari Y, Mori S, Igarashi R, Sugi T, Yokota H, Ikeda K, Sumiya H, Mori I, Tochio H, Harada Y, Shirakawa M. "Optically Detected Magnetic Resonance of Nanodiamonds in Vivo; Implementation of Selective Imaging and Fast Sampling." **Journal of Nanoscience and Nanotechnology** 15, 1014-1021 (2015)
9. Sotoma S, Yoshinari Y, Igarashi R, Yamazaki A, Yoshimura SH, Tochio H, Shirakawa M, Harada Y. "Effective Production of Fluorescent Nanodiamond Containing Negatively-Charged Nitrogen-Vacancy Center by Ion Irradiation." **Diamond and Related Materials** 49, 33-38 (2014)
10. Sadaie W, Harada Y, Matsuda M, Aoki K. "Quantitative in vivo fluorescence cross-correlation analyses highlight the importance of competitive effects in the regulation of protein-protein interactions." **Molecular and Cellular Biology** 34, 3272-3290 (2014)
11. Shirasaki Y, Yamagishi M, Suzuki N, Izawa K, Nakahara A, Mizuno J, Shoji S, Heike T, Harada Y, Nishikomori R, Ohara O. "Real-time single-cell imaging of protein secretion." **Scientific Reports** 4, 4736 (2014)
12. Osakada Y, Pratz G, Sun C, Sakamoto M, Ahmad M, Volotskova O, Ong Q, Teranishi T, Harada Y, Xing L, Cui B. "Hard X-ray-induced optical luminescence via biomolecule-directed metal clusters." **Chemical Communications (Camb)** 50, 3549-3551 (2014)
13. Han Y-W, Tsunaka Y, Yokota H, Matsumoto T, Kashiwazaki G, Morinaga H, Hashiya K, Bando T, Sugiyama H, Harada Y. "Construction and Characterization of Cy3- or Cy5-Conjugated Hairpin Pyrrole/Imidazole Polyamides binding to DNA in the Nucleosome." **Biomaterials Science** 2, 297-307 (2014)
14. Yoshinari Y, Kalay Z, Harada Y. "Observing the rotational diffusion of nanodiamonds with arbitrary nitrogen vacancy center configurations." **Physical Review B** 88, 235206 (2013)
15. Tsuyama T, Kishikawa J, Han YW, Harada Y, Tsubouchi A, Noji H, Kakizuka A, Yokoyama K, Uemura T, Imamura H. "In vivo fluorescent adenosine 5'-triphosphate (ATP) imaging of Drosophila melanogaster and Caenorhabditis elegans by using a genetically encoded fluorescent ATP biosensor optimized for low temperatures." **Analytical Chemistry** 85, 7889-7896 (2013)
16. Han YW, Kashiwazaki G, Morinaga H, Matsumoto T, Hashiya K, Bando T, Harada Y, Sugiyama H. "Effect of single pyrrole replacement with β -alanine on DNA binding affinity and sequence specificity of hairpin pyrrole/imidazole polyamides targeting 5'-GCGC-3'." **Bioorganic & Medicinal Chemistry** 21, 5436-5441 (2013)
17. Hwang LC, Vecchiarelli AG, Han YW, Mizuuchi M, Harada Y, Funnell BE, Mizuuchi K. "ParA-mediated plasmid partition driven by protein pattern self-organization." **The EMBO Journal** 32, 1238-1249 (2013)
18. Yokota H, Chujo YA, Harada Y. "Single-molecule imaging of the oligomer formation of the nonhexameric Escherichia coli UvrD helicase." **Biophysical Journal** 104, 924-933 (2013)
19. Igarashi R, Yoshinari Y, Yokota H, Sugi T, Sugihara F, Ikeda K, Sumiya H, Tsuji S, Mori I, Tochio H, Harada Y, Shirakawa M. "Real-Time Background-Free Selective Imaging of Fluorescent Nanodiamonds in Vivo." **Nano Letters** 12, 5726-5732 (2012)
20. Han YW, Matsumoto T, Yokota H, Kashiwazaki G, Morinaga H, Hashiya K, Bando T, Harada Y, Sugiyama H. Binding of hairpin pyrrole and imidazole polyamides to DNA: relationship between torsion angle and association rate constants. **Nucleic Acids Research** 40, 11510-11517 (2012)
21. Endo M, Tatsumi K, Terushima K, Katsuda Y, Hidaka K, Harada Y, Sugiyama H. "Direct visualization of the movement of a single T7 RNA polymerase and transcription on a DNA nanostructure." **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.** 51, 8778-8782(2012)
22. Yogo K, Ogawa T, Hayashi M, Harada Y, Nishizaka T, Kinoshita K Jr. "Direct observation of strand passage by

3-1 教授

DNA-topoisomerase and its micrometre processivity” **PLoS One** 7, e34920 (2012)

23. Okabe K, Inada N, Gota C, Harada Y, Funatsu T, Uchiyama S. “Intracellular temperature mapping with a fluorescent polymeric thermometer and fluorescence lifetime imaging microscopy.” **Nature Communications** 3, 705 (2012)

【1-2:代表的な論文】

1. Iwasa T, Han Y-W, Hiramatsu R, Yokota H, Nakao K, Yokokawa R, Ono T Harada Y. “Synergistic effect of ATP for RuvA–RuvB–Holliday junction DNA complex formation.” **Scientific Reports**, 5, 18177 (2015)
2. Igarashi R, Yoshinari Y, Yokota H, Sugi T, Sugihara F, Ikeda K, Sumiya H, Tsuji S, Mori I, Tochio H, Harada Y, Shirakawa M. “Real-Time Background-Free Selective Imaging of Fluorescent Nanodiamonds in Vivo.” **Nano Letters** 12, 5726–5732 (2012)
3. Han Y-W, Tani T, Hayashi H, Hishida T, Iwasaki H, Shinagawa H, Harada Y. “Direct observation of DNA rotation during branch migration of Holliday junction DNA by Escherichia coli RuvA-RuvB protein complex.” **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**. 103, 11544-11548 (2006)
4. Tani T, Miyamoto, Fujimori K, Taguchi T, Yanagida T, Sako Y, Harada Y. “Trafficking of a ligand-receptor complex on the growth cones as an essential step for the uptake of nerve growth factor at the distal end of axon: a single-molecule analysis.” **J. Neurosci.** 25, 2181-2191(2005)
5. Harada Y, Ohara O, Takatsuki A, Itoh H, Shimamoto N, Kinoshita K Jr. “Direct observation of DNA rotation during transcription by Escherichia coli RNA polymerase.” **Nature** 409, 113-115 (2001)

【1-3:英文総説】

1. Han Y-W, Sugiyama H, Harada Y. “The application of fluorescence-conjugated pyrrole/imidazole polyamides in the characterization of protein-DNA complex formation.” **Biomater. Sci.** 4, 391-399 (2016)

【1-4:邦文総説】

1. 科学を愛するあなたのための研究費があります。基礎研究を追求する日本発の国際グラント HFSP フェローシップ獲得編, 原田慶恵 実験医学 35, 1892-1897 (2017)
2. ダイヤモンド磁気センサの高感度化技術 スケーラブルな応用を目指して, 波多野睦子、岩崎孝之、田原康佐、牧野俊、水落憲和、波多野雄治、原田慶恵、安田晋 NEW DIAMOND 33, 7-13 (2017)
3. 科学を愛するあなたのための研究費があります。基礎研究を追求する日本発の国際グラント HFSP, 原田慶恵, 実験医学 33,1817-1823 (2015)
4. 蛍光ダイヤモンド粒子を用いた生体イメージング技術の開発, 原田慶恵 応用物理 84, 56-60 (2015)
5. ナノ開口基板を用いた DNA メチル化パターン維持機構に関与する生体分子の機能解析, 韓龍雲, 原田慶恵 生体の科学 65, 553-558 (2014)
6. ナノダイヤモンド NVC を使った新しい生体・細胞計測, 朽尾豪人, 外間進悟, 原田慶恵, 生化学 86, 145-153 (2014)
7. ダイヤモンドナノ粒子を使った新しい生体分子蛍光イメージング法の開発, 原田慶恵 現代化学 511, 42-46 (2013)

【1-5:著書】

1. (分担執筆)「発光の事典 —基礎からイメージングまで—」木下修一、太田信廣、永井健治、南不二雄(編) 7.1.5 ダイヤモンドナノ粒子 原田慶恵 pp558-561 朝倉書店 (2015)
2. (分担執筆)「Optically detected magnetic resonance of nanodiamonds in vivo.」(Eds. Yuh-Jyh Jong & Norio Nakatsuji Editors “Lecture Notes on Cell Biology and Materials Science” Harada Y. pp43-50, University of Taiwan System Press (2014)
3. (編集、分担執筆)「1 分子生物学」原田慶恵・石渡信一(編) 8 章 DNA 結合タンパク質 原田慶恵、15 章 1 分子イメージングのプロローブ 原田慶恵 化学同人 (2014)

【2:受賞歴】

井上科学振興財団 平成2年度井上研究奨励賞受賞 1991 年 2 月

第1回大学婦人協会守田科学研究奨励賞受賞 1999 年 5 月

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. “Development of a new fluorescence imaging technique using nanodiamonds” (Invited Lecture) E-MRS (European Materials Research Society) 2016 Spring Meeting, Lille Grand Palais, France, May 3 (2016)
2. “Development of a new fluorescence imaging technique using diamond nanoparticles” (Invited Lecture)

3-1 教授

- International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015, Pacificchem 2015, the Hawaii Convention Center, Honolulu, Hawaii, USA, December 16 (2015)
3. "Intracellular thermometry" (Invited Lecture) Asian Chemical Biology Initiative 2014 Hangzhou Meeting, Hangzhou, China November 23 (2014)
 4. "Studies on biomolecules using single-molecule imaging techniques" (Plenary Lecture) The 19th Annual Conference of the Biophysical Society of ROC, Taipei, Taiwan, May 8 (2014)
 5. "Studies on biomolecules using single-molecule imaging techniques" (Invited Lecture) NTU Chemistry Department Seminar, Taipei, Taiwan, May 7 (2014)
 6. "Studies on biomolecules using single-molecule imaging techniques" (Invited Lecture) Crossdisciplinarity research meeting 2014, Taipei, Taiwan, May 6 (2014)
 7. "Characterization of Protein-DNA complexes dynamics using Single-Molecule Imaging Techniques" (Invited Lecture) Asian Chemical Biology Initiative 2014 Manila Meeting, Manila, Phillipine January 26 (2014)
 8. "Development of a new single-molecule imaging technique using fluorescent diamond nanoparticles" (Invited Lecture) COLD SPRING HARBOR ASIA, New Advances In Optical Imaging Of Live Cells And Organisms Suzhou, China, August 21 (2013)
 9. "Development of a novel single-molecule imaging technique using fluorescent diamond nanoparticles" (Invited Lecture) The 8th Asian Biophysics Association (ABA) Symposium, Jeju, Korea May 27 (2013)
 10. "Development of a novel single-molecule imaging technique using fluorescent diamond nanoparticles and its application to biomolecule observation" (Invited Lecture) Asian Chemical Biology Initiative 2013 Bangkok Meeting, Bangkok, Thailand, January 27 (2013)
 11. "Development of a novel single-molecule imaging technique using fluorescent diamond nanoparticles" (Invited Lecture) CLS-iCeMS Joint Symposium "Crossing Boundaries: Stem cells, Materials, Mesoscopic Sciences and Beyond" Beijing, China, April 20 (2012)

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. “見えないものを観る ～からだの中の分子のはたらき～”（招待講演）第 55 回日本生物物理学会年会 市民講演会「エンジョイ！サイエンス ～生命を観る・守る最前線～」2017 年 9 月 18 日 くまもと県民交流館パレア, 熊本県熊本市
2. “Cell imaging with magnetic particle with on a diamond sensor”（招待講演）The 5th Awaji International Workshop on Electron Spin Science & Technology: Biological and Materials Science Oriented Applications (The 5th AWEST 2017), 2017 年 6 月 19 日 淡路夢舞台, 兵庫淡路市
3. “NV センターの生命科学計測への適用”（招待講演）第 1 回量子生命科学研究会～技と好奇心のコヒーレンス～, 2017 年 4 月 12 日 東京大学 山上会館, 東京都文京区
4. “Studies on Biomolecules Using Single-Molecule Imaging Technique”（招待講演）RIKEN Joint Retreat 2017 年 2 月 2 日, 浜名湖ロイヤルホテル, 静岡県浜松市
5. “Functional Analysis of Biomolecules using Single-molecule Imaging Technique”（招待講演）第 77 回応用物理学会秋季学術講演会, 2016 年 9 月 13 日 朱鷺メッセ, 新潟県新潟市
6. “からだの中の分子のはたらき”（招待講演）第 56 回生物物理若手の会夏の学校メインシンポジウム, 2016 年 9 月 3 日 支笏湖ユースホステル, 北海道千歳市
7. “Application of Fluorescent Nanodiamonds to Bio-imaging”（招待講演）BISC '16:Biomedical Imaging and Sensing Conference 2016, 2016 年 5 月 20 日 パシフィコ横浜, 神奈川県横浜市
8. “The new bioimaging method using fluorescent diamond nanoparticles”（招待講演）MANA International Symposium 2016, 2016 年 3 月 11 日 Tsukuba International Congress Center, EPOCHAL TSUKUBA, 茨城県つくば市
9. “DNA-タンパク質相互作用のデジタルカウンティング”（招待講演）第 38 回分子生物学会年会・第 88 回生化学会大会合同大会 BMB2015, 2015 年 12 月 2 日 神戸ポートアイランド, 兵庫県神戸市
10. “見えないものを観る ～からだの中の分子のはたらき～”（招待講演）平成 27 年度静中静高同窓会総会記念講演 グランディエール 2015 年 11 月 7 日 ブケトーカイ, 静岡県静岡市
11. “Application of fluorescent diamond nanoparticles to bio-imaging”（招待講演）JSAP-OSA Joint Symposia 2015, 2015 年 9 月 16 日 名古屋国際会議場, 愛知県名古屋市
12. “Force generation mechanism of the RNA polymerase”（招待講演）The 53th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan 2015, 2015 年 9 月 14 日 金沢大学, 石川県金沢市
13. “Application of fluorescent diamond nanoparticles to bio-imaging”（招待講演）Diamond Quantum Sensing Workshop 2015, 2015 年 8 月 7 日 かがわ国際会議場, 香川県高松市
14. “Measurement of cellular dynamics using diamond nanoparticles”（招待講演）The 18th iCeMS International Symposium & The 15th International Membrane Research Forum, 2015 年 3 月 2 日 京都大学, 京都府京都市
15. “1 分子イメージング技術を使った生体分子機能解析”（招待講演）大阪大学蛋白研究所未来コロキウム, 2014 年 12 月 8 日 大阪大学蛋白質研究所, 大阪府吹田市

3-1 教授

16. “蛍光ダイヤモンド粒子を用いた生体イメージング技術の開発” (招待講演) ISSP ワークショップ 機能性融合科学研究会シリーズ(1) ”光機能”, 2014 年 12 月 4 日 東京大学物性研究所 千葉県柏市
17. “ナノダイヤモンドで細胞機能を見る・操作する” (招待講演) バイオイメージング学会第 23 回 学術集会 公開講座プログラム, 2014 年 9 月 6 日 大阪大学 銀杏会館 大阪府吹田市
18. "Development of a new fluorescence imaging technique using diamond nanoparticles "TWU-KU joint symposium (招待講演) 第 2 回 京都大学-国立台湾大学 共催シンポジウム 2014, 2014 年 9 月 1 日 京都大学 京都府京都市
19. “蛍光ダイヤモンドナノ粒子を使った生体分子イメージング法の開発” (招待講演) ナノ学会第 12 回大会, 2014 年 5 月 23 日 京都大学 京都府宇治市
20. ”Studies on Biomolecules using Single-Molecule Imaging Techniques” (招待講演) Kyoto University-University of Bristol Symposium 第 2 回京都大学-ブリストル大学シンポジウム Nanoscience: From high-speed AFM to 4 π Holographic AFM, 2014 年 1 月 10 日 京都大学 京都府京都市
21. “蛍光ダイヤモンドナノ粒子を使った生体分子イメージング法の開発” (招待講演) 応用物理学会・量子エレクトロニクス研究会 “バイオ・メディカルフォトンクス：基礎と応用の最前線”, 2013 年 12 月 22 日 上智大学軽井沢セミナーハウス 長野県北佐久郡軽井沢
22. “1 分子イメージング技術を使った生体分子機能解析” (招待講演) 生物医工学サロン, 2013 年 9 月 4 日 京都大学 京都府京都市
23. "Development of a new fluorescence imaging technique using diamond nanoparticles" (招待講演) The 14th International Membrane Research Forum, 2013 年 3 月 17 日 京都大学 京都府京都市
24. “生体分子 1 個が働く様子を光学顕微鏡で見る” (招待講演) 東北大学多元物質科学研究所セミナー, 2012 年 12 月 3 日 東北大学 宮城県仙台市
25. “蛍光ダイヤモンドナノ粒子を使った新規 1 分子イメージング法の開発” (招待講演) 日本顕微鏡学会第 68 回学術講演会, 2012 年 5 月 15 日 つくば国際会議場 茨城県つくば市

【3-3:その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

- 2017 年度 口頭発表件数：4 件、ポスター発表件数：6 件
2016 年度 口頭発表件数：6 件、ポスター発表件数：7 件
2015 年度 口頭発表件数：5 件、ポスター発表件数：7 件
2014 年度 口頭発表件数：7 件、ポスター発表件数：4 件
2013 年度 口頭発表件数：4 件、ポスター発表件数：12 件
2012 年度 口頭発表件数：10 件、ポスター発表件数：12 件

【4:新聞報道】

1. 「人工分子伸び縮み 実証」中日新聞 (愛知県内版) 2016 年 4 月 12 日

【5:特許】

1. 発明の名称:「ナノダイヤモンド粒子およびその製造方法ならびに蛍光分子プローブおよび蛋白質の構造解析方法」
発明者:白川昌宏、外間進悟、五十嵐龍治、原田慶恵
出願番号:PCT/JP2013/077591 (国際出願日:2013.10.10)
米国登録済 (登録番号:特許 465035 登録日:2016.10.11)
日本登録済 (登録番号:特許 6117812 登録日:2017.3.31)
欧州、中国審査中

【6:取得研究費】

科研費

1. 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽)「ナノ開口による転写反応の分子機構の解析」
研究代表者 2017-2018 年度
2. 科学研究費補助金 新学術領域研究 (研究領域提案型)
「細胞内外における局所温度の最先端計測技術の開発と実践」計画研究代表者、2015-2019 年度
3. 科学研究費補助金 基盤研究 (S)「ダイヤモンド量子センシング」研究分担者、2014-2018 年度
4. 科学研究費補助金 基盤研究 (B)「蛍光ダイヤモンドナノ粒子を使った生体分子のダイナミクス解析」
研究代表者、2014-2016 年度

3-1 教授

委託研究

1. 先端研究助成基金助成金（最先端・次世代研究開発支援プログラム）
「蛍光ダイヤモンドナノ粒子を使った新規 1 分子イメージング法の開発と生体分子観察への応用」
研究代表者：原田慶恵、2011～2013 年度
2. 科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業 CREST
炭素系ナノエレクトロニクスに基づく革新的な生体磁気計測システムの創出
研究分担者、2013～2018 年度

教育活動 -原田 慶恵-

【7-1:現在指導している学生数（2017 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）
学部卒研：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】

2016 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）
2015 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 1 名）
2014 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）
2013 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）
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）

【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：7 名（うち外国人留学生 1 名）

【7-4: 2017 年度および過去 5 年間の博士研究員（特任教員を含む）の数】

2017 年度 2 名
2016 年度 5 名
2015 年度 4 名
2014 年度 3 名
2013 年度 2 名
2012 年度 2 名

【8:担当授業】

理学部 生物学特別講義 C 2017 年度春学期
全学教育推進機構 生命を担う物質-蛋白質 2017 年度春学期
全学教育推進機構 生物学実験 2017 年度秋学期
理学研究科博士後期課程 生物科学特別講義 III「バイオイメージング」2017 年度春学期
全学教育推進機構(大学院) 蛋白質単粒子計測特論 B 2017 年度春学期

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. 同志社大学生命医科学部医情報学科『特別講義 A』2017 年 6 月 21 日
2. 同志社大学生命医科学部医情報学科『特別講義 A』2016 年 7 月 13 日

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -原田 慶恵-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

5 件

【10-2:国際共同研究の実施】

1 件

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

なし

3-1 教授

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

なし

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

なし

社会貢献 -原田 慶恵-

【11-1:論文査読】

Chemical Science, Accounts of Chemical Research, Biophysical Reviews, International Journal of Molecular Sciences, Physical Review E

【11-2:雑誌の編集者等】

Genes to Cells (2008-); Cell Structure and Function (2005-)

【12-1:所属学会】

日本生物物理学会、日本細胞生物学会、日本分子生物学会、電気学会、近畿化学協会、Biophysical Society

【12-2:学会の役員、委員】

日本生物物理学会理事（2017-2018）日本生物物理学会運営委員（2011-2012）日本生物物理学会編集委員長（2014-2015）日本生物物理学会編集委員（2012-2013）日本細胞生物学会会計幹事（2012-2013）日本細胞生物学会評議委員（2006-）独立行政法人日本学術振興会 先端ナノデバイス・材料テクノロジー第151委員会委員（2016-2020）日本学術振興会 分子ナノテクノロジー第174委員会委員（2017-）

【13:科研等の審査委員】

独立行政法人日本学術振興会審査員（科研費1段委員 基盤研究(S)、基盤研究(A)、基盤研究(B)（2012-2013）
文部科学省科学研究費補助金における評価に関する委員会の評価者（2014）
独立行政法人科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 個人型研究 さきがけ
研究領域「ナノシステムと機能創発」 領域アドバイザー（2008-2014）
独立行政法人科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 個人型研究 さきがけ
研究領域「ライフサイエンスの革新を目指した構造生命科学と先端的基盤技術」領域アドバイザー（2012-2018）
独立行政法人科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 個人型研究 さきがけ
研究領域「量子技術を適用した生命科学基盤の創出」領域アドバイザー（2017-2023）
独立行政法人科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 CREST「新たな光機能や光物性の発現・利活用を
基軸とする次世代ファトニクス」領域アドバイザー（2015-2022）
独立行政法人科学技術振興機構 先端計測分析技術・機器開発推進委員会総合評価会委員（2011-2018）
独立行政法人科学技術振興機構 専門評価会委員（2014-2015）
独立行政法人科学技術振興機構 「東山ライブホロニクスプロジェクト」事後評価（最終評価）委員（2016-2017）
独立行政法人科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業追跡評価委員（2016-2017）
独立行政法人科学技術振興機構 ERATO 選考委員（2017）
国立研究開発法人日本医療研究開発機構 医療分野研究成果展開事業（産学共創基礎基盤研究プログラム【産
学共創】）「ヒト生体イメージングを目指した革新的バイオフォトニクス技術の構築」評価委員（2015-2016）
国立研究開発法人日本医療研究開発機構 研究成果展開事業産学共創基礎基盤研究評価委員（2016-2017）
国立研究開発法人日本医療研究開発機構 産学連携医療イノベーション創出プログラム（ACT-M）評価委員
（書面評価）（2016-2017）
国立研究開発法人日本医療研究開発機構 医療研究開発革新基盤創成事業（CiCLE）（書面評価）（2017）
文部科学省「先端研究基盤共用促進事業」採択審査会審査委員（2016-2017）
内閣府 革新的研究開発推進プログラム（ImPACT）外部専門家（2017）

【14:データベース等の運営】実績を含む

なし

【15-1:国際会議の開催】

なし

3-1 教授

【15-2:国内会議の開催】

1. 第54回日本生物物理学会年会 シンポジウム「温度を基軸とした生命現象の統合的理解」オーガナイザ 岡部弘基（東京大学）、原田慶恵（大阪大学）つくば国際会議場 つくば 2016年11月26日
2. 第68回日本細胞生物学会大会 シンポジウム「温度生物学の創成（展開を目指して）」オーガナイザ 原田慶恵（京都大学）、今本尚子（理化学研究所）京都テルサ 京都 2016年6月15日
3. 第53回日本生物物理学会年会 シンポジウム「超解像工学顕微鏡のライフサイエンスへの展開」オーガナイザ 加藤薫（産業技術総合研究所）、原田慶恵（京都大学）金沢大学 金沢 2015年9月13日
4. 第66回日本細胞生物学会大会 シンポジウム「遺伝情報を司るDNAのふるまい」オーガナイザ 前島一博（国立遺伝学研究所）、原田慶恵（京都大学）奈良県新公会堂 奈良 2014年6月12日
5. 第65回日本細胞生物学会大会 シンポジウム「少数要素の分子反応的視点から細胞生物学的現象を理解する試み」オーガナイザ 永井健治（大阪大学）、原田慶恵（京都大学）ウイנק愛知 名古屋 2013年6月20日
6. Joint Meeting of The 45th Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists & The 64th Annual Meeting of the Japan Society for Cell Biology Symposium “Superresolution fluorescence imaging of cellular functions” Organizer Yasushi Okada (RIKEN), Yoshie Harada (Kyoto University) Kobe International Conference Center, Kobe 2012.5.31
7. 第35回日本分子生物学会年会 ワークショップ「1分子生物学と生化学の狭間に潜むナノシステム動作力学の理解を目指して」オーガナイザ 永井健治（大阪大学）、原田慶恵（京都大学）福岡国際会議場 福岡 2012年12月11日
8. 第84回日本生化学会大会 シンポジウム「1分子生物学と生化学の狭間に潜むナノシステム動作力学の理解を目指して」オーガナイザ 原田慶恵（京都大学）、永井健治（北海道大学）京都国際会館 京都 2011年9月21日

学内、所内活動 -原田 慶恵-

【16:学内、所内委員など】

平成29年度科研費相談員

男女協働推進センター委員(2017-)

【17:その他、特筆すべき活動】

1. 日本学術会議連携会員 (2006-)
2. 文部科学省科学技術・学術政策局 科学技術・学術審議会臨時委員 (2016-2017)
3. 独立行政法人日本学術振興会 学術研究センター専門研究員 (2016-2017)
4. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム国内連絡委員会委員 (2016-2018)
5. 公益財団法人新世代研究所 評議員 (2012-2020)
6. 公益財団法人新世代研究所 バイオ単分子研究会委員 (2012-2015)
7. 京都大学物質・細胞統合システム拠点 教員選考委員会委員 (2016-2017)
8. 京都大学物質・細胞統合システム拠点 客員教授 (2016-2017)
9. 大阪大学蛋白質研究所専門委員会委員 (2014-2016)
10. 日本学術振興会 専門委員 (2016-2018)
11. 金沢大学研究域附属研究センター中間評価外部有識者評価委員 (2017)

3-1 教授

3-1-10 足田 貴俊

職位：教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質高次機能研究部門 高次脳機能学研究室
理学研究科・生物科学専攻（兼任）
医学系研究科情報機能医学講座（兼任）

【研究課題】 高次脳機能の神経回路機構と精神疾患の分子機構の解明

【研究内容】

神経回路活動制御法や特定神経回路の神経活動の可視化により、認知学習行動や意思決定行動といった高次脳機能の神経基盤の解明に取り組む。また、精神神経疾患モデルマウスを用いて、精神神経疾患の分子病態の解析を行う。特に精神疾患発症に関わる遺伝-環境相互作用の分子機構の解明に取り組む。臨床部門や製薬企業との連携により、精神疾患の創薬を目指すトランスレーショナルリサーチをすすめていく。

【2016-2017 年度の成果】

1. 高次脳機能の神経回路機構の解析：

マウスにおいて大脳基底核神経回路の直接路と間接路のそれぞれの神経伝達を制御する方法（可逆的神経伝達阻止法）を用いて、認知学習行動において特定の神経回路がそれぞれ固有の役割を担っていることを示した。特にインテリケージ場所識別課題を用いて、側坐核の間接路が行動柔軟性に重要であることを示した。さらにタッチスクリーン認知学習装置を用いた図形識別課題および逆転学習課題を用いて、間接路のポストシナプスにあるドーパミン D2L 受容体が認知学習とその柔軟性に重要な役割を担っていることが分かった。

2. 精神神経疾患の分子病態の解析：

精神疾患遺伝モデルマウスである変異型 DISC1 トランスジェニックマウスの認知機能と関連する神経活動を調べ、場所学習の障害と海馬 CA1 場所細胞の報酬関連神経活動の低下を見いだした。このことから海馬内の神経回路機能の障害が示唆された。またこの異常は思春期に社会的孤立ストレスを与えた変異型 DISC1 トランスジェニックマウスでのみ見られるものであり、遺伝-環境相互作用が行動異常や神経活動低下に強く関与していることが分かった。同様の遺伝-環境相互作用は変異型 DISC1 トランスジェニックマウスの薬物依存行動の増強においても認められた。それに対して、いくつかの認知学習課題では遺伝要因のみで行動異常を見いだしており、精神疾患早期発見につながるものと考えて、分子・回路病態の解析をすすめている。

【今後の展望と自己評価】

神経回路機能の解明と精神疾患モデルマウスを用いた病態解明をリンクさせながら研究を進めている。まずは変異型 DISC1 トランスジェニックマウスでみられる行動異常の神経回路・分子病態を明らかにしていく。さらに、他の関連遺伝子欠失マウスや染色体異常マウスの行動異常、神経回路、分子病態を調べていくことで、普遍的な精神疾患の分子・回路病態を明らかにしていきたい。

2017 年 4 月に高次脳機能学研究室を開設した。2018 年度より新たに教員、特任教員、技術補佐員、大学院生、共同研究員が研究室に加わる予定である。今後、研究室の体制を整備することによって、若手研究者の育成、学生教育をすすめるとともに、積極的に共同研究をすすめていく。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Miyajima M, Zhang B, Sugiura Y, Sonomura K, Guerrini MM, Tsutsui Y, Maruya M, Vogelzang A, Chamoto K, Honda K, Hikida T, Ito S, Qin H, Sanuki R, Suzuki K, Furukawa T, Ishihama Y, Matsuda F, Suematsu M, Honjo T, Fagarasan S. Metabolic shift induced by systemic activation of T cells in PD-1-deficient mice perturbs brain monoamines and emotional behavior. **Nature Immunology**, 18 (12): 1342-1352, 2017.
2. Shioda N, Yabuki Y, Wang Y, Uchigashima M, Hikida T, Sasaoka T, Mori H, Watanabe M, Sasahara M, Fukunaga K. Endocytosis following dopamine D2 receptor activation is critical for neuronal activity and dendritic spine formation via Rabex-5/PDGFR β signaling in striatopallidal medium spiny neurons. **Molecular Psychiatry**, 22 (8): 1205-1222, 2017.
3. Hayashi Y, Yawata S, Funabiki K, Hikida T. *In vivo* calcium imaging from dentate granule cells with wide-field fluorescence microscopy. **PLoS ONE**, 12 (7): e0180452, 2017.
4. Sumitomo A, Ueta K, Horike K, Mauchi S, Hirai K, Hikida T, Sakurai T, Sawa A, Tomoda T. Ulk1 protects against ethanol-induced neuronal stress and cognition-related behavioral deficits. **Neuroscience Research**, 117: 54-61, 2017.
5. Shimizu Y, Son C, Aotani D, Nomura H, Hikida T, Hosoda K, Nakao K. Role of leptin in conditioned place preference to high-fat diet in leptin-deficient ob/ob mice. **Neuroscience Letters**, 640: 60-63, 2017.
6. Jaaro-Peled H, Altimus C, LeGates T, Cash-Padgett T, Zoubovsky S, Hikida T, Ishizuka K, Hattar S, Mongrain V, Sawa A. Abnormal wake/sleep pattern in a novel gain-of-function model of DISC1. **Neuroscience Research**, 112: 63-69, 2016.
7. Aotani D, Son C, Shimizu Y, Nomura H, Hikida T, Kusakabe T, Tanaka T, Miyazawa T, Hosoda K, Nakao K. Reevaluation of anti-obesity action of mazindol and elucidation of its effect on the reward system. **Neuroscience Letters**, 633: 141-145, 2016.
8. Morita M, Wang Y, Sasaoka T, Okada K, Niwa M, Sawa A, Hikida T. Dopamine D2L receptor is required for visual discrimination and reversal learning. **Molecular Neuropsychiatry**, 2 (3): 124-132.
9. Macpherson T, Morita M, Wang Y, Sasaoka T, Sawa A, Hikida T. Nucleus accumbens dopamine D2-receptor expressing neurons control behavioral flexibility in a place discrimination task in the IntelliCage. **Learning & Memory**, 23 (7): 359-364, 2016.
10. Hayashi Y, Sawa A, Hikida T. Impaired hippocampal activity at the goal zone on the place preference task in a DISC1 mouse model. **Neuroscience Research**, 106: 70-73, 2016.
11. Yamaguchi T, Goto A, Nakahara I, Yawata S, Hikida T, Matsuda M, Funabiki K, Nakanishi S. Role of PKA signaling in D2 receptor-expressing neurons in the core of the nucleus accumbens in aversive learning. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, 112: 11383-11388, 2015.
12. Nakajima H, Kubo T, Ihara H, Hikida T, Danjo T, Nakatsuji M, Shahani N, Itakura M, Ono Y, Azuma Y, Inui T, Kamiya A, Sawa A, Takeuchi T. Nuclear-translocated glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase promotes poly(ADP-ribose) polymerase-1 activation during oxidative/nitrosative stress in stroke. **J. Biol. Chem.**, 290 (23): 14493-14503, 2015.
13. Sano H, Chiken S, Hikida T, Kobayashi K, Nambu A. Signals through the striatopallidal indirect pathway stop movement by phasic excitation in the substantia nigra. **J. Neurosci.**, 33 (17): 7583-7594, 2013.
14. Yamaguchi T, Danjo T, Pastan I, Hikida T, Nakanishi S. Distinct roles of segregated transmission of the septo-habenular pathway in anxiety and fear. **Neuron**, 78 (3): 537-544, 2013.
15. Niwa M, Jaaro-Peled H, Tankou S, Seshadri S, Hikida T, Matsumoto Y, Cascella NG, Kano S, Ozaki N, Nabeshima T, Sawa A. Adolescent stress-induced epigenetic control of dopaminergic neurons via glucocorticoids. **Science**, 339 (6117): 335-339, 2013.
16. Hikida T, Yawata S, Yamaguchi T, Danjo T, Sasaoka T, Wang Y, Nakanishi S. Pathway-specific modulation of nucleus accumbens in reward and aversive behavior via selective transmitter receptors. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, 110 (1): 342-347, 2013.
17. Yawata S, Yamaguchi T, Danjo T, Hikida T, Nakanishi S. Pathway-specific control of reward learning and its flexibility via selective dopamine receptor in the nucleus accumbens. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, 109 (31): 12764-12769, 2012.

【1-2:代表的な論文】

1. Hikida T, Kimura K, Wada N, Funabiki K, Nakanishi S. Distinct roles of synaptic transmission in direct and indirect striatal pathways to reward and aversive behavior. **Neuron**, 66 (6): 896-907, 2010.
2. Hikida T, Mustafa AK, Maeda K, Fujii K, Saleh M, Barrow RK, Haganir RL, Snyder SH, Hashimoto K, Sawa A. Modulation of D-serine levels in brains of mice lacking PICK1. **Biological Psychiatry**, 63 (10): 997-1000, 2008.
3. Hikida T, Jaaro-Peled H, Seshadri S, Oishi K, Hookway C, Kong S, Wu D, Xue R, André M, Tankou S, Mori S, Gallagher M, Ishizuka K, Pletnikov M, Kida S, Sawa A. Dominant-negative DISC1 transgenic mice display schizophrenia-associated phenotypes detected by measures translatable to humans. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, 104 (36): 14501-14506, 2007.
4. Hikida T, Kitabatake Y, Pastan I, Nakanishi S. Acetylcholine enhancement in the nucleus accumbens prevents

3-1 教授

- addictive behaviors of cocaine and morphine. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, 100 (10): 6169-6173, 2003.
5. Hikida T, Kaneko S, Isobe T, Kitabatake Y, Watanabe D, Pastan I, Nakanishi S. Increased sensitivity to cocaine by cholinergic cell ablation in nucleus accumbens. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, 98 (23): 13351-13354, 2001.
 6. Kaneko S, Hikida T, Watanabe D, Ichinose H, Nagatsu T, Kreitman RJ, Pastan I, Nakanishi S. Synaptic integration mediated by striatal cholinergic interneurons in basal ganglia function. **Science**, 289 (5479): 633-637, 2000.

【1-3: 英文総説】

1. Tomoda T, Hikida T, Sakurai T. Role of DISC1 in neuronal trafficking and its implication in neuropsychiatric manifestation and neurotherapeutics. **Neurotherapeutics**, 14 (3): 623-629, 2017.
2. Kitanishi T, Ito HT, Hayashi Y, Shinohara Y, Mizuseki K, Hikida T. Network mechanisms of hippocampal laterality, place coding and goal-directed navigation. **The Journal of Physiological Sciences**, 67: 247-258, 2017.
3. Hikida T, Morita M, Macpherson T. Neural mechanisms of the nucleus accumbens circuit in reward and aversive learning. **Neuroscience Research**, 108: 1-5, 2016.
4. Sakurai T, Gamo NJ, Hikida T, Kim S-H, Murai T, Tomoda T, Sawa A. Converging models of schizophrenia – Network alterations of prefrontal cortex underlying cognitive impairments. **Progress in Neurobiology**, 134: 178-201, 2015.
5. Macpherson T, Morita M, Hikida T. Striatal direct and indirect pathways control decision-making behavior. **Frontiers in Psychology**, 5: 1301, 2014.
6. Nakanishi S, Hikida T, Yawata S. Distinct dopaminergic control of the direct and indirect pathways in reward-based and avoidance learning behaviors. **Neuroscience**, 282: 49-59, 2014.
7. Hikida T, Gamo NJ, Sawa A. DISC1 as a therapeutic target for mental illnesses. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, 16 (12): 1151-1160, 2012.

【1-4: 邦文総説】

1. 正田貴俊. 運動制御と認知機能における大脳基底核神経回路機構の解明. **第一三共生命科学研究振興財団研究報告集**, 33: 145-152, 2017.
2. 正田貴俊. 神経回路から精神疾患病態へ. **日本生物学的精神医学会誌**, 28 (3): 132-134, 2017.
3. 正田貴俊, 森田真規子, Tom Macpherson. 認知学習における大脳基底核神経回路機構. **日本神経精神薬理学雑誌**, 37: 35-38, 2017.
4. 正田貴俊. 大脳基底核神経回路からみた薬物依存症の病態. **精神科臨床 Legato**, 2 (4): 190-192, 2016.
5. 正田貴俊. 報酬・忌避行動と意思決定における大脳基底核神経回路の制御機構. **日本神経回路学会誌**, 23 (1): 35-40, 2016.
6. 森田真規子, 正田貴俊. 大脳基底核神経回路機構における直接路と間接路の機能分離. **日本神経精神薬理学雑誌**, 35: 107-111, 2015.
7. 正田貴俊. JSPS Excellent Presentation Award for CINP2014: Pathway-specific Modulation of Nucleus Accumbens in Reward and Aversive Learning Behaviors and Drug Addiction via Selective Transmitter Receptors. **日本神経精神薬理学雑誌**, 35 (2): 47-48, 2015.
8. 中村和弘, 正田貴俊. 心理と生理をつなぐ神経基盤. **日本生理学雑誌**, 76 (5): 189-190, 2014.
9. 正田貴俊. 神経回路を標的とした動物モデルを用いた精神疾患病態研究. **日本生物学的精神医学会誌**, 25 (2): 91-93, 2014.
10. 正田貴俊. 臨床医学の展望 2014 精神医学 TOPIC1 基礎研究の流れと展望, **日本医事新報**, 4686: 46, 2014.
11. 正田貴俊. 大脳基底核の直接路と間接路の機能分離. **MDSJ Letters**, 6 (2): 4-7, 2013.
12. 正田貴俊. 報酬・忌避行動と意思決定における大脳基底核神経回路機構. **生体の科学**, 64 (4): 314-31, 2013.
13. 正田貴俊. 行動調節における大脳基底核神経回路の制御機構. **上原記念生命科学財団研究報告集**, 27: 124, 2013.
14. 正田貴俊. 大脳基底核神経回路の制御機構の解明. **第一三共生命科学研究振興財団研究報告集**, 28: 205-211, 2012.
15. 正田貴俊, 友田利文. 精神疾患モデル動物の作製と治療法スクリーニング. **実験医学増刊「心と体のクロストークから解く精神・神経疾患」**, 30 (13): 2074-2079, 2012.
16. 正田貴俊. 大脳基底核神経回路の制御機構解析. **分子精神医学**, 12 (1): 50-51, 2012.

【1-5: 著書】

1. 正田貴俊. 大脳基底核の直接路と間接路の機能分離. 「**Annual Review 神経 2013**」, pp10-16, 2013. 鈴木則宏、祖父江元、荒木信夫、宇川義一、川原信隆編、中外医学社

3-1 教授

【2:受賞歴】

日本神経精神薬理学会 学術奨励賞(2017)
日本生物学的精神医学会 若手研究者育成プログラム最優秀奨励賞(2016)
日本生物学的精神医学会 学術賞(2014)
日本神経精神薬理学会 JSNP Excellent Presentation Award for CINP 2014 (2014)
日本生物学的精神医学会 若手研究者育成プログラム奨励賞(2012)
日本神経科学学会 奨励賞(2011)
包括脳ネットワーク若手優秀発表賞(2010)
早石奨励賞(2009)

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. 12th International Symposium of the Institute Network, Tokyo, November 28-29, 2017
2. Taiwan-Japan Biomedicine Conference NTHU-OU bilateral symposium 2017, Osaka, October 30-31, 2017
3. 2nd Kyoto-Bristol Symposium, Kyoto, January 9-10, 2014
4. International Symposium on Prediction and Decision Making 2013, Kyoto, October 13-14, 2013
5. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, June 25, 2013

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 平成 29 年度生理学研究所研究会「先天的と後天的なメカニズムの融合による情動・行動の理解と制御」、岡崎 2017 年 10 月 10-11 日
2. 第 39 回日本生物学的精神医学会 若手研究者育成プログラム最優秀奨励賞受賞者講演、札幌 2017 年 9 月 29 日
3. 第 39 回日本生物学的精神医学会 若手研究者育成プログラム交流会、札幌 2017 年 9 月 28 日
4. 第 47 回 日本神経精神薬理学会 学術奨励賞受賞者講演、札幌 2017 年 9 月 28 日
5. 第 27 回神経回路学会、北九州 2017 年 9 月 20 日
6. 第 40 回日本神経科学大会、千葉 2017 年 7 月 20 日
7. 第 13 回 IGC 第 9 回 COCORO 合同会議、第 9 回脳表現型の分子メカニズム研究会、東京 2017 年 4 月 15-16 日
8. 第 90 回日本薬理学会、長崎 2017 年 3 月 15-17 日
9. 新潟脳神経研究会 第 310 回例会、新潟 2017 年 2 月 21 日
10. 平成 28 年度日本アルコール・アディクション医学会学術総会、東京 2016 年 10 月 7 日
11. 第 38 回日本生物学的精神医学会 第 59 回日本神経化学学会大会合同年会、福岡 2016 年 9 月 8-10 日
12. 第 38 回日本生物学的精神医学会 若手研究者育成プログラム交流会、福岡 2016 年 9 月 8 日
13. 第 61 回脳の医学・生物学研究会、名古屋 2016 年 8 月 20 日
14. 第 89 回日本薬理学会年会、横浜 2016 年 3 月 11 日
15. 平成 27 年度包括脳ネットワーク冬のシンポジウム、東京 2015 年 12 月 17 日
16. 平成 27 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会、神戸 2015 年 10 月 11 日-13 日
17. 平成 27 年度生理学研究所研究会「情動の多次元的理解に基づく行動原理の探求」、岡崎 2015 年 10 月 7-8 日
18. 第 6 回大脳基底核機能研究会、岡崎 2014 年 12 月 25 日
19. 平成 26 年度包括脳ネットワーク冬のシンポジウム、東京 2014 年 12 月 11 日
20. 大阪大学蛋白質研究所セミナー 情報統合による意思決定の神経基盤-神経回路機構とその形成発達-、吹田 2014 年 11 月 27-28 日
21. 広島大学大学院医歯薬保健学研究科分子細胞情報学セミナー、広島 2014 年 10 月 21 日
22. 第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学学会大会 合同年会、奈良 2014 年 9 月 29 日
23. 第 91 回日本生理学会、鹿児島 2014 年 3 月 16 日
24. 第 9 回日本統合失調症学会、京都 2014 年 3 月 15 日
25. RIKEN BSI Forum、和光 2013 年 12 月 11 日
26. 京都大学神経科学セミナーミニコース、京都 2013 年 12 月 2 日
27. 生活習慣病・肥満症トランスレーショナルフロンティア、京都 2013 年 11 月 30 日
28. 第 43 回日本神経精神薬理学会、沖縄 2013 年 10 月 24-26 日
29. Neuro2013、京都 2013 年 6 月 22 日
30. 大阪大学蛋白質研究所セミナー「中枢神経研究を拓く新しい潮流」、吹田 2013 年 3 月 8-9 日
31. 第 35 回日本分子生物学会年会、福岡 2012 年 12 月 11-14 日

3-1 教授

32. 科学技術振興機構さがけ「脳神経回路の形成・動作と制御」領域研究報告会、名古屋 2012 年 11 月 29 日
33. 第 6 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres、京都 2012 年 10 月 12 日
34. 順天堂大学大学院医学研究科神経生理学セミナー、東京 2012 年 10 月 4 日
35. 平成 24 年度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、仙台 2012 年 7 月 25 日
36. 第 27 回日本大脳基底核研究会、東京 2012 年 6 月 30 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）】

2017 年度 口頭発表件数：3 件、ポスター発表件数：8 件
2016 年度 口頭発表件数：4 件、ポスター発表件数：13 件
2015 年度 口頭発表件数：3 件、ポスター発表件数：17 件
2014 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：17 件
2013 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：12 件
2012 年度 口頭発表件数：3 件、ポスター発表件数：1 件

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

1. 岡正啓、盛山哲嗣、米田悦啓、宮本洋一、辻井聡、疋田貴俊、森田真規子. 精神疾患モデル動物およびその製造方法. 特願 2017-26027、2017 年 2 月 15 日
2. 澤明、石塚公子、行武洋、友田利文、住友明子、櫻井武、疋田貴俊. US provisional patent application number 62/281,544、2016 年 1 月 21 日
3. 疋田貴俊、中西重忠. 大脳基底核神経回路の神経伝達を解析する方法. 特許第 5728471 号、2015 年 4 月 10 日

【6:取得研究費】

科研費

1. 新学術領域 H28-H32 代表 報酬/目的指向行動の神経回路機構
2. 挑戦的萌芽 H28-H30 代表 プレパルスインヒビションの神経回路機構
3. 基盤研究(B) H27-H30 代表 認知行動と精神神経疾患病態における大脳基底核神経回路機構とその破綻
4. 新学術領域 H23-H27 代表 報酬・忌避の意志決定の機構解析
5. 若手研究(A) H23-H26 代表 報酬・忌避行動と意思決定における大脳基底核神経回路の制御機構
6. 厚生労働科学研究費補助金 H22-H24 分担 乱用薬物による薬物依存の発症メカニズム・予防・診断及び治療法についての研究
7. さがけ H21-H24 代表 運動・精神機能を司る大脳基底核神経回路の制御機構

それ以外の助成金

1. 先進医薬研究振興財団 H29-H30 代表 モデルマウスを用いた統合失調症の神経回路病態の研究
2. アステラス病態代謝研究会 H29-H30 代表 モデルマウスによる精神疾患の神経回路病態の解明
3. 持田記念医学薬学振興財団 H29-H30 代表 神経回路からみた精神疾患発症機構の解明
4. 武田科学振興財団ビジョナリーリサーチ継続助成(ホップ) H29-30 代表 精神疾患モデルによる病態解析
5. 内藤記念科学振興財団 H28-H29 代表 認知学習の神経回路機構と精神疾患病態の解明
6. 公益信託加藤難病研究助成基金 H28-H29 代表 モデルマウスを用いた統合失調症における神経回路病態の解明
7. 第一三共生命科学研究振興財団 H27-H28 代表 運動制御と認知機能における大脳基底核神経回路機構の解明
8. 武田科学振興財団ビジョナリーリサーチ助成 H26-H27 代表 精神疾患モデルによる病態解析

教育活動 -疋田 貴俊-

【7-1:現在指導している学生数（2017 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）
学部生：2 名（うち外国人留学生 0 名）

3-1 教授

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2016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）
2015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）
2014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）
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）
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: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）

【7-4:2017年度および過去5年間の博士研究員（特任教員を含む）の数】

2017年度 2名
2016年度 3名
2015年度 3名
2014年度 3名
2013年度 2名
2012年度 2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、17）
学部（医学部）：基礎医学講座配属（17）
学部（理学部生物科学科）：生物科学の最前線（分担、17）
学部（理学部生物科学科生命理学コース）：生命理学基礎演習（分担、17）
大学院（医学系研究科医科学専攻）：研究セミナー（17）

【9:学外での教育活動（出張講義など）】

京都大学医学部非常勤講師（2017年11月8日）
大分大学医学部非常勤講師（2017年2月1日-2日）
東京医科歯科大学大学院特別講義講師（2017年1月12日）
名古屋大学理学研究科アドバンス生命科学特論、講師（2016年5月12日）
大分大学医学部非常勤講師（2016年1月27日-28日）
名古屋大学大学院医学研究科平成27年度「特徴あるプログラム」ニューロサイエンスコース講師（2015年11月5日）
京都大学生命科学研究科非常勤講師（2014年5月27日）
名古屋大学大学院医学研究科博士課程基盤医学特論講師（2013年12月19日）
京都大学医学部附属病院精神科神経科、第4回京大夏の精神医学セミナー講師（2013年8月25日）

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -疋田 貴俊-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2017年度 4課題

【10-2:国際共同研究の実施】

2017年度 2課題（アメリカ、カナダ）

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

なし

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

なし

【10-5:データベース等の運営】

なし

社会貢献 - 足田 貴俊 -

【11-1:論文査読】

Expert Opinion on Therapeutic Targets, Neurobiology of Disease, Molecular Psychiatry, Neuroscience Research, Molecular Neuropsychiatry, Molecular Imaging and Biology, Schizophrenia Research, Neurobiology of learning and memory, Drug and Alcohol Dependence

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

【12-1:所属学会】

日本神経科学学会、北米神経科学学会、日本分子生物学会、日本生物学的精神医学会、生物学的精神医学会世界連合、日本神経精神薬理学会、日本統合失調症学会、日本生理学会

【12-2:学会の役員、委員】

日本生物学的精神医学会 将来計画委員会 若手育成プログラム担当 (17-)、日本生物学的精神医学会 若手育成プログラム交流会講師 (16-17)、第 9 回日本統合失調症学会プログラム委員 (13)、第 35 回日本分子生物学会年会ワークショッププログラム委員 (12)

【13:科研等の審査委員】

日本学術振興会科学研究費専門委員 (14-)、京都大学メディカルイノベーションセンタープロジェクト教員選考委員 (17)

【14:データベース等の運営】 実績を含む

なし

【15-1:国際会議の開催】

1. 国際会議、International Symposium on Prediction and Decision Making 2015, October 31-November 1, 2015, Tokyo, Japan. オーガナイザー
2. 国際会議、International Symposium on Prediction and Decision Making 2013, October 13-14, 2013, Kyoto, Japan. オーガナイザー
3. 国際会議、11th World Congress of Biological Psychiatry Symposium “Rodent models targeting specific neural circuits for the study of psychiatric disorders” June 25, 2013, Kyoto, Japan. オーガナイザー

【15-2:国内会議の開催】

1. 第 93 回日本生理学会大会 シンポジウム「海馬神経活動から探る脳神経回路の動作原理」、札幌 2016 年 3 月 22 日、オーガナイザー
2. 平成 27 年度包括脳ネットワーク冬のシンポジウム第 10 回新学術領域「予測と意志決定」公開領域会議、東京 2015 年 12 月 17 日、オーガナイザー
3. 第 38 回日本神経科学大会シンポジウム「中枢神経における microRNA とエピジェネティック変化」、神戸 2015 年 7 月 30 日、オーガナイザー
4. 第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学学会大会 合同年会 シンポジウム「精神疾患における手綱核活動異常と新しい病態モデル」、奈良 2014 年 9 月 30 日、オーガナイザー
5. 第 91 回日本生理学会 日本神経科学会連携シンポジウム「心理と生理をつなぐ神経基盤」、鹿児島 2014 年 3 月 16 日、オーガナイザー
6. 第 9 回日本統合失調症学会 シンポジウム「次世代のトランスレーショナルリサーチ」、京都 2014 年 3 月 15 日、オーガナイザー
7. Neuro2013 シンポジウム「多様な動物行動を規定する大脳基底核神経回路機構」、京都 2013 年 6 月 22 日、オーガナイザー
8. 第 35 回日本分子生物学会 ワークショップ「動物の行動制御メカニズムの新展開」、福岡 2012 年 12 月 11 日、オーガナイザー

学内、所内活動 -疋田 貴俊-

【16:学内、所内委員など】

学内委員：大阪大学国際医工情報センター運営委員会委員(17)

所内委員：安全衛生委員会委員(17)、遺伝子組換え実験安全委員会委員(17)、動物委員会委員(17)、図書委員(17)、リトリート委員(17)、60周年記念事業委員会(17)

【17:その他、特筆すべき活動】

1. 京都大学大学院医学研究科客員研究員(2017)
2. 蛋白質研究所セミナー 第10回「高校生のための特別公開講座：蛋白質-生命を担うこの身近で不思議な物質」講師(2017年8月5日)
3. 学術研究機構会議「大阪大学リサーチクラウドカフェ」講師(2017年11月8日)

3-1 教授

3-1-1 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 NMR 測定および解析法を開発し、その応用法を開発している。このために膜貫通蛋白質 pHtrII やユビキチ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た。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。

【2016-2017 年度の成果】

7 回膜貫通蛋白質 Na⁺ポンプやアミロイドタンパク質などについて、蛋白質主鎖構造解析を行った。これには、開発した多次元固体 NMR 法と NMR シミュレーションに基づく NMR 構造解析法を応用した。さらに、細胞を対象にして蛋白質の定量的 NMR 解析と、常磁性造影剤利用により生体膜近傍 50nm の細胞内位置を特定して蛋白質 NMR 解析を行った。NMR 高感度化法では 16.4T の高磁場での DNP 装置を開発して信号強度を約 1000 倍以上増強して高分解能多次元固体 NMR を応用できるようになった。これを解析するスピン動力学シミュレーション法も確立し、最適な超偏極試薬と実験法を短期に作り出せることを実験的に実証した。これにより、超高感度 NMR 法を蛋白質や細胞内の蛋白質での構造解析法として応用する段階に達した。

【今後の展望と自己評価】

現在の NMR 法の感度・分解能で、効率的に膜蛋白質の機能に関わる構造を解析する方法を確立しつつある。効率的迅速な構造解析のために、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してきた。さらに、原子分解能で膜蛋白質や相互作用を解明するためには、その NMR 感度を革命的に向上させる必要がある。この目的で高磁場 DNP 法を行える装置を開発した。これではテラヘルツ波や極低温技術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も還元する。現在はこの領域で、試料調製法も含めて最先端の成果を出すために研究資源を集中させている。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った。開発している超高感度 NMR 装置の強みを生かして生体系への応用に重点を置いて研究を進める。これら成果と、NMR の定量解析能力を応用して、常磁性分極剤を用いた細胞内環境と細胞内での蛋白質構造解析を実現させつつある。このように、NMR、計算機シミュレーション、電子顕微鏡、結晶構造解析を統合して、細胞の特定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、蛋白質での NMR 共同利用体制を形成して、大きく発展させられる。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. 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 FoF₁-ATP Synthase Expressed in *E. coli*. **Protein Expression and Purification**, 82, 396-401, 2012.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Bak, S., Kang, S.-J., Suzuki, T., Yoshida, M., Fujiwara, T., and Akutsu, A. Improved Purification of Thermophilic FoF₁-ATP Synthase *c*-Subunit Rings and Solid-State NMR Characterization of Them in Different Lipid Membranes, **J. Korean Magn. Reson. Soc.**, 17, 67-75, (2013).
9. Kang, S.-J., Todokoro, Y., Yumen, I., Shen, B., Iwasaki, I., Suzuki, T., Miyagi, A., Yoshida, M., Fujiwara, T., and Akutsu, H., Active-Site Structure of Thermophilic Foc Subunit Ring in Membranes Elucidated by Solid-State NMR, **Biophysical J.**, 106, 390-398 (2014).
10. Kosami, K., Ohki, I., Hayashi, K., Tabata, R., Usugi, S., Kawasaki, T., Fujiwara, T., Nakagawa, A., Shimamoto, K. and Kojima, C., Purification, crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of a rice Rac/Rop GTPase, OsRac1, **Acta Cryst.** F70, 113-115 (2014).
11. Tatematsu, Y., Yamaguchi, Y., Idehara, T., Kawase, T., Ichioka, R., Ogawa, I., Saito, T., and Fujiwara, T., Development of second harmonic gyrotrons, Gyrotron FU CW GII and Gyrotron FU CW GIII, equipped with internal mode converters. **J. Infrared Millim. Terahz. Waves**, 35 (2), 169-178 (2014).
12. Kataoka, S., Furuita, K., Hattori, Y., Kobayashi, N., Ikegami, T., Shiozaki, K., Fujiwara, T. and Kojima, C. ¹H, ¹⁵N and ¹³C resonance assignments of the conserved region in the middle domain of *S. pombe* Sin1 protein. **Biomol. NMR Assign.**, March, (2014).
13. Ikeda, R., Yamaguchi, Y., Tatematsu, Y., Idehara, T., Ogawa, I., Saito, T., Matsuki, Y. and Fujiwara, T., Broadband Continuously Frequency Tunable Gyrotron for 600 MHz DNP-NMR Spectroscopy, **Plasma and Fusion Research: Rapid Commun.**, 9, 1206058 (2014).
14. Tatematsu, Y., Yamaguchi, Y., Idehara, T., Kawase, T., Ogawa, I., Saito, T., and Fujiwara, T., Characteristics of the mode converter of Gyrotron FU CW GII radiating Gaussian beams in both the fundamental and second harmonic frequency bands, **J. Infrared Millim. Terahz. Waves**, 35 (6-7), 517-524 (2014).
15. Kosami, K., Ohki, I., Nagano, M., Furuita, K., Sugiki, T., Kawano, Y., Kawasaki, T., Fujiwara, T., Nakagawa, A., Shimamoto, K., and Kojima, C., The crystal structure of the plant small GTPase OsRac1 reveals its mode of binding to NADPH oxidase, **J. Biol. Chem.** 289, (41) 28569-78 (2014).
16. Suwito, H., Jumina, Mustofa, Pudjiastuti, P., Fanani, M. Z., Kimata-Aruga, Y., Katahira, R., Kawakami, T., Fujiwara, T., Hase, T., Sirat, H. M., and Puspaningsih, N.N.T., Design and Synthesis of Chalcone Derivatives as Inhibitors of the Ferredoxin — Ferredoxin-NADP⁺ Reductase Interaction of *Plasmodium falciparum*: Pursuing New Antimalarial Agents, **Molecules**, 19(12), 21473-21488 (2014).
17. Furuita, K., Kataoka, S., Sugiki, T., Hattori, Y., Kobayashi, N., Ikegami, T., Shiozaki, K., Fujiwara, T. and Kojima, C., Utilization of paramagnetic relaxation enhancements for high-resolution NMR structure determination of a soluble loop-rich protein with sparse NOE distance restraints, **J. Biomol. NMR**, 61, 55-64 (2015).
18. Idehara, T., Tatematsu, Y., Khutoryan, E.M., Kuleshov, A.N., Ueda, K., Yamaguchi, Y., Matsuki, Y. and Fujiwara, T., The Development of 460 GHz gyrotrons for 700 MHz DNP-NMR spectroscopy, **J. Infrared Millim. Terahz. Waves**, 36 (7), 613-627, (2015).
19. Idehara, T., Khutoryan, E. M., Tatematsu, Y., Yamaguchi, Y., Kuleshov, A. N., Dumbrajs, O., Matsuki, Y., Fujiwara, T., High speed frequency modulation of a 460 GHz gyrotron for enhancement of 700 MHz DNP-NMR spectroscopy, **J. Infrared Millim. Terahz. Waves**, 36 (9), 819-829, (2015).

20. Matsuki, Y., Nakamura, S., Fukui, S., Suematsu, H., and Fujiwara, T., Closed-cycle cold helium magic-angle spinning for sensitivity-enhanced multi-dimensional solid-state NMR, **J. Magn. Reson.** 259, 76-81 (2015).
21. Matsuki, Y., Idehara, T., Fukazawa, J., and Fujiwara, T., Advanced instrumentation for DNP-enhanced MAS NMR for higher magnetic fields and lower temperatures, **J. Magn. Reson.**, 264, 107-115 (2016).
22. Tamaki, H., Egawa, A., Kido, K., Kameda, T., Kamiya, M., Kikukawa, T., Aizawa, T., Fujiwara, T. and Demura, M., Structure determination of uniformly ^{13}C , ^{15}N labeled protein using qualitative distance restraints from MAS solid-state ^{13}C -NMR observed paramagnetic relaxation enhancement, **J. Biomol. NMR**, 64, 87-101 (2016).
23. Yokochi, M., Kobayashi, N., Ulrich, E. L., Kinjo, A. R., Iwata, T., Ioannidis, Y. E., Livny, M., Markley, J. L., Nakamura, H., Kojima, C., Fujiwara, T., Publication of nuclear magnetic resonance experimental data with semantic web technology and the application thereof to biomedical research of proteins, **J. Biomed. Semantics**, 7, 16 (2016). DOI: 10.1186/s13326-016-0057-1
24. Sahoo, B. R., and Fujiwara, T., Membrane Mediated Antimicrobial and Antitumor Activity of Cathelicidin 6: Structural Insights from Molecular Dynamics Simulation on Multi-microsecond Scale, **PLOS ONE**, 11(7): e0158702 (2016). DOI:10.1371/journal.pone.0158702 July 8, 2016.
25. Alsanousi, N., Sugiki, T., Furuita, K., So, M., Lee, Y.-H., Fujiwara, T., and Kojima, C., Solution NMR structure and inhibitory effect against amyloid- β fibrillation of Humanin containing a D-isomerized serine residue, **Biochemical and Biophysical Research Communications**, 477, 647-653 (2016)
26. Sahoo, B. R., and Fujiwara, T., Conformational states of HAMP domains interacting with sensory rhodopsin membrane systems: An integrated all-atom and coarse-grained molecular dynamics simulation approach, **Mol. Biosyst.**, (2017), 13, 193-207, DOI: 10.1039/C6MB00730A
27. Sahoo, B. R., Maruyama, K., Emdin, J., Tougan, T., Lin, Y., Lee, Y.-H., Horii, T., and Fujiwara, T., Mechanistic and structural basis of bioengineered bovine Cathelicidin-5 with optimized therapeutic activity. **Scientific Reports**, 7, Article number: 44781, 1-16 (2017). doi:10.1038/srep44781
28. Ikeda, K., Horiuchi, A., Egawa, A., Tamaki, H., Fujiwara, T., Nakano, M., Nanodisc-to-Nanofiber Transition of Noncovalent Peptide-Phospholipid Assemblies, **ACS Omega**, 2, 2935-2944 (2017). DOI:10.1021/acsomega.7b00424
29. Hattori, Y., Heidenreich, D., Ono, Y., Sugiki, T., Yokoyama, K., Suzuki, E., Fujiwara, T., Kojima, C., Protein ^{19}F -labeling using transglutaminase for the NMR study of intermolecular interactions, **J. Biomol. NMR**, 68(4), 271-279, 2017.
30. Kinjo, A. R., Bekker, G.-J., Wako, H., Endo, S., Tsuchiya, Y., Sato, H., Nishi, H., Kinoshita, K., Suzuki, H., Kawabata, T., Yokochi, M., Iwata, T., Kobayashi, N., Fujiwara, T., Kurisu, G., and Nakamura, H., New tools and functions in Data-out activities at Protein Data Bank Japan (PDBj), (2017) **Protein Science** in Press

【1-2: 代表的な論文】

1. Matsuki, Y., Nakamura, S., Fukui, S., Suematsu, H., and Fujiwara, T., Closed-cycle cold helium magic-angle spinning for sensitivity-enhanced multi-dimensional solid-state NMR, **J. Magn. Reson.** 259, 76-81 (2015).
2. 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.
3. 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.
4. Harada, E., Todokoro, Y., Akutsu, H., and Fujiwara, T. Detection of Peptide-Phospholipid Interaction Sites in Bilayer Membranes by ^{13}C -NMR Spectroscopy: Observation of $^2\text{H}/^{31}\text{P}$ -Selective ^1H -Depolarization under Magic-Angle Spinning", **J. Am. Chem. Soc.**, 128, 10654-10655, 2006.
5. 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

【1-3: 英文総説】

1. 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.
2. 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", pp. 36-52, Eds F. Separovic and A. Naito, RSC Publishing, 2014.
3. Sugiki, T., Fujiwara, T., and Kojima, C., Latest approaches for efficient protein production in drug discovery, **Expert Opinion on Drug Discovery**, 9(10) 1-16 (2014).
4. Matsuki, Y. and Fujiwara, T., Advances in high field DNP methods, Chapter 5 in "Experimental Approaches of NMR Spectroscopy, Methodology and Application to Life Science and Materials Science", The Nuclear Magnetic Resonance Society (Ed.), Springer 2017.

3-1 教授

【1-4: 邦文総説】

1. 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).
2. 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, Bulletin of the NMR society of Japan*. Vol.4 113-116 (2013).
3. 藤原敏道. “核磁気共鳴とは” (pp.11-18), “化学交換と緩和分散” (pp.59-61), “固体NMRの基礎” (pp.80-88), “固体高分解能NMR測定用の試料調製” (pp.135-138), 書名「NMR分光法」. 編集 阿久津秀雄、嶋田一夫、鈴木栄一郎、西村善文. 講談社 (2016).
4. 藤原敏道, 「NMR による蛋白質の立体構造解析」, *ぶんせき* 2017, (10) pp. 476-478, 日本分析学会 (2017).

【1-5: 著書】

なし

【2: 受賞歴】

大阪大学総長顕彰 (2013 年 8 月 2 日), 阪大教員で研究部門の業績が特に顕著であると認められ授与された。

【3: 招待講演】

【3-1: 講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. 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.
2. Signal Enhancement by DNP and Solid-State NMR of Proteins, 43rd Korea Magnetic Resonance Society Symposium, Muchangpo, Chunbuk, Korea, July 2, 2013.
3. 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.
4. Application of High-Frequency Gyrotrons to High-Field DNP-NMR Spectroscopy, The 5th International Workshop on Far-Infrared Technologies 2014, Science Tower I, University of Fukui, March 5-7, 2014.
5. Structural analysis of proteins by solid-state NMR and sensitivity enhancement by DNP, The 4th International Symposium on Drug Discovery and Design by NMR, RIKEN Yokohama Institute Main Lecture Hall, Feb. 4-5, 2015.
6. Development of High-Field DNP Instrumentation for Magic-Angle Spinning ^{13}C -NMR at 16.4 T and 30 K, 57th Rocky Mountain Conference on Magnetic Resonance, Snowbird Resort & Conference Center in Snowbird, Utah, USA, July 26-30, 2015
7. Development of high-field DNP instrumentation for magic-angle spinning ^{13}C -NMR at 16.4 T and 30 K and solid-state NMR analysis of proteins, International Society of Magnetic Resonance 2015, CELAP, Shanghai, China, August 16-21, 2015
8. Solid-state NMR study of proteins and the signal enhancement by DNP using unpaired electron spins, Protein Structure and Function, Joint Symposium of Institute for Protein Research (Osaka Univ.) and Research School of Chemistry (Australian Nat'l Univ.), Australia National Univ. Canberra, ACT, Australia, Nov. 14-16th 2015.
9. Solid-state NMR analysis of proteins by spectral simulation, Pacificchem 2015, Advances in Biological SS NMR #120, Regency III, Royal Hawaiian, Honolulu, USA, Dec. 16, 2015.
10. Solid-state NMR study of proteins and the signal enhancement by DNP, Seminar for collaboration of Institute for Protein Research with Astbury Center, Univ. of Leeds, UK, March 8, 2016.
11. High-Field DNP and Cellular Solid-State NMR Using Paramagnetism under Low Temperatures, International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems 2016, Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan, August 22, 2016.
12. Development of high-field DNP instrumentation for magic-angle spinning ^{13}C -NMR at 16.4 T and 30 K, The 4th Awaji International Workshop on Electron Spin Science & Technology, Yumebutai Conference Center, Awaji Island, Japan, June 21, 2016.
13. Dynamic nuclear polarization with double 460 GHz gyrotrons for the sensitivity enhancement of magic-angle-spinning NMR at 30 K, 7th Asia Pacific NMR Symposium, Indian Institute of Science, Bangalore, India, Feb. 16-19, 2017.
14. High-field DNP and cellular solid-state NMR using paramagnetism under low temperatures, *Telluride Workshop on DNP and Paramagnetic NMR*, Telluride Colorado, USA, Aug. 7-10, 2017.
15. High-Field DNP and Cellular Solid-State NMR Using Paramagnetism under Low Temperatures, 2017 Taiwan-Japan Biomedical Symposium on Magnetic Resonance, National Cheng-Kung Univ., Tainan, Taiwan, October 15-17, 2017.

3-1 教授

【3-2: 講演・国内の学会、シンポ、WS など】

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 高磁場動的核分極多重共鳴の装置開発と実験, 分子研研究会「先端スピント測技術による分子性物質研究の現状と展望」分子研研究棟 201 セミナー室 2013 年 12 月 18-19 日.
11. 生体系固体 NMR と DNP 超高感度化法, よこはまNMR構造生物学会「高磁場NMRの応用」理化学研究所横浜事業所 交流棟ホール, 2014 年 3 月 20 日.
12. NMR の創薬等への支援と高度化, 創薬産業構造解析コンソーシアム第 4 回分野別研究会, エッサム神田ホール 5 階イベントホール 2, 2014 年 6 月 23 日.
13. PDBj と PDBj-BMRB における生体高分子の構造とダイナミクス情報, トーゴの日シンポジウム, 時事通信ホール 東京 2014 年 10 月 5 日
14. Developments of NMR Facilities at Institute for Protein Research, IPR Seminar, Institute for Protein Research, Osaka Univ., Dec. 19, 2014
15. 先端 NMR 法と生体系への応用, 蛋白研セミナー, 阪大・蛋白研, 2015 年 4 月 28 日
16. 蛋白質の固体 NMR 解析と DNP 法による NMR 超高感度化, 第 3 回熊本大学イメージングセミナー「NMR と MRI の邂逅」, 熊本大学薬学部宮本記念館, 2015 年 5 月 7 日
17. Sensitivity enhancement by DNP and solid-state NMR of proteins, IPR Seminar: Protein NMR Beyond, Institute for Protein Research, Osaka Univ., June 3, 2016.
18. 超高感度 DNP-NMR の共同開発と共用, 成果, マルチスケール構造生物学(日本電子) 寄附研究部門開設記念・産学連携蛋白質研究所セミナー, 大阪大学蛋白質研究所, 2016 年 6 月 17 日.
19. Dynamic nuclear polarization with double 460 GHz gyrotrons for the sensitivity enhancement of magic-angle-spinning NMR at 30 K, Symposium on Novel Magnetic Resonance Techniques in Millimeter and Terahertz Waves and their Applications to Bioscience, Graduate School of Science, Kobe Univ. Nov. 9, 2016.
20. 高磁場 DNP 法開発と生体系マジック角回転クライオ NMR への応用, 第 55 回電子スピンスイエンズ学会年会, ミニシンポ 1 生命をささえるタンパク質分子の電子スピン科学, 大阪市立大学, 学術情報総合センター10 階大会議室, 2016 年 11 月 11 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)】

2017 年度	口頭発表件数: 5 件、ポスター発表件数: 10 件
2016 年度	口頭発表件数: 4 件、ポスター発表件数: 7 件
2015 年度	口頭発表件数: 5 件、ポスター発表件数: 11 件
2014 年度	口頭発表件数: 5 件、ポスター発表件数: 11 件
2013 年度	口頭発表件数: 6 件、ポスター発表件数: 12 件
2012 年度	口頭発表件数: 5 件、ポスター発表件数: 11 件

【4: 新聞報道】

1. 生体知る手がかりつかむ, 大阪大学蛋白質研究所, 解剖先端拠点, 先端技術, 日経産業新聞 2014 年 4 月 24 日
2. バイオ機器 外部に門戸 利用促し産業育成, 日経新聞 2014 年 2 月 19 日 37 面

3-1 教授

【5:特許】

1. 中村新治, 松木陽, 藤原敏道, 「NMR プローブ (循環方式冷却機を用いた動的核分極固体高分解能 NMR 装置)」 出願番号 2015-016082, 提出日 2015 年 1 月 29 日
2. 届出受付番号 G20150053(DE) (K20140284), 出願国 ドイツ, 出願名称 NMR プローブ, 出願番号 102016000863.6 出願日 2016 年 1 月 28 日
3. 届出受付番号 G20150053(US) (K20140284), 出願国 アメリカ, 出願名称 NMR PROBE, 出願番号 15/008767 出願日 2016 年 1 月 28 日

【6:取得研究費】

代表者として

1. 研究成果展開事業 (JST 先端計測分析技術・機器開発プログラム・科学技術振興機構) 超高感度スピン相関高分解能 NMR 装置開発 [2015~2020] (141,000 千円, 総額, 直接経費, 31,000 千円 (2015 年分), 25,000 千円 (2016 年分), 25,000 千円 (2017 年), 23,000 千円 (2018 年), 25,000 千円 (2019 年), 12,000 千円 (2020 年))
2. 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] (150,000 千円, 総額, 直接経費, 32,000 千円 (2012 年分), 32,000 千円 (2013 年分), 32,000 千円 (2014 年), 30,000 千円 (2015 年))
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; 55,200 千円 (2012 年度分)), 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] (1,553,600 千円, 総額; 47,535 千円 (2013 年) 47,500 千円 (2014 年) 44,886 千円 (2015 年) 直接経費)
4. 原子分解能で細胞を解析する部位選択高感度固体核磁気共鳴法, 科学研究費, 基盤研究 (B) (一般) [2014-2016] (12,800 千円, 総額, 直接経費; 4,160 千円 (2013 年))
5. 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)
6. 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)

分担者として

1. 創薬等ライフサイエンス研究のための相関構造解析プラットフォームによる支援と高度化, AMED・創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業, 代表, 中川敦史・大阪大学 [2017-2021] (約 85,000 千円 (藤原担当分総額))
2. 蛋白質構造データバンクのデータ検証高度化と統合化, 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統合化推進プログラム, 代表: 栗栖源嗣・大阪大学 [2017-2021] (約 15,000 千円 (藤原担当分総額))
3. 先端研究基盤共用促進事業 (共用プラットフォーム形成支援プログラム) (文科省) NMR 共用プラットフォーム [2016~2020] 代表 木川隆則 (阪大分として 100,000 千円, 総額, 直接経費, 20,000 千円 (2016 年分))
4. 蛋白質構造データバンクの高度化と統合的運用、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、[2014-2016]、代表: 中村春木 (毎年 10,000 千円 (藤原担当分総額))
5. 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))
6. In situ 蛋白質 NMR 構造解析技術, 基盤研究 (B) 一般 [2014-2016], 代表: 児嶋長次郎 (1,500 千円 (藤原担当分総額))
7. 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))
8. 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))
9. 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 (PDBj) 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 (2017 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 2 名)
研究生：1 名 (うち外国人留学生 1 名)

【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

2016 年度 博士課程 5 名 修士課程：2 名
2015 年度 博士課程 4 名 修士課程：2 名
2014 年度 博士課程 6 名 修士課程：0 名
2013 年度 博士課程 6 名 修士課程：2 名
2012 年度 博士課程 3 名 修士課程：3 名

【7-3:過去 5 年間の学位取得者数】

博士号 5 名 修士号：5 名

【7-4:2017 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2017 年度 11 名
2016 年度 12 名
2015 年度 11 名
2014 年度 13 名
2013 年度 9 名
2012 年度 6 名

【8:担当授業】

共通教育：基礎セミ (分担, 04・17 年)、先端教養科目「生命を担う物質」(分担, 09 年, 11 年, 13 年, 16 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 分光法ー原理から応用までー」 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 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.

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -藤原 敏道-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2017 年度 12 課題
2016 年度 11 課題

【10-2:国際共同研究の実施】

2017 年度 2 課題 (シンガポール, ハンガリー)
2016 年度 4 課題 (アメリカ、韓国、オーストラリア、シンガポール)

3-1 教授

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

1. 蛋白質研究所国際セミナー、Future of Hyper-Polarized Nuclear Spins –State-of-the-Art Dynamic Nuclear Polarization Techniques, 2017 年 8 月 22–23 日
2. 蛋白質研究所国際セミナー、Japan-Korea Bilateral Symposium on Multi-Scale Structural Biology, 2016 年 12 月 22 日
3. 蛋白質研究所国際セミナー、Protein NMR beyond、2016 年 6 月 3 日

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

1. 超高磁場 NMR 共同研究
2017 年度 14 課題
2016 年度 12 課題
2. NMR 共用プラットフォーム
2017 年度 14 課題
2016 年度 20 課題

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

1. PDBj-BMRB
データ登録処理件数
2017 年度 93 件
2016 年度 77 件

社会貢献 -藤原 敏道-

【11-1: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, Plos One, J. Chem. Phys. Molecules

【11-2:雑誌の編集者等】

【12-1: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、電子スピンサイエンス学会。

【12-2: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。

【13: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、French National Research Agency (ANR), Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC)

【14: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
2010 年 14,506; 278
2011 年 6,441,688; 62（アクセス件数；登録件数）
2012 年 5,961,707; 67
2013 年 15,260; 68
2014 年 267,606; 52
2015 年 326,792; 93
2016 年 236,577; 113
2017 年 1,618,984; 101（11 月 29 日時点）

【15-1:国際会議の開催】

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。

3-1 教授

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.
5. 国際会議、Joint Conference of Asia-Pacific EPR/ESR Society, International EPR(ESR) Society Symposium and 53rd Annual Meeting of the Society of Electron Spin Science and Technology, Nara, Nov. 12-16, 2014, プログラム委員.
6. The 11-th Japan-Korea Bilateral Symposium on Biological NMR, IPR Osaka Univ., Dec 19, 2014.
7. XXVIIth International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems, Kyoto, 2016, 実行委員.
8. The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015, “Biological Solid-state NMR”, Hawaii 2015, 組織委員
9. International Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins, --Bilateral Symposium between College of Pharmacy, Seoul National Univ. and Institute for Protein Research, Osaka Univ. Seoul National Univ. Dec 4-5, 2015. 世話人.
10. Japan-Korea Bilateral Symposium on Multi-Scale Structural Biology, IPR Osaka Univ., Dec 22, 2016. 世話人
11. IPR Seminar: Future of Hyper-Polarized Nuclear Spins –State-of-the-Art Dynamic Nuclear Polarization Techniques, IPR Osaka Univ., Aug 24-25, 2017. 世話人

【15-2:国内会議の開催】

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.
9. 第 53 回 NMR 討論会, 2014 年 11 月 4-6 日, 大阪大学コンベンションホール, 世話人.
10. 蛋白研セミナー, 先端核磁気共鳴から展開する生命科学研究, 2015 年 4 月 28 日. 世話人.
11. IPR Seminar: Protein NMR Beyond, Institute for Protein Research, Osaka Univ., June 3, 2016. 世話人.

学内、所内活動 -藤原 敏道-

【16: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-
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. 1-29. 3. 31
人権問題委員会 20. 4. 1-29. 3. 31
原子力研究・安全委員会放射線安全管理部会 28. 4. 1-
男女協働推進センター 28. 4. 1-
ハラスメント相談室 24. 4. 1-

【17:その他、特筆すべき活動】

- 国際磁気共鳴学会 2021 日本招致委員会委員長 28. 4. 1-29. 8. 1

3-1 教授

3-1-12 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樞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も非常に重要な問題である。本研究は網膜視覚系をモデルとして、脊椎動物の中樞神経系の発生と機能発現の分子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。

【2016-2017 年度の成果】

我々は、脊椎動物において中樞神経系の一部である網膜の神経細胞の発生と維持の遺伝子制御機構の解明や網膜神経回路形成の分子機構、さらには網膜変性疾患などの発症機構の解析を行っている。

我々は以前、細胞外マトリックス蛋白質 Pikachurin を視細胞から同定し、Pikachurin が視細胞-ON 双極細胞のシナプス接続に必須であることを報告した (Nat. Neurosci., 11:923-31, 2008)。これは網膜における特異的シナプス形成因子の最初の報告であった。また、我々は、ON 双極細胞の活動を担うカチオンチャネル TRPM1 の欠損網膜では、桿体 ON 型双極細胞の神経終末の形成が異常になり、桿体 ON 型双極細胞の神経終末とシナプスを形成する AII アマクリン細胞の神経終末形成も阻害されることを見出して報告した。TRPM1 欠損網膜の異常は、チャネルロドプシンを桿体 ON 型双極細胞に発現させると部分回復したことから、TRPM1 チャネルの欠損によって桿体 ON 型双極細胞の神経活動が消失したことに起因することを示した。さらには、視細胞神経終末におけるグルタミン酸放出がない VGluT1 欠損網膜において、OFF 型双極細胞 (type-4) の神経終末の形成が異常になることも見出した。これらの結果から、網膜の神経回路形成においては、従来考えられてきた遺伝情報に基づく神経活動非依存的なメカニズムだけでなく、神経活動依存的なメカニズムがあることが明らかになり、さらにそのメカニズムは陽イオンの神経細胞内への流入であることを証明した。

また、我々は以前から、網膜の共通前駆細胞の分化メカニズムを研究してきた。網膜前駆細胞の分化過程は、様々な転写因子群だけでなく細胞間相互作用の影響を含むエピジェネティックな因子によっても制御され、エピジェネティック因子が転写因子の発現量制御を行っている可能性も予想されているが、その全体像は明らかとなっていないマウスの網膜視細胞は共通前駆細胞から 1 種類の桿体視細胞と 2 種類の錐体視細胞のサブタイプに分化する過程で、オプシンやトランデュースインを含む複数のサブタイプ特異的な遺伝子群が厳密に発現制御されて細胞のアイデンティティが確立される。我々は発生期の桿体視細胞に発現する SAM ドメイン蛋白質 Samd7 が PRC1 ポリコーム複合体の Phc2 や Ring1B と会合し PRC1 を制御することで、H3K27 メチル化などのヒストン修飾を通じて桿体視細胞特異的な遺伝子発現を実現し、細胞アイデンティティを確立していることを見出した。

【今後の展望と自己評価】

本研究成果は、脊椎動物の中樞神経系の構築と機能発現の新たな分子メカニズムの理解を進めた知見であるとともに、網膜変性症や黄斑変性を含む、失明にいたる網膜疾患の視覚再生研究の基盤となると期待される。本研究を含め我々が開発・作製した遺伝子組換えモデル動物や同定した遺伝子は毎年全世界から数多くのリクエストを受けている。それらのマウスは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、我々は蛋白質研究所内で蛋白質構造に関する共同研究を複数行っており、さらに今後も積極的に共同研究を進め、蛋白質の構造から個体レベルの高次生命機能までの統合的理解を深める蛋白質研究を行っていく。

【1 : 論文】

【1-1 : 英文論文】

1. Miyajima M., Zhang B., Sugiura Y., Sonomura K., Guerrini MM., Tsutsui Y., Maruya M., Vogelzang A., Chamoto K., Honda K., Hikida T., Ito S., Qin H., Sanuki R., Suzuki K., Furukawa T., Ishihama Y., Matsuda F., Suematsu M., Honjo T., Fagarasan S., Metabolic shift induced by systemic T cell activation in PD-1-deficient mice perturbs brain monoamines and emotional behavior. **Nature Immunology** Oct. 23, 2017
2. Omori Y., Kubo S., Kon T., Furuhashi M., Narita H., Kominami H., Ueno A., Tsutsumi R., Chaya T., Yamamoto H., Suetake I., Ueno S., Koseki H., Nakagawa A., Furukawa T., Samd7 is a cell type-specific PRC1 component essential for establishing retinal rod photoreceptor identity. **Proc Natl Acad Sci USA** 114, E8264-E8273, 2017.
3. Kozuka T., Chaya T., Tamalu F., Shimada M., Fujimaki-Aoba K., Kuwahara R., Watanabe S., Furukawa T., The TRPM1 channel is required for development of the rod ON bipolar cell-AII amacrine cell pathway in the retinal circuit. **J Neurosci** 37, 9889-9900, 2017.
4. Chaya T., Matsumoto A., Sugita Y., Watanabe S., Kuwahara R., Tachibana M*, Furukawa T.*, Versatile functional roles of horizontal cells in the retinal circuit. **Sci Rep** 7, 5540, 2017.
5. Rohde K., Bering T., Furukawa T., Rath MF., A modulatory role of the Rax homeobox gene in mature pineal gland function: Investigating the photoneuroendocrine circadian system of a Rax conditional knockout mouse. **J Neurochem** 143, 100-111, 2017.
6. Sharan K., Lewis K., Furukawa T., Yadav VK., Regulation of bone mass through pineal-derived melatonin- MT2 pathway. **J Pineal Res** e12423, 2017.
7. Teraishi M., Takaishi M., Nakajima K., Ikeda M., Higashi Y., Shimoda S., Asada Y., Hijikata A., Ohara O., Hiraki Y., Mizuno S., Fukada T., Furukawa T., Wakamatsu N., Sano S., Critical involvement of ZEB2 in collagen fibrillogenesis: the molecular similarity between Mowat-Wilson syndrome and Ehlers-Danlos syndrome. **Sci Rep** 7, 46565, 2017.
8. Okamoto S., Chaya T., Omori Y., Kuwahara R., Kubo S., Sakaguchi H., Furukawa T., Ick ciliary kinase is essential for planar cell polarity formation in inner ear hair cells and hearing function. **J Neurosci** 37, 2073-2085, 2017.
9. Kominami T., Ueno S., Nakanishi A., Kominami A., Kondo M., Furukawa T., Terasaki H., Temporal Properties of Cone ERGs of Pikachurin Null Mutant Mouse. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 57, 1264-1269, 2016.
10. Sugita Y., Watanabe S., Furukawa T., Response: Commentary: "Prdm13 regulates subtype specification of retinal amacrine interneurons and modulates visual sensitivity". **Front Cell Neurosci** 9, 520, 2016.
11. Kim HT., Kim SJ., Sohn YI., Paik SS., Caplette R., Simonutti M., Moon KH., Lee EJ., Min KW., Kim MJ., Lee DG., Simeone A., Lamonerie T., Furukawa T., Choi JS., Kweon HS., Picaud S., Kim IB., Shong M., Kim JW., Mitochondrial protection by exogenously derived Otx2 in mouse retinal neuron. **Cell Rep** 13, 990-1002, 2015.
12. Mizuhashi K., Chaya T., Kanamoto T., Omori Y., Furukawa T., Obif, a Transmembrane Protein, Is Required for Bone Mineralization and Spermatogenesis in Mice. **PLoS ONE** 10, e0133704, 2015.
13. Nagaya M., Ueno S., Kominami T., Nakanishi A., Koyasu T., Kondo M., Furukawa T., Terasaki H., Pikachurin Protein Required for Increase of Cone Electroretinogram B-Wave during Light Adaptation. **PLoS ONE** 10, e0128921, 2015.
14. Omori Y., Chaya T., Yoshida S., Irie S., Tsujii t., Furukawa T., Identification of G protein-coupled receptors (GPCRs) in primary cilia and their possible involvement in body weight control. **PLoS ONE** 10, e0128422, 2015.
15. Watanabe S., Sanuki R., Sugita Y., Imai W., Yamazaki R., Kozuka T., Ohsuga M., Furukawa T., Prdm13 regulates subtype specification of retinal amacrine interneurons and modulates visual sensitivity. **J Neurosci** 35, 8004-8020, 2015.
16. Irie S., Sanuki R., Muranishi Y., Kato K., Chaya T., Furukawa T., Rax homeoprotein regulates photoreceptor cell maturation and survival in association with Crx in the postnatal mouse retina. **Mol Cell Biol** 35, 2583-2596, 2015.
17. Sugita Y., Araki F., Chaya T., Kawano K., Furukawa T., Miura K., Role of the Mouse Retinal Photoreceptor Ribbon Synapse in Visual Motion Processing for Optokinetic Responses. **PLoS ONE** 10, e0124132, 2015.
18. Omori Y., Kitamura T., Yoshida S., Kuwahara R., Chaya T., Irie S., Furukawa T., Mef2d is essential for the maturation and integrity of retinal photoreceptor and bipolar cells. **Genes Cells** 20, 408-26, 2015.
19. Sanuki R., Watanabe S., Sugita Y., Irie S., Kozuka T., Shimada M., Ueno S., Usukura J., Furukawa T., Protein-4.1G-Mediated Membrane Trafficking Is Essential for Correct Rod Synaptic Location in the Retina and for Normal Visual Function. **Cell Rep** 10, 796-808, 2015.

20. Iida A., Iwagawa T., Baba Y., Satoh S., Mochizuki Y., Nakauchi H., Furukawa T., Koseki H., Murakami A., Watanabe S., Roles Histone H3K27 tri-methylase Ezh2 in retinal proliferation and differentiation. **Dev Neurobiol** 75, 947-960, 2015.
21. Chaya T., Omori Y., Kuwahara R., Furukawa T., ICK is essential for cell type-specific ciliogenesis and the regulation of ciliary transport. **EMBO J** 33, 1227-1242, 2014.
22. Iida A., Iwagawa T., Kuribayashi H., Satoh S., Mochizuki Y., Baba Y., Nakauchi H., Furukawa T., Koseki H., Murakami A., Watanabe S., Histone demethylase Jmjd3 is required for the development of subsets of retinal bipolar cells. **Proc Natl Acad Sci USA** 111, 3751-3756, 2014.
23. Alves CH., Pellissier LP., Vos RM., Garcia Garrido M., Sothilingam V., Seide C., Beck SC., Klooster J., Furukawa T., Flannery JG., Verhaagen J., Seeliger MW., Wijnholds J., Targeted ablation of Crb2 in Photoreceptor Cells induces Retinitis Pigmentosa. **Hum Mol Genet** 23, 3384-3401, 2014.
24. Mizuhashi K., Kanamoto T., Moriishi T., Muranishi Y., Miyazaki T., Terada K., Omori Y., Ito M., Komori T., Furukawa T., Filamin-interacting proteins, Cfm1 and Cfm2, are essential for the formation of cartilaginous skeletal elements. **Hum Mol Genet** 23, 2953-2967, 2014.
25. Kanda A., Noda K., Yuki K., Ozawa Y., Furukawa T., Ichihara A., Ishida S., Atp6ap2/(Pro)renin receptor interacts with Par3 as a cell polarity determinant required for laminar formation during retinal development in mice. **J Neurosci** 33, 19341-19351, 2014.
26. Yamazaki D., Funato Y., Miura J., Sato S., Toyosawa S., Furutani K., Kurachi Y., Omori Y., Furukawa T., Tsuda T., Kuwabata S., Mizukami S., Kikuchi K., Miki H., Basolateral Mg²⁺ Extrusion via CNNM4 Mediates Transcellular Mg²⁺ Transport across Epithelia: A Mouse Model. **PLOS Gene** 9, e1003983, 2013.
27. Sugita Y., Miura K., Araki F., Furukawa T., Kawano K., Contributions of retinal direction-selective ganglion cells to optokinetic responses in mice. **Eur J Neurosci** 38, 2823-2831, 2013.
28. Eberhart A., Feodorava Y., Song C., Wanner G., Kiseleva E., Hake S., Furukawa T., Kimura H., Schotta G., Leonhardt H., Joffe B., Solovei I., Epigenetics of eu- and heterochromatin in inverted and conventional nuclei. **Chromosome Res** 20, 535-554, 2013.
29. Watanabe S., Sanuki R., Ueno S., Koyasu T., Hasegawa T., 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.
30. Katoh K., Yamazaki R., Onishi A., Sanuki R., 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.
31. Muranishi Y., Furukawa T., BAC-Dkk3-EGFP Transgenic Mouse: An In Vivo Analytical Tool for Dkk3 Expression. **J Biomed Biotechnol** 973140, 2012.
32. 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., Gregg RG., Depolarizing Bipolar Cell Dysfunction due to a Trpm1 Point Mutation. **J Neurophysiol** 108, 2442-2451, 2012.
33. Ochocinska MJ., Muñoz EM., Veleri S., Weller JL., Coon SL., Pozdeyev N., Michael Iuvone P., Goebbels S., Furukawa T., Klein DC., NeuroD1 is required for survival of photoreceptors but not pinealocytes: Results from targeted gene deletion studies. **J Neurochem** 123, 44-59, 2012.
34. 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., Furukawa T., Presynaptic dystroglycan-pikachurin complex regulates the proper synaptic connection between retinal photoreceptor and bipolar cells. **J Neurosci** 32, 6126-6137, 2012.
35. Mizuhashi K., Kanamoto T., Ito M., Moriishi T., Muranishi Y., Omori Y., Terada K., Komori T., 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.
36. Ueta T., Inoue T., Furukawa T., Tamaki Y., Nakagawa Y., Imai H., Yanagi Y., Glutathione Peroxidase 4 is Required for Maturation of Photoreceptor Cells. **J Biol Chem** 287, 7675-7682, 2012.
37. Xu Y., Dhingra A., Fina M., Koike C., Furukawa T., Vardi N., mGluR6 Deletion Renders the TRPM1 Channel in Retina Inactive. **J Neurophysiol** 107, 948-957, 2012.

【1-2：代表的な論文】

1. Omori Y., Kubo S., Kon T., Furuhashi M., Narita H., Kominami H., Ueno A., Tsutsumi R., Chaya T., Yamamoto H., Suetake I., Ueno S., Koseki H., Nakagawa A., Furukawa T., Samd7 is a cell type-specific PRC1 component essential for establishing retinal rod photoreceptor identity. **Proc Natl Acad Sci USA** 114, E8264-E8273, 2017.
2. Sanuki R., Watanabe S., Sugita Y., Irie S., Kozuka T., Shimada M., Ueno S., Usukura J., Furukawa T., Protein-4.1G-Mediated Membrane Trafficking Is Essential for Correct Rod Synaptic Location in the Retina and for Normal Visual Function. **Cell Rep** 10, 796-808, 2015.
3. Chaya T., Omori Y., Kuwahara R., Furukawa T., ICK is essential for cell type-specific ciliogenesis and the regulation of ciliary transport. **EMBO J** 33, 1227-1242, 2014.
4. Sanuki R., Onishi A., Koike C., Muramatsu R., Watanabe S., Muranishi Y., Irie S., Ueno S., Koyasu T.,

3 - 1 教授

- Matsui R., Cherasse Y., Urade Y., Watanabe D., Kondo M., Yamashita T., Furukawa T., miR-124a is required for hippocampal axogenesis and retinal cone survival through Lhx2 suppression. **Nature Neurosci** 14, 1125-1134, 2011.
- 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 USA** 107, 22671-22676, 2010.
 - 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., 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.
 - 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., Furukawa T., Pikachurin, a dystroglycan ligand, is essential for photoreceptor ribbon synapse formation. **Nature Neurosci** 11, 923-931, 2008.
 - 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 Biol** 10, 437-444, 2008.

【1-3：英文総説】

- Muranishi Y., Terada K., Furukawa T., An essential role for Rax in retina, pituitary and pineal gland development. **Dev Growth Differ** 54, 341-348, 2012.

【1-4：邦文総説】

- 細胞の「繊毛」輸送機構を解明 タンパク質リン酸化による繊毛先端部における輸送方向切り替えの制御, 茶屋太郎, 大森義裕, 古川貴久, 化学と生物, 54, 451-453, 2016.
- 中枢神経系の発生と機能発現における ncRNA の役割, 古川貴久, 実験医学 (増刊), 33, 137-142, 2015.
- 年をとると動体視力が低下するしくみを解明, 古川貴久, Newton ニュートン, 35, 2015.
- 繊毛局在キナーゼ ICK は細胞種特異的な繊毛形成と繊毛内輸送の制御に必須である, 茶屋太郎, 大森義裕, 古川貴久, 実験医学, 32, 2612-2615, 2014.
- 網膜の発生研究と再生医療への応用, 渡邊哲史, 大森義裕, 古川貴久, 生体の科学, 65, 220-225, 2014.
- 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, 医事新報, 4594, 94-99, 2012.
- 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, 実験医学, 30, 79-83, 2012.

【1-5：著書】

- (分担執筆) Encyclopedia of Signaling Molecules Second Edition, “TRPM1”, Kon T, Furukawa T., pp 5727-5734, Springer, 2017.
- (分担執筆) 光と生命の事典：第 3 章光の情報利用, 第 2 節視覚 132「水平細胞」, 古川貴久, pp.268-269, 日本光生物学協会 光と生命の事典 編集委員会編, 朝倉書房、2015.
- (分担執筆) プロGRESS生命科学：第 9 章生殖・発生・遺伝, 第 3 節「個体発生と遺伝子」, 第 4 節「遺伝と疾患」 古川貴久, pp. 147-159, 南山堂, 2014.
- (分担執筆) Mammalian Transient Receptor Potential (TRP) Cation Channels -The Handbook of Experimental Pharmacology (Eds. Nilius B & Flockerzi V) “TRPM1” Irie S., Furukawa T., pp. 387-402, Springer, 2014.
- (編集) Vertebrate Photoreceptors: Functional Molecular Bases, Springer, 2014.
- (分担執筆) Vertebrate Photoreceptors: Functional Molecular Bases (Eds. Furukawa T., Hurley JB & Kawamura S) “Structure and Development of the Photoreceptor Ribbon Synapse” Omori Y., Furukawa T., pp. 199-216, Springer, 2014.
- (分担執筆) Pathologies Of Calcium Channels (Eds. Weiss N & Koschak A) “TRPM1 and Congenital Stationary Night Blindness” Irie S., Furukawa T., pp 317-331, Springer, 2014.
- (分担執筆) MicroRNA let-7: Role in Human Diseases and Drug Discovery (Eds. Dahiya N) “Roles of let-7 family miRNAs in development and differentiation” Sanuki R., Furukawa T., pp. 125-144, Nova Science Publishers, 2012.
- (分担執筆) 網膜視細胞形成 モデル動物利用マニュアル 「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.

3-1 教授

【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
- H19 日本学術振興会賞
- H24 大阪科学賞
- H25 大阪大学総長顕彰（研究部門）
- H27 文部科学大臣表彰・科学技術賞受賞
- H29 大阪大学名誉教授 称号付与

【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 retinal development and human diseases, Perdana University Seminar, Perdana University, Malaysia, November 30, 2017.
2. A role of neurotransmission from photoreceptor cells to ON bipolar cells in retinal circuit formation, The 65th Annual Meeting of Japanese Society for Clinical Electrophysiology of Vision 第65回日本臨床視覚電気生理学会, Senri Lifescience Center, Osaka, November 18, 2017.
3. Role of TRPM1 Channel in Retinal Circuit Development, ISER2016, Keio Plaza Hotel, Tokyo, September 27, 2016.
4. Transcriptional Regulation of Photoreceptor Cell Development and Maturation, ISER2016, Keio Plaza Hotel, Tokyo, September 26, 2016.
5. Essential roles of Prdm13 in subtype specification of retinal amacrine interneurons and modulation of visual sensitivity, World Congress on Ocular Cell and Regenerative Biology and the 6th National Forum of Graduate, Students in Ophthalmology, Ocean Hotel, Guangzhou, August 7, 2015
6. Molecular control of photoreceptor development, Asia ARVO2015, パシフィコ横浜, February 17, 2015
7. Functional roles of ciliary kinases for primary cilia formation and protein transport, 1st International Joint Symposium on Developmental Regulation of Gene Expression, Shanghai Jiao Tong University, November 9, 2014.
8. Molecular control of vertebrate retinal development, Seminar at INRA, UNH, Genes-Nutriments, Saint Genes Champanelle, France, September 11, 2013.
9. Molecular control of vertebrate retinal development, Seminar at Division of Molecular Therapy, UCL Institute of Ophthalmology, London, UK, September 9, 2013.
10. Molecular control of vertebrate retinal development, Seminar at School of Medical Sciences, University of Aberdeen, Aberdeen, UK, September 2, 2013.
11. Molecular control of photoreceptor synapse development, GRC Visual System Development meeting 2012, Colby-Sawyer College, New Hampshire, USA, August 19-24, 2012,
12. Molecular control of vertebrate retinal development, Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics seminar, Dresden, Germany, July 26, 2012.
13. A functional role of TRPM1 retinal on-bipolar transduction Channel in relation with human diseases, ISER2012, Berlin, Germany, July 22-25, 2012.
14. Regulation of cilia formation by ciliary kinases, 14th Vision Research Conference, Retina Ciliopathies From genes to mechanisms and treatment, Florida, USA, May 4-5, 2012.

【3-2：講演・国内の学会、シンポ、WS など】

1. 網膜神経回路の発生と機能構築の分子メカニズム, 第1回感覚器研究イニシアチブ・シンポジウム, 2017年6月18日, 慶應義塾大学三田キャンパス北館ホール, 東京
2. 水平細胞は網膜神経回路において多様な機能を有する, 第39回日本生理学会大会, 2017年3月29日, アクティシティ浜松, 静岡
3. 網膜の発生と機能発現の分子機構の解析, 第43回薬効解析学研究室セミナー, 2016年1月13日, 岐阜薬科大学本部, 岐阜
4. 網膜の発生と機能発現の分子機構の解析, 慶應義塾大学医学部眼科学教室セミナー, 2015年6月4日, 慶應義塾大学医学部眼科学教室, 東京
5. 網膜視細胞シナプスの位置形成のメカニズムと生理的意義, 第55回組織細胞化学会総会・学術総会シンポジウム, 2014年9月27日, 松本市中央公民館, 長野
6. 網膜におけるシナプス形成因子の探索, CREST「脳神経回路」研究領域/シナプス関連研究チーム合同ワークショップ「シナプス形成の分子メカニズムとその異常による病態」, 2014年9月15日 JST 東京本部別館, 東京

3-1 教授

7. 網膜視細胞発生の分子機構, 新適塾特別版“山村雄一記念ライフホール解説講演会”, 千里ライフサイエンスセンター, 2014 年 4 月 23 日, 大阪
8. 網膜視細胞の発生研究から目指す視細胞変性・細胞死の克服と遺伝子治療, 第 118 回日本眼科学会総会, 東京国際フォーラム帝国ホテル, 2014 年 4 月 6 日, 東京
9. 中枢神経系特異的マイクロ RNA-124a による精神神経機能制御, 千里ライフサイエンスセミナー E5-生命科学・医薬研究を拓くマイクロ RNA の研究最前線, 千里ライフサイエンスセンター, 2014 年 2 月 21 日, 大阪
10. 網膜研究による中枢神経系構築メカニズムの解明～シナプス形成、マイクロ RNA～, 日本医科大学特別セミナー, 日本医科大学, 2014 年 1 月 10 日, 東京
11. 網膜の発生と機能構築の分子メカニズム, 奈良先端科学技術大学特別セミナー, 2013 年 11 月 15 日, 奈良
12. Functional roles of ciliary kinases for cilia formation and retinal degeneration associated with cilia dysfunction, 第 61 回日本臨床視覚電気生理学会, 2013 年 10 月 5 日, 大阪
13. 網膜変性を救うために, 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
14. 網膜視細胞を救うために, 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
15. 網膜視細胞を救うために, 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
16. 脳を制御するマイクロ RNA, 第 109 回日本精神神経学会学術集会, 2013 年 5 月 23 日, 福岡
17. 網膜の発生と機能の基礎研究 - 失明克服にむけて -, 第 30 回大阪科学賞表彰式・記念講演, 2012 年 11 月 29 日, 大阪
18. 中枢神経系特異的マイクロ RNA-124a の機能解析, 福岡大学医学部小児科セミナー, 2012 年 9 月 3 日, 福岡
19. 網膜視細胞を救うために, JRPS 長野県支部医療講演会, 2012 年 6 月 24 日, 長野
20. 網膜視細胞を救うために, JRPS 群馬県支部医療講演会, 2012 年 6 月 23 日, 群馬

【3-3: その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2017 年度 口頭発表件数: 12 件、ポスター発表件数: 7 件
2016 年度 口頭発表件数: 4 件、ポスター発表件数: 7 件
2015 年度 口頭発表件数: 6 件、ポスター発表件数: 6 件
2014 年度 口頭発表件数: 8 件、ポスター発表件数: 14 件
2013 年度 口頭発表件数: 7 件、ポスター発表件数: 10 件
2012 年度 口頭発表件数: 9 件、ポスター発表件数: 4 件

【4: 新聞報道】

1. 「視細胞に必要なたんぱく質を発見」読売新聞、2017 年 9 月 22 日
2. 「動体視力の低下 たんぱく質が関与 阪大、運転などに活用期待」日本経済新聞、2015 年 2 月 6 日
3. 「動体視力の低下解明 阪大 維持するたんぱく質確認」、読売新聞、2015 年 2 月 6 日
4. 「動体視力低下を解明 阪大チーム 網膜老化で接合部変化」、産経新聞、2015 年 2 月 7 日
5. 「動体視力低下のメカニズム解明」、週刊科学新聞、2015 年 2 月 20 日
6. 「たんぱく質不足 動体視力低下」、NHK おはよう関西、2015 年 2 月 6 日 (金)
7. 「細胞の「繊毛」輸送機能を解明」日本経済新聞、2014 年 5 月 6 日朝刊
8. 「網膜色素変性症遺伝子治療成功」毎日新聞、2013 年 1 月 16 日
9. 「大阪科学賞に古川・望月教授」朝日新聞他、2012 年 10 月 17 日

【5: 特許】

申請済み (2017 年 3 月、未公開)

【6: 取得研究費】

受託研究費

1. CREST「腸内細菌叢制御による代謝・免疫・脳異常惹起メカニズムの解明と治療応用」分担、2014 年度～2019 年度
2. 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、2009 年度～2014 年度

3-1 教授

3. 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、2011 年度
科研費
1. 基盤研究 (B)「網膜神経細胞の発生を制御する分子機構の解明」代表、2015 年度～2017 年度
2. 挑戦的萌芽研究「新規骨芽細胞膜受容体の探索および機能解析」代表、2013 年度～2014 年度
3. 基盤研究 (B)「網膜視細胞の細胞運命決定機構の解析」代表、2011 年度～2013 年度

教育活動 -古川 貴久-

【7-1：現在指導している学生数（2017 年度）】

博士課程：7 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 1 名）
学部生：3 名（うち外国人留学生 1 名）
研究生：2 名（うち外国人留学生 2 名）

【7-2：過去 5 年間の在籍学生数】

2016 年度 博士課程：4 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）
2015 年度 博士課程：3 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）
2014 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：9 名（うち外国人留学生 0 名）
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）

【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：8 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4：2017 年度および過去 5 年間の博士研究員（特任教員を含む）の数】

2017 年度 1 名
2016 年度 1 名
2015 年度 2 名
2014 年度 3 名
2013 年度 3 名
2012 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 I/II」（分担, 12-）、
生物学実験（分担, 13-）、現代生命科学の基礎（分担 2 年毎, 14-）
学 部（理学部生物科学科）：生物科学の最前線（分担, 13-）、生物学基礎実験（分担, 13-）
学 部（医学部医学科）：発生再生医学（分担, 15）
学 部（基礎工学部生物工学コース）：生物工学特論（分担, 15）
大 学 院（理科学研究科生物科学専攻）：生物科学特論（分担, 13-）
大 学 院（医学系研究科医科学専攻）：人体形態機能学概論（分担, 13-）

【9：学外での教育活動】

1. 講義（アカデメイア）、講演者、2017 年 9 月 13 日、大阪府立天王寺高等学校
2. 出張講義（ライブカレッジ）、講演者、2016 年 10 月 21 日、和歌山県立田辺高等学校
3. セミナー：慶応義塾大学医学部眼科学教室セミナー、講演者、2015 年 6 月 4 日、慶応義塾大学
4. セミナー：日本医科大学大学院特別講義、講演者、2014 年 1 月 10 日、日本医科大学
5. セミナー：日本医科大学学部講義、講演者、2014 年 1 月 10 日、日本医科大学
6. セミナー：奈良先端科学技術大学院特別講義、講演者、2013 年 11 月 15 日、
奈良先端科学技術大学
7. 一般講演会：上野製薬株式会社 創業 95 周年記念講演会、講演者、2013 年 9 月 26 日、
上野製薬株式会社三田事業所 R&D センターグリーンホール
8. 一般講演会：日本網膜色素変性症協会（JRPS）栃木県支部医療講演会、講演者、2013 年 6 月 30 日、
宇都宮市総合福祉センター
9. 一般講演会：日本網膜色素変性症協会（JRPS）埼玉県支部医療講演会、講演者、2013 年 6 月 9 日、
埼玉県障害者交流センターホール

3-1 教授

10. セミナー：高校生のための土曜特別講座（灘高）、講演者、2012年10月6日、灘高等学校
11. セミナー：福岡大学医学部小児科セミナー、講演者、2012年9月3日、福岡大学
12. 一般講演会：日本網膜色素変性症協会（JRPS）長野県支部医療講演会、講演者、2012年6月24日、野沢会館
13. 一般講演会：日本網膜色素変性症協会（JRPS）群馬県支部医療講演会、講演者、2012年6月23日、群馬県社会福祉総合センター

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -古川 貴久-

【10-1：国内共同研究員の受け入れ】

2017年度 2課題

2016年度 3課題

【10-2：国際共同研究の実施】

2017年度 7課題（アメリカ、イギリス、カナダ、ベルギー）

2016年度 5課題（アメリカ、イギリス、カナダ）

【10-3：蛋白研セミナーの実施】

1. 蛋白質研究所セミナー、視覚科学フォーラム第20回研究会、2016年8月25-26日
2. 蛋白質研究所セミナー—網膜感覚研究のフロンティア—、2018年1月19-20日

【10-4：大型機器の共同利用の実施】

該当なし

社会貢献 -古川 貴久-

【11-1：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.

【11-2：雑誌の編集者等】

なし

【12-1：所属学会】

日本神経科学会（JNS）、日本生化学会（JBS）、日本分子生物学会（MBSJ）、日本発生生物学会（JSDB）、米国骨代謝学会（ASBMR）、米国科学振興協会（AAAS）、米国細胞生物学会（ASCB）、米国眼科視覚研究学会（ARVO）、米国神経科学会（SFN）、米国微生物学会（ASM）、米国発生生物学会（SDB）、国際眼科研究学会（ISER）

【12-2：学会の役員、委員】

International Society of Eye Research（13-14）、日本神経科学学会プログラム委員（13-14）、徳島大学疾患酵素学研究センター運営協議会委員（15）、国立大学教育研究評価委員会専門委員（16）、理化学研究所 多細胞システム形成研究センター(理研 CDB)外部評価委員（16）

【13：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, 13-14, 16-17）、
2014年グラクソ・スミスクライン（GSK）ジャパン研究助成審査委員会委員（14）

【14：データベース等の運営】

なし

3-1 教授

【15-1：国際会議の開催】

1. 国際会議, International Society of Eye Research (ISER) 2016, Sep 26-29, 2016, Tokyo, Japan, 会頭

【15-2：国内会議の開催】

1. 第20回新適塾脳はおもしろい「未定」、2018年3月19日、コーディネーター
2. 第19回新適塾脳はおもしろい「脳から見た認知症」、2018年1月10日、コーディネーター
3. 第18回新適塾脳はおもしろい「脳内シミュレーション」の神経回路を可視化する」、2017年9月19日、コーディネーター
4. 第17回新適塾脳はおもしろい「アルツハイマー病の謎を解く：認知症研究 2025 年問題」、2017年7月5日、コーディネーター
5. 第64回日本生化学会近畿支部例会「たんぱく質を極める」、2017年5月27日、例会長
6. 第16回新適塾脳はおもしろい「Mind the Gap: Interface of Clinical Brain Medicine and Basic Science」、2017年2月27日、コーディネーター
7. 第15回新適塾脳はおもしろい「人工知能で脳を操作する?」、2017年1月16日、コーディネーター
8. 第14回新適塾脳はおもしろい「最先端イメージング技術で探る神経細胞の中の「宅配便」の仕組み」、2016年9月13日、コーディネーター
9. 第13回新適塾脳はおもしろい「脳タンパク質の老化と神経機能」、2016年6月29日、コーディネーター
10. 第12回新適塾脳はおもしろい「睡眠・覚醒の謎に挑む」、2016年3月25日、コーディネーター
11. 第11回新適塾脳はおもしろい「しっぽの中の神経系」、2016年1月7日、コーディネーター
12. 第10回新適塾脳はおもしろい「神経変性疾患研究の新たな展開と将来展望」、2015年9月28日、コーディネーター
13. 第9回新適塾脳はおもしろい「記憶の脳内表現の可視化と操作」、2015年6月24日、コーディネーター
14. 第8回新適塾脳はおもしろい「神経幹細胞の運命制御」、2015年3月13日、コーディネーター
15. 第7回新適塾脳はおもしろい「グリア細胞でコントロールされる様々な脳の機能」、2015年1月8日、コーディネーター
16. 第6回新適塾脳はおもしろい「精神疾患とその偏見への挑戦：こころの扉を開き克服するまで」、2014年9月16日、コーディネーター
17. 第5回新適塾脳はおもしろい「シナプス刈り込みと神経回路の機能発達」2014年7月15日、コーディネーター
18. 第4回新適塾脳はおもしろい「家族性自律神経失調症を標的とするトランスクリプトーム創薬」2014年4月11日、コーディネーター
19. セミナーE5「生命科学・医薬研究を拓くマイクロRNAの研究最前線」2014年2月21日、コーディネーター
20. 第3回新適塾脳はおもしろい「性行動を生み出す脳と遺伝子の仕組み」2013年12月18日、コーディネーター
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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22日、コーディネーター
29. 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
30. 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
31. 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

学内、所内活動 -古川 貴久-

【16：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（12-13）、大阪大学医療組織工学フォーラム運営委員会委員（13-）、入試委員会委員（12-）、情報公開・個人情報保護委員会委員（12-13）、蛋白質研究所リトリート委員（13-14）、大阪大学図書委員（15-）、電子図書館委員会（15-）、生命科学図書館資料費分担金検討ワーキングメンバー（16）、生命科学図書館運営委員会（16-）、大阪大学倫理委員会審査委員（16-）

【17：その他、特筆すべき活動】

なし

3-1 教授

3-1-1 3 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・化学専攻(協力)、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タンパク質、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(糖)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。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、糖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。

【2016-2017年度の成果】

(1) 疎水性ペプチドの可溶化法の開発と膜タンパク質合成への応用

タンパク質の化学合成においては、目的タンパク質をいくつかのペプチドセグメントに分割して固相法により合成し、その後セグメント同士を化学選択的に縮合して目的のタンパク質へと導くのが一般的である。しかし、化学合成途上、たとえ可溶性タンパク質であっても、それを構成する一部のセグメントの溶解性が低く、精製、セグメント縮合を行うことができない場合がしばしば見られる。我々は、これまで多くの疎水性(糖)タンパク質の化学合成に携わり、その溶解性を保ちつつセグメント同士の縮合を行う方法を考案してきた。そこで、それらの方法を取り入れることにより、4回膜貫通型タンパク質の化学合成を試みている。さらに、細胞膜のエンドサイトーシスの一つ、カベオラエンドサイトーシスに重要な働きをする膜タンパク質、カベオリンの全合成も試みている。カベオリンは、複数のリン酸化部位、脂質結合部位等を持ち、それらがカベオリンの機能に重要な働きを担っている。その詳細を調べるためには、部位特異的にこれらの修飾を持つタンパク質の調製が必要であり、化学合成はその有用な供給手段となる。

(2) ワンポット合成法の開発

上述のようにタンパク質合成法においては、固相合成したペプチド同士を縮合してポリペプチド鎖を構築する。分子量の大きなタンパク質を合成する際には、この過程を繰り返し、そのたびに精製が必要となる。最近セレン原子の高い反応性に着目し、セレノエステルを持つペプチドの合成に成功した。このペプチドは、これまで我々が用いてきたチオエステルより遥かに高い反応性を持っていた。そこで、ペプチドセレノエステル、芳香族チオエステル、アルキルチオエステルを組み合わせることによりワンポットで4つのペプチドを縮合する方法を見出した。縮合ごとの精製がなくなり、収率、合成効率ともに格段に向上する方法が確立できた。この方法によりアミノ酸153残基からなるスーパーオキシジスムターゼの合成に成功した。

(3) シアル酸を含む糖鎖の化学合成

シアル酸は種々の生体内の糖タンパク質非還元末端に存在する糖である。シアル酸はタンパク質の血中寿命を決める重要な働きをしている。化学合成法の進展により、種々の糖タンパク質をそのまま化学合成することができるようになっており、化学合成品の医薬品応用への可能性も開けつつある。しかし大きな問題点の一つが α -シアル結合をいかにして形成するかという点である。 α -シアル結合は、酸性条件下で極めて不安定であるため、従来の糖タンパク質合成ルートでは形成させることが困難であった。現在、保護基を検討することによりその問題点の解決を試み良い結果を得ている。

【今後の展望と自己評価】

(1) - (3) で開発した方法は、種々のサイトカイン、ケモカインの合成にも適用可能であり、今後、これらの糖タンパク質のグリコシル化の意義を化学合成を利用して調べて行きたいと考えている。また今後、上記の可溶化法をG-タンパク質共役受容体等の全合成に適用し、その機能解明を進めてゆきたい。

【1 : 論文】

【1-1 : 英文論文】

1. Takei T., Andoh T., Takao T., Hojo H. One-pot four-segment ligation using seleno- and thioesters: Synthesis of superoxide dismutase. **Angew. Chem. Int. Ed.** 56, in press 2017.
2. Hojo H., Kawakami T., Hiroyama Y., Aimoto S. An N-protection free ligation of the peptide thioester and the peptide with N-alkoxy- or N-aryloxyamino group at its N-terminus. **Tetrahedron Lett.** 58 in press 2017.
3. Ishiyama S., Nishiyama A., Saeki Y., Moritsugu K., Morimoto D., Yamaguchi L., Arai N., Matsumura R., Kawakami T., Mishima Y., Hojo H., Shimamura S., Ishikawa F., Tajima S., Tanaka K., Ariyoshi M., Shirakawa M., Ikeguchi M., Kidera A., Suetake I., Arita K., Nakanishi M. Structure of the Dnmt1 reader module complexed with a unique two-mono-ubiquitin mark on histone H3 reveals the basis for DNA methylation maintenance. **Mol. Cell**, 68, 350–360, 2017.
4. Mishima Y., Brueckner L., Takahashi S., Kawakami T., Arita K., Oka S., Otani J., Hojo H., Shirakawa M., Shinohara A., Watanabe M., Suetake I. RFTS-dependent negative regulation of Dnmt1 by nucleosome structure and histone tails. **FEBS J.** 284, 3455–3469, 2017.
5. Kobayashi D., Endo M., Ochi H., Hojo H., Miyasaka M., Hayasaka H. Regulation of CCR7-dependent cell migration through CCR7 homodimer formation. **Sci. Rep.** 7, 8536, 2017.
6. Katsuyama A., Paudel A., Panthee S., Hamamoto, H., Kawakami T., Hojo H., Yakushiji F., Ichikawa S. Total synthesis and antibacterial investigation of plusbacin A3. **Org. Lett.** 19, 3771–3774, 2017.
7. Kawakami T., Mishima Y., Hojo H., Suetake I. Synthesis of ubiquitylated histone H3 using a thiirane linker for chemical ligation. **J. Pept. Sci.** 23, 532–538, 2017.
8. Gunasekaran P., Lee S.R., Jeong S.M., Kwon J.W., Takei T., Asahina Y., Bang G., Kim S., Ahn M., Ryu E.K., Kim H.N., Nam K.Y., Shin S.Y., Hojo H., Namgoong S., Kim N.H., Bang J.K., Pyrrole-based macrocyclic small-molecule inhibitors that target oocyte maturation. **ChemMedChem**, 12, 580-589, 2017.
9. Arai K., Takei T., Okumura M., Watanabe S., Amagai Y., Asahina Y., Moroder L., Hojo H., Inaba K., Iwaoka M. Preparation of selenoinsulin as a long-lasting insulin analogue. **Angew. Chem. Int. Ed.** 56, 5522-5526, 2017.
10. Asahina Y., Kawakami T., Hojo H. One-pot native chemical ligation by combination of two orthogonal thioester precursors. **Chem. Commun.** 53, 2114-2117, 2017.
11. Iida S., Mashimo T., Kurosawa T., Hojo H., Muta M., Goto Y., Fukunishi Y., Nakamura H., and Higo J. Variation of Free-Energy Landscape of the p53 C-Terminal Domain Induced by Acetylation: Enhanced Conformational Sampling. **J. Comput. Chem.** 37, 2687-2700, 2016.
12. Takechi-Haraya Y., Nadai R., Kimura H., Nishitsuji K., Uchimura K., Sakai-Kato K., Kawakami K., Shigenaga A., Kawakami T., Otaka A., Hojo H., Sakashita N., Saito H. Enthalpy-driven interactions with sulfated glycosaminoglycans promote cell membrane penetration of arginine peptides. **Biochim. Biophys. Acta** 1858, 1339–1349, 2016.
13. Mishima Y., Jayasinghe C.D., Lu K., Otani J., Shirakawa M., Kawakami T., Kimura H., Hojo H., Carlton P., Tajima S. and Suetake I Nucleosome compaction facilitates HP1 binding to methylated H3K9. **Nucleic Acids Res.** 43, 10200-10212, 2015.
14. Asahina Y., Komiya S., Ohagi A., Fujimoto R., Tamagaki H., Nakagawa K., Sato T., Akira S., Takao T., Ishii, A., Nakahara Y., and Hojo H. Chemical synthesis of O-glycosylated human interleukin-2 by the reverse polarity protection strategy. **Ang. Chem. Int. Ed.** 54, 8226-8230, 2015.
15. Taguchi A., Fukumoto K., Asahina Y., Kajiyama A., Shimura S., Hamada K., Takayama K., Yakushiji F., Hojo H., and Hayashi Y. 3-Nitro-2-pyridinesulfonyl-mediated solid-phase disulfide ligation in the synthesis of disulfide bond-containing cyclic peptides. **Org. Biomol. Chem.** 13, 3186-3189, 2015.
16. Asahina Y., Nabeshima K., and Hojo H. Peptidyl N-alkylcysteine as a peptide thioester surrogate in the native chemical ligation. **Tetrahedron Lett.** 56, 1370-1373, 2015.
17. Hara T., Huang Y., Ito A., Kawakami T., Hojo H., and Murata M. Trifluoroethanol-containing RP-HPLC mobile phases for the separation of transmembrane peptides human p24 : analysis and prevention of potential side reactions due to formic acid. **J. Pept. Sci.** 21, 61-70, 2015.
Asahina Y., Fujimoto R., Suzuki A., and Hojo H. Synthesis of Fmoc-Thr unit carrying core 1 O-linked sugar with acid-sensitive O-protecting group and its application to the synthesis of glycosylated peptide thioester. **J. Carbohydrate Chem.** 34, 12-27, 2015.
18. Katayama H., Kubota N., Hojo H., Okada A., Kotaka S., Tsutsui N., and Ohira T., Direct evidence for the function of crustacean insulin-like androgenic gland factor (IAG): Total chemical synthesis of IAG. **Bioorg. Med. Chem.** 22, 5783-5789, 2014.
19. Tamagaki H., Furukawa Y., Yamaguchi R., Hojo H., Aimoto A., Smith S.O., and Sato T. Coupling of transmembrane helix orientation to membrane release of the juxtamembrane region in FGFR3. **Biochemistry** 53, 5000–5007, 2014.

20. Takei T., Urabe Y., Asahina Y., Hojo H., Nomura T., Dedachi K., Arai K., and Iwaoka M. Model Study Using Designed Selenopeptides on the Importance of the Catalytic Triad for the Antioxidative Functions of Glutathione Peroxidase. **J. Phys. Chem. B** 118, 492-500, 2014.
21. Park S.Y., Park J.E., Kim T.S., Kim J.H., Kwak M.J., Ku B., Tian L., Murugan R. N., Ahn M., Komiya S., Hojo H., Kim N.H., Kim B. Y., Bang J. K., Erikson R. L., Lee K. W., Kim S. J., Oh B.H., Lee W. Y., Lee K. S. Molecular basis for unidirectional scaffold switching of human Plk4 in centriole biogenesis. **Nat. Struct. Mol. Biol.** 21,696-703, 2014.
22. 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.
23. Takenouchi T., Katayama H., Nakahara Y. Nakahara Y., and Hojo H. A novel post-ligation thioesterification device enables peptide ligation in the N to C direction: synthetic study of human glycodefin. **J. Pept. Sci.**, 20, 55-61, 2013.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.

【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. A strategy for the synthesis of hydrophobic proteins and glycoproteins. **Org. Biomol. Chem.**, 14, 6368-6374, 2016.
2. Hojo H. Recent progress in the chemical synthesis of proteins. **Curr. Opin. Struct. Biol.**, 26, 16-23, 2014.

【1-4：邦文総説】

1. 糖タンパク質化学合成法の開発とその機能解析への応用. 北條裕信 (2016):有機合成化学協会誌第 74 巻 pp. 984-992.
2. 糖鎖機能の解明を指向した糖タンパク質合成法の開発. 北條裕信(2014):みにれびゅう、生化学第 86 巻 pp. 503-507.

3-1 教授

【1-5：著書】

1. 糖タンパク質の化学酵素合成. 北條裕信 (2014): 次世代ペプチド医薬創製、赤路健一編 p23-29、メディカルドゥ。
2. ペプチドチオエステルを用いるペプチド縮合法. 北條裕信、川上徹 (2014): クリックケミストリー、高田十志和、小山靖人、深瀬浩一編 p214-223、シーエムシー出版。
3. 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。
4. 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。

【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. Chemical synthesis of proteins and glycoproteins by ligation method, Hojo H. Seminar Series of the Department of Chemistry, Panjab University, January 29th to February 4th, 2017, Chandigarh, India.
2. A new strategy for the synthesis of proteins, Hojo H. IV International Symposium on Synthetic Peptides, June 22nd-25th, 2017, Cayo Santa Maria, Cuba.
3. Chemical synthesis of hydrophobic glycoprotein, Asahina Y., Nakahara Y., Akira S. Hojo H. The 16th Akabori Conference, May 24th-25th 2016, Kobe.
4. Synthesis of hydrophobic glycoprotein, Hojo H. Simposio Internacional de Química 2016, June 7th-10th, 2016, Cayo Santa Maria, Cuba.
5. Chemical synthesis of glycoprotein by the ligation method, Hojo H. The 6th Japanese-Sino symposium on organic chemistry for young scientists, September 6th -9th, 2015, Sendai, Japan.
6. Synthesis of glycoprotein by the ligation method. Hojo H. Synthetic Peptides 2015, 7th-10th, April, 2015, Varadero, Cuba.

【3-2：講演・国内の学会、シンポ、WS など】

1. 有機合成によるタンパク質、糖タンパク質の機能解析をめざして. 平成 29 年度前期(春季)有機合成化学講習会、東京、6 月 14 日-15 日 2017.
2. 化学合成を利用したタンパク質、糖タンパク質の機能解明研究. 第 16 回日本蛋白質科学会年会 ワークショップ、福岡、6 月 9 日 2016.
3. Chemical synthesis of interleukin-2, Hojo H. The 10th international Symposium of the Institute Network, July 23rd-24th, 2015, Sapporo.
4. 化学合成を利用した糖タンパク質の機能解明研究. 北條裕信、第 15 回関西グライコサイエンスフォーラム、大阪、5 月 24 日 2014.

【3-3：その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2017 年度 口頭発表件数：4 件、ポスター発表件数：2 件

2016 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：3 件

2015 年度 口頭発表件数：3 件、ポスター発表件数：3 件

2014 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：1 件

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

【4：新聞報道】

なし

3-1 教授

【5：特許】

なし

【6：取得研究費】

科研費

1. 基盤研究 (B)「カベオリンの化学合成とそのエンドサイトーシス機構解明への応用」、代表、平成 28 年度～30 年度
2. 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
3. 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

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 (2017 年度)】

博士課程：2 名 (うち外国人留学生 1 名)

修士課程：9 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】

2016 年度 博士課程：2 名 (うち外国人留学生 1 名)、修士課程：9 名 (うち外国人留学生 0 名)

2015 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 0 名)

2014 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)

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)

【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：0 名 (うち外国人留学生 0 名)

【7-4：2017 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2017 年度 0 名

2016 年度 0 名

2015 年度 0 名

【8：担当授業】

学部 (歯学部)：分子化学 B (14-, 4 名で分担)

大学院 (理学研究科化学専攻)：蛋白質分子化学 (14-, 4 名で分担)

【9：学外での教育活動】

大阪大学グローバルサイエンスキャンパス SEEDS 講義。「からだの中の万能選手・タンパク質」(2017 年 9 月 23 日)大阪大学会館

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -北條 裕信 -

【10-1：国内共同研究員の受け入れ】

(2016-2017 年度の課題数) 2

3-1 教授

【10-2:国際共同研究の実施】

(2016-2017 年度の課題数) 2

【10-3: 蛋白研セミナーの実施】

1. IPR International Seminar “Frontiers of Peptide and Glycoscience”, organizer May 27th Osaka
2. 蛋白研セミナー「カルコゲン、ヘテロ元素を含む生体分子の化学」2017 年 11 月 1 日、世話人

【10-4: 大型機器の共同利用の実施】

(2016-2017 年度の実施状況) 0

【10-5: データベース等の運営】実績を含む(登録件数、ダウンロード件数)

0

社会貢献 -北條 裕信-

【11-1 : 論文査読】

Angewandte Chem. Int. Ed., Bioorg. Med. Chem., J. Peptide Science, Tetrahedron Lett., Chem. Commun., Material Chemistry Frontiers, Chem. Lett.

【11-2 : 雑誌の編集者等】

Protein and Peptide Letters (Editorial board member)

【12-1 : 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

【12-2 : 学会の役員、委員】

日本ペプチド学会理事(14-)、日本糖質学会評議員(10-14)

【13 : 科研の審査委員など】

農林水産業・食品産業科学技術研究推進事業審査専門評価委員(15-)、科学研究費委員会審査委員(12)

【14 : データベース等の運営】

なし

【15-1 : 国際会議】

なし

【15-2 : 国内会議】

52nd Japanese Peptide Symposium, 世話人、2015 年 11 月 16 日-18 日平塚市

学内、所内活動 -北條 裕信-

【16 : 学内、所内委員など】

吹田地区事業場安全衛生委員、学生生活委員会委員

【17 : その他、特筆すべき活動】

なし

3. 常勤教員の活動 (平成 29 年度在籍者)

3-2 准教授・講師

3-2 准教授

3-2-1 岩崎 憲治

職位：准教授

所属：蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター 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】 透過型電子顕微鏡技術を中心とした Integrative Structural Modeling と創薬への展開

【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、あるいはNMRによって、一方トップダウン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からサブ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・細胞生物学実験等からは、機能的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。そこで期待されている透過型電子顕微鏡 (TEM) を使ったイメージング技術を中心に、複雑な複合体分子や生体分子が働いているまさにその姿を可視化すること-Integrative Structural Modeling-をミッションとしている。一方で、同様な技術を創薬へと展開することに焦点を当てたクライオ電子顕微鏡の運用を行っている。ここ数年来のTEM技術の革命を背景に2017年のノーベル化学賞は、まさにクライオ電子顕微鏡技術に授けられ、いよいよもって注目を浴びる分野となった。Cs コレクター、ボルタ位相板を備えたハイエンドの最先端クライオ電子顕微鏡がAMEDのプロジェクトを通じて導入され、2016年4月より稼働を始め、2017年度からはAMEDの後継プロジェクトBINDSに受け継がれ、これをもって、全国にクライオ電子顕微鏡技術を支援する責任を負った。ワークショップ等の開催でクライオ電子顕微鏡技術の普及を図ると同時に、一方でその撮影技術・解析方法の改良、試料作製方法の改良、計算機シミュレーション等其他の方法とのハイブリッドアプローチ方法の開発を主軸に研究を行っている。

【2016-2017年度の成果】

(1) 2Dハイブリッド解析法およびボルタ位相板を用いたクライオ電子顕微鏡によるRNA依存性インフルエンザRNAポリメラーゼの構造変化の解析

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(2Dハイブリッド解析技術)を日本量子科学技術研究開発機構と共同で開発してきた。どの手法を用いても、全ての三次元構造を得るのが困難な、多様なコンフォメーションを示す分子について、その構造を予測する手法の開発である。ある溶液条件下、もしくはリガンド等との複合体形成時に、結晶構造とは異なるコンフォメーションを示す分子が多く存在し、その場合、コンフォメーション変化は機能と相関があると考えられる。そこで、結晶構造と、それとは異なるコンフォメーションのネガティブ染色像をデータとして、コンフォメーション変化を原子構造レベルで予測していく方法である。その応用として、RNA依存性インフルエンザRNAポリメラーゼの転写機構解析に用いてきた。RNA依存性インフルエンザRNAポリメラーゼが転写時に起こすコンフォメーション変化のパスウェイを示すことができたが、さらに、実際にRNA結合状態およびアポ状態において、RNA依存性インフルエンザRNAポリメラーゼに構造変化が観察できるか、クライオ電子顕微鏡を用いた単粒子再構成を試みた。この際には、ボルタ位相板を使用することで、クライオ電子顕微鏡にとっては小さなターゲットである本試料のコントラストを十分に得ることができた。最終的な構造には到達していないが、現段階で既に構造変化が三次元構造に明瞭に認められ、結晶構造から示唆されたモデルに近い構造変化が示唆された。

(2) 最先端のクライオ電子顕微鏡による高分解能解析と創薬に向けた最適化

当研究所共同利用設備であるクライオ電子顕微鏡の導入を2013年度末に行い、2014年度に本格的なクライオ撮影が安定してできるようになった。さらに、2015年度末にAMEDのプロジェクトとして導入された世界最高性能を誇るクライオ電子顕微鏡Titan Kriosが2016年4月から稼働を始め、わずか1ヶ月以内に一晚で自動撮影されたデータから3.4Å分解能の構造を得ることに成功している。本年度8月に電子直接検出カメラを電子カウント機能を備えたバージョンにアップグレードしたところ、β-galactosidaseで2.3Åを実現すること

3-2 准教授

に成功した。日本では、もちろん本手法でトップであり、世界的にも先頭集団の仲間入りを果たした。ボルタ位相板を使用しての自動撮影に成功している数少ない施設でもあり、併せて多くの注目を浴びることとなった。特に本年度は、製薬企業 14 社からなる任意団体創薬産業構造解析コンソーシアムのうち 12 社と本学協働ユニット制度を通して共同研究を開始、それ以外の製薬企業 2 社とも共同研究を始める等、本機の運用は、実施面において文句のない運用を果たした。

【今後の展望と自己評価】

本年度は、招待講演だけでも 20 以上をこなし、他大学での 2 日間にわたる集中講義も行い、あわせて、千里ライフサイエンス財団依頼のワークショップや、創薬産業構造解析コンソーシアム向けのワークショップを行う等、クライオ電子顕微鏡の普及、教育活動に多くの時間を割いた。また、総説も積極的に出版し、2017 年のノーベル化学賞発表時は、オンラインで公開している総説のアクセス数がトップを記録し続ける等、その普及活動には多大な貢献をしたと自負する。一方で、ハードウェアのアップグレード等による改善で 2.3 Å 分解能を実現する等、装備に値する性能を出せる環境作りを行い、多くの支援依頼者、共同研究希望者が殺到するまでになった。全国共同利用・共同研究拠点でもある本研究所には多大なる貢献をしたと判断する。一方で、自らの研究の強化も怠らないよう、今後さらに強化する必要がある。特に創薬というキーワードに焦点をあて、クライオ電子顕微鏡ならではの、イオン化した原子を可視化する等、より精密な議論のできる解析手法をシミュレーション等と併せて展開していく。

【1 : 論文】

【1-1 : 英文論文】

- Jonathan Gardiner Heddle, Soumyananda Chakraborti, and Kenji Iwasaki. (2017). Natural and Artificial Protein Cages: Design, Structure and Therapeutic Applications. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 43, 148-155. doi: 10.1016/j.sbi.2017.03.007.
- Matsumoto, A., Miyazaki, N., Takagi, J. and Iwasaki, K. (2017). 2D hybrid analysis: Approach for binding three-dimensional atomic model by electron microscopy image matching. *Sci. Rep.* 7, 377: doi: 10.1038/s41598-017-00337-y.
- Matoba K, Mihara E, Tamura-Kawakami K, Miyazaki N, Maeda S, Hirai H, Thompson S, Iwasaki K, and Takagi J. Conformational Freedom of the LRP6 Ectodomain Is Regulated by N-glycosylation and the Binding of the Wnt Antagonist Dkk1.(2017). *Cell Rep.* 18, 32-40. doi: 10.1016/j.celrep.2016.12.017.
- Nagano, S., Banwell, E.F., Iwasaki, K., Michalak, M., Palka, R., Zhang, K.Y.J., Voet, A.R.D. and Heddle, J.G (2016). Understanding the Assembly of an Artificial Protein nanotube. *Adv. Mater.Interfaces*, in printing.
- Miyazaki, N., Higashiura, A., Higashiura, T., Akita, F, Hibino, H., Omura, T., Nakagawa, A. and Iwasaki, K. (2016). Electron microscopic imaging revealed the flexible filamentous structure of the cell attachment protein P2 of Rice dwarf virus located around the icosahedral fivefold axes. *JB.* 159, 181-90. doi: 10.1093/jb/mvv092.
- Suzuki, K., Tsunoda, H., Omiya, R., Matoba, K., Baba, T., Suzuki, S., Segawa, H., Kumanogoh, A., Iwasaki, K., Hattori, K., and Takagi, J. (2016) Structure of the Plexin Ectodomain Bound by Semaphorin-Mimicking Antibodies. *PLoS One.*,11(6):e0156719. doi: 10.1371/journal.pone.0156719.
- Tanaka, M., Hosotani, A., Tachibana, Y., Nakano, M, Iwasaki, K., Kawakami, T, Mukai T. (2015). Preparation and Characterization of Reconstituted Lipid-Synthetic Polymer Discoidal Particles. *Langmuir*, 31, 12719-12726. doi: 10.1021/acs.langmuir.5b03438.
- Hirabayashi, K., Yuda, E., Tanaka, N., Katayama, S., Iwasaki, K., Matsumoto, T., Kurisu, G., Outten, F.W., Fukuyama, K., Takahashi, Y., and Wada, K.. (2015). Functional Dynamics Revealed by the Structure of the SufBCD Complex, a Novel ATP-binding Cassette (ABC) Protein That Serves as a Scaffold for Iron-Sulfur Cluster Biogenesis. *J.B.C.*, 290, 29717-31. doi: 10.1074/jbc.M115.680934.
- Sali, A., Berman, H.M., Schwede, T., Trewhella, J., Kleywegt, G, Burley, S.K., Markley, J., Nakamura, H., Adams, P., Bonvin, A. M.J.J., Chiu, W., Peraro, M.D., Maio, F.D., Ferrin, T.E., Grunewald, K., Gutmanas, A., Henderson, R., Hummer, G, Iwasaki, K., Johnson, G, Lawson, C.L., Meiler, J., Marti-Renom, M.A., Montelione, G.T., Nilges, M., Nussinov, R., Patwardhan, A., Rappaport, J., Read, R.J., Saibil, H, Schröder, G.F., Schwieters, C.D., Seidel, C. A.M., Svergun, D., Topf, M., Ulrich, E.L., Velankar, S, and Westbrook, J.D. (38人中19番目) . (2015). Outcome of the First wwPDB Hybrid/Integrative Methods Task Force Workshop. *Structure*, 23, 1156-1167.
- Miyazaki, N., Salaipeth, L., Kanematsu, S., Iwasaki, K., Suzuki, N. (2015). Megabirnavirus structure reveals a putative 120-subunit capsid formed by asymmetric dimers with distinctive large protrusions. *J. Gen. Virol.*, 96, 2435-2441. doi: 10.1099/vir.0.000182.
- Li, T.-C., Iwasaki, K., Katano, H., Kataoka, M., Nagata, N., Kobayashi, K., Mizutani, T., Takeda, N., Wakita T., Suzuki, T.. (2015). Characterization of Self-assembled Virus-like Particles of Merkel Cell Polyomavirus. *PLOS ONE*, 10(2):e0115646. doi: 10.1371/journal.pone.0115646.
- Tsukasaki, Y., Miyazaki, N., Matsumoto, A., Nagae, S., Yonemura, S., Tanoue, T., Iwasaki, K., and Takeichi, M. (2014). Giant cadherins Fat and Dachsous self-bend to organize properly spaced intercellular junctions. *PNAS*, 111(45), 16011-16016. doi: 10.1073/pnas.1418990111.
- Takase, H., Furuchi, H., Tanaka, M., Yamada, T., Matoba, K., Iwasaki, K., Kawakami, T. and Mukai, T. Characterization of reconstituted high-density lipoprotein particles formed by lipid interactions with human serum amyloid A. *Biochim. Biophys. Acta.* 8141, 1467-1474, 2014.
- Yamamoto, Y., Yoshida, A., Miyazaki, N., Iwasaki, K. and Sakisaka, T. (2014) Arl6IP1 has the ability to shape the mammalian ER membrane in a reticulon-like fashion. *Biochem. J.*, 458, 69-79, 2014.
- Miyazaki N., Akita F., Nakagawa A, Murata K, Omura T. and Iwasaki K. Cryo-electron tomography: moving towards revealing the viral life cycle of Rice dwarf virus. *J. Synchrotron Radiat.* 20(Pt6), 826-828, 2013.
- Miyazaki N, Nakagawa A, Iwasaki K. Life cycle of phytoreoviruses visualized by electron microscopy and tomography. *Front. Microbiol.* 4, 1-9, 2013.
- 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 neuroligin and neuroligin. *Cell Rep.*, 2, 101-110, 2012.
- 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.
- 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.
- 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.
21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. Miranda F.F., Iwasaki K., Akashi S., Sumitomo K., Kobayashi M., Yamashita I., Tame J.R.H. and Heddl J.G. A self-assembled protein nanotube with high aspect ratio. **Small.** 5, 2077-2084, 2009.
 28. 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.

【1-2 : 代表的な論文】

1. Jonathan Gardiner Heddl, Soumyananda Chakraborti, and Kenji Iwasaki. (2017). Natural and Artificial Protein Cages: Design, Structure and Therapeutic Applications. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 43, 148-155. doi: 10.1016/j.sbi.2017.03.007.
2. Matsumoto, A., Miyazaki, N., Takagi, J. and Iwasaki, K. (2017). 2D hybrid analysis: Approach for binding three-dimensional atomic model by electron microscopy image matching. *Sci. Rep.* 7, 377: doi: 10.1038/s41598-017-00337-y.
3. Tsukasaki Y., Miyazaki N., Matsumoto A., Nagae S., Yonemura S., Tanoue T., Iwasaki K., and Takeichi M.. (2014). Giant cadherins Fat and Dachsous self-bend to organize properly spaced intercellular junctions. **PNAS**, 111(45), 16011-16016.
4. Iwasaki, K. and Omura, T. Electron tomography of the supramolecular structure of virus-infected cells. **Curr.Opin.Struct.Biol.** 50,632-639, 2010.
5. 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.
6. Iwasaki, K., Mitsuka, K., Fujiyoshi, Y., Fujisawa, Y., Kikuchi, M., Sekiguchi, K. and Yamada, T. Electron tomography reveals diverse conformations of integrin α IIb β 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.

【1-4 : 邦文総説】

1. 岩崎憲治. (2016). 新時代：クライオ電子顕微鏡による近原子分解能解析. *ライフサイエンス領域融合レビュー*. 5, e010 (2016) DOI: 10.7875/leading.author.5.e010.
2. 岩崎憲治. (2015). 電子顕微鏡技術の進展と相関解析. *日本結晶学会誌*, vol57, No1, p.66-71.
3. 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.
4. 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
5. 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
6. 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

【1-5 : 著書等】

1. ノーベル賞を読み解く化学賞「構造解析のためのクライオ電子顕微鏡の開発」岩崎憲治、(2017)；*化学*, 2017年12月号、Vol72、12-16.

3-2 准教授

2. 「ここまで進んだ3-D電顕」(Advanced three-dimensional electron microscopy)、岩崎憲治、宮崎直幸 (2014); メディカル・ダイジェスト、40(9)、5-6、ニューサイエンス社。
3. 第21章Part2 膜タンパク質構造研究のための技術《その他の解析法》「電子線トモグラフィー」執筆担当。岩崎憲治 (2013); 膜タンパク質構造研究、岩田想編、180-186、化学同人。
4. 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。
5. 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。

【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. ○Kenji Iwasaki, Atsushi Kawaguchi, Atsushi Matsumoto, Mika Hirose, Shintaro Maeda, Naoyuki Miyazaki, Kiyo Tsunozumi, “Hybrid approaches to understand functional conformation in proteins”, Frontiers in cryo-electron microscopy, University of Leicester, Henry Welcome Building, UK, Oct 3-4 2017. (招待講演)
2. Kenji Iwasaki, “Cutting edge cryo-EM reaches atomic resolution in biological specimens”, Advances in Structural Biology and Beyond, NTHU/NCTS (清華大学), Hsinchu, Taiwan, May 11, 2017. (招待講演)
3. Iwasaki, K., “Cutting edge cryo-EM reaches atomic resolution in biological specimens”, BIO NANO 2016, Malopolska Centre of Biotechnology, Jagiellonian University, Krakow, Poland, Nov 22-23, 2016. (招待講演)
4. Iwasaki, K., “Hybrid method to reveal conformational change of influenza RNA polymerase”, International Symposium on ‘Molecular Basis of Virus-Host Interactions’, Sapporo, Oct 22 and 23, 2016. (招待講演)
5. Iwasaki, K., “From purified protein structures to in situ structures using EM”, Advanced Biological Electron Microscopy Symposium, Bio-Electron Microscopy Facility, KBSI Ochang Headquarters, Korea, Sep 23, 2016. (招待講演)
6. ○Iwasaki, K., Miyazaki, N., Iseki, M., Hasegawa, K., Narita, A., Watanabe, M., “Structural insights into Euglena's photo-sensing organelle PFB by modern EM imaging techniques”, 16th International Congress of Photobiology, Córdoba, Argentina, Sep 7-12, 2014. (招待講演)
7. ○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)
8. 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.
9. Electron microscopy imaging: from cryo-EM to CLEM, ○Iwasaki, K., Dec 21, 2011, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan. (招待講演)
10. EM imaging technique toward molecular resolution in cellular context, Iwasaki, K., Miyazaki, N. and Omura, 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)
11. 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)
12. 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.

【3-2: 講演・国内の学会、シンポ、WS など】

1. 岩崎憲治. 「クライオ電子顕微鏡最先端～ボルタ位相板を用いて～」, ConBio2017, シンポジウム「構造生物学の最先端」, 神戸ポートアイランド, Dec 6-9 2017. (招待講演)
2. ○岩崎憲治. 「自動クライオ電顕撮影による高速近原子分解能解析～ボルタ位相板の進展～」, 第55回日本生物物理学会年会ランチョンセミナー, 熊本大学黒髪北地区, F会場 全学教育棟E205, Sep 19-21, 2017. (招待講演)

3-2 准教授

3. ○岩崎憲治, 常住規代, 廣瀬未果, 宮崎直幸. 「AMED創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業が提供する最先端クライオ電子顕微鏡システム」, 第55回日本生物物理学会年会, 熊本大学黒髪北地区, Sep 19-21, 2017. (ポスター)
4. 岩崎憲治. 「創薬に向けた電子顕微鏡技術の進展」, よこはまNMR研究会第56回ワークショップ創薬スクリーニング, 理化学研究所横浜事業所交流棟ホール, Jul 19, 2017. (招待講演)
5. 岩崎憲治. 「クライオ電子顕微鏡による近原子分解能解析の仕組み」, 北海道大学薬学研究院セミナー, May 30, 2017. (招待講演)
6. 岩崎憲治. 「クライオ電子顕微鏡技術の最先端」, 第64回日本生化学会近畿支部例会, シンポジウム「知って得するたんぱく質解析技術の最前線」, 大阪大学豊中キャンパス, 大学会館・全学教育推進機構A棟, May 27, 2017. (招待講演)
7. 岩崎憲治. 「最先端クライオ電子顕微鏡による近原子分解能構造解析」, 日本薬学会第137年会, 仙台国際センター, Mar 24-27, 2017. (招待講演)
8. 岩崎憲治. 「実用化された最新クライオ電顕技術～創薬への応用～」, 第11回 関西ライフサイエンス・リーディングサイエンティストセミナー, グランフロント大阪北館 タワーC 8階 RoomC01, Mar 9, 2017. (招待講演)
9. 岩崎憲治. 「阪大・蛋白質研究所における電顕解析」, プロテイン・モール関西 第23回 情報交流セミナー, 千里ライフサイエンスセンター, Feb 24, 2017. (招待講演)
10. 岩崎憲治. 「クライオ電子顕微鏡の現状および今後の課題等について」, 武田薬品工業, Jan 30, 2017. (招待講演)
11. 岩崎憲治. 「クライオ電子顕微鏡の現状と今後」, 構造生命領域 CREST・さきがけ合同会議, 国立京都国際会館, Dec 14, 2016. (招待講演)
12. ○岩崎憲治. 「創薬等支援技術基盤プラットフォームにおけるクライオ電子顕微鏡の導入」, 理研シンポジウム「クライオ電子顕微鏡が拓く未来～構造生物学研究のパラダイムシフト～」, 理化学研究所・横浜キャンパス・交流棟ホール, Nov 8, 2016. (招待講演)
13. ○岩崎憲治. 「ハイブリッド解析法による電顕データからの構造構築」, CBI学会 2016年大会, タワーホール船堀, 東京, Oct 25-27, 2016. (招待講演)
14. ○岩崎憲治, 川口敦史, 松本淳, 「ダイナミカルな分子の構造を解明する: 電顕, X線結晶構造解析, 計算機シミュレーション」, 第89回 日本生化学会大会, 仙台国際センター, 仙台, Sep 25-27, 2016. (招待講演)
15. ○岩崎憲治. 「最先端高分解能電子顕微鏡～現状と創薬研究への応用～」, 小野薬品工業株式会社, 大阪府三島郡島本町, Jul 5, 2016. (招待講演)
16. ○岩崎憲治. 「クライオEM (1) ～新時代: 単粒子解析法による生体分子構造解明～」, JST-CRDS ライフサイエンス・臨床医学分野 俯瞰ワークショップ「創薬加速技術【標的探索～構造解析～評価】戦略検討会」, 科学技術振興機構 東京別館 (五番町) 2階A-1室, Jul 23, 2016. (招待講演)
17. ○岩崎憲治. 「阪大・蛋白質の電子顕微鏡の現状」, 創薬産業構造解析コンソーシアム主催 Cryo電子顕微鏡利用に関する意見交換会, エッサム神田ホール1号館 中会議室, Jul 13, 2016. (招待講演)
18. ○Iwasaki, K., "Large protein dynamics revealed by EM, X-ray and computer simulation", The Second Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies 2016, Institute for Protein Research, Osaka University, Lecture Hall, Jun 24-26, 2016. (招待講演)
19. ○岩崎憲治. 「ハイブリッド解析法による電顕データからの蛋白質構造構築」, 大阪大学蛋白質研究所「マルチスケール構造生物学 (日本電子)」寄附研究部門開設記念 産学連携蛋白質研究所セミナー, 蛋白質研究所 1F講堂, Jun 17, 2016. (招待講演)
20. ○岩崎憲治, 宮崎直幸, 松本淳, 「創薬等支援技術基盤プラットフォームにおける電子顕微鏡の活動」, 日本顕微鏡学会第72回学術講演会, 仙台国際センター, Jun 14-16, 2016. (招待講演)
21. ○岩崎憲治, 宮崎直幸, 松本淳, 「細胞内分子構造から、細胞外蛋白質の構造まで」, 第16回 日本蛋白質学会年会, 福岡国際会議場, Jun 7-9, 2016. (招待講演)
22. ○岩崎憲治, 宮崎直幸, 松本淳, 「創薬等支援技術基盤プラットフォームにおける電子顕微鏡の活動」, 日本顕微鏡学会 第72回 学術講演会, 仙台国際センター, 仙台, Jun 14-16, 2016. (招待講演)
23. Iwasaki, K., "Structural insights into Euglena's photo-sensing organelle PFB by advanced EM imaging techniques", 7th OCARINA International Symposium / International Symposium in honor of Distinguished Professor Michael Nobel, Media Center and Library, Osaka City University, Mar 18, 2016. (招待講演)
24. ○岩崎憲治. 「電顕イメージングと計算機シミュレーションによる2Dハイブリッド解析」, 平成27年度第2回生物構造学研究会, 研究社英語センター大会議室, 東京, Mar, 10, 2016. (招待講演)
25. ○岩崎憲治. 「電顕によるIntegrative Modeling」, 第370回CBI学会研究講演会「分子イメージングと創薬」, 東京大学山上会館2階大会議室, Mar, 3, 2016. (招待講演)
26. ○Kenji Iwasaki, "Integrative Modeling of Macromolecular Structures" Young Scientists Satellite Meeting in

3-2 准教授

- EAMC2, Awaji Yumebutai, November 27-28, 2015. (招待講演)
27. ○Kenji Iwasaki, “A 2D hybrid method for conformational analysis of flexible proteins”, BBSRC/JSPS Bilateral Collaboration Program between UK and Japan: “Integrative Structural Biology for Protein Science” Inaugural meeting, IPR, Osaka, November 2-4, 2015. (招待講演)
 28. ○岩崎憲治, 松本淳, 「X線と電顕との融合」, 平成27年度日本結晶学会年会, 大阪府立大学, 中百舌鳥キャンパス, Oct 17-18, 2015. (招待講演)
 29. ○岩崎憲治, 「最先端クライオ電子顕微鏡とハイブリッドアプローチ」, 創薬コンソーシアム第9回分野別研究会, エッサム神田6階中会議室, 東京, Oct 13, 2015. (招待講演)
 30. ○岩崎憲治, 「A hybrid approach of EM, X-ray crystallography and computational biology」, The wwPDB Symposium, Integrative Structural Biology with Hybrid Methods, Osaka University Hall, Auditorium, Oct 8, 2015. (招待講演)
 31. ○岩崎憲治, 「急速な高分解能クライオ電子顕微鏡の進歩による原子座標データベースの増加, Rapid advancement of high-resolution cryo-EM intrudes a database of atomic coordinates.」, 第53回日本生物物理学会年会, PDBjランチョンセミナー, 金沢大学角間キャンパス, Sep 13-15, 2015. (招待講演)
 32. ○岩崎憲治, 「電顕イメージング法の最先端」, 東工大資源研セミナー, 東京工業大学資源化学研究所, ずずかけ台キャンパス, July 23, 2015. (招待講演)
 33. ○岩崎憲治, 宮崎直幸, 伊関峰生, 長谷川浩司, 成田哲博, 廣瀬未果, 松永茂, 建部益美, 朴三用, 渡辺正勝, 「ミドリムシ光センシング装置の一分子から器官まで, Molecular photosensing system of *Euglena* ~from molecules to organelles~」第15回 蛋白質科学会年会, あわぎんホール, 徳島市, Jun 24-26, 2015. (招待講演)
 34. ○岩崎憲治, 「高分解能電顕イメージング法」第29回日本医学会総会2015関西, 国立京都国際会館・グランドプリンスホテル京都, 京都大学百周年時計台記念館, 京都大学医学部芝蘭会館, 京都, Apr 11-13, 2015. (招待講演)
 35. ○岩崎憲治, 「An approach to integrative structure determination」, メンブレンダイナミクス研究グループ15周年記念シンポジウム, メンブレンダイナミクス研究最前線, ウィンクあいち, 名古屋, Dec, 6, 2014. (招待講演)
 36. ○岩崎憲治, 「電子顕微鏡イメージング法: 細胞から分子まで」物構研コロキウム, 高エネルギー加速器研究機構・物質構造科学研究所, つくば, Nov 6, 2014. (招待講演)
 37. ○岩崎憲治, 「クライオ電顕を用いた「その場観察」による生体分子の3D構造イメージング」KRIワークショップ5, 京都リサーチパーク内会議室, 京都, Oct 24, 2014. (招待講演)
 38. ○岩崎憲治, 「分子構造情報を得るための電顕イメージング法EM imaging to get molecular and structural information」第87回日本生化学会大会, 国立京都国際会館・グランドプリンスホテル京都, 京都, Oct 15-18, 2014. (招待講演)
 39. ○岩崎憲治, 宮崎直幸, 伊関峰生, 長谷川浩司, 成田哲博, 松永茂, 建部益美, 上村慎治, 渡辺正勝, 「Molecular machinery regulating photomovement of *Euglena* ミドリムシにおける光運動制御マシナリーの解明」第52回日本生物物理学会年会, 札幌コンベンションセンター, 札幌, Sep 25-27, 2014. (招待講演)
 40. 松本 淳, 塚崎 克和, 宮崎 直幸, 竹市 雅俊, ○岩崎 憲治, 「ハイブリッドアプローチによる電顕画像からの情報抽出」日本顕微鏡学会第70回記念学術講演会, 幕張メッセ国際会議場, 千葉, May 11-13, 2014. (招待講演)
 41. ○岩崎憲治「EMを使用したハイブリッドアプローチと高分解能解析」, 第一回 領域間連携ワークショップ(解析領域・バイオインフォマティクス領域), 創薬等支援技術基盤プラットフォーム, Apr 22, 2014. 東京大学大学院農学生命科学研究科 フードサイエンス棟中島ホール. (招待講演)
 42. 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)
 43. 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)
 44. 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)
 45. 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)
 46. 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)
 47. 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)
 48. 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)

3-2 准教授

49. 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、超高压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）
50. 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）
51. 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）
52. 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）
53. 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）
54. 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）
55. 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）
56. 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）
57. 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）
58. 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）
59. 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
60. 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）
61. CEMOVISの評価とクライオ電子線トモグラフィー、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）
62. 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）
63. 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。

【3-3：その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2017年度：口頭発表件数：27件、ポスター発表件数：7件
2016年度：口頭発表件数：17件、ポスター発表件数：2件
2015年度：口頭発表件数：14件、ポスター発表件数：3件
2014年度：口頭発表件数：3件、ポスター発表件数：10件
2013年度：口頭発表件数：6件、ポスター発表件数：9件
2012年度：口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：7件

【4：新聞報道等】

1. 日刊工業新聞、2017年10月16日 「クライオ電子顕微鏡で創薬研究を加速—製薬各社、情報共有で枠組み」
2. TBS ラジオ、2017年10月6日 荻上チキ・Session-22、「ノーベル賞ニューススペシャル 2017」
3. NHK NEWS WEB、2017年10月4日 「ノーベル化学賞に欧米の研究者3人」
4. 「たんぱく質、手軽に観察」、日経新聞 2016年3月28日朝刊全国版。

3-2 准教授

【5：特許】

なし

【6：取得研究費】

科研費

1. 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「インフルエンザウイルスvRNP複合体の転写・複製スイッチング機構の解明、代表、2015年4月～2017年度3月
2. 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、2013年度4月～2015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、2013年4月～2015年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) 2013年～2016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、2010年4月～2013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、2008年4月～2010年3月

補助金

1. AMED「創薬等ライフサイエンス研究のための相関構造解析プラットフォームによる支援と高度化」、分担、2017年4月～2022年3月

委託研究費

1. 文科省「創薬等支援技術基盤プラットフォーム」解析拠点相関構造解析業務、「電顕イメージングを主軸とした相関解析技術の開発と応用」、代表、2012年12月～2017年3月
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)、2012年4月～2014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、2007年10月～2012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、2006年10月～2011年9月

その他民間等との共同研究費

1. 大阪ガスケミカル 寄附金	2017年度
2. 塩野義製薬	2017年7月1日～2018年6月30日
3. 協働ユニット (創薬コンソ)	2017年4月1日～2020年3月31日
4. 大日本住友製薬	2015年8月31日～2016年8月30日
5. カネカ 寄付金	2014年度、2015年度

2010～2013年度はなし

教育活動 一岩崎 憲治一

【7-1：現在指導している学生数 (2017年度)】

博士課程：1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】

2016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)

2015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)

2014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)

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1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)

3-2 准教授

【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：1 名（うち外国人留学生 0名）

【7-4：2017年度および過去5年間の博士研究員の数】

2017年度 1名
2016年度 1名
2015年度 1名
2014年度 0名
2013年度 0名
2012年度 0名

【8：担当授業】

- 1.共通教育：化学概論（11-12, 15-）基礎ゼミ（11-）
- 2.大学院：基礎化学 I、II（07-）、基礎化学実習（07-）、基礎生物学 II(07-)
- 3.ナノ高度学際教育研究訓練プログラム2013~2016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ーの基礎」,大阪大学中之島センター, Jun 27, 2013, Jul 3, 2014., Jun 9, 2015, Jun 2, 2016, Jly 7, 2017.

【9：学外での教育活動】

1. 鳥取大学工学研究科,「化学バイオ特別講義 II (M1) / 生物応用工学特別講義 I(M2)」, 鳥取大学, Nov 16-17 2017.
2. 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.
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.

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -岩崎 憲治-

【10-1：国内共同研究員の受け入れ】

(2016-2017年度の課題数) 3件

【10-2：国際共同研究の実施】

(2016-2017年度の課題数) 1件

【10-3：蛋白研セミナーの実施】

1件

【10-4：大型機器の共同利用の実施】(2016-2017年度の実施状況)

アカデミア：24件
海外：2件
企業：6件
その他：1件
合計：33件

【10-5：データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

社会貢献 一岩崎 憲治一

【11-1：論文査読】

Zoological science, Journal of Electron Microscopy, International Journal of Bioinformatics Research and Applications, 生物物理、Journal of Structural Biology

【11-2：雑誌の編集者等】

「生物物理」誌編集委員 2011 年 1 月～2012 年 12 月

【12-1：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

【12-2：学会での役員、委員など】

1.	日本学術振興会	第 169 委員会委員	2017 年 9 月 1 日～
2.	日本顕微鏡学会	理事	2015 年 7 月 11 日～2017 年 5 月 29 日, 2017 年 6 月 1 日～2018 年 5 月 31 日
3.	日本生物物理学会	分野別専門委員 (D-09 電子顕微鏡)	2014 年度～2016 年度
4.	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
5.	日本顕微鏡学会	代議員	2012 年 4 月～2015 年 3 月, 2017 年 4 月 ～2018 年 3 月
6.	日本顕微鏡学会	評議委員	2009 年 4 月～2011 年 3 月
7.	日本顕微鏡学会	関西支部 幹事	2008 年 4 月～2011 年 3 月
8.	日本顕微鏡学会	生体構造解析分科会 幹事	2005 年～
9.	日本顕微鏡学会	微生物研究部会 幹事	2005 年～2015 年 3 月 31 日
10.	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
11.	日本学術振興会	第 141 委員会委員	2004 年～2009 年

【13：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	(2015 年 12 月 1 日～2016 年 11 月 30 日)
日本学術振興会	科学研究費委員会専門委員	(2014 年 12 月 1 日～2015 年 11 月 30 日)
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)

【14：データベース等の運営】

なし

【15-1：国際会議の開催】

2009～2017 年度は該当なし

【15-2：国内会議の開催】

- 平成 29 年度 生理研研究会 (AMED 後援) 提案代表「クライオ電子顕微鏡によるタンパク質の高分解能単粒子構造解析」、開催期間 2017 年 11 月 28 日～11 月 29 日
- 第 55 回日本生物物理学会年会 (熊本大学) シンポジウムオーガナイザー「」、開催期間 2017 年 9 月 19～21 日
- 蛋白質研究所セミナー・サーモフィッシャーサイエンティフィック FEI 共催「Recent advances in the Frontiers of the Cryo-EM Sciences」 主催者. 2017 年 9 月 5 日～6 日, 蛋白研 1F 講堂.
- 第 54 回日本生物物理学会年会 (つくば国際会議場) シンポジウムオーガナイザー「電子顕微鏡が捉える生物アーキテクチャーの解明-高分解能化と多様な情報の融合」, Biological architecture elucidated by electron microscopy - Integration of highly-resolved structure and other various information -, 開催期間 2016 年 11 月 25-27 日
- 第 53 回日本生物物理学会年会 (金沢大学角間キャンパス) シンポジウムオーガナイザー「最新ハイブリッドアプローチによる機能構造解析, State-of-the-art hybrid methods for structural analysis of macromolecular complexes at functional state」、開催期間 2015 年 9 月 13-15 日

3－2 准教授

6. 第71回日本顕微鏡学会学術講演会（国立京都国際会館）、医学・生物系プログラム委員、講演会開催期間2015年5月13日-15日
7. 蛋白研セミナー、「光運動反応・光センサー蛋白質・光遺伝学～渡辺正勝先生追悼記念～」、オーガナイザー、伊関峰生、岩崎憲治、2015年3月10～11日
8. 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
9. 蛋白研セミナー、「電子顕微鏡最先端～点ではなく形をみる～」、オーガナイザー、岩崎憲治、2011年2月17-18日

学内、所内活動 ー岩崎 憲治ー

【16：学内、所内委員など】

（学内）

1. 超高圧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

【17：その他、特筆すべき活動】

学外博士号審査委員（九工大），2016年度.

3-2 准教授

3-2-2 大森 義裕

職位：准教授

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（兼任）、ラジオアイソトープ総合センター（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・維持と転写制御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解明されつつあるが、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。

【2016-2017 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) 網膜におけるシナプス形成・発達を制御する因子を同定する目的で、ロイシンリッチリピート蛋白質の遺伝子欠損マウスを作成し、網膜における表現型の解析を行った。シナプスに局在する足場蛋白質が相互作用することを見出した。論文発表の準備を進めている。
- (2) 視細胞に発現する SAM ドメイン蛋白質 Smad7 の遺伝子欠損マウスの解析から Samd7 が青色錐体オプシンの発現を杆体視細胞において抑制していることを見出した。また、生化学的な実験から Samd7 がポリコーム抑制複合体と相互作用し H3K27me3 を制御することで転写の抑制を行っていることを明らかにし、これらの結果を論文として発表した。

【今後の展望と自己評価】

SAM ドメイン蛋白質については、これまでの成果を基にクロマチン構造変化における役割の解明を行う。シナプス形成因子の機能解析については、ロイシンリッチリピート蛋白質の機能解析をさらに進める。これらのコンプレックスは視細胞シナプスの中でもこれまでに報告のない特殊なコンパートメントに局在していることを見出しており、このコンパートメントが視細胞シナプスと双極細胞樹状突起先端との正常な接続の形成に果たす役割を解明したい。キンギョゲノムの解読を進め、品種間の形質の違いを制御する分子機構を明らかにする。一方、キンカチョウをモデルにした中心窩の形成メカニズムの解明も進める。今後も、モデル動物を使った網膜の研究を軸にしながら生命現象の本質に迫る研究を進めていきたい。

【1 : 論文】

【1-1 : 英文論文】

1. Omori Y., Kubo S, Kon T, Furuhashi M, Narita H, Kominami T, Ueno A, Tsutsumi R, Chaya T, Yamamoto H, Suetake I, Ueno S, Koseki H, Nakagawa A, Furukawa T, Samd7 is a cell type-specific PRC1 component essential for establishing retinal rod photoreceptor identity, **Proc Natl Acad. Sci. USA** 2017 114(39):E8264-E8273
2. Okamoto S, Chaya T, Omori Y., Kuwahara R, Kubo S, Sakaguchi H, Furukawa T, Ick ciliary kinase is essential for planar cell polarity formation in inner ear hair cells and hearing function. **J Neurosci** 2017, 37(8):2073-2085
3. Boubakri M, Chaya T, Hirata H, Kajimura N, Kuwahara R, Ueno A, Malicki J, Furukawa T, Omori Y. Loss of ift122, a Retrograde IFT Complex Component, Leads to Slow, Progressive Photoreceptor Degeneration Due to Inefficient Opsin Transport **J Biol Chem.**;291 (47):24465-24474, 2016
4. Mizuhashi K., Omori Y., Furukawa T., Obif, a transmembrane protein, is required for bone mineralization and spermatogenesis in mice, **PLoS One** 10, e0133704, 2015.
5. Omori Y., Chaya T., Yoshida S., Irie S., Tsujii T., Furukawa T., Identification of G protein-coupled receptors (GPCRs) in primary cilia and their possible involvement in body weight control, **PLoS One** 10, e0128422, 2015.
6. Omori Y., Kitamura T., Yoshida S., Kuwahara R., Chaya T., Irie S., Furukawa T., Mef2d is essential for the maturation and integrity of retinal photoreceptor and bipolar cells. **Genes to cells** 20, 408-426, 2015.
7. Chaya T., Omori Y., Kuwahara R., Furukawa T., ICK is essential for cell type-specific ciliogenesis and the regulation of ciliary transport. **EMBO J.** 33, 1227-1242, 2014.
8. Mizuhashi K., Kanamoto T., Moriishi T., Muranishi Y., Miyazaki T., Terada K., Omori Y., Ito M., Komori T., Furukawa T., Filamin-interacting proteins, Cfm1 and Cfm2, are essential for the formation of cartilaginous skeletal elements. **Hum. Mol. Genet.** 23, 2953-2967, 2014.
9. Yamazaki D., Funato Y., Miura J., Sato S., Toyosawa S., Furutani K., Kurachi Y., Omori Y., Furukawa T., Tsuda T., Kuwabata S., Mizukami S., Kikuchi K., Miki H., Basolateral Mg^{2+} Extrusion via CNNM4 Mediates Transcellular Mg^{2+} Transport across Epithelia: A Mouse Model. **PLoS Genet.** 9, e1003983, 2013.
10. 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.
11. Zhao C., Omori Y., Brodowska K., Kovach P., Malicki J., Kinesin-2 family in vertebrate ciliogenesis. **Proc Natl Acad. Sci. USA** 109, 2388-2393, 2012.
12. 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. **Dev. Growth. Differ.** 54, 474-480, 2012.

【1-2 : 代表的な論文】

1. Omori Y., Kubo S, Kon T, Furuhashi M, Narita H, Kominami T, Ueno A, Tsutsumi R, Chaya T, Yamamoto H, Suetake I, Ueno S, Koseki H, Nakagawa A, Furukawa T, Samd7 is a cell type-specific PRC1 component essential for establishing retinal rod photoreceptor identity, **Proc Natl Acad. Sci. USA** 2017 114(39):E8264-E8273
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. USA** 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. **Nat. Cell Biol.** 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., Furukawa T., Pikachurin, a dystroglycan ligand, is essential for photoreceptor ribbon synapse formation. **Nat. Neurosci.** 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. **Curr. Biol.** 16, 945-957, 2006.

【1-3 : 英文総説】

なし

【1-4 : 邦文総説】

1. 蛋白質リン酸化による繊毛先端部における輸送方向切り替えの制御, 茶屋太郎, 大森義裕, 古川貴久, 化学と生物 2016, 54(7)451-453.
2. マウス胚発生における細胞系譜に特異的な一次繊毛の形成, 大森義裕, 細胞工学別冊 最新バイオ論文解説総集編, 秀潤社 2015, 52-53.

3-2 准教授

3. 繊毛局在キナーゼ ICK は細胞種特異的な繊毛形成と繊毛内輸送の制御に必須である, 茶屋太郎, 大森義裕, 古川貴久, 実験医学, 32, 2612-2615, 2014.
4. 網膜の発生研究と再生医療への応用, 渡邊哲史, 大森義裕, 古川貴久, 体の科学, 65, 220-225, 2014.
5. 古くて新しいオルガネラ, 「繊毛」研究の広がり, 大森義裕, 生物工学会誌, 92, 117, 2014.
6. 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, 31, 399, 2012.

【1-5: 著書】

1. (分担執筆) Vertebrate Photoreceptors: Functional Molecular Bases (Eds. Furukawa T, Hurley JB & Kawamura S) "Structure and Development of the Photoreceptor Ribbon Synapse" Omori Y., Furukawa T., pp.199-216, Springer, 2014.

【2: 受賞歴】

平成 26 年大阪大学総長奨励賞 (研究部門)

平成 27 年大阪大学総長奨励賞 (研究部門)

【3: 招待講演】

【3-1: 講演・国際学会、外国でのセミナー】

1. Molecular mechanisms of primary cilia development in the vertebrate retina, IPR international seminar; The second trilateral workshop for protein research, Institute for Protein Research, Osaka University, Japan, June 25, 2015
2. Functional role of ciliary kinases in cilia development and human disease, The 8th International Symposium of the Institute Network, Kyoto, Japan, June 27, 2013.
3. Ciliary Kinase ICK is required for Ciliogenesis in Neural Progenitor Cells and Hedgehog Signaling, The 25th CDB Meeting, Cilia and Centrosomes, Kobe, Japan, June 18, 2013.

【3-2: 講演・国内の学会、シンポ、WS など】

1. ワークショップ「SAM ドメイン蛋白質 Samd7 は網膜桿体視細胞の最終分化をエピジェネティックに制御する組織特異的なポリコム複合体 1 の構成要素である」, 2017 年度生命科学系学会合同年次大会, 2018 年 12 月 7 日, 神戸ポートピアホテル
2. ワークショップ「シリア・中心体系が織りなす生体システムのダイナミズム」第 38 回 日本分子生物学会, 2015 年 12 月 4 日, 神戸ポートピアホテル, オーガナイザー
3. シンポジウム「繊毛キナーゼによる繊毛内輸送システムの制御と繊毛関連疾患の発症メカニズム」日本解剖学会学術集会, 2014 年 3 月 28 日, 自治医科大学, 栃木
4. シンポジウム「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」日本神経科学大会, 2013 年 6 月 21 日, 京都国際会館
5. ワークショップ「A ciliary kinase Mak and a microtubule-associated protein RP1 antagonistically regulate ciliary length in retinal photoreceptor cells」日本発生生物学会, 2011 年 5 月 20 日, 沖縄コンベンションセンター, オーガナイザー

【3-3: その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2017 年度 口頭発表件数: 4 件、ポスター発表件数: 1 件
2016 年度 口頭発表件数: 2 件、ポスター発表件数: 2 件
2015 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 2 件
2014 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 5 件
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: 3 件、ポスター発表件数: 2 件

【4: 新聞報道】

1. 「仕組み初解明、網膜の再生医療に期待…眼の光センサー細胞を遺伝子「エピジェネティクス」変化で作分け 阪大」2017 年 9 月 12 日 産経新聞 west ネット版
2. 「視細胞に必要なたんぱく質を発見」2017 年 9 月 22 日 読売新聞朝刊
3. 「細胞の繊毛輸送機構を解明-大阪大学」, 2014 年 5 月 6 日、日本経済新聞朝刊

3-2 准教授

【5：特許】

なし

【6：取得研究費】

科研費

1. 新学術領域研究先進ゲノム支援、「神経細胞のセンサーとしての繊毛の機能とその分子機構の解明」代表、2017 年度
2. 基盤研究（C）「神経細胞のセンサーとしての繊毛の機能とその分子機構の解明」代表、2016-2018 年度
3. 基盤研究（B）「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」代表、2013-2015 年度
4. 挑戦的萌芽研究「デメキンモデルとした眼球サイズを制御するメカニズムの解析」代表、2013-2015 年度
5. 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：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」代表、2011-2012 年度
6. 戦略的創造研究推進事業（さきがけ）「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」代表、2010-2013 年度
7. 若手研究（B）「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」代表、2011-2012 年度
8. 新学術領域研究「細胞内ロジスティクス」公募研究「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」代表、2011-2012 年度

それ以外の助成金

1. 住友財団 基礎科学研究助成 「デメキンを用いた眼球の大きさを制御するメカニズムの理解」代表、2016 年度
2. 国立遺伝学研究所 共同研究（B）「デメキン原因遺伝子の同定」代表、2016 年度
3. 伊藤忠兵衛基金 「デメキンモデルとした眼球サイズ制御メカニズムの解明に関する研究」代表、2016 年度
4. 武田科学振興財団「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」代表、2013 年度
5. 鈴木謙三記念医学応用研究財団「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」代表、2012 年度

教育活動 -大森 義裕-

【7-1：現在指導している学生数（2017 年度）】

博士課程：7 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 1 名）

学部生：3 名（うち外国人留学生 1 名）

研究生：2 名（うち外国人留学生 2 名）

【7-2：過去 5 年間の在籍学生数】

2016 年度 博士課程：4 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）

2015 年度 博士課程：3 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）

2014 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：9 名（うち外国人留学生 0 名）

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）

【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：9 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4：2017 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2017 年度 1 名

2016 年度 1 名

2015 年度 2 名

3-2 准教授

2014 年度 3 名

2013 年度 3 名

2012 年度 0 名

【8：担当授業】

共通教育：現代生命科学の基礎（14, 分担）生物学実験（15, 分担）、先端教養（17, 分担）、基礎セミナー（17, 分担）

学 部（理学部生物科学科）：生物学実習（13-17, 分担）

大 学 院（理学研究科生物科学専攻）：生物科学特論（13-17, 分担）

【9：学外での教育活動】

広島大学総合科学研究科大学院セミナー、2015 年

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -大森 義裕-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2017 年度 1 課題

2016 年度 4 課題

【10-2:国際共同研究の実施】

2017 年度 1 課題（米国）

2016 年度 3 課題（英国、米国）

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

1. 蛋白質研究所セミナー、視覚科学フォーラム第 20 回研究会、2016 年 8 月 25-26 日

2. 蛋白質研究所セミナー網膜感覚研究のフロンティア、2018 年 1 月 19-20 日

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

なし

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

なし

社会貢献 -大森 義裕-

【11-1：論文査読】

Cytoskeleton, Vision Research, BMC physiology review, Human Molecular Genetics

【11-2：雑誌の編集者等】

なし

【12-1：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、日本生化学会、北米神経科学会

【12-2：学会の役員、委員】

なし

【13：科研の審査委員など】

なし

【14：データベース等の運営】

なし

【15-1：国際会議の開催】

なし

3-2 准教授

【15-2：国内会議の開催】

第 64 回日本生化学会近畿支部例会「たんぱく質を極める」、2017 年 5 月 27 日、 運営委員

学内、所内活動 –大森 義裕–

【16：学内、所内委員など】

図書委員（2013-17）、さわらび委員（2012-17）、ラジオアイソトープ総合センター専門委員（2014-17）、リトリート委員（2013）

【17：その他、特筆すべき活動】

なし

3-2 准教授

3-2-3 奥村 宣明

職位：准教授

所属：蛋白質研究所 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】

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：カルノシンなどの特定のジペプチドを分解する酵素である金属ペプチダーゼ CN2 とその関連酵素について、基質特異性、組織分布、細胞内分布などから組織中での機能を解明するとともに、質量分析計を用いて非変性の蛋白質複合体の解析を行い、反応機構、基質や阻害剤、金属等との結合特性の解析を行っている。これらを通じてジペプチド代謝およびカルノシン代謝に関与する酵素類の同定と調節機構の解明を行う。
2. プロテオミクスによる生体試料の解析法の開発と応用：プロテオミクスに関連した解析技術、データ解析法等の開発を行ってこれを実際のサンプルの解析に応用し、またこれを学内外の研究室との共同研究に適用する。

【2016-2017 年度の成果】

- 1、CN2 の非共有結合複合体を ESI-TOF-MS を用いて検出し、金属の結合、ダイマーの形成等について解析を行った。酵素と金属の複合体に関しては、CN2 の各種金属イオンとの親和性を質量分析によって検討するとともに、金属イオンと CN2 の基質特異性との関連について解析を行った。これにより CN2 の基質特異性が結合する金属イオンの種類によって異なることなどが明らかになった。さらに、培養細胞に CN2 を発現させて細胞内におけるペプチドの分解を推定する方法を確立して、培養細胞内での CN2 の基質特異性を明らかにし、細胞内における金属との結合について考察した。
- 2、蛋白質の C 末端を網羅的に定量解析するための新たな定量的プロテオミクスの解析法を確立し、これを用いて膵癌患者尿中のタンパク質部分分解物の解析を行った（高尾研究室、宮崎大学等との共同研究）。

【今後の展望と自己評価】

CN2 に関しては、もともとはカルノシンの分解活性に注目して解析を進めてきたが、最近カルノシン以外にも高い効率で分解されるペプチドがあることを見出し、生理的条件において亜鉛結合型としてタンパク質分解経路の最終段階で機能するのではないかと考えている。しかし、CN2 だけではすべてのジペプチドを分解することはできず、ジペプチド分解系全体では独自の特異性を持つ複数の酵素が機能していると考えられる。したがって、ジペプチドとその代謝関連酵素の、ペプチド代謝、アミノ酸代謝、神経伝達物質合成などにおける機能の全体像を明らかにするためには、他のジペプチド分解酵素の基質特異性やそのほかの性質を解析し、それぞれの役割を明らかにする必要があると考えている。カルノシンの分解に関しては、CN2 がカルノシンを効率よく分解する条件があるのか、またカルノシンの分解がその機能とどのように関係するか、さらに検討を続ける計画である。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Okumura N., Takao T. The zinc form of carnosine dipeptidase 2 (CN2) has dipeptidase activity but its substrate specificity is different from that of the manganese form. **Biochem Biophys Res Commun.** 494, 484-490, 2017.
2. Okumura N., Tamura J, Takao T. Evidence for an essential role of intradimer interaction in catalytic function of carnosine dipeptidase II using electrospray-ionization mass spectrometry. **Protein Sci.** 25 511-522, 2016.
3. Katano T, Fukuda M, Furue H, Yamazaki M, Abe M, Watanabe M, Nishida K, Yao I, Yamada A, Hata Y, Okumura N., Nakazawa T, Yamamoto T, Sakimura K, Takao T, Ito S. Involvement of Brain-Enriched Guanylate Kinase-Associated Protein (BEGAIN) in Chronic Pain after Peripheral Nerve Injury. **eNeuro.** 3, e0110-0116, 2016.
4. Sakakibara K, Eiyama A, Suzuki SW, Sakoh-Nakatogawa M, Okumura N., Tani M, Hashimoto A, Nagumo S, Kondo-Okamoto N, Kondo-Kakuta C, Asai E, Kirisako H, Nakatogawa H, Kuge O, Takao T, Ohsumi Y, Okamoto K. Phospholipid methylation controls Atg32-mediated mitophagy and Atg8 recycling. **EMBO J.** 3, 42703-19, 2015.
5. Okumura N., Tsujihata M., Momohara C., Yoshioka I., Suto K., Nonomura N., Okuyama A., Takao T. Diversity in protein profiles of individual calcium oxalate kidney stones. **PLoS One.** 2013 8, e68624, 2013.
6. Kimura M., Okumura N., Kose S., Takao T., 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.
7. 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.
8. 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.

【1-2:代表的な論文】

1. Unno H., Yamashita T., Ujita S., Okumura N., Otani H., Okumura A., Nagai K., Kusunoki M. Structural basis for substrate recognition and hydrolysis by mouse carnosinase CN2. **J. Biol. Chem.**, 283, 27289-27299, 2008.
2. Otani H., Okumura A., Nagai K., 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.
3. Gotoh H., Okumura A., Nagai K., 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.
4. Okumura A., Nagai K., Okumura N. Interaction of α 1-syntrophin with multiple isoforms of heterotrimeric G-protein α subunits. **FEBS Journal**, 275, 22-33, 2008.
5. Okumura N., Hashida-Okumura A., Kita K., Matsubae M., Matsubara T., Takao T., Nagai K. Proteomic analysis of slow- and fast-twitch skeletal muscles. **Proteomics** 5, 2896-2906, 2006.
6. Shima T., Okumura N., Takao T., Satomi Y., Yagi T., Okada M., Nagai K. Interaction of the SH2 domain of Fyn with a cytoskeletal protein, β -adducin. **J. Biol. Chem.** 276, 42233-42240, 2001.

【1-3:英文総説】

1. Nagai K., Tanida M., Nijima A., Tsuruoka N., Kiso Y., Horii Y., Shen J., 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.

【1-4:邦文総説】

なし

【1-5:著書】

1. Okumura N., Tanida M., Nijima A., Tsuruoka N., Kiso Y., Horii Y., Nagai K. Carnosine and the control of blood glucose. ; in Food and Nutritional Components in Focus, "Imidazole dipeptides", pp.257-276, RSC Publishing. 2015.
2. Okumura N. Carnosine dipeptidase II. ; in Handbook of Proteolytic Enzymes, pp. 1597-1600, 2013. 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. 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

3-2 准教授

【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. 第64回日本生化学会近畿支部例会・シンポジウム、大阪、2017年5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）】

2017年度 口頭0、ポスター0

2016年度 口頭0、ポスター0

2015年度 口頭0、ポスター0

2014年度 口頭0、ポスター0

2013年度 口頭0、ポスター2

2012年度 口頭0、ポスター1

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

腺癌の検出方法（特願 2016-030267）

【6:取得研究費】

科研費

1. 基盤研究（C）「哺乳類ジペプチド分解酵素の基質特異性とその生理機能の解明」
代表 2015-2017年度
2. 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

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、2012-2014年度

教育活動 -奥村 宣明-

【7-1:現在指導している学生数（2017年度）】

0名

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2016年度 0名

2015年度 0名

2014年度 0名

2013年度 0名

2012年度 0名

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

0名

【7-4:2017年度および過去5年間の博士研究員の数】

0名

3-2 准教授

【8:担当授業】

2016年度 大学院理学研究科・生物科学特論 J1

2014年度 大学院理学研究科・生物科学特論 J1

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

なし

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -奥村 宣明-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2017年度 所内推薦型:4課題

2016年度 所内推薦型:2課題

2015年度 なし

【10-2:国際共同研究の実施】

2016年度 なし

2015年度 なし

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

なし

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

なし

【10-5:データベース等の運営】実績を含む(登録件数、ダウンロード件数)

なし

社会貢献 -奥村 宣明-

【11-1:論文査読】

Journal of Chromatography B, Proteomics, Proteomes, Diagnostics, Dentistry Journal, Archives of Renal Disease and Management, Journal of Pharmacy and Pharmacology, Asian Journal of Medicine and Health

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

【12-1: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

【12-2:学会の役員、委員】

なし

【13:科研等の審査委員】

なし

【14:データベース等の運営】

なし

【15-1:国際会議の開催】

なし

【15-2:国内会議の開催】

なし

学内、所内活動 -奥村 宣明-

【16:学内、所内委員など】

所内委員会委員(研究倫理審査委員会・安全委員会・動物実験委員会・図書委員会)

【17:その他、特筆すべき活動】

3-2 准教授

3-2-4 加納 純子

職位：准教授

所属：蛋白質研究所 多階層蛋白質統合研究部門 細胞核ネットワーク研究室

理学研究科・生物科学専攻（兼任）

理学部・生物科学科（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】

DNA や様々なタンパク質から構成される染色体は、生命活動の根本を担っている。当研究室では、染色体維持に関わる様々な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、テロメアに隣接するサブテロメアに局在するタンパク質の機能解析、それらと他の染色体ドメインとの機能ネットワーク、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。当研究室の研究は、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。

【2016-2017 年度の成果】

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やサブテロメアの新規機能、およびストレス応答タンパク質複合体の新規制御を明らかにすることを目指して以下の研究を行った。

1. テロメア結合タンパク質複合体の機能ネットワークの解明: Rap1 を中心として形成されるテロメアタンパク質複合体シェルトリンの機能解明を行った。Rap1 は、Poz1 タンパク質と直接結合し、さらに Poz1 は Tpz1 タンパク質と直接結合する。海外の研究者との共同研究により、Rap1-Poz1-Tpz1 からなる三者複合体の構造および機能について解析した。その結果、三者相互作用に必要なアミノ酸残基が判明し、その相互作用はテロメア DNA 長やテロメアヘテロクロマチン構造の維持に必要であることがわかった。さらに、Poz1 はホモダイマーを形成し、そのダイマー形成はテロメア DNA 長維持に寄与することも明らかになった。一方、Rap1 は核膜タンパク質 Bqt4 と相互作用することにより、テロメアを核膜に局在させている。両者の相互作用に必要なアミノ酸残基を明らかにし、さらに Bqt4 がテロメアの核膜局在以外の機能をもつことを明らかにした。
2. テロメア隣接領域サブテロメアの機能・制御メカニズムの解明: サブテロメア共通配列の細胞内機能を探るため、分裂酵母においてサブテロメア共通配列をすべて欠失させた株の作製に成功した。その株の表現型を解析した結果、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。また、テロメアが短小化した際、サブテロメア欠失株では異染色体間でも染色体末端融合が起き、片方の染色体のセントロメアが不活性化されることによって染色体が安定に維持されることがわかった。従って、サブテロメア共通配列は、サブテロメア領域の遺伝子発現の維持や染色体の恒常性に必要であることが明らかになった。
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タンパク質である。Tel2 の発現を抑制すると、PIKK ファミリータンパク質のタンパク質量も徐々に減少することがわかった。その状態において、様々なストレス応答に異常が生じていた。従って、Tel2 は PIKK タンパク質の発現量を維持することにより、様々なストレス応答を保障していることがわかった。

【今後の展望と自己評価】

今後は、さらに詳細な解析を進めてテロメアやサブテロメア領域の新規機能を解明するとともに、大型類人猿のユニークな染色体末端構造の機能、真核生物の染色体の線状形態の役割などを明らかにしていきたい。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Xue J., Chen H., Wu J., Takeuchi M., Inoue H., Liu Y., Chen Y., Kanoh J., Lei M. Structure of the fission yeast *S. pombe* telomeric Tpz1-Poz1-Rap1 complex. **Cell Res.**, in press.
2. Tashiro S., Nishihara Y., Kugou K., Ohta K., and Kanoh J. Subtelomeres constitute a safeguard for gene expression and chromosome homeostasis. **Nucleic Acids Res.**, 45, 10333-10349, 2017.
3. Inoue H., Sugimoto S., Takeshita Y., Takeuchi M., Hatanaka M., Nagao K., Hayashi T., Kokubu A., Yanagida M., and Kanoh J. CK2 phospho-independent assembly of the Tel2-associated stress-signaling complexes in *Schizosaccharomyces pombe*. **Genes Cells**, 22, 59-70, 2017..
4. Tashiro S., Handa T., Matsuda A., Ban T., Takigawa T., Miyasato K., Ishii K., Kugou K., Ohta K., Hiraoka Y., Masukata H., and Kanoh J. Shugoshin forms a specialized chromatin domain at subtelomeres that regulate transcription and replication timing. **Nature Commun.**, 7, 10393, 2016.
5. Deng W., Wu J., Wang F., Kanoh J., Dehe PM., Inoue H., Chen J., and Lei M. Fission yeast telomere-binding protein Taz1 is a functional but not a structural counterpart of human TRF1 and TRF2. **Cell Res.**, 25, 881-884, 2015.
6. 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.
7. Kanoh J. Release of chromosomes from the nuclear envelope: a universal mechanism for eukaryotic mitosis? **Nucleus**, 4, 100-104, 2013.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

【1-2:代表的な論文】

1. Tashiro S., Nishihara Y., Kugou K., Ohta K., and Kanoh J. Subtelomeres constitute a safeguard for gene expression and chromosome homeostasis. **Nucleic Acids Res.**, 45, 10333-10349, 2017.
2. Tashiro S., Handa T., Matsuda A., Ban T., Takigawa T., Miyasato K., Ishii K., Kugou K., Ohta K., Hiraoka Y., Masukata H., and Kanoh J. Shugoshin forms a specialized chromatin domain at subtelomeres that regulate transcription and replication timing. **Nature Commun.**, 7, 10393, 2016.
3. 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.
4. 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.
5. Miyoshi T., Kanoh J., Saito M., and Ishikawa F. Fission yeast Pot1-Tpp1 protects telomeres and regulates telomere length. **Science**, 320, 1341-1344, 2008.

【1-3:英文総説】

1. Kanoh J. Unexpected roles of shugoshin protein at subtelomeres. **Genes Genet. Syst.**, in press.

【1-4:邦文総説】

1. シュゴシンタンパク質が染色体末端で果たす意外な機能, 加納純子, 生化学, 89,73-76, 2017.
2. サブテロメアはテロメアのサブじゃない, 加納純子, BioResource Now! 12 (6), 2016.

【1-5:著書】

1. (分担執筆) 第8章ゲノムを支えるインターメアの機能〜テロメアとサブテロメア〜, 加納純子, Dojin Bioscience 23 ゲノムを司るインターメア (化学同人), 2015.
2. (分担執筆) 第5章テロメア, 加納純子, Dojin Bioscience 11 染色体と細胞核のダイナミクス(化学同人), 2013.
3. (分担執筆) 加納純子, 生物学辞典第5版 (岩波書店), 2013.

【2:受賞歴】

平成 28 年 日本遺伝学会奨励賞

平成 26 年 大阪大学総長奨励賞 (研究部門)

3-2 准教授

【3:講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Telomere-length dependent regulation of DNA replication timing at non-telomeric regions, The 3rd Trilateral Workshop for Frontier Protein Sciences, Shanghai, China, August, 2017.
2. Subtelomeres constitute a safeguard for gene expression and chromosome homeostasis, The 9th international fission yeast meeting, Banff, Canada, May, 2017.
3. Subtelomeres constitute a safeguard for gene expression and chromosome homeostasis, Telomeres & Telomerase, Cold Spring Harbor, US, May, 2017.
4. Robustness of chromosomes revealed by the complete deletion of subtelomeres, 10th 3R symposium, Matsue, Japan, November, 2016.
5. Dissection of subtelomere functions, Forefront of Chromosome Biology, Kyoto, Japan, August, 2015.
6. Shugoshin forms a specialized chromatin domain at subtelomeres, repressing transcription and replication, The 8th international fission yeast meeting, Kobe, Japan, June, 2015.
7. Spindle assembly checkpoint protein Sgo2 regulates silenced chromatin formation and DNA replication timing at subtelomere, Telomeres & Telomerase, Cold Spring Harbor, US, May, 2015.
8. Roles of protein complexes at chromosome end, The 1st Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies, Peking, China, April, 2015.
9. Novel Functions of Shugoshin 2 (Sgo2) at telomere-adjacent region in interphase, The 9th 3R Symposium, Gotemba, Japan, November, 2014.
10. Structure and functions of subtelomere, Message from yeast to epigenetics ~Yeast clarifies the frontiers of life science~, Fukui, Japan, September, 2013.
11. Roles of *S. pombe* "sub"telomeres, The 7th international fission yeast meeting, London, UK, June, 2013.

【3-2:講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. Tel2 は PIKK タンパク質群の発現を維持し正常なストレス応答を保障する、第 50 回酵母遺伝学フォーラム 研究報告会 (東京) 2017 年 9 月
2. サブテロメアの機能解明、ワークショップ「染色体研究の最前線」(大阪) 2017 年 1 月
3. サブテロメアは染色体恒常性と遺伝子発現の維持に重要である、第 34 回染色体ワークショップ (木更津) 2017 年 1 月
4. 染色体末端危機に対する複合的防御機構、第 39 回日本分子生物学会年会ワークショップ (横浜) 2016 年 12 月
5. 分裂酵母のサブテロメア全破壊から見てきた染色体維持システム、酵母研究ルネッサンス 2016 (東京) 2016 年 11 月
6. 染色体末端領域の機能解明、日本遺伝学会第 88 回大会奨励賞受賞講演 (三島) 2016 年 9 月
7. サブテロメア全破壊によって見えてくる染色体機能、第 33 回染色体ワークショップ (松島) 2016 年 1 月
8. サブテロメアの機能を探る、国際高等研究所 研究プロジェクト「クロマチン・デコーディング」2015 年度第 1 回研究会 (奈良) 2015 年 12 月
9. サブテロメアの新規機能の解明、BMB2015 (第 38 回日本分子生物学会年会/第 88 回日本生化学会大会合同大会)ワークショップ (神戸) 2015 年 12 月
10. サブテロメア相同 DNA 領域完全欠失株の作製と解析、第 48 回酵母遺伝学フォーラム研究報告会 (広島) 2015 年 9 月
11. テロメア結合タンパク質 Rap1 のカゼインキナーゼ 2 によるリン酸化はテロメアの核内配置とヘテロクロマチン構造を制御する、第 32 回染色体ワークショップ (広島) 2014 年 12 月
12. サブテロメア領域の新規機能の解明、第 86 回日本遺伝学会大会 WS(長浜) 2014 年 9 月
13. 染色体末端の神秘、第 21 回酵母合同シンポジウム (東京) 2014 年 9 月
14. テロメア隣接領域の機能、第 36 回日本分子生物学会年会 WS (神戸) 2013 年 12 月
15. 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
16. 分裂酵母のサブテロメア領域の機能解析、第 46 回酵母遺伝学フォーラム研究報告会 (仙台) 2013 年 9 月
17. 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、第 30 回染色体ワークショップ (淡路夢舞台) 2012 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)】

- 2017 年度 口頭発表件数: 2 件、ポスター発表件数: 5 件
2016 年度 口頭発表件数: 4 件、ポスター発表件数: 3 件
2015 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 4 件
2014 年度 口頭発表件数: 3 件、ポスター発表件数: 3 件

3-2 准教授

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

【4:新聞報道】

1. 科学新聞 “タンパク質「シュゴシン」が遺伝子発現を正常に維持” 2016 年 2 月 5 日号

【5:特許】

該当なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 基盤研究(B) H29-H31 代表、染色体末端ドメインの機能・構造維持メカニズム
2. 新学術領域研究（公募研究） H28-H29 代表、サブテロメアクロマチン構造の動的制御メカニズム
3. 基盤研究(B) H26-H28 代表、テロメア隣接領域の未知なる機能の解明
4. 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
5. 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
6. 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

それ以外の助成金

1. 大阪大学・ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ（牽引型）事業・特に優れた女性教員の研究支援 H28 代表、哺乳類サブテロメアの制御メカニズムの解明 ～ヒトと大型類人猿の比較～
2. 三菱財団・自然科学研究助成 H28-H29 代表、シュゴシントタンパク質によるサブテロメアの転写および DNA 複製タイミング制御メカニズムの解明
3. 旭硝子財団・研究奨励 H26 代表、セントロメアおよびサブテロメアと相互作用する Sgo2 蛋白質による染色体機能ネットワークの解明

教育活動 -加納 純子-

【7-1:現在指導している学生数（2017 年度）】

博士課程：0 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】

2016 年度 博士課程：0 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）

2015 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）

2014 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）

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）

【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：7 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4: 2017 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2017 年度 2 名

2016 年度 2 名

2015 年度 1 名

2014 年度 2 名

2013 年度 2 名

2012 年度 1 名

3-2 准教授

【8:担当授業】

共通教育：蛋白質科学入門Ⅰ(2011)、蛋白質科学入門Ⅱ(2016)、生物学実験(2014~)、基礎セミナー(2015)
学部：生物学基礎実験(2014~)、生物科学の最前線(2009~)、G30 CBCMP Honor Seminar(2016~)
大学院：生物科学特論Ⅶ(2010)、生物科学特論E5(2012, 2014, 2016)

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. 文科省新学術領域主催・一般公開シンポジウム「生命科学の最前線-テニユアトラックサバイバル物語-」講師、2016年12月
2. 文科省新学術領域主催・一般公開シンポジウム「遺伝子のすがた」講師、2016年8月
3. 蛋白質研究所・第9回高校生のための特別公開講座セミナー「蛋白質-生命を担うこの身近で不思議な物質」講師、2016年8月
4. 文科省新学術領域主催・高校生向け公開講座「ゲノムの調べ」講演、横浜、2015年2月

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -加納 純子-

【10-1：国内共同研究員の受け入れ】

該当なし

【10-2：国際共同研究の実施】

2017年度 2課題(中国)
2016年度 2課題(中国)

【10-3：蛋白研セミナーの実施】

該当なし

【10-4：大型機器の共同利用の実施】

該当なし

【10-5：データベース等の運営】

該当なし

社会貢献 -加納 純子-

【11-1：論文査読】

Nature
Genes to Cells
Chromosoma
Biochemical and Biophysical Research Communications
The Journal of Biochemistry
Genome Biology
RNA Biology

【11-2：雑誌の編集者等】

該当なし

【12-1：所属学会】

日本分子生物学会、酵母遺伝学フォーラム、日本遺伝学会、酵母研究会、3R Symposium

【12-2：学会の役員、委員】

分子生物学会 キャリアパス委員(2017~)
酵母遺伝学フォーラム 運営委員(2015~)
酵母研究会 運営委員(2017~)
3R Symposium 運営委員(2014~)

3-2 准教授

【13: 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及び国際事業委員会書面審査委員 (2011, 2013~2016)

日本学術振興会 科研費専門委員・書面審査委員 (2017~)

【14: データベース等の運営】

該当なし

【15-1: 国際会議の開催】

1. Pombe2017 (第9回分裂酵母国際会議)運営委員 2017年5月
2. “Non-coding DNA and Chromosomal Integrity” (オーガナイザー) 2015年8月
3. “Forefront of Chromosome Biology” (オーガナイザー) 2015年8月
4. Pombe 2015 (第8回分裂酵母国際会議)運営委員 2015年6月

【15-2: 国内会議の開催】

1. BMB2015 ワークショップ (オーガナイザー) 2015年12月

学内、所内活動 -加納 純子-

【16: 学内、所内委員など】

1. 蛋白質研究所 図書委員長 (2013~2016)
2. 蛋白質研究所 図書委員 (2013~)
3. 生命科学図書館運営委員 (2014~)
4. 蛋白質研究所 専門委員 (2015~2016)
5. 蛋白質研究所 広報室委員 (2015~)
6. 蛋白質研究所 放射線安全委員会主任者補佐 (2015)
7. 蛋白質研究所 教務委員 (2017~)
8. 蛋白質研究所 共同利用共同研究委員会委員 (2017~)
9. 蛋白質研究所 安全衛生委員 (2009~)
10. 理学部 学生相談委員 (2017~)

【17: その他、特筆すべき活動】

特になし

3-2 准教授

3-2-5 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の開発とそれに基づく蛋白質化学合成

【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、化学合成および化学と生物学的手法を組み合わせた新しい調製法の開発が期待されている。化学合成では、任意の部位に翻訳後修飾に関わる修飾、安定同位体や蛍光団などの化学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。

ペプチドライゲーション（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およびヌクレオソームのライブラリー構築に向けた合成法の開発、また、蛋白質の選択的修飾反応の開発への展開を進めている。

【2016-2017 年度の成果】

翻訳後修飾ヒストンライブラリーの構築を指向したユビキチン化ヒストンの合成法の開発とその利用

化学合成の利点として、任意の位置に修飾アミノ酸を導入できることがある。ヒストン蛋白質は種々の翻訳後修飾を受けることで遺伝子の発現を調製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。翻訳後修飾の1つとして小型蛋白質であるユビキチンがリシン側鎖アミノ基にイソペプチド結合により結合するユビキチン化がある。今回は、非天然構造ではあるが、簡便にユビキチンを導入する方法として、チランリンカーを用いる方法を開発した。これによって、N 末端部分ペプチドおよび全長のユビキチン化ヒストン H3 の合成を行った。そのペプチドを用いて生化学的機能を調べたところ、DNA の維持メチル化を行う Dnmt1 の機能を調製していることが分かった。すなわち、H3 がユビキチン化されることによって、Dnmt1 に結合し、触媒活性を高めていることが明らかとなった。

【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着実に開発することができていると考えている。これらのさらなる詳細な検討とともに、実際にヒストン蛋白質の合成によって長鎖ペプチドの合成例を示すことができつつある。引き続き、修飾ヒストン蛋白質の簡便な合成法の開発を進めていく。また非天然型構造ではあるが、ユビキチン化ヒストン蛋白質の合成にも成功したが、今後さらに天然型イソペプチド結合によるユビキチン化蛋白質の合成を進める。さらに合成ヒストン蛋白質を用いた修飾ヌクレオソームの調製法の開発も含めて、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。同時に、これまでに開発したアミドからチオエステルへの自動活性化型システムを応用し、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。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. 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.
2. 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.
3. Teruya, K., Tanaka, T., Kawakami, T., Akaji, K., and Aimoto, S. Epimerization in peptide thioester condensation. **J. Pept. Sci.** 18, 669-677, 2012.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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 synthesis of histone H3 containing a trimethyl lysine residue. **Bull. Chem. Soc. Jpn.** 86, 690-697, 2013.
8. Otani, J., Kimura, H., Sharif, J., Endo, T. A., Mishima, Y., Kawakami, T., Koseki, H., Shirakawa, M., Suetake, I., and Tajima, S. Cell cycle-dependent turnover of 5-hydroxymethyl cytosine in mouse embryonic stem cells. **PLOS ONE** 8, e82961, 2013.
9. Kawakami, T., Kamauchi, A., Harada, E., and Aimoto, S. Enhancement in the Rate of Conversion of Peptide Cys-Pro esters to Peptide Thioesters by Structural Modification. **Tetrahedron Lett.** 55, 79-81, 2014.
10. Takase, H., Furuchi, H., Tanaka, M., Yamada, T., Matoba, K., Iwasaki, K., Kawakami, T., and Mukai, T. Characterization of reconstituted high-density lipoprotein particles formed by lipid interactions with human serum amyloid A. **Biochim. Biophys. Acta** 1841, 1467-1474, 2014.
11. Suwito, H., Jumina, Mustofa, Pudjiastuti, P., Fanani, M. Z., Kimata-Ariga, Y., Katahira, R., Kawakami, T., Fujiwara, T., Hase, T., Sirat, H. M., and Puspansih, N. N. T. Design and synthesis of chalcone derivatives as inhibitors of the ferredoxin - Ferredoxin-NADP⁺ reductase interaction of *Plasmodium falciparum*: Pursuing new antimalarial agents. **Molecules** 19, 21473-21488, 2014.
12. Hara, T., Huang, Y., Ito, A., Kawakami, T., Hojo, H., and Murata, M. Trifluoroethanol-containing RP-HPLC mobile phases for the separation of transmembrane peptides human glycophorin-A, integrin α -1, and p24: analysis and prevention of potential side reactions due to formic acid. **J. Pept. Sci.** 21, 61-70, 2015.
13. Kawakami, T., Yoshikawa, R., Fujiyoshi, Y., Mishima, Y., Hojo, H., Tajima, S., and Suetake, I. Synthesis of histone proteins by CPE ligation using a recombinant peptide as the C-terminal building block. **J. Biochem.** 158, 403-411, 2015.
14. Hara, T., Purwati, E. M., Tainosyo, A., Kawakami, T., Hojo, H., Aimoto, S. Site-specific labeling of synthetic peptide using the chemoselective reaction between N-methoxyamino acid and isothiocyanate. **J. Pept. Sci.** 21, 765-769, 2015.
15. Mishima, Y., Jayasinghe, C. D., Lu, K., Otani, J., Shirakawa, M., Kawakami, T., Kimura, H., Hojo, H., Carlton, P., Tajima, S., Suetake, I. Nucleosome compaction facilitates HP1 γ binding to methylated H3K9. **Nucl. Acids Res.** 43, 10200-10212, 2015.
16. Tanaka, M., Hosotani, A., Tachibana, Y., Nakano, M., Iwasaki, K., Kawakami, T., Mukai, T. Preparation and characterization of reconstituted lipid-synthetic polymer discoidal particles. **Langmuir** 31, 12719-26, 2015.
17. Takechi-Haraya, Y., Nadai, R., Kimura, H., Nishitsuji, K., Uchimura, K., Sakai-Kato, K., Kawakami, K., Shigenaga, A., Kawakami, T., Otaka, A., Hojo, H., Sakashita, N., Saito, H. Enthalpy-driven interactions with sulfated glycosaminoglycans promote cell membrane penetration of arginine peptides. **Biochim. Biophys. Acta** 1858, 1339-1349, 2016.
18. Hara, T., Tainosyo, A., Kawakami, T., Aimoto, S., Murata, M. Peptide purification using the chemoselective reaction between N-(methoxy)glycine and isothiocyanato-functionalized resin. **J. Peptide Sci.** 22, 379-382, 2016.
19. Kawakami, T., Mishima, Y., Kinoshita, M., Lee, Y.-H., Suetake, I. A thiirane linker for isopeptide mimetics by peptide ligation. **Tetrahedron Lett.** 57, 2112-2115, 2016.
20. Nishiura, H., Kawakami, T., Kawabe, M., Kato-Kogoe, N., Yamada, N., Nakasho, K., Yamanegi, K. RP S19 C-terminal peptide trimer acts as a C5a receptor antagonist. **Biochem. Biophys. Reports** 7, 70-76, 2016.

3-2 准教授

21. Yamanegi, K., Kawakami, T., Yamada, N., Kumanishi, S., Futani, H., Nakasho, K., Nishiura, H. The roles of a ribosomal protein S19 polymer in a mouse model of carrageenan-induced acute pleurisy. **Immunobiol.** 222, 738-750, 2017.
22. Kawakami, T., Mishima, Y., Hojo, H., Suetake, I. Synthesis of ubiquitylated histone H3 using a thirane linker for chemical ligation. **J. Pept. Sci.** 23, 532-538, 2017.
23. Takaya, H., Yokoi, T., Yoshida, R., Isozaki, K., Kawakami, T., Takenaka, T., Nakamura, M. Synthesis and structural analysis of ruthenium-bound norvaline peptides, **Chem. Lett.** 46, 665-668, 2017.
24. Takechi-Haraya, Y., Aki, K., Tohyama, Y., Harano, Y., Kawakami, T., Saito, H., Okamura, E. Glycosaminoglycan binding and non-endocytic membrane translocation of cell-permeable octaarginine monitored by real time in-cell NMR spectroscopy. **Pharmaceuticals** 10, 42-59, 2017.
25. Katsuyama, A., Paudel, A., Panthee, S., Hamamoto, H., Kawakami, T., Hojo, H., Yakushiji, F., Ichikawa, S. Total synthesis and antibacterial investigation of plusbacin A₃. **Org. Lett.** 19, 3771-3774, 2017.
26. Mishima, Y., Brueckner, L., Takahashi, S., Kawakami, T., Arita, K., Oka, S., Otani, J., Hojo, H., Shirakawa, M., Shinohara, A., Watanabe, M., Suetake, I. RFTS-dependent negative regulation of Dnmt1 by nucleosome structure and histone tails. **FEBS J.** 284, 3455-3469, 2017.
27. Ishiyama, S., Nishiyama, A., Saeki, Y., Moritsugu, K., Morimoto, D., Yamaguchi, L., Arai, N., Matsumura, R., Kawakami, T., Mishima, Y., Hojo, H., Shimamura, S., Ishikawa, F., Tajima, S., Tanaka, K., Ariyoshi, M., Shirakawa, M., Ikeguchi, M., Kidera, A., Suetake, I., Arita, K., Nakanishi, M. Structure of the Dnmt1 reader module complexed with a unique two-mono-ubiquitin mark on histone H3 reveals the basis for DNA methylation maintenance. **Mol. Cell** 68, 350-360, 2017.
28. Hojo, H., Kawakami, T., Hiroshima, Y., Aimoto, S. An N-protection free ligation of the peptide thioester and the peptidewith an N-alkoxy- or N-aryloxyamino group at its N-terminus. **Tetrahedron Lett.** 58, 4638-4641, 2017.

【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 (BCSJ award).
2. 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.
3. Kawakami, T. and Aimoto, S. The use of a cysteinyl prolyl ester (CPE) autoactivating unit in peptide ligation reactions. **Tetrahedron** 65, 3871-3877, 2009.
4. 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 (Selected Paper).
5. 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 synthesis of histone H3 containing a trimethyl lysine residue. **Bull. Chem. Soc. Jpn.** 86, 690-697, 2013 (BCSJ award).
6. Kawakami, T., Yoshikawa, R., Fujiyoshi, Y., Mishima, Y., Hojo, H., Tajima, S., and Suetake, I. Synthesis of histone proteins by CPE ligation using a recombinant peptide as the C-terminal building block. **J. Biochem.** 158, 403-411, 2015.

【1-3:英文総説】

1. Kawakami, T. Peptide thioester formation via an intramolecular *N* to *S* acyl shift reaction for peptide ligation. **Topics in Current Chemistry** 362, 107-135, 2015.

【1-4:邦文総説】

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】

1. (分担執筆) シス테인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. (分担執筆) ペプチドチオエステルを用いるペプチド縮合. 北條裕信, 川上 徹, ファインケミカルシリーズ クリックケミストリー - 基礎から実用まで - (編) 高田十志和, 小山靖人, 深瀬浩一, シーエムシー出版 214-223, 2014.

3-2 准教授

【2:受賞歴】

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.

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. 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.
2. T. Kawakami, Chemical protein synthesis by the ligation based on the use of an *N* to *S* acyl shift reaction. 17th Korean Peptide and Protein Symposium, Seoul, 2013.
3. T. Kawakami, Methods for peptide thioester preparation. IBC’s 7th Annual AsiaTIDE, Osaka, 2015.

【3-2:講演-国内の学会, シンポ, WS など】

1. 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).
2. 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).
3. 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).
4. 川上 徹: ヒストンの化学合成. (フォーラム) ヒストン修飾に関わるクロマチンテクノロジーの新展開 (川上 徹, 末武 勲) BMB2015 (第 38 回日本分子生物学会年会、第 88 回日本生化学会大会 合同大会) 神戸 (2015).

【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, 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).
2. 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.
3. 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).
4. T. Kawakami, A. Kamauchi, E. Harada, S. Aimoto, Rate Enhancement of Conversion of Peptide Cys-Pro ester to Peptide Thioester by the Structural Modifications. 4th Modern Solid Phase Peptide Synthesis & Its Applications Symposium, Kobe, 2013.
5. T. Kawakami, Y. Akai, R. Yoshikawa, I. Suetake, S. Tajima, S. Aimoto, Total Chemical Synthesis and Semi-synthesis of Histone H3 and H4 by the Use of Cys-Pro Ester Auto-activating Unit for the Thioester Precursor. 5th Asia-Pacific International Peptide Symposium, Suita, 2013.
6. 川上 徹・吉川 諒・藤吉佑樹・北條裕信・田嶋正二・末武 勲: 組換えペプチドを C 末端側合成ブロックとして用いた Cys-Pro エステル (CPE) ライゲーション法によるヒストンタンパク質の合成. 日本化学会第 94 春季年会, 名古屋 (2014).
7. T. Kawakami, R. Yoshikawa, Y. Fujiyoshi, H. Hojo, S. Tajima, I. Suetake, Synthesis of Histone by the Use of Cys-Pro Ester (CPE) Ligation, 33th European Peptide Symposium, Sofia, 2014.
8. T. Kawakami, Synthesis of modified histones by the use of CPE chemistry. The 15th Akabori Conference, Boppard, 2014.
9. 川上 徹・北條裕信: ライゲーション法において発現ペプチドを合成ブロックとして用いるためのフェナシル基のチオール保護基としての可能性. 日本化学会第 95 春季年会, 船橋 (2015).
10. T. Kawakami, Synthesis of Modified Histone Proteins by CPE Ligation. The 16th Akabori Conference, Kobe, 2016.
11. T. Kawakami, Y. Mishima, H. Hojo, I. Suetake, Histone Ubiquitination via an Isopeptide Mimetic Structure by Using a Thirane Linker. 第 54 回ペプチド討論会, 堺 (2017).

3-2 准教授

【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. Shimizu, S. Aimoto, Peptide diketopiperazine thioester formation at the Cys-Pro-Cys position. 31st European Peptide Symposium, Copenhagen, 2010.
2. 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).
3. 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).
4. 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).
5. T. Kawakami, Synthesis of Histone H3 by Chemical Ligation. The 8th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-8), Osaka, 2013.
6. 川上 徹, 吉川 諒, 藤吉佑樹, 北條裕信, 田嶋正二, 末武 勲: 組換えペプチドを C 末端側合成ブロックとして用いた Cys-Pro エステル (CPE) ライゲーション法によるヒストンの合成. エピジェネティクス研究会 第8回年会 東京 (2014).
7. 川上 徹, 北條裕信: 発現ペプチドをライゲーション法の合成ブロックとして用いるためのフェナシル基のチオール保護基としての可能性. 第51回ペプチド討論会, 徳島 (2014).
8. 川上 徹, 三島優一, 北條裕信, 田嶋正二, 末武 勲: 組換えペプチドを C 末端側合成ブロックとして用いたライゲーション法によるヒストン H3 の合成. エピジェネティクス研究会 第9回年会 東京 (2015).
9. T. Kawakami, I. Suetake, Total Chemical Synthesis and Semi-synthesis of Histone Proteins by Chemical Ligation. 第40回内藤コンファレンス: Epigenetics-From Histone Code to Therapeutic Strategy, Sapporo, 2015.
10. T. Kawakami, R. Yoshikawa, Y. Fujiyoshi, Y. Mishima, H. Hojo, S. Tajima, I. Suetake, Synthesis of Modified Histone Proteins by CPE Ligation Using a Recombinant Peptide. 7th International Peptide Symposium, Singapore, 2015.
11. 川上 徹, 三島優一, 木下 岬, 李 映昊, 末武 勲: ライゲーション法によるイソペプチド類似構造を介したヒストンペプチドのユビキチン化. エピジェネティクス研究会 第10回年会 豊中 (2016).
12. 川上 徹, 三島優一, 木下 岬, 李 映昊, 末武 勲: チイランリンカーを用いたペプチドライゲーション法によるイソペプチド類似体の合成. 第10回バイオ関連化学シンポジウム, 金沢 (2016).
13. 川上 徹, 三島優一, 木下 岬, 李 映昊, 末武 勲: チイランリンカーを用いるイソペプチド類似構造を介したヒストンペプチドのユビキチン化. 第89回日本生化学会大会 仙台 (2016).
14. T. Kawakami, Y. Mishima, M. Kinoshita, Y.-H. Lee, I. Suetake. Ubiquitination of Histone Peptides via Isopeptide Mimetics by Using a Thiirane Linker. 第53回ペプチド討論会, 京都 (2016).
15. 川上 徹, 三島優一, 北條裕信, 末武 勲: チイランリンカーを用いるイソペプチド類似構造を介したヒストンタンパク質のユビキチン化. 第17回蛋白質科学会 仙台 (2017).

【3-3:その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2017 年度: 国内口頭 1, 国内ポスター 2, 国外口頭発表 0, 国外ポスター 0
2016 年度: 国内口頭 2, 国内ポスター 10, 国外口頭発表 0, 国外ポスター 0
2015 年度: 国内口頭 1, 国内ポスター 3, 国外口頭発表 0, 国外ポスター 0
2014 年度: 国内口頭 4, 国内ポスター 2, 国外口頭発表 1, 国外ポスター 1
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 1, 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】

【5:特許】

【6:取得研究費】

科研費

1. 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
2. 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
3. 基盤研究(C) 15-17 年度 代表 翻訳後修飾ライブラリー構築を指向したヒストン合成法の開発
4. 挑戦的萌芽研究 15-17 年度 分担 多様な修飾ヒストンのライブラリー化に向けた基本技術の開発

それ以外の助成金

教育活動 -川上 徹-

【7-1:現在指導している学生数】(2017 年度)

博士課程 : 0 名 (うち外国人留学生 0 名)

修士課程 : 1 名

【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

2016 年度, 博士課程 : 2(1), 修士課程 : 9, 学部生 : 1

2015 年度, 博士課程 : 2(1), 修士課程 : 3, 学部生 : 0

2014 年度, 博士課程 : 1(1), 修士課程 : 0, 学部生 : 0

2013 年度, 博士課程 : 2(1), 修士課程 : 0, 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】

【7-4:2017 年度および過去 5 年間の博士研究員 (特任教員を含む) の数】

【8:担当授業】

共通教育 : 分子化学 B (分担 09-15, 17), 蛋白質科学入門 (分担 12,15), 現代生命科学の基礎 (生命と蛋白質) (分担 17)

大学院 : 蛋白質分子化学 (I) (分担 08-17), 生物科学特論 H4 (13, 15, 17), Current Topics I (ホスト 13),

【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)
2. 徳島大学非常勤講師, 化学応用工学特別講義 1 (集中 17)

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -川上 徹-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2017 年度 2 課題

2016 年度 2 課題

【10-2:国際共同研究の実施】

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

【10-5:データベース等の運営】実績を含む (登録件数、ダウンロード件数)

社会貢献 -川上 徹-

【11-1:論文査読】

Bioorg. Med. Chem., Bioorg. Med. Chem. Lett., Biopolymer (Pept. Sci.), Bull. Chem. Soc. Jpn., Chem. Commun., Chem. Lett., J. Pept. Sci., Heterocycles, Org. Biomol. Chem., Synlett, Tetrahedron, Tetrahedron Lett., ACS Med. Chem. Lett.

【11-2:雑誌の編集者等】

3-2 准教授

【12-1: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，日本生化学会

【12-2:学会の役員、委員】

日本ペプチド学会評議員（12-），日本化学会近畿支部各賞推薦委員会委員（17）

【13: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及び国際事業委員会書面審査員（13）

【14:データベース等の運営】

【15-1:国際会議の開催】

1. 5th Asia-Pacific International Peptide Symposium, Suita, 2013, Local Organizing Committee

【15-2:国内会議の開催】

1. 蛋白研セミナー「The New Trend of Peptide Science in Asia and Oceania」世話人（2010.12.10,11）
2. 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）
3. 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）
4. 第52回ペプチド討論会 組織委員（2015.11.16-18）
5. BMB2015（第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会 合同大会）（フォーラム）ヒストン修飾に関わるクロマチンテクノロジーの新展開（川上 徹，末武 勲）神戸（2015）.

学内、所内活動 -川上 徹-

【16: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～）教務委員（17～）

【17:その他、特筆すべき活動】

3-2 准教授

3-2-6 金城 玲

職位：准教授

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
データベース開発研究室（兼任）

【研究課題】 蛋白質の配列、構造および機能の情報解析

【研究内容】

1. 蛋白質立体構造データのセマンティックウェブへの対応：蛋白質立体構造データバンクのデータを UniProt（アミノ酸配列データベース）のアノテーション情報と欧州蛋白質データバンク(PDBe)で開発中の SIFTS を利用して繋げるための理論的研究と実装
2. 生物学的データの俯瞰的解析：様々な生物学的データをセマンティックウェブ技術でリンクしたデータに機械学習を組み合わせて、遺伝子機能予測や病気関連遺伝子探索を行う。
3. 蛋白質多重配列アラインメントの統計モデル：蛋白質の多重配列アラインメントは、配列の各サイトの保存度に加えて、サイト間の相関情報をも含んでいる。これらを再現した上で、より高精度の配列アラインメントを実現するための理論を構築する。

【2016-2017 年度の成果】

蛋白質構造データ、とくに酵素の分類や化合物、文献情報、複合体情報などを主に PDBe SIFTS に基づいて有機的にリンクするデータを設計・実装し、一般に公開した。また、これらのデータをふくむ PDBj の活動を論文にまとめて *Nucleic Acids Research* のデータベース特集号に発表した。

様々な生物学的データベースに関連するオントロジーを組み合わせたネットワークを用いて機械学習を行い、遺伝子機能や病気との関連を予測するためのシステム「Bio2Vec」を開発した（King Abdullah University of Science and Technology のグループとの共同研究）。

前年度に蛋白質多重配列アラインメントの統計モデルである「格子気体モデル」を定式化したが、これに立体構造情報を組み込み、モンテカルロ・シミュレーションを行うことで、アミノ酸配列空間内で「フォールディング転移」が起こりうることを示した。

【今後の展望と自己評価】

引き続き、大量の生物学データの効果的な処理法を探究する。特にゲノム配列とエピゲノムのデータを用いて、エピスタシスに注目して病気との関連、進化への影響を調べる方法を確立したい。多重配列アラインメントの統計モデルは、実用的な応用を目指して開発を続けたい。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Kinjo AR. Cooperative "folding transition" in the sequence space facilitates function-driven evolution of protein families. *preprint* (2017) [[arXiv:1708.07612](https://arxiv.org/abs/1708.07612)]
2. Kinjo AR, Bekker G-J, Wako H, Endo S, Tsuchiya Y, Sato H, Nishi H, Kinoshita K, Suzuki H, Kawabata T, Yokochi M, Iwata T, Kobayashi N, Fujiwara T, Kurisu G, Nakamura H. New tools and functions in Data-out activities at Protein Data Bank Japan (PDBj). *Protein Science* in press: (2017)
3. Kinjo AR. Monte Carlo simulation of a statistical mechanical model of multiple protein sequence alignment. *Biophysics and Physicobiology* 14:99-110 (2017)
4. Alshahrani M, Khan MA, Maddouri O, Kinjo AR, Queralt-Rosinach N, Hoehndorf R. Neuro-symbolic representation learning on biological knowledge graphs. *Bioinformatics* 33:2723-2730 (2017)
5. Nishikawa K, Kinjo AR. Essential role of long non-coding RNAs in de novo chromatin modifications: the genomic address code hypothesis. *Biophysical Reviews* 9:73-77 (2017)
6. Kinjo AR, Bekker G-J, Suzuki H, Tsuchiya Y, Kawabata T, Ikegawa Y, Nakamura H. Protein Data Bank Japan (PDBj): Updated user interfaces, Resource Description Framework, analysis tools for large structures. *Nucleic Acids Research* 45:D282-D288 (2017)
7. Gojobori T, Ikeo K, Katayama Y, Kawabata T, Kinjo AR, Kinoshita K, Kwon Y, Migita O, Mizutani H, Muraoka M, Nagata K, Omori S, Sugawara H, Yamada D, Yura K. VaProS: a database-integration approach for protein/genome information retrieval. *Journal of Structural and Functional Genomics* 17:69-81 (2016)
8. A unified statistical model of protein multiple sequence alignment integrating direct coupling and insertions. Kinjo AR. *Biophysics and Physicobiology* 13:45-62 (2016)
9. Implementation of Linked Data in the Life Sciences at BioHackathon 2011. Aoki-Kinoshita KF, Kinjo AR, Morita M, Igarashi Y, Chen Y, Shigemoto Y, Fujisawa T, Akune Y, Katoda T, Kokubu A, Mori T, Nakao M, Kawashima S, Okamoto S, Katayama T, Ogishima S. *Journal of Biomedical Semantics* 6:3 (2015)
10. Cooperation between phenotypic plasticity and genetic mutations can account for the cumulative selection in evolution. Nishikawa K, Kinjo AR. *BIOPHYSICS* 10:99-108 (2014)
11. Specific non-local interactions are not necessary for recovering native protein dynamics. Dasgupta B, Kasahara K, Kamiya N, Nakamura H, Kinjo AR. *PLoS One* 9:e91347 (2014)
12. 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)
13. 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)
14. Counterbalance of ligand- and self-coupled motions characterizes multi-specificity of Ubiquitin. Dasgupta B, Nakamura H, Kinjo AR. *Protein Science* 22:168-178 (2013)
15. 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)
16. 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)
17. Composite structural motifs of binding sites for delineating biological functions of proteins. Kinjo AR, Nakamura H. *PLoS One* 7:e31437 (2012)
18. 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)
19. 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)
20. 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,

3-2 准教授

- 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)
21. 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)
 22. 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)
 23. Kinjo AR, Yamashita R., Nakamura H. PDBj Mine: Design and implementation of relational database interface for Protein Data Bank Japan. Database, 2010:baq021 (2010)
 24. Katayama T. et al. The DBCLS BioHackathon: standardization and interoperability for bioinformatics web services and workflows. J. Biomed. Semantics, 1:8 (2010)
 25. 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)

【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こまれているか? 生物物理, 46:37-40 (2006)

【1-5:著書】

【2:受賞歴】

平成26年度日本生物物理学会 BIOPHYSICS 論文賞
平成26年度大阪大学総長奨励賞
平成24年度文部科学大臣表彰若手科学者賞

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. ConBio2017 神戸国際会議場, 2017/12
2. 第55回日本生物物理学会年会、熊本大学 2017/9
3. Korea-China-Japan Bioinformatics training course and symposium, Jeju, Korea, 2014/6
4. International Conference on Structural Genomics, Sapporo 2013/7
5. Recent advances in physical and chemical biology, Saha Institute of nuclear physics, Kolkata, India 2012/3
6. InCoB 2011, Kuala Lumpur, Malaysia 2011/12
7. Biological Data Evaluation Workshop, Asia-Pacific Bioinformatics Conference, Incheon, Korea 2011/1
8. ICSG, Oxford, 2008/9
9. Fudan University, 2008/5
10. Kolkata, 2009/3

3-2 准教授

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ, WS など】

1. NIG International Symposium 2017, 三島市民ホール 2017/5
2. 第52回日本生物物理学会年会、札幌コンベンションセンター 2014/9
3. 日中韓バイオインフォマティクストレーニングコース 2014
4. 第345回CBI学会研究講演会、東京大学山上会館 2014/1
5. 定量生物学の会第六回年会、大阪大学銀杏会館 2013/11
6. 計算タンパク質科学研究会、産総研 2013/3
7. バイオメディカル研究会、阪大中之島センター 2011/3
8. 数学の展開、東北大学 2010/11
9. 日本生物物理学会 2008/12
10. 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)

【3-2a】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, 2015 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)】

日本生物物理学会 2015 年

【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 (2017 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)

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】

2016 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)

2015 年度 博士課程 : 3 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 0 名)

2014 年度 博士課程 : 1 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 0 名)

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)

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)

【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 1 名)、修士号 : 8 名 (うち外国人留学生 2 名)

【7-4: 2017 年度および過去 5 年間の博士研究員 (特任教員を含む) の数】

2017 年度 6 名

2016 年度 8 名

2015 年度 8 名

2014 年度 9 名

2013 年度 9 名

2012 年度 9 名

3-2 准教授

【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

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -金城 玲-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

【10-2:国際共同研究の実施】

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

【10-5:データベース等の運営】 実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

社会貢献 -金城 玲-

【11-1:論文査読】

BMC Bioinformatics, BMC Structural Biology, BMC Genomics, FEBS Letter, Biopolymers, Current Protein & Peptide Science

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

【12-1:所属学会】

日本生物物理学会

【12-2:学会の役員、委員】

日本生物物理学会分野別専門委員

【13:科研等の審査委員】

なし

【14:データベース等の運営】

なし

【15-1:国際会議の開催】

InCoB 2010-2015 Program committee

Data-intensive e-Science workshop 2010 Program committee

【15-2:国内会議の開催】

なし

学内、所内活動 -金城 玲-

【16: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

【17:その他、特筆すべき活動】

Osaka Muslim Association 評議委員 (Shoura committee)

3-2 准教授

3-2-7 鈴木 守

職位：准教授

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
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. 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
2. 疾病に関係する蛋白質の構造解析

【研究内容】

1. 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を照射し、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。
2. 疾病に関係する質の構造解析
「レンサ球菌表層に存在する線維状蛋白質重合体の会合と抗原性をもたらす病原性の探索」、「インフルエンザウイルス感染に続発する細菌性肺炎の重症化に寄与する宿主・細菌因子群の探索と新規感染制御法の開発」、「腎臓機能低下、高血圧、メタボリック症候群に関係するカテコール-O-メチル転移酵素の賦活化物質の研究」等のプロジェクトに参加し、関連蛋白質の構造解析を目指している。

【2016-2017 年度の成果】

1. 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
多くのモデル蛋白質の結晶を用いて測定収集を行い、電子密度を観察することに成功して以来、数個の蛋白質の構造解析に成功している。当該期間ではプロイナーゼ K の 1.2 Å の構造解析、結晶搬送媒体の開発、水銀とセレンを用いた位相決定に成功した。
2. 疾病に関係する蛋白質の構造解析
レンサ球菌表層に存在する線維状蛋白質重合体の構造解析に成功し、構造から会合状態に重要と思われる相互作用を見出した。変異させると会合状態が変わることから感染に重要と推定された。

【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、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の測定、データ処理手法開発、および、疾病に関連する蛋白質の構造・機能の解明に向けた構造解析に取り組んでいく。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Yamamoto K, Higashiura A, Suzuki M, Aritake K, Urade Y, Nakagawa A. (2017) Molecular structure of a prostaglandin D synthase requiring glutathione from the brown planthopper, *Nilaparvata lugens*. **Biochem Biophys Res Commun.** 492, 166-171
2. Thomaston JL, Woldeyes RA, Nakane T, Yamashita A, Tanaka T, Koiwai K, Brewster AS, Barad BA, Chen Y, Lemmin T, Uervirojnangkoorn M, Arima T, Kobayashi J, Masuda T, Suzuki M, Sugahara M, Sauter NK, Tanaka R, Nureki O, Tono K, Joti Y, Nango E, Iwata S, Yumoto F, Fraser JS, DeGrado WF. (2017) XFEL structures of the influenza M2 proton channel: Room temperature water networks and insights into proton conduction. **PNAS (online)**.
3. Yamashita K, Kuwabara N, Nakane T, Murai T, Mizohata E, Sugahara M, Pan D, Masuda T, Suzuki M, Sato T, Kodan A, Yamaguchi T, Nango E, Tanaka T, Tono K, Joti Y, Kameshima T, Hatsui T, Yabashi M, Manya H, Endo T, Kato R, Senda T, Kato H, Iwata S, Ago H, Yamamoto M, Yumoto F, Nakatsu T. (2017) Experimental phase determination with selenomethionine or mercury-derivatization in serial femtosecond crystallography. **IUCrJ.** 4, 639-647
4. Sugahara M, Nakane T, Masuda T, Suzuki M, Inoue S, Song C, Tanaka R, Nakatsu T, Mizohata E, Yumoto F, Tono K, Joti Y, Kameshima T, Hatsui T, Yabashi M, Nureki O, Numata K, Nango E, Iwata S. (2017) Hydroxyethyl cellulose matrix applied to serial crystallography. **Scientific Reports** 7,703.
5. Masuda T, Suzuki M, Inoue S, Song C, Nakane T, Nango E, Tanaka R, Tono K, Joti Y, Kameshima T, Hatsui T, Yabashi M, Mikami B, Nureki O, Numata K, Iwata S, Sugahara M. (2017) Atomic resolution structure of serine protease proteinase K at ambient temperature.. **Scientific Reports** 7, 45604.
6. Suga M, Akita F, Sugahara M, Kubo M, Nakajima Y, Nakane T, Yamashita K, Umena Y, Nakabayashi M, Yamane T, Nakano T, Suzuki M, Masuda T, Inoue S, Kimura T, Nomura T, Yonekura S, Yu LJ, Sakamoto T, Motomura T, Chen JH, Kato Y, Noguchi T, Tono K, Joti Y, Kameshima T, Hatsui T, Nango E, Tanaka R, Naitow H, Matsuura Y, Yamashita A, Yamamoto M, Nureki O, Yabashi M, Ishikawa T, Iwata S, Shen JR. (2017) Hydroxyethyl cellulose matrix applied to serial crystallography. Light-induced structural changes and the site of O=O bond formation in PSII caught by XFEL. **Nature** 543,131-135. **Hot Paper (Biology & Biochemistry 分野で上位 0.1%論文)**
7. Nakane T, Hanashima S, Suzuki M, Saiki H, Hayashi T, Kakinouchi K, Sugiyama S, Kawatake S, Matsuoka S, Matsumori N, Nango E, Kobayashi J, Shimamura T, Kimura K, Mori C, Kunishima N, Sugahara M, Takakyu Y, Inoue S, Masuda T, Hosaka T, Tono K, Joti Y, Kameshima T, Hatsui T, Yabashi M, Inoue T, Nureki O, Iwata S, Murata M, Mizohata E. (2016) Membrane protein structure determination by SAD, SIR, or SIRAS phasing in serial femtosecond crystallography using an iododetergent. **PNAS** 113, 13039-13044.
8. Yamamoto K, Higashiura A, Suzuki M, Shiotsuki T, Sugahara R, Fujii T, Nakagawa A. (2016) Structural characterization of an aldo-keto reductase (AKR2E5) from the silkworm *Bombyx mori*. **Biochemical and Biophysical Research Communications.** 474,104-110.
9. Sugahara M, Song C, Suzuki M, Masuda T, Inoue S, Nakane T, Yumoto F, Nango E, Tanaka R, Tono K, Joti Y, Kameshima T, Hatsui T, Yabashi M, Nureki O, Numata K, Iwata S.(2016) Oil-free hyaluronic acid matrix for serial femtosecond crystallography. **Scientific Reports.** 6, 24484. **高被引用論文 (Biology & Biochemistry 上位 1%論文)**
10. Fukuda Y, Tse KM, Nakane T, Nakatsu T, Suzuki M, Sugahara M, Inoue S, Masuda T, Yumoto F, Matsugaki N, Nango E, Tono K, Joti Y, Kameshima T, Song C, Hatsui T, Yabashi M, Nureki O, Murphy ME, Inoue T, Iwata S, Mizohata E. (2016) Diverse application platform for hard X-ray diffraction in SACLA (DAPHNIS): application to serial protein crystallography using an X-ray free-electron laser. (2016) Redox-coupled proton transfer mechanism in nitrite reductase revealed by femtosecond crystallography. **PNAS** 113, 2928-2933.
11. Fukuda Y, Tse KM, Suzuki M, Diederichs K, Hirata K, Nakane T, Sugahara M, Nango E, Tono K, Joti Y, Kameshima T, Song C, Hatsui T, Yabashi M, Nureki O, Matsumura H, Inoue T, Iwata S, Mizohata E. (2016) Redox-coupled structural changes in nitrite reductase revealed by serial femtosecond and microfocus crystallography. **J. Biochem.** 159, 527-538.
12. Nakane T, Song C, Suzuki M, Nango E, Kobayashi J, Masuda T, Inoue S, Mizohata E, Nakatsu T, Tanaka T, Tanaka R, Shimamura T, Tono K, Joti Y, Kameshima T, Hatsui T, Yabashi M, Nureki O, Iwata S, Sugahara M. (2015) Native sulfur/chlorine SAD phasing for serial femtosecond crystallography. **Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.** 71, 2519-25.
13. Yamashita K, Pan D, Okuda T, Sugahara M, Kodan A, Yamaguchi T, Murai T, Gomi K, Kajiyama N, Mizohata E, Suzuki M, Nango E, Tono K, Joti Y, Kameshima T, Park J, Song C, Hatsui T, Yabashi M, Iwata S, Kato H, Ago H, Yamamoto M, Nakatsu T. (2015) An isomorphous replacement method for efficient de novo phasing for serial femtosecond crystallography. **Scientific Reports** 5, 14017.
14. Tono K, Nango E, Sugahara M, Song C, Park J, Tanaka T, Tanaka R, Joti Y, Kameshima T, Ono S, Hatsui T, Mizohata E, Suzuki M, Shimamura T, Tanaka Y, Iwata S, Yabashi M. (2015) Diverse application platform for hard

X-ray diffraction in SACLA (DAPHNIS): application to serial protein crystallography using an X-ray free-electron laser. **J. Synchrotron Rad.** 22, 532-537.

15. Fujiwara Y, Goda N, Tamashiro T, Narita H, Satomura K, Tenno T, Nakagawa A, Oda M, Suzuki M, Sakisaka T, Takai Y, Hiroaki H. (2015) Crystal structure of afadin PDZ domain-nectin-3 complex shows the structural plasticity of the ligand-binding site. **Protein Sci.** 24, 376-85.
16. Kobayashi H, Motoyoshi N, Itagaki T, Suzuki M, Inokuchi N. (2015) Effect of the replacement of aspartic acid/glutamic acid residues with asparagine/glutamine residues in RNase He1 from *Hericium erinaceus* on inhibition of human leukemia cell line proliferation. **Biosci.Biotechnol.Biochem.** 79(2), 211-7.
17. Sugahara M, Mizohata E, Nango E, Suzuki M, Tanaka T, Masuda T, Tanaka R, Shimamura T, Tanaka Y, Suno C, Ihara K, Pan D, Kakinouchi K, Sugiyama S, Murata M, Inoue T, Tono K, Song C, Park J, Kameshima T, Hatsui T, Joti Y, Yabashi M, Iwata S. (2015) Grease matrix as a versatile carrier of proteins for serial crystallography. **Nat Methods.** 12, 61-3.
18. Gallat FX, Matsugaki N, Coussens NP, Yagi KJ, Boudes M, Higashi T, Tsuji D, Tatano Y, Suzuki M, Mizohata E, Tono K, Joti Y, Kameshima T, Park J, Song C, Hatsui T, Yabashi M, Nango E, Itoh K, Coulibaly F, Tobe S, Ramaswamy S, Stay B, Iwata S, Chavas LM. (2014) In vivo crystallography at X-ray free-electron lasers: the next generation of structural biology? **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.** 369, 1647.
19. Hiroko Kobayashi, Takuya Katsutani, Yumiko Hara, Naomi Motoyoshi, Tadashi Itagaki, Fusamichi Akita, Akifumi Higashiura, Yusuke Yamada, Norio Inokuchi and Mamoru Suzuki (2014) X-Ray Crystallographic Structure of RNase Po1 That Exhibits Antitumor Activity. **Biol. Pharm. Bull.** 37, 968-978.
20. Kojima R, Okumura M, Masui S, Kanemura S, Inoue M, Saiki M, Yamaguchi H, Hikima T, Suzuki M, Akiyama S, Inaba K. (2014) Radically Different Thioredoxin Domain Arrangement of ERp46, an Efficient Disulfide Bond Introducer of the Mammalian PDI Family. **Structure** 4, 431-43.
21. 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**, 69, 2483-94.
22. 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.
23. 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.
24. Yamamoto, K., Suzuki, M., Higashiura, A., Nakagawa, A. (2013) Three-dimensional structure of a *Bombyx mori* Omega-class glutathione transferase. **Biochem Biophys Res Commun.**
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.

【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 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.

3-2 准教授

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

1. 溝端栄一、南後恵理子、菅原道泰、鈴木守、岩田想(2014) X線自由電子レーザーを用いたタンパク質の構造解析 日本結晶学会誌 56, 241-246.

【1-5:著書】

1. ジスルフィド結合形成(DsbB)
鈴木守(2014) 日本の結晶学(II) —その輝かしい発展—(日本結晶学会) 360
2. XFEL 微結晶構造解析-構造生物学の新時代(Frontiers of Protein Crystals)
溝端栄一、鈴木守、南後恵理子、田中里枝、井上豪、岩田想 (2013)
タンパク質結晶の最前線(ジーエムシー出版 監修 杉山 成) 172-178

【2:受賞歴】

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

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会、外国でのセミナー】

1. Suzuki Mamoru, Crystal Structure of Nectin, Mahidol University, Thailand(2015)
2. Suzuki Mamoru, Techniques for protein expression and protein purification for crystallization King Mongkut's University of Technology Thonburi, Thailand (2015)
3. Mamoru Suzuki, Introduction to protein structure King Mongkut's University of Technology Thonburi, Thailand (2015)
4. Mamoru Suzuki, Introduction to protein crystallography King Mongkut's University of Technology Thonburi, Thailand (2014)
5. Mamoru Suzuki, X-ray Crystallography(Lecture and Practice) King Mongkut's University of Technology Thonburi, Thailand (2014)
6. Mamoru Suzuki, Introduction to Protein Structure Universitas Indonesia, Indonesia (2014)
7. Mamoru Suzuki, Introduction to Protein Structure Universitas Jember, Indonesia (2013)

【3-2: 講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 鈴木守、形から理解する生物化学 KEK サマーチャレンジ KEK (2017)
2. 鈴木守、形から理解する生物化学 KEK サマーチャレンジ KEK (2016)
3. 鈴木守、シリアルフェムト秒結晶構造解析データ処理に関する産学連携講習会、SPring8 (2015)
4. 鈴木守、形から理解する生物化学 KEK サマーチャレンジ KEK (2015)
5. 鈴木守、形から理解する生物化学 KEK サマーチャレンジ KEK (2014)

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2017 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
2016 年度：国内口頭 0、国内ポスター 6、 国外口頭発表 0、国外ポスター 2
2015 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
2014 年度：国内口頭 3、国内ポスター 12、 国外口頭発表 1、国外ポスター 2
2013 年度：国内口頭 1、国内ポスター 1、 国外口頭発表 1、国外ポスター 6
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

【4:新聞報道】

1. 京大・東大・理研・阪大など、SACLA の得意とする X 線波長でタンパク質微結晶の新規構造解析に成功 (日本経済新聞 ONLINE 2017 年 08 月 23 日)
2. 理研・京大・阪大など、低ノイズ・低粘着性・低コストのタンパク質結晶輸送媒体を発見 (日本経済新聞 ONLINE 2017 年 04 月 10 日)

3-2 准教授

3. 神の眼レベル…酵素の構造を解析、体内と同じ常温・原子分解能で 京大・理研など、X線自由レーザーで(産経新聞 ONLINE 2017 年 04 月 11 日)
4. 京都大学、理化学研究所、酵素の立体構造、「SACLA」の X 線レーザーを用いて常温、原子分解能構造解析に成功—体内に近い環境での酵素反応機構解明から、新薬や機能性分子創生に期待—(日経バイオテク ONLINE 2017 年 04 月 10 日)
5. 京大ら、XFEL で常温での原子分解能構造解析に成功(OPTRONICS ONLINE 2017 年 04 月 03 日)
6. 連続フェムト秒結晶構造解析でプロテインアーゼ K の構造を 1.20Å の分解能で決定(マイナビニュース 2017 年 04 月 03 日)
7. 膜タンパク質の構造を迅速に解明する手法を開発！(2016 年 11 月 1 日)
8. 結晶を損傷しない新しいタンパク質結晶の輸送媒体を発見(2016 年 4 月 18 日)
9. 生命現象を支える化学反応の真の姿を解明！(2016 年 3 月 1 日)
10. SACLA でタンパク質の硫黄原子を利用した結晶構造の決定に成功(2015 年 11 月 30 日)
11. 連続フェムト秒結晶構造解析のための結晶供給手法を開発(2014 年 11 月 11 日)

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科学研究補助金等

1. 感染症研究革新イニシアティブ(J-PRIDE)「インフルエンザウイルス感染に続発する細菌性肺炎の重症化に寄与する宿主・細菌因子群の探索と新規感染制御法の開発」分担 平成 29 年度
2. 科学研究補助金(挑戦的研究(萌芽))「菌体表層に存在する線維状タンパク質重合体の会合と抗原性がもたらす病原性の探索」分担
3. 平成 29 年～30 年度
4. 科学研究補助金(基盤研究(C))「カテコール-O-メチル転移酵素の賦活化物質の研究: COMT 不全解消を目指して」分担 平成 27 年～29 年
5. 科学研究補助金(基盤研究(C))「組織の構造パターンを決定する細胞接着分子の構造生物学的研究」代表 平成 26 年～28 年
6. 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
7. 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の解」分担 平成 24 年～26 年度
8. 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
9. 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

教育活動 -鈴木 守-

【7-1:現在指導している学生数 (2017 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)

【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

2016 年度、学部学生: 0、大学院修士課程: 0 大学院博士課程: 0 (うち外国人留学生 0 名)

2015 年度、学部学生: 0、大学院修士課程: 0 大学院博士課程: 0 (うち外国人留学生 0 名)

2014 年度、学部学生: 0、大学院修士課程: 0 大学院博士課程: 0 (うち外国人留学生 0 名)

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)

【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: 0 名 (うち外国人留学生 0 名)

3-2 准教授

【7-4:2017 年度および過去 5 年間の博士研究員（特任教員を含む）の数】

2017 年度 0 名
2016 年度 1 名
2015 年度 1 名
2014 年度 1 名

【8:担当授業】

化学概論(単独、1 セメスタ、14 年)
化学概論(分担、17 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～13 年)
蛋白質構造基礎論（分担、0.5 セメスタ、11 年、14 年）
蛋白質構造基礎論（単独、17 年）
生物学特論 G8（単独、12 年、14 年、16 年）
Advanced Macromolecular Science（分担、11 年）
基礎セミナー「蛋白質科学入門 II（分子編）」(分担、15 年、16 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）

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -鈴木 守-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2017 年度 7 課題
2016 年度 6 課題

【10-2:国際共同研究の実施】

2017 年度 0 課題
2016 年度 1 課題（タイ）

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

該当なし

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

該当なし

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

該当なし

社会貢献 -鈴木 守-

【11-1:論文査読】

Acta Cryst. F、日本応用物理学会

【11-2:雑誌の編集者等】

日本結晶学会編集委員（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）

【12-1:所属学会】

日本結晶学会、日本蛋白質科学会、歯科基礎医学会、日本細菌学会

3-2 准教授

【12-2: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）
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）
日本結晶学会評議委員（平成 26 年 4 月～ 28 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）

【13: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

【14: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、2017 年 11 月 1 日(現在)までに 51,500 件を超えるページビュー数があった。2013 年から回折した X 線結晶学のソフトウェアの使用法を解説したページは、711,000 件を超えるページビューがあった。

【15-1:国際会議の開催】

なし

【15-2:国内会議の開催】

1. 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 -鈴木 守-

【16:学内、所内委員など】

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
さわらび委員会
図書委員会委員長

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-2 准教授

3-2-8 田中 秀明

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 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】 生体超分子複合体の X 線結晶構造解析

【研究内容】

1. MVP-VPARP_INT 複合体の構造解明

ボルトは、樽型の巨大な粒子で粒子外殻は MVP が 78 個集合することで形成されている。本粒子は、DDS などの新規ナノカプセル材料として注目されており、UCLA の研究グループは、本粒子への薬剤内包技術として、MVP の repeat domain3-4 (RD3-4)と会合する VPARP の C 末端 (VPARP_INT) を親和性タグとして用いている。しかし、両者間の相互作用機構は不明であるため、MVP-VPARP_INT 複合体の構造解明を目指す。

2. 光化学系 I-フェレドキシン複合体の X 線結晶構造解析

光化学系 I (PSI) は三量体で約 1,000kDa の膜蛋白質複合体であり、PSI が光エネルギーを利用して作り出す電子はフェレドキシン (Fd) を介して様々な酵素に分配されるが、PSI と Fd の電子伝達複合体は過渡的に形成されるため、安定な複合体を得るのが困難である。本研究では、野生型 Fd が持つ [2Fe-2S] クラスターの鉄を電子伝達活性の無い Ga に置換した GaFd を用いることで安定な PSI-Fd 複合体の結晶構造解析を目指す。

3. カルレドキシンの X 線結晶構造解析

強光適応に重要な役割を果たすカルシウムイオンの濃度と酸化還元状態を検知して、抗酸化反応に寄与する Calredoxin (CRX) は、緑藻 (*C. reinhardtii*) の葉緑体中に見いだされた。CRX は、強過ぎる光が降り注ぐストレス環境下で、抗酸化蛋白質（ペルオキシレドキシン）と一緒に抗酸化反応を進めることが分かり、また、Ca²⁺イオンを結合した時だけ酸化還元活性を発揮する。本研究では、CRX による光環境適応機構の詳細なメカニズムを解明するため、X 線結晶構造解析および X 線小角散乱測定に取り組む。

【2016-2017 年度の成果】

1. MVP-VPARP_INT 複合体の構造解明

VPARP_INT および MVP_RD1-7 の大腸菌発現系はすでに構築済みである。また、大腸菌で発現した VPARP_INT は昆虫細胞で発現したボルト粒子に取り込まれて結合することも確認できている。

2. 光化学系 I-フェレドキシン複合体の X 線結晶構造解析

PSI-Fd 複合体の立体構造を 4.2Å 分解能で決定し、PSI-Fd の相互作用に重要なアミノ酸残基を特定することができた。また、Fd の結合によって起こる PSI サブユニットの構造変化がシグナル伝達を行っている可能性を示す事もできた。本研究成果については、国内外の学会等でも口頭発表しており、論文化を目指している。

3. カルレドキシンの X 線結晶構造解析

緑藻由来 Calredoxin (CRX) は大腸菌により大量発現したものを結晶化し、SAD 法により 1.6 Å で構造決定することに成功した。得られた構造情報からは、CRX がカルシウム濃度と酸化還元状態の二つのシグナルを伝えて、光合成の効率を調整する仕組みが明らかになった。Ca²⁺非存在下での CRX の結晶化にも取り組んできたが、結晶を得る事が困難であったため、X 線小角散乱法により溶液状態での両者の構造を決定し、その違いを明らかにすることに成功した。

【今後の展望と自己評価】

ボルトの研究については、よって、平成 30 年度前半に MVP_RD1-7 と VPARP_INT の複合体を結晶化し、MVP_RD1-7 の構造を初期モデルとした分子置換法により 2.0 Å 分解能以上で構造決定を目指す。

PSI-Fd 複合体の研究では、構造情報から相互作用に重要なアミノ酸残基を特定し、Fd 結合による PSI サブユニットの構造変化についても考察したので、論文化を急ぐ。また、他の光合成関連膜蛋白質複合体の構造解析についても原子分解能での構造決定が間近なものもあり、精力的に取り組んでいきたい。

Calredoxin に関しては、カルシウムが非結合型 CRX の構造を X 線小角散乱により決定したので、論文化を目指す。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Hochmal AK, Zinzus K, Charoenwattanasatien R, Gäbelein P, Mutoh R, Tanaka H, Schulze S, Liu G, Scholz M, Nordhues A, Offenborn JN, Petroutsos D, Finazzi G, Fufezan C, Huang K, Kurisu G, Hippler M. Calredoxin represents a novel type of calcium-dependent sensor-responder connected to redox regulation in the chloroplast. *Nat Commun.* 7, 11847 (2016), CI=8
2. Charoenwattanasatien R, Pengthaisong S, Breen I, Mutoh R, Sansenya S, Hua Y, Tankrathok A, Wu L, Songsiriritthigul C, Tanaka H, Williams SJ, Davies GJ, Kurisu G, Cairns JR. Bacterial β -Glucosidase Reveals the Structural and Functional Basis of Genetic Defects in Human Glucocerebrosidase 2 (GBA2). *ACS Chem Biol.* 11, 1891-1900 (2016), CI=6
3. 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=10

【1-2:代表的な論文】

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=106.
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=15.
3. Yagi H, Kajiwara 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=77.
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=59.
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=33.

【1-3:英文総説】

1. Tanaka H and Tsukihara T, Structural studies of large nucleoprotein particles, vaults. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B*, 88, 416-433(2012), CI=13.

【1-4:邦文総説】

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)

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

1. 大阪大学総長奨励賞 (2015.7.14)
2. 大阪大学総長奨励賞 (2014.7.8)
3. 大阪大学総長奨励賞 (2013.8.2)
4. 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)
5. 大阪大学・飛翔30研究フェロー (2010.10.6)
6. 文部科学大臣表彰・若手科学者賞 (2010.4.13)
7. 日本生物物理学会・若手奨励賞 (2008.12.4)

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Tanaka H, X-ray Structure and NMR analysis of the electron transfer complex between Ferredoxin and Photosystem I, 2nd Molecular and Cellular Life Sciences (MCLS), Surabaya, Indonesia, July 17-18, 2017

3-2 准教授

2. Tanaka H, Kubota-Kawai H, Mutoh R, Shinmura K, Sétif P, Nowaczyk M, Rögner M, Ikegami T, Kurisu G. X-ray structure of the Electron Transfer Complex between Ferredoxin and Photosystem I, 14th Conference of the Asian Crystallographic Association, Hanoi, Vietnam, Dec 4-7 2016
3. Tanaka H, Structure determination of the largest cytoplasmic nucleoprotein complex, vault. Taiwan-Japan Biomedicine Conference, National Tsing Hua University, Hsinchu, Taiwan, Sep 22-23 2016
4. Tanaka H, Toward a high resolution structure determination of the vault. International Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins, Seoul National University, Korea, December 4-5 2015

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. Tanaka H, Kubota-Kawai H, Mutoh R, Shinmura K, Sétif P, Nowaczyk M, Rögner M, Ikegami T, Kurisu G, X-ray structure and NMR analysis of the electron transfer complex between Photosystem I and Ferredoxin, The 55th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Kumamoto, Japan, September 19, 2017
2. 久保田 (河合) 寿子、武藤梨沙、Setif Pierre, Marc Nowaczyk、Matthias Rogner、池上貴久、田中秀明、栗栖源嗣、光化学系 I-フェレドキシンの電子伝達複合体構造から読み解く電子伝達の動的メカニズム、第 15 回日本蛋白質科学会 ワークショップ 2015 年 6 月 25 日 徳島県徳島市
3. 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?」、大阪府吹田市、2012 年 9 月 21 日
4. 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

【3-2a: ポスター発表-海外、国内の学会など】

1. 大西裕介、田中秀明、奥村英夫、馬場清喜、河野能頭、熊坂崇、栗栖源嗣、酸化型フェレドキシン結晶の X 線回折実験における還元損傷の確認と評価、平成 29 年度日本結晶学会年会、2017 年 11 月 23~24 日 広島県広島市
2. 田伏菜美、杉浦一徳、久堀徹、森田潤司、田中秀明、栗栖源嗣、酸化還元応答蛍光タンパク質 Re-Qy の X 線結晶構造解析、第 30 回日本放射光学会年会、2017 年 1 月 7~9 日、兵庫県神戸市
3. 古谷茜、田中秀明、栗栖源嗣、*Chlamydomonas reinhardtii* 由来 FNR の X 線結晶構造解析、平成 28 年度日本結晶学会年会、2016 年 11 月 17~18 日 茨城県水戸市
4. 戸田暁之、田中秀明、西河洋祐、八木俊樹、栗栖源嗣、軸糸ダイニン軽鎖 1 の結晶構造と構造評価、平成 28 年度日本結晶学会年会、2016 年 11 月 17~18 日 茨城県水戸市
5. Ratana Charoenwattanasatien, Risa Mutoh, Hideaki Tanaka, Takashi Matsumoto, Takashi Oda, Mamoru Sato, Michael Hippler, Genji Kurisu, Structural analysis of Calredoxin from *Chlamydomonas reinhardtii*. 平成 28 年度日本生物物理学会年会、2016 年 11 月 25~27 日 茨城県つくば市
6. Akiyuki Toda, Hideaki Tanaka, Yousuke Nishikawa, Toshiki Yagi, Genji Kurisu, X-ray crystallographic characterization of the axonemal dynein light chain-1. 平成 28 年度日本生物物理学会年会、2016 年 11 月 25~27 日 茨城県つくば市
7. 久保田 (河合) 寿子、武藤梨沙、池上貴久、Marc Nowaczyk、Matthias Rogner、田中秀明、栗栖源嗣、光化学系 I とフェレドキシンが形成する電子伝達複合体の構造基盤、平成 26 年度日本結晶学会年会、2014 年 11 月 1 日 東京都
8. Risa Mutoh, Hisako Kubota-Kawai, Marc Nowaczyk, Matthias Rögner, Hideaki Tanaka, Takahisa Ikegami, Genji Kurisu, X-ray structure and NMR analysis of the electron transfer complex between photosystem I and ferredoxin. 第 52 回日本生物物理学会年会、北海道札幌市、2014 年 9 月 25~27 日
9. 武藤梨沙、久保田 (河合) 寿子、田中秀明、池上貴久、栗栖源嗣、光化学系 I-フェレドキシン複合体の構造解析、第 22 回光合成セミナー2014: 反応中心と色素系の多様性、愛知県名古屋市、2014 年 7 月 12 日
10. 久保田 (河合) 寿子、坂本由佳、和田元、田中秀明、栗栖源嗣、Crystal Structure of Photosystem I from *Synechocystis* sp. PCC6803 at 5.1 Å Resolution. 日本化学会第 95 回春季年会、千葉県船橋市、2015 年 3 月 26 日
11. 河合 (久保田) 寿子、武藤梨沙、池上貴久、Marc Nowaczyk, Matthias Rögner、田中秀明、栗栖源嗣 光化学系 I と Fd が形成する電子伝達複合体の構造基盤、第 5 回日本光合成学会年会、奈良県奈良市、2014 年 5 月 30 日
12. 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 5 回全体会議、北海道虻田郡、2014 年 6 月 14 日~16 日
13. 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
14. 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

3-2 准教授

15. 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
16. 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、さがけ第 7 回領域会議、京都府京都市、2012 年 3 月 7 日～9 日
17. 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、さがけ第 6 回領域会議、茨城県つくば市、2011 年 9 月 12 日～14 日
18. 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.
19. 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
20. 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
21. 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、さがけ第 5 回領域会議、愛知県名古屋市、2011 年 3 月 9 日～11 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）】

2017 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件
2016 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：4 件
2015 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件
2014 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件
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

【4:新聞報道】

1. 「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～」、日刊工業新聞、2012 年 12 月 21 日、第 1 回ネイチャーインダストリーアワード特別賞を受賞したことによる人物、研究内容の紹介

【5:特許】

1. 特許名称: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(JST)

出願日：2012 年 11 月 19 日

出願番号: 特願 2014-511000 (PCT/JP2013/080219)

公開番号: WO2014/077195

特許番号: 特許第 5591418 号 (登録日: 平成 26 年 8 月 8 日(2014.8.8))

国際特許: 申請中 (米国 (US 14/443,503)、中国 (CN 201380060146)、台湾、ヨーロッパ (EP20130855679))

【6:取得研究費】

科学研究費補助金

1. 挑戦的萌芽研究、H26、代表

ボルトの立体構造情報を基盤としたナノカプセルの開発

2. 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

3. 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

4. 新学術領域「細胞構造生物学」・公募研究、H23-H24、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

5. 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

6. 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

3-2 准教授

受託研究費

1. 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 H22-H28 分担、創薬ターゲット蛋白質の迅速構造解析法の開発
2. 科学技術振興機構・さがけ 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 の戦略の開発

それ以外の助成金

なし

教育活動 -田中 秀明-

【7-1:現在指導している学生数 (2017 年度)】

博士課程：7 名（うち外国人留学生 4 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】

2016 年度 博士課程：2 名（うち外国人留学生 2 名）、修士課程：8 名（うち外国人留学生 0 名）

2015 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 0 名）

2014 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 0 名）

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）

【7-3: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：7 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4:2017 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2017 年度 3 名

2016 年度 2 名

2015 年度 5 名

2014 年度 5 名

2013 年度 1 名

2012 年度 2 名

【8:担当授業】

共通教育：基礎セミナー（分担, 06 年～）

共通教育：分子化学 2（分担, 16 年～）

学部（理学部生物科学科）：構造生物（分担, 15 年～）

大学院（理学研究科生物科学専攻）：生物科学特論 IV（分担, 10 年～）

大学院（理学研究科高分子科学専攻）：蛋白質構造基礎論（分担, 15 年～）

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

奈良女子大学 ライフサイエンスセミナー（2012）

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -田中 秀明-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2017 年度 2 課題（北海道大、長崎大）

2016 年度 1 課題（北海道大）

【10-2:国際共同研究の実施】

2017 年度 1 課題（スリランカ）

2016 年度 1 課題（タイ）

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

3-2 准教授

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

社会貢献 -田中 秀明-

【11-1:論文査読】

Journal of Synchrotron Radiation, Advances in Medical Sciences, Acta Crystallographica Section F, 日本放射光学会誌

【11-2:雑誌の編集者等】

日本放射光学会 編集委員

【12-1: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、日本光合成学会、日本放射光学会

【12-2:学会の役員、委員】

日本放射光学会 編集委員

日本放射光学会 第31回（2018）、32回(2019)年会プログラム委員

【13:科研等の審査委員】

なし

【14: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

【15-1:国際会議の開催】

1) Chair of Micro symposium (Areal, MS16, Hot Structures in Biology), 14th Conference of the Asian Crystallographic Association, 4-7 December 2016, Vietnam

【15-2:国内会議の開催】

1) 日本放射光学会第31回（2018）、32回(2019)年会プログラム委員

学内、所内活動 -田中 秀明-

【16: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-）

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-2 准教授

3-2-9 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／オルガネラバイオロジー研究グループ（2016年度より）、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】

葉緑体に代表される植物に特有のオルガネラ、プラスチドは、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、さまざまな段階で多くの補助因子の介在の下、複雑な制御を受けて機能しているからに他ならない。しかし、中でもプラスチドへの蛋白質輸送機構の中核を成す内包膜の蛋白質膜透過装置 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。また、TIC 複合体と協同的に働くと考えられる蛋白質膜透過を駆動する輸送モーター複合体についても、その実体は確定していない。そこで、TIC 複合体とそれに付随する輸送モーター複合体の構造と機能の全容の解明を進める。加えて、葉緑体バイオジェネシスにおいて、葉緑体包膜の蛋白質輸送の分子メカニズムと制御が、どのような役割を果たしているのか、また、それらは藻類や植物の進化に伴いどのように変化を遂げてきたか、その変化の与えた影響は何か等、統合的理解を目指す。

【2016-2017 年度の成果】

我々のグループでは、植物葉緑体内包膜の蛋白質輸送装置に関して、およそ 1MDa の TIC 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ている。一方で、この過程は ATP の加水分解エネルギーを要求する過程である事が知られているが、この TIC 複合体と共に働く 2MDa もの巨大な新奇輸送モーター複合体の同定にも成功している。この新奇輸送モーター複合体の構成因子は、AAA 型 ATPase ファミリーに属する 1 種類の葉緑体ゲノムコードの蛋白質と 5 種類の核コードの蛋白質、加えて大変興味深い各コードの小サブユニットから構成されている事が分かっている。そのすべてが、シロイヌナズナのノックアウト株の解析から葉緑体バイオジェネシスだけでなく植物の生育そのものに必須な因子であった。さらに、*in vitro* の蛋白質輸送実験系を用いて、輸送モーター複合体が、まさに葉緑体蛋白質の内包膜透過過程において、ATP 依存性のステップに働いている事の多数の実験的証拠を積み重ねている状況である。また、小サブユニットの役割については、当初、暗所あるいは非光合成組織において輸送モーターに ATP を効果的に供給する可能性のみを考えて解析を進めていたが、これ以外の可能性も視野に入れてさらに解析を進めている状況である。現在これらのデータのトップジャーナルでの発表の準備を進めている段階にある。

比較ゲノム解析により、TIC 複合体や新奇輸送モーター複合体は、緑藻やほとんどの陸上植物において高度に保存されているが、実は進化の過程の異なる灰色藻や紅藻では、まだこのような複雑な複合体は出来上がっておらず、より原始的な輸送装置が存在している事が予想されている。また、高等植物の中でも、比較的最近分岐した単子葉植物であるイネ科植物でも、葉緑体内包膜における蛋白質輸送の分子メカニズムに大きな変化が生じていると予想されている。このような進化的な見地から、分子生物学的手法が適応できるモデル生物として、紅藻の *Cyanidioschyzon*、緑藻の *Chlamydomonas*、イネ科の *Oryza* をターゲットして、解析を進めている。紅藻では、中核因子の解析に続き、生化学的解析に必須の *in vitro* 輸送系の構築が引き続き進行中である。緑藻については、海外研究者との共同研究として輸送に関わる全因子の同定が完了しつつあり論文発表の準備中となっている。イネ科輸送装置については、既に同定済みの 4 因子の生化学的解析から、論文発表のための最終データの蓄積を引き続き進めている。

【今後の展望と自己評価】

われわれのグループが見いだした葉緑体内包膜の蛋白質輸送装置複合体 TIC と新奇輸送モーター複合体の発見は、葉緑体蛋白質輸送機構の分子モデルを大きく改定する事になった。引き続き、論文発表だけでなく、国際会議での講演等を通して、輸送機構に関するコンセンサスを世界レベルの研究者間で作っていく必要がある。この葉緑体蛋白質輸送システム獲得の進化的変遷まで明らかにできれば、生体膜を隔てて蛋白質を輸送するという生命が長い年月で獲得してきた重要な細胞構築原理の一つの解明に貢献できると考えている。

【1:論文】

【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 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 molybdopterins biosynthesis protein Cnx5 collaborates with the ubiquitin-like protein Urm11 in the thio-modification of tRNA. **J Biol Chem.** 287(36):30874-84, 2012.

【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】

1. Nakai, Y., Nakai, M., and Yano, T. Sulfur modification of the Wobble U₃₄ in tRNAs and their intracellular localization in eukaryotic cells. **Biomolecules**, 7(1), 17, 1-13, 2017.
2. Nakai, M. YCF1: A Green TIC (Commentary). **Plant Cell**, 27(7): 1834-1838, 2015.
3. Nakai M. The TIC complex uncovered: The alternative view on the molecular mechanism of protein translocation across the inner envelope membrane of chloroplasts (Review). **Biochim. Biophys. Acta**, 1847(9), 957-967, 2015.

【1-4:邦文総説】

1. 中井正人. 葉緑体のタンパク質輸送機構について—シアノバクテリアの内共生から始まったユニークな進化—**生物の科学：遺伝** 3月号 (株式会社 NTS) 70 (2) 105-109, 2016.
2. 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.

【1-5:著書】

1. Kikuchi, S. Bedard, J., and Nakai, M. 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, 2011.
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, 2011.

【2:受賞歴】

The Rebeiz Foundation for Basic Research (RFFBR) Annual Paper Award (2013)

井上研究奨励賞 (1990)

3-2 准教授

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Nakai, M. Molecular mechanisms of chloroplast protein import and their curious evolutionary history. 2017 年 11 月 4 日、Taiwan-Japan Plant Biology, Academia Sinica, Taipei City, Taiwan.
2. Nakai, M. Molecular mechanisms of chloroplast protein import and their curious evolutionary history. 2017 年 9 月 25 日、KAAB International Symposium 2017, Niigata, Japan.
3. Nakai, M. Molecular mechanisms of chloroplast protein import and their curious evolutionary history. 2017 年 6 月 26 日、International Meeting of Chloroplast Metabolism and Photosynthesis, Neuchatel, Switzerland.
4. Nakai, M. Chloroplast Protein Import System: Evolution and Mechanisms. 2016 年 9 月 2 日、International Conference of "Nascent-Chain Biology, Lake Kawaguchi, Japan.
5. Nakai, M. Chloroplast Protein Import System: Evolution and Mechanisms. 2016 年 6 月 21 日、Gordon Research Conference: Mitochondria and Chloroplasts, Mount Snow, USA.
6. Nakai, M. Evolution of the Chloroplast Protein Import System. 2015 年 10 月 2 日、International Meeting of "Matryoshka-type Evolution", Tsukuba, Japan.
7. Nakai, M. Evolution of the Chloroplast Protein Import System. 2015 年 5 月 27 日、CIFAR (Canadian Institute for Advanced Research): The Integrated Microbial Biodiversity Program Meeting, Victoria, Canada.
8. Nakai, M. Unraveling the Mechanism of Protein Transport Across the Chloroplast Inner Envelope Membrane. 2015 年 3 月 21 日、EMBO Conference: Mechanisms and Regulation of Protein Translocation, Dubrovnik, Croatia.
9. Nakai, M. Evolution of the chloroplast protein import system. 2015 年 3 月 4 日、Tokyo Tech-HHU Dusseldorf Joint Symposium on Photosynthesis as a New Chemical Resource, Tokyo, Japan.
10. Nakai, M. Unraveling the mechanism of protein transport across the chloroplast inner envelope membrane. 2014 年 10 月 10 日、The Finland-Japan Joint Research Seminar on Photosynthesis, Sapporo, Japan.
11. Nakai, M. Unraveling the mechanism of protein transport across the chloroplast inner envelope membrane. 2014 年 8 月 17 日、The International Symposium on the Regulation of Photosynthetic Function, Guilin, China.
12. Nakai, M. Reevaluation of the involvement of the "old" Tic proteins in chloroplast protein import. 2014 年 4 月 14 日、The 16th Annual Meeting of The French Society of Photosynthesis, Paris, France.
13. Nakai, M. The evolution of the chloroplast protein import system. 2014 年 4 月 10 日、A DYNAMO LABEX SYMPOSIUM "Evolution, biogenesis and dynamics of energy transducing membranes", Paris, France.
14. Nakai, M. Unraveling the mechanism of protein transport across the chloroplast inner envelope membrane. 2014 年 4 月 3 日、East Asian Cell Biology Conference "focusing on the protein trafficking and protein targeting to various organelles" Pohang, 韓国.
15. 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.
16. 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.
17. 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.

【3-2:講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 中井正人 葉緑体の蛋白質輸送: 通説の検証から新説の提唱、大阪大学蛋白質研究所セミナー "真核細胞のオルガネラ研究最前線"、2017 年 3 月 21 日、大阪、蛋白質研究所
2. 中井正人 膜結合型 AAA プロテアーゼから変貌を遂げた葉緑体の蛋白質輸送モーター、第 39 回 日本分子生物学会年会 シンポジウム "ほどく、ひきぬく、あるく: AAA+ ATPase の作動原理"、2016 年 12 月 1 日、横浜、国際会議場
3. 中井正人 Chloroplast Protein Import System、BMB2015 日本生化学会・日本分子生物学会 合同年会 シンポジウム "オルガネラバイオロジー: 細胞の構造と機能の新しい姿"、2015 年 12 月 2 日、神戸、ポートピアホテル
4. 中井正人 葉緑体タンパク質輸送装置の確立・進化、第 36 回 日本分子生物学会年会 ワークショップ "寄生・共生におけるゾンビ化機構の分子生物学的解析"、2013 年 12 月 5 日、神戸、国際会議場
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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、2012 年 6 月 12 日、名古屋、国際会議場

3-2 准教授

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2017年度	口頭発表	0人	ポスター発表	4人
2016年度	口頭発表	0人	ポスター発表	3人
2015年度	口頭発表	1人	ポスター発表	2人
2014年度	口頭発表	0人	ポスター発表	2人
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

【4:新聞報道】

「光合成必須たんぱく質発見 阪大准教授ら 植物進化 カギ握る」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。

「細胞内共生から始まった葉緑体進化の不思議」研究活動および研究成果が、科研費 NEWS 2014年 Vol.1 (p.14) にて紹介された。

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 新学術領域研究 H29-30 公募研究：研究代表者 「新生鎖の生物学」 サイトゾルで合成される葉緑体蛋白質新生鎖の二重包膜透過連携機構の解析
2. 新学術領域研究 H29-30 公募研究：研究代表者 「新光合成」 葉緑体のプロトン駆動力生成の根幹を支えるチラコイド膜形成機構の解析
3. 新学術領域研究 H27-28 公募研究：研究代表者 「新生鎖の生物学」 新生鎖合成と連動する葉緑体蛋白質包膜透過の分子メカニズムの解明
4. 基盤研究 (B) H26-28 研究代表者植物葉緑体内包膜における蛋白質輸送メカニズムの完全解明
5. 新学術領域研究 H26-27 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
6. 挑戦的萌芽研究 H26-27 公募研究：研究代表者 精製超分子複合体を用いた葉緑体蛋白質膜透過反応の完全再構成と構造ダイナミズム
7. 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
8. 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
9. 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」 内包膜プロテイ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
10. 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

教育活動 -中井 正人-

【7-1:現在指導している学生数】 (2017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】

2016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）
2015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）
2014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）
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）

3-2 准教授

【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：1名（うち外国人留学生 0名）

【7-4:2017年度および過去5年間の博士研究員の数】

2017年度 2名
2016年度 2名
2015年度 2名
2014年度 2名
2013年度 1名
2012年度 2名

【8:担当授業】

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)】

1. 岡山大学植物資源科学研究所 学術講演会講師（2016年10月21日学術講演）
2. 京都大学ウイルス・再生医科学研究所 非常勤講師（2016年10月14日学術講演）

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -中井 正人-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2017年度 5課題
2016年度 5課題

【10-2:国際共同研究の実施】

2017年度 2課題
2016年度 2課題

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

「真核細胞のオルガネラ研究最前線」大阪大学蛋白質研究所 2017年3月21-22日
（オーガナイザー：稲垣 祐司、野崎 智義、中井正人）

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

該当なし

社会貢献 -中井 正人-

【11-1:論文査読】

Plant Cell, Plant Physiol., J Biol Chem., Plant Journal, Plant Cell Physiol., J. Biochem., FEBS Lett., Planta, Mol Plant, New Phytologist., Trends in Plant Sci. BMC Plant Biology. Plant Mol Biol.

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

【12-1:所属学会】

日本分子生物学会 生化学会 植物生理学会

【12-2:学会の役員、委員】

なし

【13:科研等の審査委員】

日本学術振興会 科学研究費補助金審査委員(14-15) 特別研究員等審査会専門委員(13) 特別研究員等審査会専門委員及び国際事業委員会書面審査員・書面評価員（17-）

3-2 准教授

【14: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

【15-1:国際会議の開催】
なし

【15-2:国内会議の開催】
なし

学内、所内活動 -中井 正人-

【16:学内，所内委員など】
所内動物実験委員会委員(-15)、所内安全衛生委員会委員（-17）、所内放射線安全委員会委員（-17）、所内遺伝子組換え実験安全委員会委員（-17）、所内ネットワーク運営委員会委員（-17）

【17:その他、特筆すべき活動】

3-2 准教授

3-2-10 三間 穰治

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 膜蛋白質化学研究室
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。出芽酵母細胞およびヒト細胞を真核細胞のモデルとし、それらの小胞体（Endoplasmic Reticulum, ER）・ゴルジ体・エンドソーム・リソソーム（酵母では液胞に相当）・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ている。特に SNARE、SNARE シャペロン、Rab GTP アーゼ、Rab エフェクター、テザリング因子などが協同的に駆動する「オルガネラ膜テザリング・オルガネラ膜融合」過程を重点的に解析している。また、オルガネラ膜テザリング・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の展開も開始している。

【2016-2017 年度の成果】

オルガネラ膜融合は、細胞内膜交通や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「再構成プロテオリポソーム系」を駆使し、以下の成果を得た。(1) ヒト細胞および出芽酵母の ER-ゴルジ輸送、ゴルジ体、エンドソーム・液胞・リソソーム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 タンパク質群について、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、その高度化に着手した。(2) 上記のヒト細胞および出芽酵母 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、新たな概念を提唱した。(3) 小胞体 ER 膜網状構造形成に関与する GTP アーゼ Sey1p を含む再構成プロテオリポソーム系を構築し、脂質組成の役割を解析した。(4) ヒト細胞および出芽酵母の膜交通の中心的な制御因子である Rab GTPase ファミリーの発現・精製系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発見し、その作動原理を分子レベルで包括的に解析した。(6) ヒト Rab GTPase と Myosin モータータンパク質との協調的な働きによる膜テザリング反応を発見し、GTP 依存性や Rab 選択性を含め、そのテザリング反応の特異性を解析した。

【今後の展望と自己評価】

これまで、再構成プロテオリポソーム系解析を主軸とする膜蛋白質化学研究により、SNARE ファミリー、SNARE シャペロン、Rab GTPase、そして Rab エフェクターによる細胞内膜交通のコンパートメント特異性を決定する新たな分子機構を発見し、メンブレントラフィック研究分野の進展に貢献している。今後も、ヒト細胞をモデルの中心とし、SNARE、Rab GTPase、そして多様な Rab エフェクター群が共存する新たな再構成系の確立に着手し、SNARE/Rab 依存性膜テザリング・膜融合反応の分子基盤の更なる原理解明を目指す。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Mima J., Reconstituted proteoliposome fusion mediated by yeast SNARE-family proteins. **Methods Mol. Biol.** in press, 2017.
2. Mima J., Reconstitution of membrane tethering mediated by Rab-family small GTPases. **Biophys. Rev.** in press, 2017.
3. Inoshita M., Mima J., Human Rab small GTPase- and class V myosin-mediated membrane tethering in a chemically defined reconstitution system. **J. Biol. Chem.** 292, 18500-18517, 2017.
4. Sugiura S., Mima J., Physiological lipid composition is vital for homotypic ER membrane fusion mediated by the dynamin-related GTPase Seylp. **Sci. Rep.** 6, 20407, 2016.
5. Tamura N., Mima J., Membrane-anchored human Rab GTPases directly mediate membrane tethering *in vitro*. **Biol. Open** 3, 1108-1115, 2014.
6. Furukawa N., Mima J., Multiple and distinct strategies of yeast SNAREs to confer the specificity of membrane fusion. **Sci. Rep.** 4, 4277, 2014 (Recommended by **Faculty of 1000**).
7. Bennett T.L., Kraft S.M., Reaves B.J., Mima J., O'Brien K.M., Starai V.J., LegC3, an effector protein from *Legionella pneumophila*, inhibits homotypic yeast vacuole fusion *in vivo* and *in vitro*. **PLoS One** 8, e56798, 2013.
8. Izawa R., Onoue T., Furukawa N., Mima J., Distinct contributions of vacuolar Qabc- and R-SNARE proteins to membrane fusion specificity. **J. Biol. Chem.** 287, 3445-3453, 2012.

【1-2:代表的な論文】

1. Mima J., Reconstitution of membrane tethering mediated by Rab-family small GTPases. **Biophys. Rev.** in press, 2017.
2. Inoshita M., Mima J., Human Rab small GTPase- and class V myosin-mediated membrane tethering in a chemically defined reconstitution system. **J. Biol. Chem.** 292, 18500-18517, 2017.
3. Tamura N., Mima J., Membrane-anchored human Rab GTPases directly mediate membrane tethering *in vitro*. **Biol. Open** 3, 1108-1115, 2014.
4. Furukawa N., Mima J., Multiple and distinct strategies of yeast SNAREs to confer the specificity of membrane fusion. **Sci. Rep.** 4, 4277, 2014 (Recommended by **Faculty of 1000**).
5. Izawa R., Onoue T., Furukawa N., Mima J., Distinct contributions of vacuolar Qabc- and R-SNARE proteins to membrane fusion specificity. **J. Biol. Chem.** 287, 3445-3453, 2012.
6. Mima J., Wickner W., Complex lipid requirements for SNARE- and SNARE chaperone-dependent membrane fusion. **J. Biol. Chem.** 284, 27114-27122, 2009.
7. Mima J., Wickner W., Phosphoinositides and SNARE chaperones synergistically assemble and remodel SNARE complexes for membrane fusion. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 106, 16191-16196, 2009.
8. Mima J., Hickey C.M., Xu H., Jun Y., Wickner W., Reconstituted membrane fusion requires regulatory lipids, SNAREs, and synergistic SNARE-chaperones. **EMBO J.** 27, 2031-2042, 2008 (Recommended by **Faculty of 1000**).
9. Mima J., Hayashida M., Fujii T., Narita Y., Hayashi R., Ueda M., Hata Y., Structure of the carboxypeptidase Y inhibitor I^C in complex with the cognate proteinase reveals a novel mode of the proteinase-protein inhibitor interaction. **J. Mol. Biol.** 346, 1323-1334, 2005.
10. Mima J., Jung G., Onizuka T., Ueno H., 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】

1. Mima J., Reconstitution of membrane tethering mediated by Rab-family small GTPases. **Biophys. Rev.** in press, 2017.

【1-4:邦文総説】

1. SNARE による細胞内膜融合の分子機構：再構成アプローチからの発見, 三間穰治, 化学と生物, 53, 666-672, 2015.
2. 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, 生物工学会誌, 91, 211, 2013.
3. 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, 化学と生物, 50, 234-235, 2012.
4. 酵母液胞オルガネラ膜融合の *in vitro* 完全再構成, 三間穰治, 生化学, 83, 23-26, 2011.

【1-5:著書】

なし

3-2 准教授

【2:受賞歴】

1. 平成 23 年度 文部科学大臣表彰 若手科学者賞

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会、外国でのセミナー】

1. Rab-family small GTPase- and class V myosin-mediated membrane tethering in an in vitro reconstitution system, Gwangju Institute of Science and Technology (GIST), Gwangju, Korea, October 24, 2017.
2. The specificity of eukaryotic membrane fusion and tethering: *In vitro* reconstitution studies of yeast SNAREs and human Rab GTPases, Department of Biochemistry, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, USA, July 22, 2013.

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 選抜一般口演「タンパク質の一生・細胞内輸送・オルガネラ 1」第 69 回日本細胞生物学会大会, 2017 年 6 月 13 日, 仙台国際センター, 仙台
2. ワークショップ「オルガネラ・メンブレントラフィック・オートファジー」第 68 回日本細胞生物学会大会, 2016 年 6 月 16 日, 京都テルサ, 京都
3. シンポジウム「進撃のメンブレントラフィック～新たな潮流とそれを生む源流～」第 67 回日本細胞生物学会大会, 2015 年 6 月 30 日, タワーホール船堀, 東京
4. 選抜一般口演「タンパク質の一生・細胞内輸送・オルガネラ 3」第 66 回日本細胞生物学会大会, 2014 年 6 月 12 日, 東大寺総合文化センター, 奈良
5. シンポジウム「Remodeling of lipid membrane for cellular organelles」第 65 回日本細胞生物学会大会, 2013 年 6 月 21 日, ウインクあいち（愛知県産業労働センター）, 名古屋
6. 第 3 回 神経科学と構造生物学の融合研究会, 2012 年 10 月 4 日, 大阪大学蛋白質研究所, 吹田
7. 新学術領域研究「細胞内ロジスティクス」第 4 回班会議, 2012 年 6 月 14 日, 秋保・岩沼屋, 仙台
8. 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」, 2012 年 3 月 21 日, 国立遺伝学研究所, 三島
9. 大阪大学寄附講座「酵母リソース工学」開設式・記念講演会, 2011 年 11 月 25 日, 大阪大学銀杏会館, 吹田
10. 新学術領域研究「細胞内ロジスティクス」第 3 回班会議, 2011 年 6 月 2 日, 鳥羽シーサイドホテル, 鳥羽
11. 研究所ネットワーク国際シンポジウム, 2011 年 6 月 9 日, 東京医科歯科大学, 東京, 東京医科歯科大学
12. 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」第 11 回日本蛋白質科学会年会, 2011 年 6 月 7 日, ホテル阪急エキスポパーク, 吹田
13. 蛋白研セミナー「細胞表面受容体と細胞内輸送」, 2011 年 1 月 13 日, 大阪大学蛋白質研究所, 吹田

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

- 2017 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 0 件
2016 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 0 件
2015 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 2 件
2014 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 0 件
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

【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)「再構成アプローチから迫る細胞内膜テザリング・膜融合の分子機構」、代表、平成 29 年度～31 年度
2. 基盤研究(B)「オルガネラ間脂質交換輸送の再構成」、分担、平成 29 年度～31 年度
3. 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

4. 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

その他助成金等

1. 大阪大学未来戦略機構 第六部門（創薬基盤科学研究部門）未来戦略機構第六部門/研究課題募集「再構成 Rab プロテオリポソーム解析技術を基盤とする革新的ガン創薬スクリーニング法の創出」、代表、平成 28 年度
2. 大阪大学産学連携本部平成 26 年度実用化シーズ育成支援制度助成金（大阪大学創薬版ギャップファンド）「ヒト Rab 再構成プロテオリポソーム系解析による新規創薬スクリーニング法の開発」、代表、平成 26 年度
3. 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（2017 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】

2016 年度 博士課程：0 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）
2015 年度 博士課程：0 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）
2014 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）
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）
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）

【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：11 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4: 2017 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2017 年度 0 名
2016 年度 0 名
2015 年度 0 名
2014 年度 1 名
2013 年度 1 名
2012 年度 1 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、15 年、16 年）
学部：生物科学の最前線（分担、09-17 年）
大学院：生物科学特論 IV（分担、2 年に一度、11 年-）、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)】

1. 大阪大学出身高等学校訪問、講演者、2015 年 6 月 20 日、大阪教育大学附属高等学校天王寺校舎

蛋白質研究所共同利用・共同研究拠点の活動 -三間 穰治-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

課題数：1（中津史・准教授・新潟大学）

【10-2:国際共同研究の実施】

なし

3-2 准教授

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

なし

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

なし

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

なし

社会貢献 -三間 穰治-

【11-1:論文査読】

J. Mol. Biol., J. Biochem., Biosci. Biotechnol. Biochem., J. Biosci. Bioeng., Mol. Biol. Cell, J. Vis. Exp., Sci. Rep.

【11-2:雑誌の編集者等】

Sci. Rep. (Editorial Board Member of the Chemical Biology section, 2015-)

【12-1:所属学会】

日本分子生物学会、日本蛋白質科学会、日本細胞生物学会

【12-2:学会の役員、委員】

なし

【13:科研等の審査委員】

なし

【14:データベース等の運営】実績を含む

なし

【15-1:国際会議の開催】

なし

【15-2:国内会議の開催】

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-

【16:学内、所内委員など】

生命科学図書館図書選定小委員会委員

【17:その他、特筆すべき活動】

1. 蛋白研セミナー第8回「高校生のための特別公開講座」蛋白質－生命を担うこの身近で不思議な物質、講演者、2015年7月31日、大阪大学蛋白質研究所

3-2 准教授

3-2-1 1 宮ノ入 洋平

職位: 准教授

所属: 蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター 先端計測研究室

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(兼任)

【研究課題】 安定同位体標識技術を利用した新しい蛋白質 NMR 解析手法の開発

【研究内容】

溶液 NMR 法は、蛋白質をはじめとする生体高分子について、実際に活動する細胞環境下に近い溶液状態で解析することができる。そのため、蛋白質が有する様々な時間領域における“揺らぎ”の変化を原子分解能で観測することが可能であり、生命機能の発現機構の解明において非常に有用な手法と位置付けられている。しかしながら溶液 NMR 法では、対象となる蛋白質の分子量が増大すると、NMR 信号の低感度化や縮重が顕著となるため、詳細な動態構造情報を得ることは非常に困難となる。この“分子量の壁”を打破すべく、我々は高度な安定同位体標識技術を開発してきた。これまでに独自の技術である立体整列同位体標識 (Stereo-array isotope labelling; SAIL) 法を改良することにより、分子量 80-1000 kDa の高分子量蛋白質および蛋白質複合体についても、NMR 信号を高感度に観測し、新たな立体構造解析手法を確立してきた。今後、SAIL 法と高磁場 NMR 測定法を組み合わせ、様々な高分子量蛋白質複合体について、動態構造を明らかにする新しい解析手法の開発を進めていく。

【2016-2017 年度の成果】

様々な蛋白質について動態構造を解明するため、以下の研究を行った。

1. 芳香族アミノ酸残基の芳香環反転運動解析手法の開発: 核緩和最適化 SAIL アミノ酸を利用することで、従来の手法では検出することが難しかった、蛋白質中の芳香族アミノ酸残基が有する、芳香環反転運動を定量的に解析することが可能となってきた。今年度は、高圧 NMR 測定法ならびに極低温 NMR 測定法を組み合わせることで、反転運動の解析対象を大幅に拡充することに成功した。また、核緩和最適化 SAIL アミノ酸の改良にも着手し、従来よりも高感度かつ簡便な解析手法を確立しつつある。
2. 新しい安定同位体標識試料調製法の開発: SAIL アミノ酸をはじめとする安定同位体標識試薬は比較的高価なため、より安価で効率的な試料調製法の開発が重要となる。本年度は、新たなアミノ酸要求性大腸菌を用いたアミノ酸特異的な安定同位体標識試料の調製法を確立してきた。この手法により、安定同位体標識アミノ酸の使用量は 10 分の 1 程度にすることができ、簡便かつ安価に NMR 試料を調製することができる。
3. べん毛モーター蛋白質複合体の動態解析: 細菌の運動を制御するべん毛モーター蛋白質複合体の機能解明を目指し、動態解析を行っている。今年度は、回転方向のスイッチングを制御する FliG 蛋白質を対象に溶液 NMR 法を用いた緩和解析を行った。その結果、FliG 蛋白質の C 末端領域にある 2 つのドメイン間の弱い相互作用が、べん毛の回転方向のスイッチングを制御していることが見いだされた。

【今後の展望と自己評価】

蛋白質が有する様々な時間域における揺らぎは、分子認識や自己活性化機構といった機能発現と密接に関係することが示唆されているが、従来までの NMR 解析法では詳細かつ広範な解析は困難であったため、動態と機能との相関関係を定量的に示すには至っていない。そのなかで、独自の SAIL 技術を駆使した新たな NMR 解析手法の確立が、両者の相関関係の解明に重要な役割を担っていくと考えられる。また、これら新手法の汎用性・実用性を高めていく上では、様々な蛋白質を対象として研究成果を広げていく必要がある。本研究所の NMR 装置は全国共同利用機器としての役割を担っており、多くの研究者によって幅広く利用されている。そのような特性を利用し、共同研究を推進することで、解析技術の高度化を推し進めることが重要となる。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Ihara M., Hamamoto S., Miyanoiri Y., Takeda M., Kainosho M., Yabe I., Uozumi N., Yamashita A. Molecular bases of multimodal regulation of a fungal transient receptor potential (TRP) channel. **J. Biol. Chem.**, 288, 15303-15317, 2013.
2. Miyanoiri Y., Takeda M., Okuma K., Ono AM., Terauchi T., Kainosho M. Differential isotope-labeling for Leu and Val residues in a protein by *E. coli* cellular expression using stereo-specifically methyl labeled amino acids. **J. Biomol. NMR**, 57, 237-249, 2013.
3. Sato T., Miyanoiri Y., Takeda M., Naoe Y., Mitani R., Hirano K., Takehara S., Kainosho M., Matsuoka M., Ueguchi-Tanaka M., Kato H. Expression and purification of a GRAS domain of SLR1, the rice DELLA protein. **Protein Expr. Purif.**, 95, 248-258, 2014.
4. Takeda M., Miyanoiri Y., Terauchi T., Yang CJ., Kainosho M. Use of H/D isotope effects to gather information about hydrogen bonding and hydrogen exchange rates. **J. Magn. Reson.**, 241, 148-154, 2014.
5. Miyanoiri Y.*, Ishida Y.*, Takeda M., Terauchi T., Inouye M., Kainosho M. Highly efficient residue-selective labeling with isotope-labeled Ile, Leu, and Val using a new auxotrophic *E. coli* strain. **J. Biomol. NMR**, 65, 109-119, 2016. (* These authors contributed equally to this work.)
6. Takeda M., Miyanoiri Y., Terauchi T., Kainosho M. ¹³C-NMR studies on disulfide bond isomerization in bovine pancreatic trypsin inhibitor (BPTI). **J. Biomol. NMR**, 66, 37-53, 2016.
7. Kumar A., Isumi M., Sakuma M., Zhu S., Nishino Y., Onoue Y., Kojima S., Miyanoiri Y., Imada K., Homma M. Biochemical characterization of the flagellar stator-associated inner membrane protein FliL from *Vibrio alginolyticus*. **J. Biochem.**, 161, 331-337, 2017.
8. Miyanoiri Y.*, Hijikata A.*, Nishino Y.*, Gohara M., Onoue Y., Kojima S., Kojima C., Shirai T., Kainosho M., Homma M. Structural and functional analysis of the C-terminal region of FliG, an essential motor component of *Vibrio* Na⁺-driven flagella. **Structure**, 25, 1540-1548, 2017. (* These authors contributed equally to this work.)

【1-2:代表的な論文】

1. Katahira M.*, Miyanoiri Y.*, Enokizono Y., Matsuda G., Nagata T., Ishikawa F., Uesugi S. Structure of the C-terminal RNA-binding domain of hnRNP D0 (AUF1), its interactions with RNA and DNA, and change in backbone dynamics upon complex formation with DNA. **J. Mol. Biol.**, 311, 973-988, 2001. (* These authors contributed equally to this work.)
2. Miyanoiri Y., Kobayashi H., Imai T., Watanabe M., Nagata T., Uesugi S., Okano H., Katahira M. Origin of higher affinity to RNA of the N-terminal RNA-binding domain than that of the C-terminal one of a mouse neural protein, musashi1, as revealed by comparison of their structures, modes of interaction, surface electrostatic potentials, and backbone dynamics. **J. Biol. Chem.**, 278, 41309-41315, 2003.
3. Yu C., Feng W., Wei Z., Miyanoiri Y., Wen W., Zhao Y., Zhang M. Myosin VI undergoes cargo-mediated dimerization. **Cell**, 138, 1537-1548, 2009.
4. Nagata T., Niyada E., Fujimoto N., Nagasaki Y., Noto K., Miyanoiri Y., Murata J., Hiratsuka K., Katahira M. Solution structures of the trihelix DNA-binding domains of the wild-type and a phosphomimetic mutant of *Arabidopsis* GT-1: mechanism for increase in DNA-binding affinity through phosphorylation. **Proteins**, 78, 3033-3047, 2010
5. Miyanoiri Y., Takeda M., Jee J., Ono AM., Okuma K., Terauchi T., Kainosho M. Alternative SAIL-Trp for robust aromatic signal assignment and determination of the χ^2 conformation by intra-residue NOEs. **J. Biomol. NMR**, 51, 425-435, 2011.

【1-3:英文総説】

1. Miyanoiri Y., Takeda M., Kainosho M. Stereo-array isotope labeling method for studying protein structure and dynamics. **Adv. Exp. Med. Biol.**, 992, 83-93, 2012.
2. Miyanoiri Y., Takeda M., Kainosho M. Stable-Isotope aided NMR Spectroscopy. **Modern Magnetic Resonance**, 2, 1-16, 2017.
3. Kainosho M., Miyanoiri Y., Takeda M. Isotope-Aided Methods for Biological NMR Spectroscopy: *Past, Present, and Future*. **The Nuclear Magnetic Resonance Society of Japan (Eds): Experimental Approaches of NMR Spectroscopy**, in press.

【1-4:邦文総説】

1. 宮ノ入洋平, 片平正人. NMRによるタンパク質構造解析の展望 - Musashi タンパク質による RNA の認識機構の解析を例に - **酵素工学ニュース**, 55, 452-464, 2006.
2. 宮ノ入洋平, 武田光広, 寺内勉, 甲斐荘正恒. 立体選択的 ¹³CH₃ 標識 Leu, Val の高分子量蛋白質の NMR 研究への応用. **分光研究**, 65(1), 46-49, 2016
3. 宮ノ入洋平, 武田光広, 甲斐荘正恒. 高分子量タンパク質の動態に迫る NMR 技術の開発. **生化学**, 88(4), 452-464, 2016

3-2 准教授

【1-5: 著書】

なし

【2: 受賞歴】

平成 27 年度日本生物物理学会中部支部講演会 最優秀発表賞 (2016)

【3: 招待講演】

【3-1: 講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Symposium at 2nd MCLS, Wyndam Hotel, Indonesia, July 17-18th, 2017

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ, WS など】

1. シンポジウム: 名古屋大学ベンチャー・ビジネス・ラボラトリー, 名古屋大学フロンティアプラザ, 2017 年 11 月 21, 22 日
2. 講習会: 日本分光学会 NMR 部会, 京都テルサ, 2017 年 10 月 6 日
3. シンポジウム: 岐阜構造生物学・医学・論理的創薬研究会, 岐阜薬科大学, 2015 年 3 月 5 日
4. 講習会: NMR discussion in Kyoto 2012, 京都大学, 2012 年 10 月 9 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)】

2017 年度 口頭発表件数: 2 件、ポスター発表件数: 2 件
2016 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 1 件
2015 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 2 件
2014 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 1 件
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

【4: 新聞報道】

なし

【5: 特許】

なし

【6: 取得研究費】

科研費

1. 新学術領域 H29-H30 代表 高度な安定同位体標識技術を利用した高分子量蛋白質の新規動態解析法の開発
2. 基盤研究(B) H29-H31 分担 ABCトランスポーターのポンプ収縮弛緩と逆止弁メカニズムの構造基盤
3. 基盤研究(C) H27-H29 代表 核磁気共鳴法を利用した高分子量蛋白質の定量的な動態解析法の開発
4. 若手研究(B) H25-H26 代表 核磁気共鳴法による巨大蛋白質多量体の動態解析法の開発
5. 若手研究(B) H23-H24 代表 核磁気共鳴法による巨大蛋白質の立体構造の新規解析法の開発
6. 特別研究員奨励費 H16-H17 代表 神経細胞の分化及びインスレーター作用を制御する蛋白質の動作機構の構造的基盤

それ以外の助成金

なし

教育活動 -宮ノ入 洋平-

【7-1: 現在指導している学生数 (2017 年度)】

該当なし

【7-2: 過去5年間の在籍学生数】

該当なし

【7-3: 過去5年間の学位取得者数】

該当なし

3-2 准教授

【7-4:2017 年度および過去5年間の博士研究員(特任教員を含む)の数】
該当なし

【8:担当授業】

大学院:生体分子動的解析学,

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -宮ノ入 洋平-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

0 件

【10-2:国際共同研究の実施】

1 件

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

0 件

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

超高磁場 NMR 共同利用研究課題として 13 課題を受け入れ、測定補助等を行った。
海外からの利用は国際共同研究の 1 課題。企業からの利用・装置開発も複数件ある。

【10-5:データベース等の運営】実績を含む(登録件数、ダウンロード件数

0 件

社会貢献 -宮ノ入 洋平-

【11-1:論文査読】

Journal of Physics

【11-2:雑誌の編集者等】

該当なし

【12-1:所属学会】

日本核磁気共鳴学会、日本生物物理学会

【12-2:学会の役員、委員】

該当なし

【13:科研等の審査委員】

該当なし

【14:データベース等の運営】実績を含む

該当なし

【15-1:国際会議の開催】

1. 国際会議、 The XXVIIth International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems, Aug. 21-26, 2016, Kyoto, Japan. 組織委員
2. 国際会議、 WPI next International Workshop “High Resolution Cell Biology” Oct. 1, 2015, Nagoya, Japan. 主催者
3. 国際会議、 IPR Seminar “Practical Aspects of in Non-uniform Sampling in Multi-dimensional NMR Spectroscopy & Applications for Biological Systems” June 18-19, 2014, Nagoya, Japan. 主催者

3－2 准教授

【15-2:国内会議の開催】

1. 国内会議、第 17 回 若手 NMR 研究会、箱根 2016 年 9 月 10-12 日
2. 国内会議、第 2 回 若手 NMR 研究会、東京 2001 年 6 月 8-10 日

学内、所内活動 -宮ノ入 洋平-

【16:学内, 所内委員など】

該当なし

【17:その他、特筆すべき活動】

該当なし

3-2 准教授

3-2-1 2 山下 栄樹

職位：准教授

所属：蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター 先端計測研究室、超分子構造解析学研究室（兼任）

【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は、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。これら複合体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。複合体の立体構造決定には主に X 線結晶構造解析法を用いており、複合体の X 線結晶構造解析のための回折強度データ収集法や解析方法の研究開発も行う。

【2016-2017 年度の成果】

1. 異物排出タンパク質の X 線結晶構造解析: 緑膿菌の多剤耐性化に関わる RND 型異物排出タンパク質とその排出機能に関連するタンパク質との連携した詳細な異物排出機構を理解するために、RND 型異物排出タンパク質を含む関連タンパク質の結晶構造解析を行っている。多剤耐性緑膿菌において高発現している RND 型異物排出タンパク質と抗生物質との構造解析を進め、抗生物質との結合様式を明らかにした。また、RND 型異物排出タンパク質とそのアダプタータンパク質との複合体の結晶構造解析に着手した。

RND 型異物排出タンパク質以外の排出タンパク質として ABC トランスポーターのファミリーに含まれる日和見細菌アシネトバクター由来マクロライド排出ポンプ MacB の結晶構造解析に成功し、結晶構造からマクロライド系抗生物質の排出機構を明らかにした。

2. 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に共役したプロトン能動輸送機構を理解するためには、反応の進行に伴う微小な構造変化を解析する必要がある。X 線自由電子レーザー施設 (SACLA) の高輝度パルス光を利用し、酸素結合還元型反応中間体の擬似モデルである一酸化炭素結合還元型結晶に励起光を照射した一定時間 (20ns, 100us.) 後の結晶構造解析を行った。得られた構造から、以下のことが明らかになった。i) N-side からプロトンが取り込まれたことを酸素受容部位の CuB が感知、ii) CuB の酸素親和性が向上、iii) 酸素の CuB への結合がトリガーとなりプロトンの取込経路が閉。このことから、N-side から酵素内に取り込んだプロトンを逆流することなく p-side に輸送する機構を明らかにした。

3. 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: 生体超分子複合体結晶からより高精度に回折強度データを収集するために、入射 X 線の高輝度化を図った。サンプル結晶の大きさに合わせて入射 X 線の大きさをより正確に変えるために、多穴ピンホールを結晶マウント位置直前に導入した。直径 10 μ m~70 μ m までの正確な大きさのビームが取り出せ、直径 10 μ m の入射 X 線を利用した回折強度測定を行うことが可能になった。20 μ m 程度の結晶から一連の回折強度データ収集が可能になった。

【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を目指すには重要と考えている。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今後も行っていく。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く。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

- Okada U., Yamashita E., Neuberger A, Morimoto M, van Veen HW, Murakami S., Crystal structure of tripartite-type ABC transporter MacB from *Acinetobacter baumannii*, *Nat Commun.* 8, 1336, 2017
- Yonehara R, Nada S, Nakai T, Nakai M, Kitamura A, Ogawa A, Nakatsumi H, Nakayama KI, Li S, Standley DM, Yamashita E., Nakagawa A, Okada M., Structural basis for the assembly of the Ragulator-Rag GTPase complex., *Nat Commun.* 8, 1625, 2017
- Shimada A, Kubo M, Baba S, Yamashita K, Hirata K, Ueno G, Nomura T, Kimura T, Shinzawa-Itoh K, Baba J, Hatano K, Eto Y, Miyamoto A, Murakami H, Kumasaka T, Owada S, Tono K, Yabashi M, Yamaguchi Y, Yanagisawa S, Sakaguchi M, Ogura T, Komiya R, Yan J, Yamashita E., Yamamoto M, Ago H, Yoshikawa S, Tsukihara T., A nanosecond time-resolved XFEL analysis of structural changes associated with CO release from cytochrome c oxidase., *Sci Adv.*, 2017
- Luo F, Shinzawa-Itoh K., Hagimoto K., Shimada A., Shimada S., Yamashita E., Yoshikawa S., Tsukihara T., Structure of bovine cytochrome c oxidase crystallized at a neutral pH using a fluorinated detergent., *Acta Cryst.*, **F73**, 416-422, 2017.
- Shimada S., Shinzawa-Itoh K., Baba J., Aoe S., Shimada A., Yamashita E., Kang J., Tateno M., Yoshikawa S., Tsukihara T., Complex structure of cytochrome c-cytochrome c oxidase reveals a novel protein-protein interaction mode. *EMBO J.* 36, 291-300, 2017.
- Yano N., Muramoto K., Shimada A., Takemura S., Baba J., Fujisawa H., Mochizuki M., Shinzawa-Itoh K., Yamashita E., Tsukihara T., Yoshikawa S., The Mg²⁺-containing water cluster of mammalian cytochrome c oxidase collects four pumping proton equivalents in each catalytic cycle. *J. Biol. Chem.* 291, 23882-23894, 2016.
- Harada K., Yamashita E., Inoue K., Yamaguchi K., Fujiwara T., Nakagawa A., Kawasaki T., Kojima C., Plant-specific DUF1110 protein from *Oryza sativa*: expression, purification and crystallization. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun.* F72, 480-484, 2016.
- Yonehara R, Yamashita E., Nakagawa A., Crystal structures of OprN and OprJ, outer membrane factors of multidrug tripartite efflux pumps of *Pseudomonas aeruginosa*. *Proteins: Struct., Funct., Bioinf.* 84, 759-69, 2016.
- Teruya K, Hattori Y, Shimamoto Y, Kobayashi K, Sanjoh A, Nakagawa A, Yamashita E., Akaji K., Structural basis for development of SARS 3CL protease inhibitors from a peptide mimic to an aza-decaline scaffold. *Biopolymers.* 106, 391-403, 2016.
- Hattori Y, Kobayashi K, Deguchi A, Nohara Y, Akiyama T, Teruya K, Sanjoh A, Nakagawa A, Yamashita E., Akaji K., Evaluation of transition-state mimics in a superior BACE1 cleavage sequence as peptide-mimetic BACE1 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 23, 5626-40, 2015.
- Ishihara T, Ifuku K, Yamashita E., Fukunaga Y, Nishino Y, Miyazawa A, Kashino Y, Inoue-Kashino N., Utilization of light by fucoxanthin-chlorophyll-binding protein in a marine centric diatom, *Chaetoceros gracilis*. *Photosynth. Res.* 126, 437-447, 2015.
- Abe J., Hiyama T.B., Mukaiyama A., Son S., Mori T., Saito S., Osako M., Wolanin J., Yamashita E., Kondo T., Akiyama S., Circadian rhythms. Atomic-scale origins of slowness in the cyanobacterial circadian clock. *Science* 349, 312-316, 2015.
- Yano N., Muramoto K., Mochizuki M., Shinzawa-Itoh K., Yamashita E., Yoshikawa S., Tsukihara T., X-ray structure of cyanide-bound bovine heart cytochrome c oxidase in the fully oxidized state at 2.0 Å resolution. *Acta Cryst.* F71, 726-730, 2015.
- Tsutsui H., Jinno Y., Shoda K., Tomita A., Matsuda M., Yamashita E., Katayama H., Nakagawa A., Miyawaki A., A diffraction-quality protein crystal processed as an autophagic cargo. *Mol. Cell* 58, 186-193, 2015.
- Song J., Kose S., Watanabe A., Son S.Y., Choi S., Hong H., Yamashita E., Park I.Y., Imamoto N., Lee S.J., Structural and functional analysis of Hikeshi, a new nuclear transport receptor of Hsp70s. *Acta Cryst.* D71 473-483, 2015.
- Shimamoto Y., Hattori Y., Kobayashi K., Teruya K., Sanjoh A., Nakagawa A., Yamashita E., Akaji K., Fused-ring structure of decahydroisoquinolin as a novel scaffold for SARS 3CL protease inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 23, 876-890, 2015.
- Hasan S. S., Proctor E. A., Yamashita E., Dokholyan N. V., Cramer W. A., Traffic within the Cytochrome *b₆* Lipoprotein Complex: Gating of the Quinone Portal. *Biophys. J.* 107, 1620-1628, 2014.
- Hirata K, Shinzawa-Itoh K, Yano N, Takemura S, Kato K, Hatanaka M, Muramoto K, Kawahara T, Tsukihara T, Yamashita E., Tono K, Ueno G, Hikima T, Murakami H, Inubushi Y, Yabashi M, Ishikawa T, Yamamoto M, Ogura T, Sugimoto H, Shen JR, Yoshikawa S, Ago H. Determination of damage-free crystal structure of an X-ray-sensitive protein using an XFEL. *Nat. Methods.*, **11**, 734-736, 2014.
- Choi S., Yamashita E., Yasuhara N., Song J., Son S.Y., Won Y.H., Hong H.R., Shin Y.S., Sekimoto T., Park I.Y., Yoneda Y., Lee S.J. Structural basis for the selective nuclear import of the C2H2 zinc-finger protein Snail by importin β. *Acta Cryst.* D70, 1050-1060, 2014.

3-2 准教授

20. Takeshita K., Sakata S., Yamashita E., Fujiwara Y., Kawanabe A., Kurokawa T., Okochi Y., Matsuda M., Narita H., Okamura Y., Nakagawa A. X-ray crystal structure of voltage-gated proton channel. *Nat Struct. Mol. Biol.*, 21, 352–357, 2014.
21. 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.
22. 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.
23. 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. USA*, 110, 4297-4302, 2013.
24. Zakharov S. D., Sharma O., Zhalnina 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.
25. 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.
26. 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.

【1-2: 代表的な論文】

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 2.8 Å. *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. 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.

【1-3: 英文総説】

1. Hasan S. S., Baniulis D., Yamashita E., Zhalnina M. V., Zakharov S. D., Stofleth J. T., Cramer W. A. Methods for studying interactions of detergents and lipids with α -helical and β -barrel integral membrane proteins. *Curr Protoc Protein Sci.*, 74, 2014.
2. Hasan S. S., Yamashita E., Cramer W. A. Transmembrane signaling and assembly of the cytochrome b6f-lipidic charge transfer complex. *Biochim Biophys Acta*, 1827, 1295-1308, 2013.

【1-4: 邦文総説】

なし

【1-5: 著書】

なし

【2: 受賞歴】

平成 26 年大阪大学総長奨励賞（研究部門）

平成 27 年大阪大学総長奨励賞（研究部門）

【3: 招待講演】

【3-1: 講演-国際学会，外国でのセミナー】

1. Establishment of Structural Biology Network in Asia and Oceania, Taiwan, Dec. 6-7, 2017.
2. Japan-Korea Bilateral Symposium on Multi-Scale Structural Biology, Osaka, Dec. 22, 2016.
3. International Symposium on Establishment of Structural Biology Network in the Asian Region, Taiwan, Sep 30, 2015.

3-2 准教授

【3-2: 講演・国内の学会、シンポ、WS など】

1. 蛋白研セミナー&SPRING-8 先端利用技術ワークショップ SPRING-8 における蛋白質構造生物学的研究の現状と将来、2017 年 8 月 3 日～4 日、大阪大学、大阪
2. 蛋白研セミナー 生体超分子複合体構造解析ビームラインの現状と将来展望、2015 年 8 月 27 日、大阪大学、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）】

2017 年度 口頭発表件数：3 件、ポスター発表件数：4 件
2016 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：10 件
2015 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：9 件
2014 年度 口頭発表件数：3 件、ポスター発表件数：16 件
2013 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：7 件
2012 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：8 件

【4: 新聞報道】

1. 「「体内時計」、地球の自転周期と同調 ラン藻で実験」、日経新聞、2015 年 6 月 29 日
2. 「たんぱく質で計測 体内時計」、毎日新聞、2015 年 7 月 6 日
3. 「時計タンパク質が原子レベルで記憶」、科学新聞、2015 年 7 月 10 日

【5: 特許】

なし

【6: 取得研究費】

科学研究費補助金

1. 基盤研究 (B) 2013-2015 年度 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) 2010-2014 年度 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) 2010-2014 年度 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) 2010-2012 年度 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) 2009-2013 年度 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

その他

なし

教育活動 -山下 栄樹-

【7-1: 現在指導している学生数 (2017 年度)】

博士課程：3 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 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】

2016 年度 博士課程：2 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士課程：9 名 (うち外国人留学生 0 名)

2015 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)

2014 年度 博士課程：4 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)

2013 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)

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)

【7-3: 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 1 名)、修士号：11 名 (うち外国人留学生 1 名)

3-2 准教授

【7-4:2017 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2017 年度 3 名
2016 年度 2 名
2015 年度 2 名
2014 年度 4 名
2013 年度 4 名
2012 年度 5 名

【8:担当授業】

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 G1(分担、2 年に 1 度)

放射光構造生物学特論 B(分担、2 年に 1 度)

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

SPring-8 夏の学校 実習担当 (17 年)

SPring-8 夏の学校 実習担当 (16 年)

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -山下 栄樹-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

該当なし

【10-2:国際共同研究の実施】

該当なし

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

該当なし

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

2017 年 利用課題数：52 (内 海外：6)

2016 年 利用課題数：48 (内 海外：6)

【10-5:データベース等の運営】実績を含む(登録件数、ダウンロード件数)

該当なし

社会貢献 -山下 栄樹-

【11-1:論文査読】

J. Synchrotron Rad., Acta Cryst. F, Protein Science, Genes to Cells

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

【12-1:所属学会】

日本生物物理学会、日本放射光学会、日本蛋白質科学会

【12-2:学会の役員、委員】

日本放射光学会編集委員 (12-14)

【13:科研等の審査委員】

SPring-8 利用研究課題審査委員会分科会レフェリー (15-16 年)

SPring-8 利用研究課題審査委員会分科会レフェリー (13-14 年)

3-2 准教授

【14: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

【15-1:国際会議の開催】
なし

【15-2:国内会議の開催】

1. 日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム組織委員会委員 2017 年
2. 日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム組織委員会委員 2016 年
3. 蛋白質研究所セミナー「生体超分子複合体構造解析ビームラインの現状と将来展望」、2015 年 8 月 27-28 日、大阪大学蛋白質研究所、世話人
4. 日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム組織委員会委員 2015 年

学内、所内活動 -山下 栄樹-

【16:学内、所内委員など】

所内委員：レクリエーション委員会委員長(17-)、「共同利用・共同研究」委員会委員(17-)

【17:その他、特筆すべき活動】

1. 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。
2017 年 利用課題数：52 講習会受講者数：23
2016 年 利用課題数：48 講習会受講者数：22
2015 年 利用課題数：40 講習会受講者数：15
2014 年 利用課題数：53 講習会受講者数：29
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
2. 創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業の一環として理研 RSC と共催で結晶構造解析の初心者を対象にした研修「SPring-8 ではじめるタンパク質結晶構造解析」を年 3 回行っており、講義と解析実習を受け持っている。(15-16 年)

3-2 講師

3-2-13 鈴木 団

職位: 講師

前所属(2017年10月15日まで): 国立研究開発法人科学技術振興機構さきがけ研究者(専任)

現所属(2017年10月16日以降): 蛋白質研究所蛋白質化学研究部門蛋白質ナノ科学研究室

国立研究開発法人科学技術振興機構さきがけ研究者(兼任)

【研究課題】 生物におけるエネルギーの流れの1細胞解析

【研究内容】

身体活動や体温の維持、また遺伝子の複製やタンパク質の合成、シグナル伝達など、いずれもエネルギーの消費を伴う活動である。エネルギーの一般的な形として、仕事は、特に筋肉における筋生理学として研究が進み、一分子の蛋白質が発生する力と変位を計測する技術が確立されてきた。いっぽうで、例えば筋収縮制御系蛋白質に由来する遺伝的心疾患において、筋細胞レベルでは収縮特性に差異の見られない変異体であっても、蛋白質レベルでの運動特性には違いが見出されるなど、筋肉における化学・力学カップリングの理解は一つのレベルの実験系だけからでは不十分な場合がある。エネルギーのもう一つの形である熱については、特にヒトにおいては体温恒常性の維持の理解を目的として、体温計や赤外線カメラによる対象物の温度の時間的、空間的变化が、またマイクロカロリーメリーを用いて、細胞や化学的溶媒といった反応場より放出される熱が計測されてきた。しかし希薄な溶液系とは異なる生物、もしくは細胞環境において、十分に高い精度で熱の流入を計測するには、技術的課題が多く残されている。本研究では特に仕事と熱に着目する。これらが生物の階層をまたいで生命維持に果たす役割を作業仮説として、メゾスコピック領域のメカノバイオロジーと筋生理学、1細胞レベルでの熱産生の検出と操作、を2つの主たるテーマとして、光学顕微鏡を中心とする新規技術開発とその応用を行い、検証する。

【2016-2017年度の成果】

着任前のインタビュー記事が、着任直後に、JSTによる一般向け広報冊子「JST news」に掲載(2017年10月号 はかる 第5回 細胞内の温度変化からミクロの熱収支の謎に迫る)。着任より2017年12月までに、英文著書1件、和文総説1件、をそれぞれ投稿し、編集過程に進んでいる。海外学会発表1件ほか、年度内に国内招待講演3件、海外招待講演1件を予定。いずれも実施済みのもののみを業績欄に記載。

【今後の展望と自己評価】

蛋白質ナノ科学研究室のテーマに沿い、かつ自身の研究を推進しながら、両者が協調的に発展できるよう研究立ち上げを進める。またこれまでの共同研究を継続し発展させていくことが、研究所の国際共同研究拠点としての役割をさらに発展させることに加え、他研究室との交流の機会を増やすことにつながればと期待する。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

- Oyama, K., Mizuno, A., Shintani, S.A., Itoh, H., Serizawa, T., Fukuda, N., Suzuki, M.* and Ishiwata, S.* (*Corresponding authors), Microscopic heat pulses induce contraction of cardiomyocytes without calcium transients. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 417, 607-612, 2012.
- Oyama, K., Takabayashi, M., Takei, Y., Arai, S., Takeoka, T., Ishiwata, S.* and Suzuki, M.* (*Corresponding authors), Walking nanothermometers: Spatiotemporal temperature measurement of transported acidic organelles in single living cells. **Lab Chip** 12, 1591-1593, 2012.
- Arai, S., Hirosawa, S., Oguchi, Y., Suzuki, M., Murata, A., Ishiwata, S. and Takeoka, S., Mass Spectrometric Screening of Ligands with Lower Off-rate from a Clicked-based Pooled Library. **ACS Comb. Sci.** 14(8), 451-455, 2012.
- Takei, Y., Arai, S., Murata, A., Takabayashi, M., Oyama, K., Ishiwata, S., Takeoka, S.* and Suzuki, M.* (*Corresponding authors), A Nanoparticle-Based Ratiometric and Self-Calibrated Fluorescent Thermometer for Single Living Cells. **ACS Nano** 8(1), 198-206, 2014.
- Quinto-Su, P.A., Suzuki, M. and Ohl, C.-D., Fast temperature measurement following single laser-induced cavitation inside a microfluidic gap. **Sci. Rep.** 4, 5445, 2014.
- Arai, S., Lee, S.-C., Zhai, D., Suzuki, M. and Chang, Y.-T., A molecular fluorescent probe for targeted visualization of temperature at the endoplasmic reticulum. **Sci. Rep.** 4, 6701, 2014.
- Itoh, H., Oyama, K., Suzuki, M.*, Ishiwata, S.* (*Corresponding authors), Microscopic heat pulse-induced calcium dynamics in single WI-38 fibroblasts. **BIOPHYSICS** 10, 109-119, 2014.
- Li, Y., Bastakoti, B.P., Imura, M., Suzuki, N., Jiang, X., Ohki, S., Deguchi, K., Suzuki, M., Arai, S., and Yamauchi, Y., Synthesis of Large-Sized Mesoporous Phosphosilicate Thin Film through Evaporation-Induced Polymeric Micelle Assembly. **Chem Asian J.** 10(1), 183-187, 2015.
- Ferdinandus, Arai, S., Ishiwata, S., Suzuki, M. and Sato, H., Oral dosing of chemical indicators for in vivo monitoring of Ca²⁺ dynamics in insect muscle. **PLoS ONE** 10(1), e0116655, 2015.
- Arai, S., Suzuki, M., Park, S.-J., Yoo, S.-J., Wang, L., Ha, H.-H. and Chang, Y.-T., Mitochondria-targeted fluorescent thermometer monitors intracellular temperature gradient. **Chem. Commun.** 51, 8044-8047, 2015.
- Oyama, K.,* Arai, T., Isaka, A., Sekiguchi, T., Itoh, H., Seto, Y., Miyazaki, M., Itabashi, T., Ohki, T., Suzuki, M.* and Ishiwata, S.* (*Corresponding authors), Directional bleb formation in spherical cells under temperature gradient. **Biophys. J.** 109(2), 355-364, 2015.
- Marino, A.,* Arai, S., Hou, Y., Sinibaldi, E., Pellegrino, M., Chang, Y.-T., Mazzolai, B., Mattoli, V., Suzuki, M.* and Ciofani, G.* (*Corresponding authors), Piezoelectric nanoparticle-assisted wireless neuronal stimulation. **ACS Nano** 9(7), 7678-7689, 2015.
- Suzuki, M.*, Zeeb, V., Arai, S., Oyama, K. and Ishiwata, S.* (*Corresponding authors), The 10⁵ gap issue between calculation and measurement in single-cell thermometry. **Nat. Methods** 12, 802-803, 2015.
- Arai, S., Ferdinandus, Takeoka, S., Ishiwata, S., Sato, H.* and Suzuki, M.* (*Corresponding authors), Micro-thermography in millimeter-scale animals by orally-dosed fluorescent nanoparticle thermosensors. **Analyst** 140, 7534-7539, 2015. (**Inside front cover**)
- Oyama, K.,* Zeeb, V., Kawamura, Y., Arai, T., Gotoh, M., Itoh, H., Itabashi, T., Suzuki, M.* and Ishiwata, S.* (*Corresponding authors), Triggering of high-speed neurite outgrowth using an optical microheater. **Sci. Rep.** 5, 16611, 2015.
- Hou, Y., Arai, S., Kitaguchi, T. and Suzuki, M., Intracellular bottom-up generation of targeted nanosensors for single-molecule imaging. **Nanoscale** 8, 3218-3225, 2016.
- Itoh, H., Arai, S., Sudhaharan, T., Lee, S.-C., Chang, Y.-T., Ishiwata, S.,* Suzuki, M.* and Lane, E. B.* (*Corresponding authors), Direct organelle thermometry with fluorescence lifetime imaging microscopy in single myotubes. **Chem. Commun.** 52, 4458-4461, 2016. (**Outside back cover**)
- Hou, Y., Arai, S., Takei, Y., Murata, A., Takeoka, S. and Suzuki, M., Focal calcium monitoring with targeted nanosensors at the cytosolic side of endoplasmic reticulum. **Sci. Technol. Adv. Mater.** 17(1), 293-299, 2016.
- Shimomura, T., Iwamoto, H., Vo Doan, T.-T., Ishiwata, S., Sato, H.* and Suzuki, M.* (*Corresponding authors), A beetle flight muscle displays leg muscle microstructure. **Biophys. J.** 111(6), 1295-1303, 2016.
- Ferdinandus, Arai, S., Takeoka, S., Ishiwata, S., Suzuki, M.* and Sato, H.* (*Corresponding authors), Facilely-fabricated luminescent nanoparticle thermosensor for real-time microthermography in living animals. **ACS Sens.** 1(10), 1222-1227, 2016.
- Marino, A.,* Arai, S., Hou, Y., Degl'Innocenti, A., Cappello, V., Mazzolai, B., Chang, Y.-T., Mattoli, V., Suzuki, M.* and Ciofani, G.* (*Corresponding authors), Gold nanoshell-mediated remote myotube activation. **ACS Nano** 11(3), 2494-2508, 2017.
- Kriszt, R., Arai, S., Itoh, H., Lee, M.H., Goralczyk, A.G., Ang, X.M., Cypess, A.M., White, A.P., Shamsi, F., Xue, R., Lee, J.Y., Lee, S.-C., Hou, Y., Kitaguchi, T., Sudhaharan, T., Ishiwata, S., Lane, E.B., Chang, Y.-T., Tseng, Y.-H.,* Suzuki, M.* and Raghunath, M.* (*Corresponding authors), Optical visualisation of thermogenesis in stimulated single-cell brown adipocytes. **Sci. Rep.** 7, 1383, 2017.

3-2 講師

23. Hou, Y., Kitaguchi, T., Kriszt, R., Tseng, Y.-H., Raghunath, M. and Suzuki, M., Ca²⁺-associated triphasic pH changes in mitochondria during brown adipocyte activation. **Mol. Metab.** 6, 797-808, 2017.

【1-2: 代表的な論文】

1. Hou, Y., Kitaguchi, T., Kriszt, R., Tseng, Y.-H., Raghunath, M. and Suzuki, M., Ca²⁺-associated triphasic pH changes in mitochondria during brown adipocyte activation. **Mol. Metab.** 6, 797-808, 2017.
2. Marino, A.,* Arai, S., Hou, Y., Degl'Innocenti, A., Cappello, V., Mazzolai, B., Chang, Y.-T., Mattoli, V., Suzuki, M.* and Ciofani, G.* (*Corresponding authors), Gold nanoshell-mediated remote myotube activation. **ACS Nano** 11(3), 2494-2508, 2017.
3. Shimomura, T., Iwamoto, H., Vo Doan, T.-T., Ishiwata, S., Sato, H.* and Suzuki, M.* (*Corresponding authors), A beetle flight muscle displays leg muscle microstructure. **Biophys. J.** 111(6), 1295-1303, 2016.
4. Marino, A.,* Arai, S., Hou, Y., Sinibaldi, E., Pellegrino, M., Chang, Y.-T., Mazzolai, B., Mattoli, V., Suzuki, M.* and Ciofani, G.* (*Corresponding authors), Piezoelectric nanoparticle-assisted wireless neuronal stimulation. **ACS Nano** 9(7), 7678-7689, 2015.
5. Suzuki, M.* Zeeb, V., Arai, S., Oyama, K. and Ishiwata, S.* (*Corresponding authors), The 10⁵ gap issue between calculation and measurement in single-cell thermometry. **Nat. Methods** 12, 802-803, 2015.
6. Takei, Y., Arai, S., Murata, A., Takabayashi, M., Oyama, K., Ishiwata, S., Takeoka, S.* and Suzuki, M.* (*Corresponding authors), A Nanoparticle-Based Ratiometric and Self-Calibrated Fluorescent Thermometer for Single Living Cells. **ACS Nano** 8(1), 198-206, 2014.

【1-3: 英文総説】

なし

【1-4: 邦文総説】

1. 鈴木団、大山廣太郎、石渡信一、歩くナノ温度計, **生物物理** 53(3), 158-159, 2013.
2. 大山廣太郎、新井敏、鈴木団、細胞内の温度測定に適した蛍光ナノ温度計, **ナノ学会会報** 13(1), 49-56, 2014.
3. 鈴木団、新井敏、佐藤裕崇、蛍光センサーを食べさせる！－昆虫生体機能の可視化の取り組み－, **昆虫と自然** 51(8), 44-47, 2016.
4. 鈴木団、新井敏、1細胞の温度がなんだというのか、バイオマテリアル－生体材料－ 34(3), 216-223, 2016.
5. 鈴木団、あなたの昆虫、熱がありませんか？, **アグリバイオ** 1(1), 69-71, 2017.
6. 鈴木団、細胞の熱産生イメージングのための温度プローブ, **生体の科学** 68(5), 456-457, 2017.

【1-5: 著書】

1. 鈴木団 熱パルスによる細胞機能の素早い変調. 「1分子生物学」(石渡信一、原田慶恵編), 化学同人, 262-263, 2014
2. Suzuki, M., Arai, S., Oyama, K. and Ishiwata, S., Luminescent nanothermometers for biological applications. In *CRC Concise Encyclopedia of Nanotechnology*. (ed. by B.I. Kharisov, O.V. Kharissova and U.O. Mendez), Taylor and Francis/CRC Press, 851-859, 2016.

【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. Advanced Material Conference 2016 (AMC 2016), Langkawi, Malaysia, November 28-29, 2016
2. 3D Lab Exchange Symposium - Interaction of Nano-Biotechnology, Chemical and Medical Biology and Robotics, Pisa, Italy, September 21-22, 2016
3. Seminar at Universita Delgi Studi Firenze, Florence, Italy, September 19, 2016
4. The 9th International Symposium on Nanomedicine (ISNM2015), Mie, Japan, December 10-12, 2015
5. IMB-Olympus Advanced Microscopy Workshop 2015, Singapore, Singapore, November 17-20, 2015
6. 3D Lab Exchange Symposium - Interaction of Nano-Biotechnology, Chemical Biology and Medical Sciences -, Singapore, September 7-9, 2015
7. Asia Biofusion-Measurement Joint CoP Event, P&G, Singapore, April 1, 2014
8. Japan-A*STAR Advanced Diagnostics Forum, Singapore, March 24, 2014
9. 7th International Symposium on Nanomedicine (ISNM 2013), Kyushu Institute of Technology, Kitakyushu, Japan, November 7-9, 2013
10. International Symposium on Nanomedicine Molecular Science (NMMS 2013), The University of Tokyo, Tokyo, Japan, October 8-10, 2013

3-2 講師

11. Seminar, Mechanobiology Institute, National University of Singapore, Singapore, September 17, 2013

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. セミナー、TWIns 先端生命医科学研究所、東京、2017 年 2 月 8 日
2. 定量生物学の会第八回年会、岡崎、2017 年 1 月 8-9 日
3. 第 54 回日本生物物理学学会年会, Tsukuba, Japan, November 25-27, 2016
4. セミナー、名古屋大学、名古屋、2016 年 4 月 25 日
5. 日本化学会第 96 春季年会(2016)、同志社大学、京都、2016 年 3 月 24-27 日
6. Advances in Live Single-Cell Thermal Imaging and Manipulation (ALSCTIM 2014), Okinawa, Japan, November 10-12, 2014
7. 分子科学研究所研究会「細胞核内反応の分子科学」、岡崎、2014 年 9 月 27 日
8. セミナー、甲南大学、神戸三宮、2014 年 7 月 4 日
9. 第 91 回日本生理学会大会, Kagoshima, Japan, March 16-19, 2014

【3-3: その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2017 年度 口頭発表件数:3 件、ポスター発表件数:2 件
2016 年度 口頭発表件数:2 件、ポスター発表件数:3 件
2015 年度 口頭発表件数:3 件、ポスター発表件数:10 件
2014 年度 口頭発表件数:5 件、ポスター発表件数:7 件
2013 年度 口頭発表件数:4 件、ポスター発表件数:7 件
2012 年度 口頭発表件数:3 件、ポスター発表件数:9 件

【4: 新聞報道】

1. 「Nanosensor reveals temperature variation in the muscles of live creatures」、Chemical & Engineering News、2016 年 11 月、ACS Sens.誌掲載論文の紹介
2. 「細胞内温度の不均一性めぐる論争がホットに」、科学新聞、2015 年 9 月、Nat. Methods 誌掲載論文の紹介
3. 「It's Getting Hot in Here -Methods for taking a cell's temperature-」、The Scientist、2015 年 12 月、Nat. Methods 誌掲載論文の紹介
4. 「水中の細胞温度 触れず正確測定」、日経産業新聞、2014 年 1 月、ACS Nano 誌掲載論文の紹介
5. 「細胞内を歩く『ナノ温度計』開発」、科学新聞、2012 年 3 月、Lab Chip 誌掲載論文の紹介
6. 「細胞内で 0.3 度 C 差測定」、日刊工業新聞、2012 年 3 月、Lab Chip 誌掲載論文の紹介

【5: 特許】

1. S. Arai, Ferdinandus, M. Suzuki, 特願 2017-151198.
2. H. Sato, Ferdinandus, V.D.T Thang, T. Fujie, T. Miyagawa, K. Yamagishi, S. Takeoka, S. Arai, M. Suzuki, PAT/236/15/15/SG, 10201508989W.
3. S. Arai, Y-T. Chang, S-C. Lee, M. Suzuki, M. Raghunath, R-G. Kriszt, "BODIPY fluorescent dye for sensing temperature in biological samples", U.S. Provisional Appl.14221N-US/PRV (2014 Apr.9).

【6: 取得研究費】

科研費

1. 国際共同研究加速基金(国際共同研究強化) 2017-2019 年度 代表 1細胞熱力学の確立と応用の上下展開
2. 基盤研究(C) 2015-2017 年度 代表 生きた細胞の熱特性と素現象
3. 新学術領域 2014-2015 年度 代表 高精度の位置決めと環境測定を細胞内において一粒で可能にする粒状蛍光プローブ
4. 挑戦的萌芽 2013-2014 年度 代表 大きさと色素数を厳密制御した蛍光プローブによる細胞内 Ca²⁺動態の高時空間分解
5. 新学術領域 2012-2013 年度 代表 歩くナノ〇〇計の創成
6. 若手研究(A) 2011-2013 年度 代表 メゾスコピック領域で見られる生物の機械的で熱的な動作のしくみと操作

それ以外

1. 公益財団法人クリタ水・環境科学振興財団 2017-2018 年度 代表 細胞の中の水と熱シグナル
2. 戦略的創造研究推進事業さきがけ(個人型研究) 2015-2018 年度 代表 摂動と計測による個体のエネルギーフローの 1 細胞分解能解析

3-2 講師

3. 民間委託研究費 2014-2015 年度 代表
4. 民間委託研究費 2014 年度 代表
5. 科学技術振興機構 戦略的国際科学技術協力推進事業 2012-2015 年度 Co-PI 昆虫・無線電子デバイス融合システムにおける筋動作の in vivo 制御（事後評価において最高の総合評価 S を受けた。）

教育活動 -鈴木 団-

【7-1: 現在指導している学生数（2017 年度）】

博士課程: 1 名

【7-2: 過去5年間の在籍学生数】

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）

**共同研究先の博士前期・後期課程学生を受け入れ、研究および指導を行ってきた。応募者が Corresponding author の原著論文ならびに共同での学会発表がある。シンガポール国立大学の博士課程学生について学位論文アドバイザー委員会のメンバー、研究指導の一部を担当。およびシンガポール国立大学の別の博士課程学生について中間口頭試問の副査を担当。

【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: 3 名（うち外国人留学生 0 名）

**項目 7-2 と同様。

**修士号取得者のうち、一名は修士論文が物理応物修士論文賞（宮部賞）を受賞、またもう一名は研究科総代として修了した。

【7-4: 2017 年度および過去5年間の博士研究員（特任教員を含む）の数】

2017 年度 0 名

2016 年度以前 1 名

【8: 担当授業】

なし

【9: 学外での教育活動（出張講義など）】

シンガポール研修の一環として日本から訪問する中学生、高校生、大学生・院生に対し、研究内容を紹介する約 30 分の講義。1 回の訪問者数はおおよそ 10~20 名で、2012 年度は 11 回、2013 年度は 7 回、2014 年度は 3 回（うち 1 回は土佐塾高校 220 名を対象）、2015 年度は 7 回を行った。

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -鈴木 団-

【10-1: 国内共同研究員の受け入れ】

なし

【10-2: 国際共同研究の実施】

なし

【10-3: 蛋白研セミナーの実施】

なし

【10-4: 大型機器の共同利用の実施】

なし

【10-5: データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

なし

3-2 講師

社会貢献 -鈴木 団-

【11-1:論文査読】

ACS Nano, J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev., PLoS One, Sci. Rep.

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

【12-1:所属学会】

日本生物物理学会、米国生物物理学会、米国細胞生物学会

【12-2:学会の役員、委員】

日本生物物理学会 分野別委員(17-)

【13:科研等の審査委員】

なし

【14:データベース等の運営】実績を含む

なし

【15-1:国際会議の開催】

1. 国際会議、NUS-JST(PRESTO) workshop: Bio-imaging and Single-cell analysis, Dec. 9, 2016, Singapore, Singapore. 組織委員
2. 国際会議、3D Lab Exchange Symposium - Interaction of Nano-Biotechnology, Chemical Biology and Medical Sciences -, Sept. 8-9, 2015, Singapore, Singapore. 組織委員
3. 国際会議、The 1st International Conference on "Three Dimensional Development of Lab-Exchange Type Biomedical Science Research Consortium", Sept. 12-14, 2014, Kamogawa, Japan. 組織委員

【15-2:国内会議の開催】

なし

学内、所内活動 -鈴木 団-

【16:学内、所内委員など】

なし

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-2 講師

3-2-14 李 映昊

職位：講師

所属：蛋白質研究所 蛋白質解析先端研究センター 先端計測研究室(2012 年度~2013 年度)、蛋白質構造生物科学研究部門 構造形成研究室(2014 年度~)、理学研究科大学院 高分子科学専攻(2014 年度~)、理学研究科大学院生物科学専攻(2014 年度~) (兼任) 生命機能研究科(2014 年度~)

【研究課題】 生体分子間の相互作用、及び蛋白質の凝集反応に関する研究

【研究内容】

蛋白質の折り畳み反応、酵素反応、超分子構造形成反応などの多くの生命現象及び蛋白質の凝集反応は、分子内及び分子間の相互作用により調節される。さらに、これらの相互作用は、系の反応前後の相対的なエネルギー差及び反応速度論によって支配される。私は、核磁気共鳴法 (nuclear magnetic resonance, NMR)、等温滴定型熱量測定 (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利用して、蛋白質の構造安定性、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、アミロイド線維や蛋白質の凝集体の形成反応に加え、凝集体の構造安定性に関する研究を行っている。

【2016-2017 年度の成果】

(1) 酵素の活性が、パートナー蛋白質との相互作用によって調節されることを、部位特異的変異、酵素活性測定、溶液 NMR 分光法、及び ITC を用いて調べた。Ferredoxin NADP⁺ reductase と sulfite reductase は、パートナー蛋白質である ferredoxin から電子を受け取り、基質を還元させる。Fd と FNR 間、並びに Fd と SiR 間の静電・非静電相互作用が、両蛋白質の親和性と配向を微調整し、活性を制御することを提唱した。

(2) アミロイド線維は、アルツハイマー病やパーキンソン病、透析アミロイドーシスなどのアミロイド病で生体組織に沈着を呈する蛋白質の異常凝集体である。アミロイド線維の詳細な形成機構は分かっていない。ITC を用いて、 β 2m のアミロイド線維が溶媒や添加剤によって異なる反応熱を示し、異なる線維になることが分かった。阻害剤による線維形成の抑制効果も ITC を用いて明らかにした。

(3) 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。 α SN が形成するアミロイド線維の温度に対する構造安定性を調べた。 α SN アミロイド線維が形成される温度によって線維構造の安定性が変化することを見出した。線維形成温度が高くなるほど、高温及び低温に対する線維の構造安定性が高くなった。アミロイド線維の構造安定性は、線維特有的な高次構造と相関があることを提唱した。

(4) 可溶性蛋白質が溶解度を超えると、蛋白質間の会合あるいは凝集反応が起こり、固体として析出する現象 (相転移) が見られる。液相から固相への相転移の代表的な例として、三次元結晶、アミロイド線維、及び無定形凝集体のような一次元結晶が挙げられる。蛋白質の溶解度、及び析出物の種類は、蛋白質がおかれている溶媒条件やその構造によって決定されることが分かりつつある。また、多様かつ複雑な相転移を明示するには、相図 (phase diagram) を利用することが非常に効果的である。

【今後の展望と自己評価】

蛋白質の折り畳み反応や天然構造の安定性は、蛋白質分子と水との相互作用に依存すると理解される。エネルギー論的な観点から考えると、熱力学的に最も安定な状態はエンタルピーとエントロピーといった熱力学的パラメータの微調整によって決まる。この微調整は、生体分子間の相互作用においても、基本原理として適用できる。しかし、誤った折り畳みや蛋白質の凝集によって形成されるアミロイド線維、及び無定形凝集体に関する系統的な熱力学的な研究はほとんど行われていない。蛋白質の凝集は極めて一般的な自然現象であり、40 種類以上の深刻な疾患に関わる原因分子であるにも関わらず、その熱力学的基盤は確立されていない。天然構造形成やその構造安定性の熱力学が確立されているように、蛋白質の異常凝集に関する熱力学の確立を目指す。さらに、複雑な蛋白質の相転移現象を分かりやすく説明できる相図を多様な蛋白質の凝集反応系に適用させていく。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Terakawa M.S.*, Lee Y.-H.*, Kinoshita M.*, Lin Y., Sugiki T., Fukui N., Ikenoue T., Kawata Y., Goto Y., Membrane-induced initial structure of α -synuclein control its amyloidogenesis on model membranes. (2018) **Biochim Biophys Acta.-Biomembranes** 1860, 757-766 (*equal contribution).
2. Kinoshita M., Kakimoto E., Terakawa M.S., Lin Y., Ikenoue T., So M., Sugiki T., Ramamoorthy A., Goto Y., Lee Y.-H., Model Membrane Size-dependent Amyloidogenesis of Alzheimer's Amyloid- β peptides. (2017) **Phys. Chem. Chem. Phys.** 19, 16257-16266.
3. Kinoshita M., Lin Y., Nakatsuji M., Inui T., Lee Y.-H., Kinetics and polymorphs of yeast prion Sup35NM amyloidogenesis. (2017) **Int. J. Biol. Macromol.** 102, 1241-1249.
4. Sahoo B.*, Maruyama K.*, Edula J.*, Tougan T.*, Lin Y.*, Lee Y.-H.*, Horii T., Fujiwara T., Mechanistic and structural basis of bioengineered bovine Cathelicidin-5 with optimized therapeutic activity. (2017) **Sci. Rep.** 7, 44781-44796 (*equal contribution).
5. Korshavn K.J., Satriano C., Lin Y., Zhang R., Dulchavsky M., Bhunia A., Ivanova M.I., Lee Y.-H., La Rosa C., Lim M.H., Ramamoorthy A., Reduced Lipid Bilayer Thickness Regulates the Aggregation and Cytotoxicity of Amyloid- β . (2017) **J. Biol. Chem.** 29, 4638-4650.
6. Kinoshita M., Kim J.Y., Kume S., Lin Y., Mok K. H., Kataoka Y., Ishimori K., Markova N., Kurisu G., Hase T., Lee Y.-H., Energetic basis on interactions between ferredoxin and ferredoxin NADP⁺ reductase at varying physiological conditions. (2016) **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 482, 909-915.
7. Kim J.Y., Kinoshita M., Satoshi K., Hanke G.T., Sugiki T., Ladbury J.E., Kojima C., Ikegami T., Genji K., Goto Y., Hase T. and Lee Y.-H., Noncovalent Forces Tune the Electron Transfer Complex between Ferredoxin and Sulfite Reductase to Optimize Enzymatic Activity. (2016) **Biochem. J.** 473, 3837-3854.
8. Alsanousi N., Sugiki T., Furuta K., So M., Lee Y.-H., Fujiwara T. and Kojima C., Solution NMR Structure and Inhibitory Effect against Amyloid- β Fibrillation of Humanin Containing a d-Isomerized Serine Residue. (2016) **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 477, 647-653.
9. Negoro S., Kawashima Y., Shibata N., Kobayashi T., Baba T., Lee Y.-H., Kamiya K., Shigeta Y., Nagai K., Takehara I., Kato D.I., Takeo M. and Higuchi Y., Mutations Affecting the Internal Equilibrium of the 6-aminoheptano-atedimer Hydrolase Reaction. (2016) **FEBS Lett.** 90, 3133-3143.
10. Kawakami T., Mishima Y., Kinoshita M., Lee Y.-H. and Suetake I., A thiirane linker for isopeptide mimetics by peptide ligation. (2016) **Tetrahedron Lett.** 57, 2112-2115.
11. Lin Y., Kardos J., Imai M., Ikenoue T., Kinoshita M., Sugiki T., Ishimori K., Goto Y. and Lee Y.-H., Amorphous Aggregation of Cytochrome *c* with Inherently Low Amyloidogenicity Is Characterized by the Metastability of Supersaturation and the Phase Diagram. (2016) **Langmuir** 32, 2010-2022.
12. Mutoh R., Muraki N., Shinmura K., Kubota-Kawai H., Lee Y.-H., Nowaczyk M.M., Rögner M., Hase T., Ikegami T. and Kurisu G., X-ray Structure and Nuclear Magnetic Resonance Analysis of the Interaction Sites of the Ga-Substituted Cyanobacterial Ferredoxin. (2015) **Biochemistry** 54, 6052-6061.
13. Sakurai K., Nakahata R., Lee Y.-H., Kardos J., Ikegami T. and Goto Y., Effects of a Reduced Disulfide Bond on Aggregation Properties of the Human IgG1 CH3 Domain. (2015) **Biochim. Biophys. Acta.-Proteins and Proteomics** 1854, 1526-1535.
14. Kinoshita M., Kim J.Y., Kume S., Sakakibara Y., Sugiki T., Kojima C., Kurisu G., Ikegami T., Hase T., Kimata-Aruga Y. and Lee Y.-H., Physicochemical Nature of Interfaces Controlling Ferredoxin NADP⁺ Reductase Activity through Its Interprotein Interactions with Ferredoxin. (2015) **Biochim. Biophys. Acta.-Bioenergetics** 1847, 1200-1211.
15. Micsonai A., Wien F., Kernya L., Lee Y.-H., Goto Y., Réfrégiers M. and Kardos J., Accurate Secondary Structure Prediction and Fold Recognition for Circular Dichroism Spectroscopy. (2015) **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 112, E3095-103.
16. Oktaviani N.A., Risør M.W., Lee Y.-H., Megens R.P., de Jong D.H., Otten R., Scheek R.M., Enghild J.J., Nielsen N.C., Ikegami T. and Mulder F.A.A., Optimized Co-Solute Paramagnetic Relaxation Enhancement for the Rapid NMR Analysis of a Highly Fibrillogenic Peptide. (2015) **J. Biomol. NMR** 62, 129-142.
17. Yagi H., Mizuno A., So M., Hirano M., Adachi M., Akazawa-Ogawa Y., Hagihara Y., Ikenoue T., Lee Y.-H., Kawata Y. and Goto Y., Ultrasonication-Dependent Formation and Degradation of α -Synuclein Amyloid Fibrils. (2015) **Biochim. Biophys. Acta.-Proteins and Proteomics** 1854, 209-217.
18. Terakawa M.S., Yagi H., Adachi M., Lee Y.-H. and Goto Y., Small Liposomes Accelerate the Fibrillation of Amyloid β (1-40). (2015) **J. Biol. Chem.** 290, 815-826.
19. Muta H., Lee Y.-H., Kardos J., Lin Y., Yagi H., Goto Y., Supersaturation-limited Amyloid Fibrillation of Insulin Revealed by Ultrasonication. **J. Biol. Chem.** 289, 18228-18238, 2014.
20. Ikenoue T.*, Lee Y.-H.*, Kardos J., Saiki M., Yagi H., Kawata Y., Goto Y., Cold Denaturation of Alpha-Synuclein Amyloid Fibrils. **Angewandte Chemie** 53, 7799-7804, 2014. (*equal contribution)
21. Mizushima R., Kim J.Y., Suetake I., Tanaka H., Takai T., Kamiya N., Takano Y., Mishima Y., Tajima S., Goto Y., Fukui K., Lee Y.-H., NMR Characterization of the Interaction of the Endonuclease Domain of MutL

- with Divalent Metal Ions and ATP. **PLoS ONE** 9, e98554, 2014.
22. Akazawa-Ogawa Y., Takashima M., Lee Y.-H., Ikegami T., Goto Y., Uegaki K., Hagihara Y., Heat-induced Irreversible Denaturation of the Camelid Single Domain VHH Antibody is Governed by Chemical Modifications. **J. Biol. Chem.** 289, 15666-15679, 2014.
 23. Ikenoue T.*, Lee Y.-H.*, Kardos J., Yagi H., Ikegami T., Naiki H., Goto Y., Heat of Supersaturation-limited Amyloid Burst Directly Monitored by Isothermal Titration Calorimetry. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 111, 6654-6659, 2014. (*equal contribution)
 24. Lin Y.*, Lee Y.-H.*, Yoshimura Y., Yagi H., Goto Y., Solubility and Supersaturation-dependent Protein Misfolding Revealed by Ultrasonication. **Langmuir** 30, 1845-1854, 2014. (cover story) (*equal contribution)
 25. Kume S.*, Lee Y.-H.*, Nakatsuji M., Teraoka Y., Yamaguchi K., Goto Y., Inui T., Fine-tuned Broad Binding Capability of Human Lipocalin-Type Prostaglandin D Synthase for Various Small Lipophilic Ligands. **FEBS Lett.** 588, 962-969, 2014. (*equal contribution)
 26. Okazaki H., Ohori Y., Komoto M., Lee Y.-H., Goto Y., Tochio N., Nishimura C., Remaining Structures at the N- and C-terminal Regions of Alpha-Synuclein Accurately Elucidated by Amide-Proton Exchange NMR with Fitting. **FEBS Lett.** 587, 3709-3714, 2013.
 27. 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., Bellotti V., Structure, Folding Dynamics and Amyloidogenesis of Asp76Asn β 2-microglobulin: Roles of Shear Flow, Hydrophobic Surfaces and α Crystallin. **J. Biol. Chem.** 288, 30917-30930, 2013.
 28. Kimata-Ariga Y., Kubota-Kawai 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. Commun.** 434, 867-872, 2013.
 29. 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., 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.
 30. Yoshimura Y., Lin Y., Yagi H., Lee Y.-H., Kitayama H., Sakurai K., So M., Ogi H., Naiki H., Goto Y., Distinguishing Crystal-like Amyloid Fibrils and Glass-like Amorphous Aggregates from Their Kinetics of Formation. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 109, 14446-14451, 2012.
 31. Konuma T., Lee Y.-H., Goto Y., Sakurai K., Principal Component Analysis of Chemical Shift Perturbation Data of a Multiple-ligand-binding System for Elucidation of Respective Binding Mechanism. **Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics** 81, 107-118, 2012.
 32. Suzuki M., Sakurai K., Lee Y.-H., Ikegami T., Kei-ichi Y., Goto Y., A Back Hydrogen Exchange Procedure via the Acid-unfolded State for Large Protein Molecules. **Biochemistry** 51, 5564-5570, 2012.
 33. Kume S., Lee Y.-H., Miyamoto Y., Fukada H., Goto Y., Inui T., Systematic Interaction Analysis of Human Lipocalin-type Prostaglandin D Synthase with Small Lipophilic Ligands. **Biochem. J.** 446, 279-289, 2012.
 34. Yanagi K., Sakurai K., Yoshimura Y., Konuma T., Lee Y.-H., Sugase K., Ikegami T., Naiki H., 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.
 35. Tokuda N., Kawai K., Lee Y.-H., Ikegami T., Yamaguchi S., Yagisawa H., Fukui Y., Tuzi S., Membrane-induced Alteration of the Secondary Structure in the SWAP-70 Pleckstrin Homology Domain. **J. Biochem.** 151, 391-401, 2012.
 36. 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., Inui T., Drug Delivery System for Poorly Water-Soluble Compounds Using Lipocalin-type Prostaglandin D Synthase. **J. Control. Release** 159, 143-50, 2012.
 37. 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., Higuchi Y., The Three-dimensional Structure of Nylon Hydrolase and the Mechanism of Nylon-6 Hydrolysis. **J. Biol. Chem.** 287, 5079-5090, 2012.
 38. Suzuki M., Yokoyama K.-i., Lee Y.-H., Goto Y., A Two-step Refolding of Acid-denatured Microbial Transglutaminase Escaping from the Aggregation-prone Intermediate. **Biochemistry** 50, 10390-10398, 2011.
 39. Lee Y.-H., Ikegami T., Standley D.M., Sakurai K., Hase T., Goto Y., Binding Energetics of Ferredoxin-NADP⁽⁺⁾ Reductase with Ferredoxin and its Relation to Function. **Chembiochem.** 12, 2062-2070, 2011.
 40. Yanagi K., Ashizaki M., Yagi H., Sakurai K., Lee Y.-H., Goto Y., Hexafluoroisopropanol Induces Amyloid Fibrils of Islet Amyloid Polypeptide by Enhancing both Hydrophobic and Electrostatic interactions. **J. Biol. Chem.** 286, 23959-23966, 2011.
 41. 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 DNA methyltransferase Dnmt3a. **Biochem. J.** 437, 141-148, 2011.
 42. Kardos J., Micsonai A., Pál-Gábor H., Petrik É., Gráf L., Lee Y.-H., Naiki H., Goto Y., Reversible Heat-induced Dissociation of β 2-microglobulin Amyloid Fibrils. **Biochemistry** 50, 3211-3220, 2011.
 43. Ozawa D., Hasegawa K., Lee Y.-H., Sakurai K., Yanagi K., Ookoshi T., Goto Y., Naiki H., Inhibition of β 2-microglobulin Amyloid Fibril Formation by α 2-macroglobulin. **J. Biol. Chem.** 286, 9668-9676, 2011.

3-2 講師

【1-2:代表的な論文】

1. Ikenoue T.*, Lee Y.-H.*, Kardos J., Saiki M., Yagi H., Kawata Y., Goto Y., Cold Denaturation of Alpha-Synuclein Amyloid Fibrils. **Angewandte Chemie** 53, 7799-7804, 2014. (*equal contribution)
2. Ikenoue T.*, Lee Y.-H.*, Kardos J., Yagi H., Ikegami T., Naiki H., Goto Y., Heat of Supersaturation-limited Amyloid Burst Directly Monitored by Isothermal Titration Calorimetry. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**. 111, 6654-6659, 2014. (*equal contribution)
3. 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.
4. 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, 2169-2175, 2009.
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. **J. Biol. Chem.** 282, 5959-5967, 2007.

【1-3:英文総説】

1. Lee Y.-H., Ramamoorthy A., Semen-Derived Amyloidogenic Peptides – Key Players of HIV Infection. **Pro. Sci.** 2018. 掲載予定。
2. Kinoshita M. Kim J.Y., Lin Y., Markova N. and Lee Y.-H. Practical Tips of Calorimetric Experiments using PEAQ-ITC. **Malvern Instruments Ltd.** 2017. 掲載予定。
3. Ikenoue T., Kinoshita M., Lin Y. and Lee Y.-H. Biophysical Applications of Calorimetric Methods to Examination of Protein Misfolding and Aggregation. **Malvern Instruments Ltd.** 2017. 掲載予定。
4. Lee Y.-H., Goto Y., Kinetic Intermediates of Amyloid Fibrillation Studied by Hydrogen Exchange Methods with Nuclear Magnetic Resonance. **Biochim. Biophys. Acta.** 1824, 1307-1323, 2012.
5. Lee Y.-H., Kume S., Inui T., Goto Y., A Calorimetric Approach with Structure-based Thermodynamics for Molecular Interactions. **Netsu Sokutei** 38, 165-173, 2011.

【1-4:邦文総説】

【1-5:著書】

1. (分担執筆) Sugiki T. and Lee Y.-H. Advanced Techniques to Detect Protein-Protein Interactions using Solution Nuclear Magnetic Resonance (Part II: Cross-saturation, Paramagnetic Effects, and In-cell NMR). Protein-Protein Interactions (PPIs): Types, Methods for Detection and Analysis (Nova Science Publishers, Inc. (NOVA)) 2017. 掲載予定。
2. (分担執筆) Lee Y.-H. and Sugiki T. Advanced Techniques to Detect Protein-Protein Interactions using Solution Nuclear Magnetic Resonance (Part I: Chemical Shift Perturbation and Residual Dipolar Coupling). Protein-Protein Interactions (PPIs): Types, Methods for Detection and Analysis (Nova Science Publishers, Inc. (NOVA)) 2017. 掲載予定。
3. (分担執筆) Ikenoue T., Lin Y., Kinoshita M., Sakurai K., Goto Y. and Lee Y.-H. Molecular Structure of Amyloid Fibrils Revealed by Thermodynamics. Protein-Protein Interactions (PPIs): Types, Methods for Detection and Analysis (Nova Science Publishers, Inc. (NOVA)) 2017. 掲載予定。
4. (分担執筆) Kim J.Y., Kinoshita M., Inui T., Kurisu G., Goto Y., Hase T., Ishimori K. and Lee Y.-H. Thermodynamics of Protein-Protein Interactions Examined by Isothermal Titration Calorimetry. Protein-Protein Interactions (PPIs): Types, Methods for Detection and Analysis (Nova Science Publishers, Inc. (NOVA)) 2017. 掲載予定。
5. (分担執筆) Kinoshita M., Kim J.Y., Lin Y., Markova N., Hase T. and Lee Y.-H. Biochemical and Biophysical Methods to Examine Effects of Site-directed Mutagenesis on Enzymatic Activities and Interprotein Interactions. Methods in Molecular Biology (In Vitro Mutagenesis: Methods and Protocol) (Springer) Methods Mol. Biol. 1498, 439-460, 2017.
6. (分担執筆) Kim J.Y., Ikegami T., Goto Y., Hase T. and Lee Y.-H. Investigation of Protein-Protein Interactions of Ferredoxin and Sulfite Reductase under Different Sodium Chloride Concentrations by NMR spectroscopy and Isothermal Titration Calorimetry. Molecular Physiology and Ecophysiology of Sulfur (Springer) 169-177, 2015.

【2:受賞歴】

平成 20 年 外国人特別研究員奨励金
平成 19 年 本庄国際奨学財団 (伊藤園) 奨励金
平成 18 年、17 年 青峰奨学財団奨励金
平成 17 年 三省堂奨励金

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Simple and Informative NMR and ITC Application to the Study on Protein Folding, Misfolding, and Interaction. Invited seminar at Yonsei University, Seoul, Korea, December 4, 2017
2. Thermodynamics of protein misfolding and aggregation. Samsung Global Research Symposium on Structure, Dynamics, and Thermodynamics of Biomolecular Networks, Seoul, Korea, November 2nd-4th, 2017
3. Thermodynamics of protein misfolding and aggregation. The 8th KRIBB ASIA-PACIFIC IDP SYMPOSIUM, Daejeon, Korea, October 19th-21th, 2017
4. Thermodynamics of protein misfolding and aggregation. International Symposium on Protein Misfolding Diseases, University of Catania, Catania, Sicily, Italy, July 31th-August 3rd, 2017
5. Simple and Informative NMR Application to the Study on Protein Folding, Misfolding, and Interaction. The Annual Meeting of Korean Magnetic Resonance Society, Pusan, Korea, June 28th-30th, 2017
6. Thermodynamics and calorimetry on the biological system and disease-related protein aggregation. Invited seminar at Konkuk University, Chungju, Korea, June 27th, 2017
7. Understanding of misled protein behavior and its control. Lee Y.-H. Invited seminar at Sookmyung Women's University, Seoul, Korea, April 18th, 2017
8. Thermodynamic Study on Interprotein Interaction between Oppositely-charged Electron Transfer Proteins, Institute for Protein Research seminar on "Bridging the Gap: from Structure to Functional Dynamics of Photosynthesis Related Protein Complexes", Osaka, Japan, Feb 2, 2016
9. Toward Understanding of Thermodynamic Property of Protein Misfolding and Aggregation, The 5th Korean Society for Protein Science (KSPS) Annual symposium and the 5th Asia-Pacific symposium on Intrinsically Disordered Proteins, Daejeon, Korea, Oct 9, 2015
10. Finely-tuned Intermolecular Interactions for Protein Function, Korea-Japan Joint International seminar, Osaka, Japan, Jan 11, 2015
11. Finely-tuned intermolecular interactions for protein function. The 11th Japan-Korea Bilateral Symposium on Biological NMR symposium, Osaka, Japan, Dec 17-20, 2014.
12. Thermodynamic characterization of supersaturation-limited protein misfolding and aggregation by calorimetry. International Seminar on "Mechanism and regulation of aberrant protein aggregation", Osaka, Japan, Nov 17-20, 2014.
13. Cold and Heat Denaturation of Amyloid Fibrils of Intrinsically Disordered α -Synuclein. The 4th Asia-Pacific Symposium on Intrinsically Disordered Proteins, Daejeon, Korea, Nov 10, 2014.
14. Fine-tuned intermolecular interactions for protein function and supersaturation-limited formation of disease-related protein aggregates. Invited seminar at Pohang University of Science and Technology, Pohang, Korea, Oct 21, 2014.
15. Fine-tuned intermolecular interactions for protein function and supersaturation-limited formation of disease-related protein aggregates. Invited seminar at Yonsei University, Seoul, Korea, Oct 1, 2014.
16. Cold denaturation of α -synuclein amyloid fibrils. Invited seminar at Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary, Aug 16, 2013.
17. Cold-denaturation of Amyloid Fibrils of α -Synuclein Based on a Main-Chain Dominated Architecture, Institute for Protein Research seminar on "Exploring the New Horizons of Protein Folding and Misfolding Studies", Osaka, Japan, Jun 19, 2013
18. Supersaturation and Solubility of Proteins, Institute for Protein Research seminar on "Impacts of Supersaturation on Protein Science", Osaka, Japan, Jun 18, 2012
19. Binding energetics for protein complexes and temperature-dependence of protein aggregates. The 1st International and the 3rd KRIBB Asia-Pacific Symposium on Intrinsically Unfolded Protein, DaeJeon, Korea, Jun 4-5, 2012.

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. Thermodynamics of protein misfolding and aggregation. Invited seminar at Kanazawa University, Kanazawa, Japan, October 4th, 2017
2. Protein misfolding and aggregation for neurodegenerative diseases and amyloidosis. Invited seminar at the Institute of Multidisciplinary Research for Advanced Materials of Tohoku University, Sendai, Japan, September 7th, 2017
3. Lessons from the recent studies on protein aggregation for neurodegenerative diseases and amyloidosis. The Annual Meeting of Japanese Photochemistry, Tohoku University, Sendai, Japan, September 4th-6th, 2017
4. New approaches for the diagnosis and treatment of protein misfolding diseases. Symposium on Biophysical approach on disease-related proteins toward application for medical and pharmaceutical sciences, the 55th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Kumamoto University, Kyushu, Japan, September 19th-21th, 2017
5. Thermodynamic study on interprotein interactions using isothermal titration calorimetry. The 17th Annual Meeting of the Protein Science Society of Japan (Invited luncheon seminar), Sendai, Japan, June 20th, 2017

3-2 講師

6. Biocalorimetric approach for the study on disease-related protein misfolding and aggregation. Malvern webinar, Kobe, Japan, April 27th, 2017
7. New findings on thermodynamic properties of disease-inducing protein aggregation. Japan-Korea Bilateral Symposium on Multi-Scale Structural Biology, Osaka, Japan, December 22th, 2016
8. Thermodynamics of intermolecular interactions examined by isothermal titration calorimetry. Malvern webinar, Kobe, Japan, June 23th, 2016
9. Principle of Protein Misfolding and Aggregation - New Findings of Amyloid Formation from Thermodynamics. RIKEN CLST seminar, Kobe, Japan, March 18th, 2016
10. The Interaction of Sulfite Reductase with Ferredoxin and Its Relation to Enzyme Activity. Invited seminar of Biophysical Society of Hokkaido, Hokkaido, Japan, February 26th, 2016
11. 等温滴定熱量測定を用いた分子間相互作用の熱力学、Malvern ウェブナー、2016年6月23日、神戸
12. Principle of Protein Misfolding and Aggregation - New Findings of Amyloid Formation from Thermodynamics、RIKEN CLST セミナー、2016年3月18日、神戸
13. The Study on Thermodynamic Property of Protein Misfolding and Aggregation、日本分子生物学会・日本生化学会大会、2015年12月3日、神戸
14. Toward the Establishment of Thermodynamics on Protein Misfolding and Aggregation、大阪府立大学オープンセミナー、2015年4月22日、大阪
15. Challenging to Understanding the General Properties of Protein Misfolding and Aggregation、京都大学オープンセミナー、2015年2月20日、京都
16. Toward Establishing the Thermodynamics of Protein Misfolding and Aggregation、先端融合科学シンポジウム「生体分子のダイナミクスを眺める」、2015年1月20日、神戸
17. Heat of Supersaturation-limited Amyloid Burst Directly Monitored by Isothermal Titration Calorimetry, The 14th Annual Meeting of the Protein Science Society of Japan, 2014年6月27日、横浜
18. シンポジウム「Heat of supersaturation-limited amyloid burst directly monitored by isothermal titration calorimetry」第14回日本蛋白質科学会年会、2014年6月25-27日、横浜
19. 講演「Thermodynamic understanding on the formation of functional complexes and abnormal aggregates」北海道大学（日本生物物理学会北海道支部支援）、2014年3月12日、北海道
20. シンポジウム「Cold-denaturation of amyloid fibrils of α -synuclein based on a main-chain dominated architecture」86回日本生化学会大会、2013年9月10-12日、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）】

2017年度 口頭発表件数：3件、ポスター発表件数：4件
2016年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：10件
2015年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：7件
2014年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：8件
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

【4:新聞報道】

該当なし

【5:特許】

該当なし

【6:研究費】

科研費

1. 科学研究費補助金（基盤 C）H29-H31、熱測定を用いた蛋白質のアミロイド線維形成の熱力学および制御に関する研究
2. 科学研究費補助金（若手研究 B、代表）H27-H28、Study on cold and heat denaturation of amyloid fibrils of intrinsically disordered alpha-synuclein
3. 科学研究費補助金（基盤 C、分担）H27-H29、温度・圧力依存性に基づく蛋白質異常凝集体およびオリゴマー中間体の熱力学的解析
4. 科学研究費補助金（若手研究 B、代表）H25-H26、Study on effect of electrostatic interactions on stability of electron transfer complexes and amyloid fibrils
5. 特別研究員奨励費（代表）H20-H21、アミロイド線維の構造とダイナミクスに関する研究

教育活動 -李 映昊-

【7-1:現在指導している学生数 (2017 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）

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】

2015 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）

2014 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）

2013 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）

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）

【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 0 名）、修士号：3 名（うち外国人留学生 1 名）

【7-4: 2017 年度および過去 5 年間の博士研究員（特任教員を含む）の数】

2017 年度 0 名

2016 年度 0 名

2015 年度 0 名

2014 年度 0 名

2013 年度 1 名

2012 年度 0 名

【8:担当授業】

共通教育：基礎セミナー（14-, 分担）、分析化学 B（17-, 分担）

大学院（生命機能研究科）：基礎化学（14-, 分担）、基礎化学実習（14-, 分担）

大学院（理学研究科）：蛋白質物理化学半期セミナー（15-, 分担）、情報高分子物性論半期セミナー（15-, 分担）

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. "The Interaction of Sulfite Reductase with Ferredoxin and Its Relation to Enzyme Activity", 2016 年 2 月 26 日、北海道大学（日本生物物理学会北海道支部支援）

2. "Challenging to Understand General Properties of Protein Misfolding and Aggregation", 2015 年 1 月 8 日、北海道大学（日本生物物理学会北海道支部支援）

3. "Thermodynamic Understanding on the Formation of Functional Complexes and Abnormal Aggregates", 2014 年 3 月 12 日、北海道大学（日本生物物理学会北海道支部支援）

4. "Intermolecular Electrostatic Interactions for Stability of Functional Protein Complexes and Amyloid Fibrils", invited lecture at Sookmyung Women's Univ., Seoul, Korea, Nov 8, 2012

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -李 映昊-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

該当なし

【10-2:国際共同研究の実施】

2017 年度 8 課題（韓国、米国、英国、アイルランド、ハンガリー、ドイツ）

2016 年度 8 課題（韓国、米国、英国、アイルランド、ハンガリー、ドイツ）

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

該当なし

3-2 講師

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

該当なし

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

該当なし

社会貢献 ー李 映昊ー

【11-1:論文査読】

ACS Omega, ACS Molecular Pharmaceutics, Amyloid, Biochemical Journal, Biochemistry, Biophysics and Physicobiology, Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes, BBA-Molecular Basis of Disease, BBA-Proteins and Proteomics, Biophysics and Physicobiology, FEBS Letters, Innovative Food Science and Emerging Technologies, International Journal of Biological Macromolecules, Israel Journal of Chemistry, Journal of the American Chemical Society, Journal of Biochemistry, Journal of Luminescence, Langmuir, Physical Chemistry Chemical Physics, Phytochemistry, Scientific Reports

【11-2:雑誌の編集者等】

該当なし

【12-1:所属学会】

日本生化学会、日本蛋白質科学会、米国蛋白質科学会、韓国蛋白質科学会会員、日本生物物理学会会員

【12-2:学会の役員、委員】

該当なし

【13:科研等の審査委員】

該当なし

【14: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）

該当なし

【15-1:国際会議の開催】

Korea-Japan Joint International seminar, Osaka Univ., Osaka, Japan, Jan 1, 2015, an organizer

【15-2:国内会議の開催】

New approaches for the diagnosis and treatment of protein misfolding diseases. Lee Y.-H. Symposium on Biophysical approach on disease-related proteins toward application for medical and pharmaceutical sciences, the 55th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Kumamoto University, Kyushu, Japan, September 19th-21th, 2017

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、蛋白質研究所、大阪大学、オーガナイザー

学内、所内活動 ー李 映昊ー

【16:学内、所内委員など】

IPR retreat (program 係り)

【17: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. 「大学連携研究設備 NW : 800 MHz 溶液 NMR 装置（ブルカーバイオスピン(株) Avance I - 800)」世話人（2014 年度～）

3. 常勤教員の活動（平成 29 年度在籍者）

3-3 助教

3-3 助教

3-3-1 朝比奈 雄也

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（2014 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】 精密有機化学合成によるタンパク質合成法の開発

【研究内容】

1. 2 種類の直交型チオエステル前駆体を利用したワンポットペプチドライグレーション法の開発：当研究室で開発された cysteinylprolyl ester (CPE) 法と *N*-alkylcysteine (NAC) 法を組み合わせることで、効率の良いペプチドライグレーション法を実現した。
2. 4-メチルベンジル (MBn) と、4-メトキシベンジル (MPM) 保護シアル酸を利用したシアリル糖ペプチドの合成：トリフルオロ酢酸 (TFA) 感受性保護基を利用することで、酸に不安定なシアル酸を持つ糖ペプチドの合成法を確立した。
3. 新規可溶化タグの設計：ペプチド側鎖に、親水性部分の拡張が可能な、新規可溶化タグの設計を行い、難溶性ペプチド調製を実現する。

【2016-2017 年度の成果】

1. 2 種類の直交型チオエステル前駆体を利用したワンポットペプチドライグレーション法の開発：CPE 法と NAC 法を組み合わせることで、3 つのペプチドセグメントをワンポットで連結する方法を確立した。これら 2 種類のチオエステル前駆体は、異なる pH 条件下で選択的に活性化され、続くライグレーション反応を連続的に進行することができた。その結果、習慣的に行われていた中間体ペプチドセグメントの精製工程を回避し、時間的効率、及び収率良く全長のポリペプチド鎖を得ることに成功した。この方法を利用することで、スクレオソーム形成の核となるヒストン H4 の化学合成に成功し、この成果を *Chemical Communications* 誌にて報告した。また、本方法を拡張することで、4 セグメント-ワンポット縮合も達成した。その結果、*N*-アセチルグルコサミンを持つヒストン H2B の合成にも成功している。
2. 4-メチルベンジル (MBn) と、4-メトキシベンジル (MPM) 保護シアル酸を利用したシアリル糖ペプチドの合成：新たに設計した保護基戦略により、シアリル糖ペプチドの合成を行った。シアル酸は、酸に対して過敏に反応し、脱落する。この性質が、酸処理を必ず要するペプチド合成にとって、大きな問題となっていた。そこで、糖水酸基の保護基に、MBn 基と MPM 基の 2 種類を組み合わせることで、シアリル結合の分解無く、目的のシアル酸付き糖ペプチドチオエステルを得る方法を見いだした。得られたペプチドチオエステルは、ペプチドライグレーション反応により、糖鎖の損傷なく MUC1 タンデムリピートドメインに導かれた。これら反応経路は、我々が行う糖タンパク質合成と同様の条件であることから、汎用性の高いシアリル糖タンパク質の合成が実現したのではないかと考えている。
3. 新規可溶化タグの設計：以前に開発した可溶化保護基である 4-ピコリル (Pic) 基の構造を改変し、親水性部分が拡張可能な新規可溶化タグの合成をおこなった。Pic 基では、実現できなかった塩基部分の多価性を持たせるだけでなく、親水性部分の拡張をも行える誘導体の設計を行った。現在、中間体の合成を進めている最中である。今後も開発を進め、より疎水性と難溶性の高いペプチド、タンパク質、特に膜タンパク質の合成に応用し、その有用性を検証したいと考えている。

【今後の展望と自己評価】

1 の研究で確立された方法により、複数回の連結反応を要するタンパク質であっても、効率よく目的タンパク質の全合成が可能になった。この研究で得られた成果は、学術論文誌 *Chem. Commun.* で、すでに報告されている。また、この方法を拡張することで、糖付きヒストン H2B の合成にも成功し、構造安定性の議論を行うべく、実験を進めている。2 の研究では、酸に弱いシアル酸を損傷すること無く、糖タンパク質へと導くことができた。現在、この成果に関する論文を現在投稿している。また、より巨大な糖鎖骨格を持つシアリル糖タンパク質の合成にも挑戦している。3 の研究では、誘導体の合成を進めている最中である。しかし、ある官能基変換の収率が悪いことから、合成ルートや標的構造の再考をする必要があると考えている。

研究活動 - 朝比奈 雄也 -

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Asahina, Y., Kawakami, T., Hojo, H., One-pot native chemical ligation by combination of two orthogonal thioester precursors, **Chemical Communications**, 53, 2114-2117, 2017.
2. Arai, K., Takei, T., Okumura, M., Watanabe, S., Amagai, Y., Asahina, Y., Moroder, L., Hojo, H., Inaba, K., Iwaoka, M., Protein Folding Preparation of Selenoinsulin as a Long-Lasting Insulin Analogue. **Angew. Chem. Int. Ed.**, 56, 5522-5526, 2017.
3. Gunasekaran, P., Lee, S. R., Jeong, S. M., Kwon, J. W., Takei, T., Asahina, Y., Bang, G., Kim, S., Ahn, M., Ryu, E. K., Kim, H. N., Nam, K. Y., Shin, S. Y., Hojo, H., Namgoong, S., Kim, N. H., Bang, J. K., Pyrrole-Based Macrocyclic Small-Molecule Inhibitors That Target Oocyte Maturation, **ChemMedChem**, 12, 580-589, 2017.
4. Asahina, Y., Komiya, S., Ohagi, A., Fujimoto, R., Tamagaki, H., Nakagawa, K., Sato, T., Akira, S., Takao, T., Ishii, A., Nakahara, Y., Hojo, H., Chemical synthesis of O-glycosylated human interleukin-2 by the reverse polarity protection strategy. **Angew. Chem., Int. Ed.** 54, 8226-8230, 2015.
5. Asahina, Y., Nabeshima, K., Hojo, H., Peptidyl N-alkylcysteine as a peptide thioester surrogate in the native chemical ligation. **Tetrahedron Lett.** 56, 1370-1373, 2015.
6. Taguchi, A., Fukumoto, K., Asahina, Y., Kajiyama, A., Shimura, S., Hamada, K., Takayama, K., Yakushiji, F., Hojo, H., Hayashi, Y., 3-Nitro-2-pyridinesulfonyl-mediated solid-phase disulfide ligation in the synthesis of disulfide bond-containing cyclic peptides. **Org. Biomol. Chem.** 13, 3186-3189, 2015.
7. Asahina, Y., Fujimoto, R., Suzuki, A., Hojo, H., Synthesis of Fmoc-Thr Unit Carrying Core 1 O-Linked Sugar With Acid-Sensitive O-Protecting Group and Its Application to the Synthesis of Glycosylated Peptide Thioester. **J. Carbohydr. Chem.** 34, 12-27, 2015.
8. Takei, T., Urabe, Y., Asahina, Y., Hojo, H., Nomura, T., Dedachi, K., Arai, K., Iwaoka, M., Model Study Using Designed Selenopeptides on the Importance of the Catalytic Triad for the Antioxidative Functions of Glutathione Peroxidase. **J. Phys. Chem. B**, 118, 492-500, 2014.
9. Asahina, Y., Kanda, M., Suzuki, A., Katayama, H., Nakahara, Y., Hojo, H., Fast Preparation of an N-Acetylglucosaminylated Peptide Segment for the Chemoenzymatic Synthesis of a Glycoprotein. **Org. Biomol. Chem.** 11, 7199-7207, 2013.
10. Asahina, Y., Kamitori, S., Takao, T., Nishi, N., Hojo, H., 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.**, 52, 9733-9737, 2013.
11. Hojo, H., Tanaka, H., Hagiwara, M., Asahina, Y., Ueki, A., Katayama, H., Nakahara, Y., Yoneshige, A., Matsuda, J., Ito, Y., Nakahara, Y., Chemoenzymatic Synthesis of Hydrophobic Glycoprotein: Synthesis of Saposin C Carrying Complex-type Carbohydrate. **J. Org. Chem.**, 77, 9437-46, 2012.

【1-2:代表的な論文】

1. Asahina, Y., Kawakami, T., Hojo, H., One-pot native chemical ligation by combination of two orthogonal thioester precursors, **Chemical Communications**, 53, 2114-2117, 2017.
2. Asahina, Y., Komiya, S., Ohagi, A., Fujimoto, R., Tamagaki, H., Nakagawa, K., Sato, T., Akira, S., Takao, T., Ishii, A., Nakahara, Y., Hojo, H., Chemical synthesis of O-glycosylated human interleukin-2 by the reverse polarity protection strategy. **Angew. Chem., Int. Ed.** 54, 8226-8230, 2015.
3. Asahina, Y., Fujimoto, R., Suzuki, A., Hojo, H., Synthesis of Fmoc-Thr Unit Carrying Core 1 O-Linked Sugar With Acid-Sensitive O-Protecting Group and Its Application to the Synthesis of Glycosylated Peptide Thioester. **J. Carbohydr. Chem.** 34, 12-27, 2015.
4. Asahina, Y., Kanda, M., Suzuki, A., Katayama, H., Nakahara, Y., 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. Asahina, Y., Kamitori, S., Takao, T., Nishi, N., Hojo, H., 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.**, 52, 9733-9737, 2013.

【1-3:英文総説】

1. Asahina, Y., Chemoenzymatic Synthesis of Glycoprotein using the Peptide Ligation Chemistry. **Trends Glycosci. Glycotechnol.** 27, E15-E19, 2015.

【1-4:邦文総説】

1. ペプチドライゲーション法による糖タンパク質の化学酵素合成、朝比奈雄也、Trends Glycosci. Glycotechnol. (日本語版)、27 巻、J15-J20、2015 年。

3-3 助教

【1-5:著書】

注目の論文（依頼執筆）、化学、2017年6月号（72巻）、化学同人

【2:受賞歴】

2016年 第53回日本ペプチド学会 ポスター賞

2011年 日本ペプチド学会 Travel Award

【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】

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）】

2017年度 口頭発表件数：5件、ポスター発表件数：2件

2016年度 口頭発表件数：6件、ポスター発表件数：4件

2015年度 口頭発表件数：3件、ポスター発表件数：6件

2014年度 口頭発表件数：4件、ポスター発表件数：2件

2013年度 口頭発表件数：5件、ポスター発表件数：2件

2012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】

1. サントリー生命科学財団、SUNBOR GRANT、「ジシアリルコア1型糖鎖を有する糖アミノ酸の合成とその糖タンパク質合成への応用」代表、2017-2019年度
2. 科学研究費助成事業（若手研究（B））「新規可溶化法を用いたO-結合型糖タンパク質の合成研究」代表、2015-2016年度
3. 平成28年度 金子・成田研究奨励金、2016年度

教育活動 -朝比奈 雄也-

【7-1:現在指導している学生数（2017年度）】

博士課程：1名（うち外国人留学生0名）

修士課程：9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】

2016年度：10名

2015年度：6名

2014年度：1名

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

なし

【7-4:2017年度および過去5年間の博士研究員の数】

なし

3-3 助教

【8:担当授業】

共通教育：分子科学 B (14-, 分担)

大学院（理学研究科生物科学専攻）：生物科学特論（15-, 分担）

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

なし

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -朝比奈 雄也-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

なし

【10-2:国際共同研究の実施】

なし

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

なし

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

なし

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

なし

社会貢献 -朝比奈 雄也-

【11-1:論文査読】

なし

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

【12-1:所属学会】

日本ペプチド学会、日本糖質学会、日本農芸化学会

【12-2:学会の役員、委員】

なし

【13:科研等の審査委員】

なし

【14: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

【15-1:国際会議の開催】

なし

【15-2:国内会議の開催】

第52回日本ペプチド学会 2015年11月16-18日、平塚公民館、神奈川、運営委員

学内、所内活動 -朝比奈 雄也-

【16:学内、所内委員など】

所内：図書委員会(委員)、レクリエーション委員会(委員)、リトリート委員会(委員)

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-3 助教

3-3-2 天野 まゆみ

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 超分子構造解析学研究室

【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。

【2016-2017 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 のデータから以下のことがわかった。HDV リボザイムのモデリングより、結晶構造解析は、活性に重要な塩基や残基を置換した構造であり、活性構造ではない。しかし、それらの構造を基に、モデリングを行った結果、RNA において、塩基のスタッキングは構造形成に重要で、置換により相互作用の相手が変わるとその近傍の構造が変わり、活性構造を形成しなくなる。それは塩基とのスタッキングの変化によるものである。まさに、このことは、活性と不活性の変化をもたらす。また、マグネシウム 2 価イオンは活性構造形成に寄与していることがわかった。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 の構造解析において、現時点では X 線結晶構造解析がメインで、NMR は動的構造解析に有用であることが分かった。

【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 の研究が活発で、それは生命現象に関与し、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、機能と構造の関係は明らかにすることは容易ではない。これは、RNA が柔らかい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。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のものとされるがそう単純にはいかない。逆に、区別が付きにくく、どんな構造でもとりうる可能性がある。このように、RNA の構造のモデリングは容易ではないが、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ば可能になる。近年、高分解能の cryo-EM が改良され、RNA の構造解析にも有望であり、結晶構造と併用することにより、RNA の活性構造のモデリングがより可能になると思われる。

研究活動 -天野 まゆみ-

【1:論文】

【1-1:英文論文】

【1-2:代表的な論文】

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. Kainosho, 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. Kainosho, 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】

【3: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）

【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

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -天野 まゆみ

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

【10-2:国際共同研究の実施】

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

【10-4:大型機器の共同利用の実施】（2016-2017 年度の実施状況：件数、海外や企業からの利用の内訳も記載）

【10-5:データベース等の運営】

社会貢献 -天野 まゆみ-

【11-1:論文査読】

【11-2:雑誌の編集者等】

【12-1:所属学会】

RNA 学会, NMR 学会

【12-2:学会の役員、委員】

【13:科研等の審査委員】

【14: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）

【15-1:国際会議の開催】

【15-2:国内会議の開催】

学内、所内活動 -天野 まゆみ-

【16:学内, 所内委員など】

【17:その他、特筆すべき活動】

3-3 助教

3-3-3 有森 貴夫

職位:助教

所属:蛋白質研究所 多階層蛋白質統合研究部門 多階層構造生命科学研究室

同附属蛋白質解析先端研究センター 分子創製学研究室(兼任)

理学研究科・生物科学専攻(兼任)

【研究課題】 新規フラグメント抗体フォーマットの開発とフラグメント抗体を用いた難結晶性タンパク質の構造解析

【研究内容】

抗体分子は、抗原分子に対して特異的に結合する性質から、研究用のツールとして様々な分野で広く利用されている。X線結晶構造解析の分野においても、標的となる蛋白質にフラグメント化した抗体を結合させることで、標的蛋白質の構造を安定化させたり、分子同士の会合を促進させたりすることが期待できるため、結晶になりにくい蛋白質の結晶化を促進させるためのツール(結晶化シャペロン)として抗体が利用されている。我々は、このようにフラグメント抗体を用いることで、単独では結晶化が困難な受容体分子やリガンド分子の結晶構造解析を行い、そのシグナル伝達機構の解明を目指している。しかしながら、従来のフラグメント抗体は必ずしも結晶化に適した性質を有しているとは言えず、より優れたフラグメント抗体フォーマットの開発が求められていた。そこで、これまでのフラグメント抗体の欠点を克服した新しいデザインのフラグメント抗体フォーマットの開発にも取り組んでいる。開発したフラグメント抗体は、実際に難結晶性タンパク質の結晶化に応用している。

【2016-2017 年度の成果】

これまでにない全く新しいフラグメント抗体フォーマットである「Fv-clasp」の開発に着手した。多数の抗体を用いて Fv-clasp のデザインの検討を行い、優れた性質を有する Fv-clasp フォーマットを創出することに成功した。すなわち、様々な抗体に適用可能で、大腸菌発現系を用いて容易に生産でき、さらに、従来の組換えフラグメント抗体である単鎖 Fv (single-chain Fv, scFv) と比べて熱安定性が高く、極めて結晶になりやすい性質を有した Fv-clasp の開発に成功した。また、これらの性質から、Fv-clasp は結晶化シャペロンとしても有用であろうと考え、これまで結晶化に苦労していた細胞接着因子インテグリン $\alpha 6 \beta 1$ の結晶化に Fv-clasp を応用してみたところ、初めて結晶が得られ、構造を決定することに成功した。他にも複数の難結晶性タンパク質の結晶化に Fv-clasp を応用し、良質な結晶を得ることに成功している。Fv-clasp の開発に関する論文は 2017 年に学術誌に掲載された。

【今後の展望と自己評価】

新規フラグメント抗体フォーマットの開発については、上記のように様々な点において優れた性質を有する Fv-clasp を作ることに成功し、その成果を論文として発表することができた。しかし、Fv-clasp の唯一の欠点として、抗体の種類によっては試料の収量が極めて低いことが挙げられるため、今後は、デザインを改変することにより収量を向上させることを試みる。さらに、引き続き Fv-clasp を様々な難結晶性タンパク質の結晶化に応用していき、これまで構造解析が困難だった種々の受容体分子またはリガンド分子の構造決定を目指す。また、インテグリン $\alpha 6 \beta 1$ については、Fv-clasp を利用することにより構造決定に成功したが、最近、インテグリン $\alpha 6 \beta 1$ のリガンド分子であるラミニン 511 についても関口清俊教授との共同研究で結晶構造を決定することに成功している。しかしながら、それぞれの結晶構造だけでは両者の分子認識機構を解明することは困難であったため、今後は、インテグリン $\alpha 6 \beta 1$ とラミニン 511 の複合体の構造解析を行い、両者の分子認識機構を詳細に解明していく予定である。

研究活動 -有森 貴夫-

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Brown ZP, Arimori T, Iwasaki K, Takagi J "Development of a new protein labeling system to map subunits and domains of macromolecular complexes for electron microscopy" **J. Struct. Biol.** in press
2. Sakakibara S, Arimori T, Yamashita K, Jinzai H, Motooka D, Nakamura S, Li S, Takeda K, Katayama J, Hussien MAE, Narazaki M, Tanaka T, Standley DM, Takagi J, and Kikutani H "Clonal evolution and antigen recognition of anti-nuclear antibodies in acute systemic lupus erythematosus" **Scientific Reports**, in press
3. Saito F, Hirayasu K, Satoh T, Wang CW, Lusingu J, Arimori T, Shida K, Palacpac NMQ, Itagaki S, Iwanaga S, Takashima E, Tsuboi T, Kohyama M, Suenaga T, Colonna M, Takagi T, Lavstsen T, Horii T, and Arase H "Immune evasion of Plasmodium falciparum by RIFIN via inhibitory receptors" **Nature**, in press
4. Arimori T, Kitago Y, Umitsu M, Fujii Y, Asaki R, Tamura-Kawakami K, and Takagi J "Fv-clasp: An artificially designed small antibody fragment with improved production compatibility, stability, and crystallizability" **Structure**, 25, 1611-1622 (2017)
5. Takizawa M*, Arimori T*, Taniguchi Y*, Kitago Y, Yamashita E, Takagi J, and Sekiguchi K "Mechanistic basis for the recognition of laminin-511 by $\alpha 6 \beta 1$ integrin" **Science Advances**, 3, e1701497 (2017) *equal contribution
6. Waz S, Nakamura T, Hirata K, Koga-Ogawa Y, Chirifu M, Arimori T, Tamada T, Ikemizu S, Nakabeppu Y, and Yamagata Y "Structural and Kinetic Studies of the Human Nudix Hydrolase MTH1 Reveal the Mechanism for Its Broad Substrate Specificity" **J. Biol. Chem.**, 292, 2785-2794 (2017)
7. Fujii Y, Matsunaga Y, Arimori T, Kitago Y, Ogasawara S, Kato-Kaneko M, Kato Y, and Takagi J "Tailored placement of a turn-forming PA tag into the structured domain of a protein to probe its conformational state" **J. Cell Sci.**, 129, 1512-1522 (2016)
8. Arimori T, Ito A, Nakazawa M, Ueda M, and Tamada T "Crystal structure of endo-1,4- β -glucanase from *Eisenia fetida*" **J. Synchrotron Radiat.**, 20, 884-889 (2013)
9. Arimori T, Kawamoto N, Okazaki N, Nakazawa M, Miyatake K, Shinya S, Fukamizo T, Ueda M, and Tamada T "Crystal structures of the catalytic domain of a novel glycohydrolase family 23 chitinase from *Ralstonia* sp. A-471 reveals a unique arrangement of the catalytic residues for inverting chitin hydrolysis" **J. Biol. Chem.**, 288, 18696-18706 (2013)

【1-2:代表的な論文】

1. Arimori T, Kitago Y, Umitsu M, Fujii Y, Asaki R, Tamura-Kawakami K, and Takagi J "Fv-clasp: An artificially designed small antibody fragment with improved production compatibility, stability, and crystallizability" **Structure**, 25, 1611-1622 (2017)
2. Takizawa M*, Arimori T*, Taniguchi Y*, Kitago Y, Yamashita E, Takagi J, and Sekiguchi K "Mechanistic basis for the recognition of laminin-511 by $\alpha 6 \beta 1$ integrin" **Science Advances**, 3, e1701497 (2017) *equal contribution
3. Arimori T, Ito A, Nakazawa M, Ueda M, and Tamada T "Crystal structure of endo-1,4- β -glucanase from *Eisenia fetida*" **J. Synchrotron Radiat.**, 20, 884-889 (2013)
4. Arimori T, Kawamoto N, Okazaki N, Nakazawa M, Miyatake K, Shinya S, Fukamizo T, Ueda M, and Tamada T "Crystal structures of the catalytic domain of a novel glycohydrolase family 23 chitinase from *Ralstonia* sp. A-471 reveals a unique arrangement of the catalytic residues for inverting chitin hydrolysis" **J. Biol. Chem.**, 288, 18696-18706 (2013)
5. Arimori T, Tamaoki H, Nakamura T, Kamiya H, Ikemizu S, Takagi Y, Ishibashi T, Harashima H, Sekiguchi M, and Yamagata Y "Diverse Substrate Recognition and Hydrolysis Mechanisms of Human NUDT5" **Nucleic Acids Research**, 39, 8972-8983 (2011)

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

1. 松永 幸子, 有森 貴夫, 高木 淳一 "結晶構造から読み解く PA タグシステムの原理とタンパク質ループ構造への挿入" 和光純薬時報 85, 2-4 (2017)
2. 有森 貴夫, 玉田 太郎 "GH ファミリー23 に属する新奇キチナーゼの構造と機能" 日本結晶学会誌 56, 201-206 (2014)

【1-5:著書】

なし

3-3 助教

【2:受賞歴】

2008 年 第 8 回 日本蛋白質科学会年会 ポスター賞
2009 年 第 26 回 日本薬学会九州支部大会 優秀発表賞
2011 年 第 9 回 次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム 若手研究者奨励賞
2015 年 第 15 回 日本蛋白質科学会年会 若手奨励賞

【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】

“新規フラグメント抗体フォーマット“Fv-clasp” のデザインとその構造解析” 第 15 回 日本蛋白質科学会年会, 徳島 (2015)

【3-3:その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2017 年度 口頭発表件数:1 件、ポスター発表件数:3 件
2016 年度 口頭発表件数:2 件、ポスター発表件数:2 件
2015 年度 口頭発表件数:1 件、ポスター発表件数:0 件
2014 年度 口頭発表件数:0 件、ポスター発表件数:2 件
2013 年度 口頭発表件数:1 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

【4:新聞報道】

1. 「新デザインのフラグメント抗体」、科学新聞、2017 年 10 月 6 日、Fv-clasp の開発についての紹介

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 研究活動スタート支援 H29-H30 代表「新規低分子化抗体フラグメント Fv-clasp の改良とその構造生物学への応用」

それ以外の助成金

なし

教育活動 -有森 貴夫-

【7-1:現在指導している学生数 (2017 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 2 名)
学部卒研: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】

2016 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)
2015 年度 博士課程:1 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 0 名)
2014 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)
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: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 1 名)

3-3 助教

【7-4:2017 年度および過去5年間の博士研究員(特任教員を含む)の数】

2017 年度 2 名
2016 年度 6 名
2015 年度 5 名
2014 年度 5 名
2013 年度 6 名
2012 年度 2 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

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -有森 貴夫-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

なし

【10-2:国際共同研究の実施】

なし

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

なし

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

なし

【10-5:データベース等の運営】実績を含む(登録件数、ダウンロード件数)

なし

社会貢献 -有森 貴夫-

【11-1:論文査読】

なし

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

【12-1:所属学会】

日本蛋白質科学会、日本結晶学会、日本生物物理学会

【12-2:学会の役員、委員】

なし

【13:科研等の審査委員】

なし

【14:データベース等の運営】実績を含む

なし

【15-1:国際会議の開催】

3－3 助教

なし

【15-2:国内会議の開催】

なし

学内、所内活動 -有森 貴夫-

【16:学内, 所内委員など】

なし

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-3 助教

3-3-4 岩本 一成

職位:助教

所属:蛋白質研究所 蛋白質化学研究部門 細胞システム研究室、理学研究科生物学専攻
(兼任)

【研究課題】 数理解析／情報学的手法を用いた細胞制御機構の解明

【研究内容】

1. がん細胞の遺伝子変異不均一性に関する数理モデル解析：がん組織においては各々のがん細胞が異なる遺伝子変異のパターンを持つ事が知られ、その不均一性のがん組織の薬剤耐性に重要であることが示唆されている。遺伝子変異不均一性による薬剤耐性獲得機序を解明するため、細胞内の反応ネットワークの数理モデル化およびがん細胞のゲノム／遺伝子発現データ解析を組み合わせたアプローチにより、研究を進めている。
2. 転写因子 NF- κ B による転写制御機構の解明：NF- κ B は細胞の免疫応答や免疫 B 細胞分化において中心的な役割を果たす転写因子であるが、その詳細な転写制御機構は明らかではない。この制御機序の解明のため、クロマチン構造やヒストン修飾、NF- κ B を含む転写因子の結合等のエピゲノムデータを次世代シーケンス法により取得し、その情報学的解析を進めている。

【2016-2017 年度の成果】

1. 様々な細胞のがん化に関わる ErbB シグナル伝達経路および細胞増殖を制御する細胞周期制御ネットワークの両方を包括する数理モデル開発を進めた。ErbB シグナル伝達経路モデルに関しては、論文誌上で公表されている数理モデル(Chen et al., MSB, 2009)を精査し、実装した。一方、細胞周期制御ネットワークモデルに関しては自身がこれまでに構築した数理モデルのブラッシュアップを行い、両数理モデルの統合を実施している。
2. マウス免疫 B 細胞にて取得したエピゲノムデータの統合解析を進め、NF- κ B による転写制御、特にスーパーエンハンサー（クラスタ化したエンハンサー）による遺伝子発現の制御に、DNA のクロマチン構造変化が重要であることを見出した。

【今後の展望と自己評価】

研究課題 1 に関しては、数理モデルの統合を進めると同時に、公共データベースよりがん細胞のゲノム変異や遺伝子の異常発現データを取得しその解析を行なう。その結果を数理モデルに反映させ、がん細胞モデルを構築する。この数理モデルを用いて、がん細胞におけるシグナル伝達機序の予測や不均一な遺伝子変異によらない薬剤標的の推定等を実施する。

研究課題 2 に関しては、現在までの成果を論文としてまとめ、国際誌への投稿を予定している。さらに、NF- κ B が媒介する転写制御におけるクロマチンの高次構造の役割に焦点を当て、引き続き次世代シーケンスデータ解析を進める。また、クロマチン構造やヒストン修飾等のエピゲノムデータベース(Roadmap epigenomics project 等)が充実していることから、これらのデータを再解析し、免疫 B 細胞以外の様々な細胞における転写制御機構の解明も進めたいと考えている。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Magi S.,# Iwamoto K.,# Yumoto N., Hiroshima M., Nagashima T., Ohki R., Garcia-Munoz A., Volinsky N., Kriegsheim V.A., Sako Y., Takahashi K., Kimura S., Kholodenko B.N., Okada-Hatakeyama M., Transcriptionally inducible Pleckstrin homology-like domain, family A, member 1, attenuates ErbB receptor activity by inhibiting receptor oligomerization, **Journal of Biological Chemistry**, 293(6), 2206-2218, 2018.
2. Iwamoto K., Shindo Y., Takahashi K., Modeling cellular noise underlying heterogeneous cell responses in the epidermal growth factor signaling pathway, **PLoS Computational Biology**, 12(11): e1005222. doi:10.1371/journal.pcbi.1005222, 2016.
3. Shindo Y., Iwamoto K., Mouri K., Hibino K., Tomita M., Kosako H., Sako Y., Takahashi K., Conversion of graded phosphorylation into switch-like nuclear translocation via autoregulatory mechanisms in ERK signaling, **Nature Communications**, 7:10485 doi: 10.1038/ncomms10485, 2016.
4. Watabe M., Arjunan S. N. V., Fukushima S., Iwamoto K., Kozuka J., Matsuoka S., Shindo Y., Ueda M., Takahashi K., A computational framework for bioimaging simulation, **PLoS ONE**, 10:e0130089, 2015.
5. Iwamoto K., Hamada H., Eguchi Y., Okamoto M., Stochasticity of intranuclear biochemical reaction processes controls the final decision of cell fate associated with DNA damage, **PLoS ONE**, 9(7), e101333, 2014.

【1-2:代表的な論文】

1. Iwamoto K., Shindo Y., Takahashi K., Modeling cellular noise underlying heterogeneous cell responses in the epidermal growth factor signaling pathway, **PLoS Computational Biology**, 12(11): e1005222. doi:10.1371/journal.pcbi.1005222, 2016.
2. Iwamoto K., Hamada H., Eguchi Y., Okamoto M., Stochasticity of intranuclear biochemical reaction processes controls the final decision of cell fate associated with DNA damage, **PLoS ONE**, 9(7), e101333, 2014.
3. Iwamoto K., Hamada H., Okamoto M., Mechanism of cell cycle disruption by multiple p53 pulses, **Genome Informatics**, 25(1), 12-24, 2011.
4. Iwamoto K., Hamada H., Eguchi Y., Okamoto M., Mathematical modeling of cell cycle regulation in response to DNA damage: Exploring mechanisms of cell-fate determination, **BioSystems**, 103, 384-391, 2011.
5. Iwamoto K., Tashima Y., Hamada H., Eguchi Y., Okamoto M., Mathematical modeling and Sensitivity analysis of G1/S phase in the cell cycle with involving the DNA damage signal transduction pathway, **BioSystems**, 94, 109-117, 2008.

【1-3:英文総説】

1. Magi S., Iwamoto K., Okada-Hatakeyama M., Current Status of Mathematical Modeling of Cancer - From the Viewpoint of Cancer Hallmarks, **Current Opinion in Systems Biology**, 2, 38-47, 2017.

【1-4:邦文総説】

1. 岩本一成, 岡田眞里子, シングルセルシーケンスデータを読み解くための情報解析, **実験医学別冊シングルセル解析プロトコール**, 326-331 (2017)
2. 岩本一成, 間木重行, 岡田眞里子, 数理モデル解析を用いたシグナル伝達機構の解明—ErbB 受容体の負のフィードバック制御の解析事例, **実験医学**, 35(5), 788-793 (2017)
3. 岩本一成, 高橋恒一, 細胞シミュレーションのための計算科学的手法, **医学のあゆみ**, 253(12), (2015)
4. 岩本一成, 海津一成, 高橋恒一, 生化学反応ネットワークのシミュレーション, **生体の科学**, 65(5), (2014)

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

CBI Annual Meeting 2008 International Symposium ベストポスター賞(2008)

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Formation of NF-kappa B super enhancer regulated by chromatin structural changes, Australian National University (ANU) & IPR 2nd Joint Symposium 2017 “PROTEIN STRUCTURE AND FUNCTION”, Osaka, 3-5 December, 2017.
2. Elucidation of NF-kappa B-regulated gene expression mechanism based on various sequence data, 11th International Symposium of The Institute Network, Tokushima, 26-27 January, 2017.

3-3 助教

3. Dynamic gene expression regulated by NF-kappa B through super-enhancer, Astbury-IPR Young Scientists Symposium, Leeds, UK, 17-18 January, 2017.

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ, WS など】

1. シグナル依存的なクロマチン構造変化によるスーパーエンハンサーの制御機構, 日本生物工学会バイオインフォマティクス相談部会 第一回講演会, 12月26日, 2017.
2. スーパーエンハンサーを介した転写因子 NF- κ B の遺伝子発現制御機構の解明, 第5回 NGS 現場の会, 仙台, 5月22-24日, 2017.
3. 京コンピュータを利用した上皮成長因子シグナル伝達経路の一分子粒度シミュレーション, 日本プロテオーム学会 2012 年大会, 東京, 7月26-27日, 2012.

【3-3: その他の発表(共同研究者の口頭発表, ポスター発表)】

2017 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 4 件
2016 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 1 件
2015 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 2 件
2014 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 3 件
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: 3 件

【4: 新聞報道】

なし

【5: 特許】

なし

【6: 取得研究費】

科研費

1. 新学術研究公募研究	H29-30	代表	がん細胞の遺伝子変異不均一性に関する数理モデル解析
2. 若手研究(B)	H28-29	代表	機械学習を用いた上皮成長因子シグナル伝達における応答
不均一性に関する研究			
3. 特別研究員奨励費	H22-23	代表	細胞内反応系の統合シミュレーション

教育活動 -岩本 一成-

【7-1: 現在指導している学生数 (2017 年度)】

博士課程: 1 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)
学部卒研: 2 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】

なし

【7-3: 過去5年間の学位取得者数】

なし

【7-4: 2017 年度および過去5年間の博士研究員(特任教員を含む)の数】

2017 年度 1 名

【8: 担当授業】

共通教育: 生物学実験(分担、17)
学部: 生物学基礎実験 (分担、17)

3-3 助教

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

なし

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -岩本 一成-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

なし

【10-2:国際共同研究の実施】

なし

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

なし

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

なし

【10-5:データベース等の運営】実績を含む(登録件数、ダウンロード件数)

なし

社会貢献 -岩本 一成-

【11-1:論文査読】

なし

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

【12-1:所属学会】

日本分子生物学会、日本生物物理学会

【12-2:学会の役員、委員】

なし

【13:科研等の審査委員】

なし

【14:データベース等の運営】実績を含む

なし

【15-1:国際会議の開催】

なし

【15-2:国内会議の開催】

なし

学内、所内活動 -岩本 一成-

【16:学内、所内委員など】

図書委員(2016-)

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-3 助教

3-3-5 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、および、細胞外からのシグナルを細胞内部へ伝達するという重要な役割を担っているが、高等生物の生命活動に根源的に関わると考えられ、重要な疾病に関わることを示す報告も多い。本研究では、この機構のインターフェースである細胞外領域におけるリガンドの認識機構に注目し、X線結晶構造解析を中心とする構造生物学的手法および生化学的手法によってその作用機構を解明することを目指す。中でも、リポ蛋白質受容体ファミリーの中で唯一Vps10pドメインを有するという独特の特徴を持ち、アルツハイマー病に本質的に関わることが確実と考えられる巨大受容体SorLAについて構造機能解析を進めており、その詳細なペプチドリガンドの認識機構および全体構造の解明を通して、「なにがどうなってシグナルが伝達されるか」という詳細な分子機構を明らかにすることを目指している。また、この研究テーマを推進する上で必要となる実験手法の技術開発にも着目しており、当研究室が得意とする動物細胞発現系による蛋白質産生に加えて、高難度の精製・結晶化技術、中～低分解能でのX線結晶構造解析、特異抗体を用いた生化学的解析や複合体結晶化法、さらには分子動力学シミュレーションの活用など、既存技術の習得とともにその改良・新たな開発を志向している。

【2016-2017年度の成果】

当講座での研究によって細胞内のAβレベルを恒常的に低く保つという新しい機能を提唱した巨大受容体SorLAのVps10pドメインについて、特異抗体である93201のFv-clasp(当研究室で開発した低分子化抗体フォーマットで)との複合体にすることで劇的に結晶化能を向上させることに成功した。この成功により、さまざまなリガンドに対する認識を結晶構造解析から解明していくことが可能になると見込まれる。現在では、Vps10pドメイン単体との複合体結晶構造解析では分解能の低かったAβペプチド断片について、複数種のAβペプチドそれぞれとの共結晶化に成功し、以前よりも高分解能の回折データ取得に成功した。現在得られた計4データセットについて構造精密化を行っており、この成果についての論文投稿準備を進めている。Vps10pドメインの構造解析とは別に取り組んでいたsorLAの細胞外領域全体の観察については、この実験を担当している修士学生の指導を通じて実施し、ネガティブ染色による全体像の可視化に、部分的に成功したと考えている。

さらにSorLA Vps10pドメインの結晶構造解析を通じてアメリカの研究者(Dr. Gregory A. Petsko, Weill Cornell Medicine)との共同研究がさらに進展し、構造安定化を狙ったSorLA Vps10pドメインに相互作用する低分子化合物の探索、さらにはSorLA自体の発現量に影響を及ぼすような効果を細胞レベルで有する化合物を探索するプロジェクトを進めることとなった。当該年度では、そのプロジェクトに不可欠な、SorLAの構造認識抗体の性状解析を進め、以前取得した22種の構造認識交代のうち、6種ではWestern Blottingでも検出可能であることを見出した。

【今後の展望と自己評価】

SorLA Vps10pドメインと特異抗体93201Fv-claspの複合体結晶構造は、結晶化能向上の仕組みをある程度推測できるような結果であり、さらにリガンド認識機構の詳細をより明らかにしている成果が得られているため、現在構造精密化を進めるとともに論文投稿の準備を行っている。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)での結晶化を行っているが、これも93201Fv-claspとの複合体で初期結晶が得られたため、さらに研究を推進する。SorLAと相互作用したりSorLAの発現量を増やすような低分子化合物の探索研究は、これまでの共同研究を下地にしたさらなる飛躍を目指し、2017年秋より1年間、Weill Cornell Medicineにて実験・研究を行うこととなった(国際共同研究強化)。一方で、われわれが結晶構造解析に成功したVps10pドメインについては、実はリガンドペプチドが認識される段階がわかったに過ぎず、このリガンド結合によってVps10pドメインになにが起こり、それが分子全体にどのように影響し、結果として細胞にどのようなシグナルが伝達されるかは依然として不明である。そこで、sorLAをきっかけとして、Vps10pファミリー分子であるSorCS1, 2, 3の分子生物学的解析をスタートさせる予定である。

【1 : 論文】

【1-1 : 英文論文】

1. Arimori T, Kitago Y, Umitsu M, Fujii Y, Asaki R, Tamura-Kawakami K, and Takagi J. Fv-clasp: An artificially designed small antibody fragment with improved production compatibility, stability, and crystallizability. **Structure** 25, 1611-1622. 2017.
2. Takizawa M, Arimori T, Tamiguchi Y, Kitago Y, Yamashita E, Takagi J, and Sekiguchi K. Mechanistic basis for the recognition of laminin-511 by $\alpha 6 \beta 1$ integrin. **Sci. Adv.** 3, e1701497. 2017.
3. Matsunaga Y, Bashiruddin NK, Kitago Y, Takagi J and Suga H. Allosteric inhibition of a semaphorin 4D receptor plexin B1 by a high-affinity macrocyclic peptide. **Cell Chem. Biol.** 23, 1341-1350. 2016.
4. Kitago Y, Kaneko, M. K, Ogasawara S, Kato Y, Takagi J. Structural basis for multi-specific peptide recognition by the anti-IDH1/2 monoclonal antibody, MsMab-1. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 478, 1274-1279. 2016.
5. Kitago Y, Nagae M, Nakata Z, Yagi-Utsumi M, Takagi-Niidome S, Mihara E, Nogi T, Kato K, Takagi J. Structural basis for amyloidogenic peptide recognition by sorLA. **Nat. Struct. Mol. Biol.** 22, 119-206. 2015.
6. Nagae M, Ikeda A, Kitago Y, Matsumoto N, Yamamoto K, Yamaguchi Y. Crystal structures of carbohydrate recognition domain of blood dendritic cell antigen-2 (BDCA2) reveal a common domain-swapped dimer. **Proteins** 82, 1512-1518, 2014.
7. Caglayan S, Takagi-Niidome S, Liao F, Carlo AS, Schmidt V, Burgert T, Kitago Y, Fuchtbauer EM, Fuchtbauer A, Holtzman DM, Takagi J, Willnow TE. Lysosomal sorting of amyloid- β by the SORLA receptor is impaired by a familial alzheimer's disease mutation. **Sci. Trans. Med.** 6, 223ra20, 2014.

【1-2 : 代表的な論文】

1. Kitago Y, Nagae M, Nakata Z, Yagi-Utsumi M, Takagi-Niidome S, Mihara E, Nogi T, Kato K, Takagi J. Structural basis for amyloidogenic peptide recognition by sorLA. **Nat. Struct. Mol. Biol.** 22, 119-206. 2015.
2. Caglayan S, Takagi-Niidome S, Liao F, Carlo AS, Schmidt V, Burgert T, Kitago Y, Fuchtbauer EM, Fuchtbauer A, Holtzman DM, Takagi J, Willnow TE. Lysosomal sorting of amyloid- β by the SORLA receptor is impaired by a familial alzheimer's disease mutation. **Sci. Trans. Med.** 6, 223ra20, 2014.
3. Kitago Y, Watanabe N, and Tanaka I. Semi-automated protein crystal mounting device for the sulfur single-wavelength anomalous diffraction method. **J. Appl. Cryst** 43, 341-346, 2010.
4. Kitago Y, Karita S, Watanabe N, Kamiya M, Aizawa T, Sakka K, and Tanaka I. Crystal Structure of Cel44A, a Glycoside Hydrolase Family 44 Endoglucanase from *Clostridium thermocellum*. **J. Biol. Chem.** 282, 35703-35711, 2007.
5. Kitago Y, Watanabe N, and Tanaka I. 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, 2005.

【1-3 : 英文総説】

なし

【1-4 : 邦文総説】

1. 北郷 悠: 巨大受容体 sorLA の Vps10p ドメインによるアミロイドペプチド認識の分子機構. 日本結晶学会誌 Vol.57(6), 331-337. (2015 年)
2. 北郷 悠, 高木 淳一: 巨大受容体 sorLA の Vps10p ドメインによるアミロイド β 認識機構とその Alzheimer 病発症における役割. 医学のあゆみ vol.254(8), 535-539. 2015 年
3. 北郷 悠, 高木 淳一: 巨大受容体 sorLA によるアミロイド β 分解の促進. 医学のあゆみ vol.252(9), 963-964. 2015 年
4. 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

【1-5 : 著書】

なし

【2 : 受賞歴】

第4回 大阪大学総長奨励賞 研究部門 (平成27年)

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】

Molecular mechanism for peptide recognition by sorLA Vps1-p domain. The 10th International Symposium of the Institute Network “Towards the next generation research for cancer and immunology” 2015.7.23 Sapporo, Japan

【3-2：講演・国内の学会、シンポ、WS など】

動物細胞発現系により調製した蛋白質結晶の X 線回折実験について：蛋白研セミナー「生体超分子複合体構造解析ビームラインの現状と将来展望」 2015.8.28 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）】

2017 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件
2016 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件
2015 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：1 件
2014 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件
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

【4：新聞報道】

1. 2015 年 2 月 3 日掲載、日本経済新聞、「アルツハイマー原因物質を排除」
2. 2015 年 2 月 3 日掲載、日刊工業新聞、「アルツハイマー原因物質除去たんぱく質解析」
3. 2015 年 2 月 3 日掲載、神戸新聞、「アルツハイマーの原因を掃除 期待の物質 構造解明」
4. 2015 年 2 月 23 日掲載、読売新聞、「アルツハイマー原因物質捕食 阪大構造解明」

【5：特許】

なし

【6：取得研究費】

科学研究費助成事業（若手研究 B）「アルツハイマー病危険因子 SorLA 細胞外領域の構造解明」代表、2014-2016 年度

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（2017 年度）】

博士課程：2 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 1 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】

2016 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）
2015 年度 博士課程：1 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 0 名）
2014 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）
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 1 名）、修士課程：3 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】

2016 年度 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）
2015 年度 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）
2014 年度 博士号：2 名（うち外国人留学生 0 名）、修士号：4 名（うち外国人留学生 1 名）

3-3 助教

【7-4：2017 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2017 年度 1 名
2016 年度 2 名
2015 年度 3 名
2014 年度 3 名
2013 年度 5 名
2012 年度 2 名

【8：担当授業】

生物科学概論 E3

【9：学外での教育活動】

なし

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 –北郷 悠–

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2017 年度 0 課題
2016 年度 0 課題
2015 年度 0 課題

【10-2:国際共同研究の実施】

2017 年度 0 課題
2016 年度 0 課題
2015 年度 0 課題

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

なし

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

なし

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

なし

社会貢献 –北郷 悠–

【11-1：論文査読】

Acta Crystallographica Section F

【11-2：雑誌の編集者等】

なし

【12-1：所属学会】

日本蛋白質科学会、日本結晶学会

【12-2：学会の役員、委員】

なし

【13：科研の審査委員など】

なし

【14：データベース等の運営】

なし

3-3 助教

【15-1：国際会議】

なし

【15-2：国内会議】

なし

学内、所内活動 -北郷 悠-

【16：学内、所内委員など】

なし

【17：その他、特筆すべき活動】

なし

3-3 助教

3-3-6 宗 正智

職位：助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質構造形成研究室、理学研究科高分子科学専攻（兼任）、同生物科学専攻（兼任）

【研究課題】 蛋白質凝集形成機構およびアミロイド線維構造の研究

【研究内容】

1. アミロイド線維形成機構の解明：1次元結晶様の蛋白質凝集であるアミロイド線維の形成機構を蛍光スペクトルや円二色性スペクトル、溶液 NMR などの物理化学的な測定法を用いて、溶解度や過飽和といった新たな視点から明らかにすることを目指す。
2. 固体 NMR を用いたアミロイド線維の構造解析：不溶性超分子複合体である β_2 ミクログロブリンのアミロイド線維の構造解析を固体 NMR を用いて構造解析をおこなう。

【2016-2017 年度の成果】

1. アミロイド線維形成機構の解明：アミロイド線維形成におけるヘパリンの影響を調べ、アミロイド線維にくわえ不定形凝集の形成もヘパリンにより濃度依存的に促進されることを突き止めた。また、脂質膜によるアミロイド線維形成の促進やレーザーによるアミロイド線維形成促進実験をおこなった。
2. 固体 NMR を用いたアミロイド線維の構造解析：構造解析に必要な信号帰属を容易にするための良好なスペクトルを得るために試料作成条件を最適化し、より高分解・高感度な試料調製をおこなった。

【今後の展望と自己評価】

アミロイド線維をはじめとする蛋白質凝集の形成機構とその構造について様々な手法を適用しながら新たな知見を得ていく。特に線維構造解析はコンピュータを用いた信号帰属や部位特異的同位体ラベルを用いて構造解析を発展させる。凝集形成機構の解明においては、溶液 NMR や CD スペクトルを用いて様々な添加物による反応の変化から、凝集反応を理解し、制御する。また、海外の研究者との学術交流や共同研究も継続的に進めていく。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Nitani A., Muta H., Adachi M., So M., Sasahara K., Sakurai K., Chatani E., Naoe K., Ogi H., Hall D., Goto Y., Heparin-dependent aggregation of hen egg white lysozyme reveals two distinct mechanisms of amyloid fibrillation. **J. Biol. Chem.** in press.
2. Kinoshita M., Kakimoto E., Terakawa M., Lin Y., Ikenoue T., So M., Sugiki T., Ramamoorthy A., Goto Y., Lee YH., Model membrane size-dependent amyloidogenesis of Alzheimer's amyloid- β peptides. **Phys. Chem. Chem. Phys.** 19, 16257-16266, 2017.
3. Nakajima K., So M., Takahashi K., Tagawa YI., Hirao M., Goto Y., Ogi H., Optimized Ultrasonic Irradiation Finds Out Ultrastable A β_{1-40} Oligomers. **J. Phys. Chem. B** 121, 2603-2613, 2017.
4. So M., Hata Y., Naiki H., Goto Y., Heparin-induced amyloid fibrillation of β_2 -microglobulin explained by solubility and a supersaturation-dependent conformational phase diagram. **Protein Sci.** 26, 1024-1036, 2017.
5. Zhao R., So M., Maat H., Ray NJ., Arisaka F., Goto Y., Carver JA., Hall D., Measurement of amyloid formation by turbidity assay—seeing through the cloud. **Biophys. Rev.** 8, 445-471, 2016.
6. Noda S., So M., Adachi M., Kardos J., Akazawa-Ogawa Y., Hagihara Y., Goto Y., Thioflavin T-Silent Denaturation Intermediates Support the Main-Chain-Dominated Architecture of Amyloid Fibrils. **Biochemistry** 55, 3937-3948, 2016.
7. Alsanousi N., Sugiki T., Furuita K., So M., Lee YH., Fujiwara T., Kojima C., Solution NMR structure and inhibitory effect against amyloid- β fibrillation of Humanin containing a D-isomerized serine residue. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 477, 647-653, 2016.
8. Araki K., Yagi N., Nakatani R., Sekiguchi H., So M., Yagi H., Ohta N., Nagai Y., Goto Y., Mochizuki H., A small-angle X-ray scattering study of alpha-synuclein from human red blood cells. **Sci. Rep.** 6, 30473, 2016.
9. Hall D., Zhao R., So M., Adachi M., Rivas G., Carver J., Goto Y., Recognizing and analyzing variability in amyloid formation kinetics: Simulation and statistical methods. **Anal. Biochem.** 510, 56-71, 2016.
10. So M., Ishii A., Hata Y., Yagi H., Naiki H., Goto Y., Supersaturation-limited and unlimited phase spaces compete to produce maximal amyloid fibrillation near the critical micelle concentration of sodium dodecyl sulfate. **Langmuir** 31, 9973-9982, 2015.
11. Yagi H., Mizuno A., So M., Hirano M., Adachi M., Akazawa-Ogawa Y., Hagihara Y., Ikenoue T., Lee YH., Kawata Y., Goto Y., Ultrasonication-dependent formation and degradation of α -synuclein amyloid fibrils. **Biochim. Biophys. Acta** 1854, 209-217, 2015.
12. Adachi M., So M., Sakurai K., Kardos J., Goto Y., Supersaturation-limited and unlimited phase transitions compete to produce the pathway complexity in amyloid fibrillation. **J. Biol. Chem.** 290, 18134-18145, 2015.
13. Umemoto A., Yagi H., So M., Goto Y., High-throughput Analysis of Ultrasonication-forced Amyloid Fibrillation Reveals the Mechanism Underlying the Large Fluctuation in the Lag Time. **J. Biol. Chem.** 289, 27290-27299, 2014.
14. Uesugi K., Ogi H., Fukushima M., So M., Yagi H., Goto Y., Hirao M., Mechanisms of Ultrasonically Induced Fibrillation of Amyloid β_{1-40} Peptides. **Jpn. J. Appl. Phys.** 52, 07HE10, 2013.
15. Kitayama H., Yoshimura Y., So M., Sakurai K., Yagi H., Goto Y., A common mechanism underlying amyloid fibrillation and protein crystallization revealed by the effects of ultrasonication. **Biochim. Biophys. Acta** 1834, 2640-2646, 2013.
16. Yoshimura Y., Lin Y., Yagi H., Lee YH., Kitayama H., Sakurai K., So M., Ogi H., Naiki H., Goto Y., Distinguishing crystal-like amyloid fibrils and glass-like amorphous aggregates from their kinetics of formation. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.** 109, 14446-14451, 2012.
17. So M., Yagi H., Sakurai K., Ogi H., Naiki H., Goto Y., Ultrasonication-Dependent Acceleration of Amyloid Fibril Formation. **J. Mol. Biol.** 412, 568-577, 2011.

【1-2:代表的な論文】

1. So M., Hata Y., Naiki H., Goto Y., Heparin-induced amyloid fibrillation of β_2 -microglobulin explained by solubility and a supersaturation-dependent conformational phase diagram. **Protein Sci.** 26, 1024-1036, 2017.
2. Noda S., So M., Adachi M., Kardos J., Akazawa-Ogawa Y., Hagihara Y., Goto Y., Thioflavin T-Silent Denaturation Intermediates Support the Main-Chain-Dominated Architecture of Amyloid Fibrils. **Biochemistry** 55, 3937-3948, 2016.
3. So M., Ishii A., Hata Y., Yagi H., Naiki H., Goto Y., Supersaturation-limited and unlimited phase spaces compete to produce maximal amyloid fibrillation near the critical micelle concentration of sodium dodecyl sulfate. **Langmuir** 31, 9973-9982, 2015.
4. Adachi M., So M., Sakurai K., Kardos J., Goto Y., Supersaturation-limited and unlimited phase transitions compete to produce the pathway complexity in amyloid fibrillation. **J. Biol. Chem.** 290, 18134-18145, 2015.

3-3 助教

【1-3:英文総説】

1. So M., Hall D., Goto Y., Revisiting supersaturation as a factor determining amyloid fibrillation. **Curr. Opin. Struct. Biol.** 36, 32-39, 2016.
2. Yoshimura Y., So M., Yagi H., Goto Y., Ultrasonication: An Efficient Agitation for Accelerating the Supersaturation-Limited Amyloid Fibrillation of Proteins. **Jpn. J. Appl. Phys.** 52, 07HA01, 2013.

【1-4:邦文総説】

1. 超音波による蛋白質のアミロイド線維形成・結晶化の促進, 宗正智, 八木寿梓, 後藤祐児, 生物物理 316, 54-56, 2014.
2. 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, ケミカル・エンジニアリング, 58, 302-309, 2013.

【1-5:著書】

1. (分担執筆) Advances in Organic Crystal Chemistry (Eds. Tamura & Miyata) " Ultrasonication-Forced Amyloid Fibrillation of Proteins" So M., Yoshimura Y., Goto Y., pp. 15-29, Springer, 2015.

【2:受賞歴】

該当なし

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Mechanisms of heparin-induced amyloid fibrillation of β_2 -microglobulin explained by conformational phase diagram. The 5th Asia Pacific Protein Association Conference, Bangsaen, Thailand, July 11-14, 2017.
2. Competing pathway of solubility-limited formation of protein aggregation. Astbury-IPR Young Scientists Symposium, University of Leeds, Leeds, UK, January 17-18, 2017.
3. Competing pathway of solubility-limited formation of protein aggregates (Invited Lecture). The Second Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies, Osaka University, Osaka, Japan, June 26, 2016.
4. Competing pathway of solubility-limited formation of protein aggregates (Invited Lecture). RSC/IPR Joint Symposium "Protein Structure and Function", Australian National University, Canberra, Australia, November 14, 2015.

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. ワークショップ「溶解度依存的な競争的蛋白質凝集形成機構」, 第 15 回日本蛋白質科学会年会, 2015 年 6 月 25 日, あわぎんホール, 徳島

【3-3:その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2017 年度 口頭発表件数 : 0 件、ポスター発表件数 : 15 件
2016 年度 口頭発表件数 : 1 件、ポスター発表件数 : 14 件
2015 年度 口頭発表件数 : 0 件、ポスター発表件数 : 5 件

【4:新聞報道】

該当なし

【5:特許】

1. 特許名「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」、発明者 : 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、登録番号 : 5841945 号、登録日 : 2015 年 11 月 20 日、出願国 : 日本

【6:取得研究費】

科研費

1. 若手研究(B)「 β_2 ミクログロブリンアミロイド線維の構造モデル構築」代表、平成 29-30 年度
2. 特別研究員奨励費「固体NMRを用いた β_2 ミクログロブリンのアミロイド線維構造解析」代表、平成 25-26 年度

3-3 助教

教育活動 -宗 正智-

【7-1:現在指導している学生数（2017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）

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】

2016年度 博士課程：4名（うち外国人留学生 1名）、修士課程：5名（うち外国人留学生 1名）

2015年度 博士課程：6名（うち外国人留学生 1名）、修士課程：5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：3名（うち外国人留学生 1名）、修士号：5名（うち外国人留学生 0名）

【7-4:2017年度および過去5年間の博士研究員（特任教員を含む）の数】

2017年度 3名

2016年度 3名

2015年度 0名

【8:担当授業】

大学院（理学研究科生物科学専攻）：蛋白質物理化学半期セミナー（15、3名で分担）

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

長野県飯田高等学校 出張講義（2017年9月22日）

セミナー：いざ、サントリーのワールドリサーチセンターへEDGE CONNECT×SUNTORY、講演者、2016年12月16日、サントリー ワールド リサーチセンター、けいはんな学研都市

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -宗 正智-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

該当なし

【10-2:国際共同研究の実施】

該当なし

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

2017年12月3-5日 2nd Joint RSC/IPR Symposium "Protein Structure and Function"

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

該当なし

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

該当なし

社会貢献 -宗 正智-

【11-1:論文査読】

該当なし

【11-2:雑誌の編集者等】

該当なし

【12-1:所属学会】

日本蛋白質科学会、日本生物物理学会、日本ソノケミストリー学会、日本アミロイドーシス研究会

3－3 助教

【12-2:学会の役員、委員】

該当なし

【13:科研等の審査委員】

該当なし

【14:データベース等の運営】実績を含む

該当なし

【15-1:国際会議の開催】

1. Astbury-IPR Young Scientists Symposium, University of Leeds, UK, 17-18 January, 2017

【15-2:国内会議の開催】

1. 国内会議、第18回若手NMR研究会、田辺 2017年9月2-4日

学内、所内活動 -宗 正智-

【16:学内、所内委員など】

遺伝子組換え実験安全委員会（委員、15-）

【17:その他、特筆すべき活動】

該当なし

3-3 助教

3-3-7 多田隈 尚史

職位:助教

所属:蛋白質研究所 蛋白質化学研究部門 蛋白質ナノ科学研究室
理学研究科・生物科学専攻(兼任)

【研究課題】 集積型ナノチップを用いた転写反応の理解と応用

【研究内容】

遺伝子発現は、蛋白質を初めとした、様々な生体分子の相互作用により実現されている。その際、個々の相互作用の特異性は低い一方、生体内は、非常に混雑した環境にある。生物はそのような状況で反応効率を向上させるため、鍵となる酵素、(例えば、転写反応では RNA ポリメラーゼ)、を核とした反応場(超分子複合体)を形成している。このようなナノ反応場を題材に、生体反応の反応一方向性の仕組みを明らかにする事を目指している。その為には、反応場の再構成と詳細な観察が肝であり、DNA ナノ構造を用いた精密分子配置技術による再構成と、1 分子観察技術による詳細な観察を組み合わせ、システムを形成する個々の分子間の距離(配置)とその影響に着目した研究を行っている。

1. 集積型ナノチップの構築とナノ反応場における酵素反応の理解: 反応場に集積化した生体分子は、分子間距離が非常に近いので、通常の溶液反応系(反応拡散系)とは反応の様式が異なると考えられる。転写反応を題材にナノ反応場における酵素反応の理解を目指す。
2. 高濃度で 1 分子蛍光観察可能な、微小開口の製作と評価: 特異性の弱い反応を 1 分子観察するためには、蛍光物質を高い濃度で観察する必要があり、新しい観察技術を開発していく。
3. DNA ナノ構造を用いた実験手法の開発: ナノメートル精度で分子配置可能な DNA ナノ構造を用いる事で、新規なアプローチを開発していく。

【2016-2017 年度の成果】

1. 集積型ナノチップの構築とナノ反応場における酵素反応の理解: ファージ由来の T7 RNA ポリメラーゼ(RNAP)を題材に、90x60 nm の DNA ナノシートの上に、RNAP と基質遺伝子を集積化した所、分子間距離に基づいた合理設計性、他者の遺伝子を転写しにくく自身の遺伝子を優先的に転写する直交性、という性質とともに、従来の酵素科学からは予想されにくかった性質を見出した(投稿中)。
2. 高濃度で 1 分子蛍光観察可能な、微小開口の製作と評価: 電子線描画装置を用いて、高速・大量に微小開口チップを製作する事に成功した。
3. DNA ナノ構造を用いた実験手法の開発: 様々な形状の DNA ナノ構造に蛋白質を集積化した。

【今後の展望と自己評価】

近年の研究により、ナノ反応場における酵素反応の理解への足がかりを得、反応一方向性の分子機構を、分子間距離を通して紐解くための基盤が構築された。今後も着実に研究を進め、蛋白質科学に役立つような実験手法の開発や、新規現象の発見を行っていく事で、共同利用・共同研究拠点の一員として、貢献していきたい。

自己評価としては、論文の質だけでなく、量にも配慮した研究の進め方を心がけたい。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Sasaki HM, Tadakuma H, *Tomari Y. Single-Molecule Analysis for RISC Assembly and Target Cleavage. (methods paper) **Methods Mol Biol.** 1680: 145-164 (2018)..
2. Watanabe M, Iwakawa HO, Tadakuma H, *Tomari Y. Biochemical and single-molecule analyses of the RNA silencing suppressing activity of CrPV-1A. **Nucleic Acids Res.** 45: 10837-10844 (2017).
3. Yao C, Sasaki HM, Ueda T, *Tomari Y, *Tadakuma H. Single-molecule analysis of the target cleavage reaction by Drosophila RNAi enzyme complex. **Molecular Cell** 59, 125-132 (2015).
4. Iwasaki S, Sasaki HM(equal contribution), Sakaguchi Y, Suzuki T, *Tadakuma H, *Tomari Y. Defining fundamental steps in the assembly of Drosophila RNAi enzyme complex. **Nature.** 521(7553), 533-536 (2015).
5. *Sano E, Tashiro S, Tadakuma H, Takei T, Ueda T, Tsumoto K. Type 1 IFN inhibits the growth factor deprived apoptosis of cultured human aortic endothelial cells and protects the cells from chemically induced oxidative cytotoxicity. **J Cellular Biochem.** 113(12): 3823-3824 (2012)

【1-2:代表的な論文】

1. Yao C, Sasaki HM, Ueda T, *Tomari Y, *Tadakuma H. Single-molecule analysis of the target cleavage reaction by Drosophila RNAi enzyme complex. **Molecular Cell** 59, 125-132 (2015).
2. Iwasaki S, Sasaki HM(equal contribution), Sakaguchi Y, Suzuki T, *Tadakuma H, *Tomari Y. Defining fundamental steps in the assembly of Drosophila RNAi enzyme complex. **Nature.** 521(7553), 533-536 (2015).
3. Miyazono Y, Hayashi M, Karagiannis P, Harada Y, *Tadakuma H. Strain through the neck linker ensures processive runs: a DNA-kinesin hybrid nanomachine study. **EMBO J.** 29(1): 93-106 (2010).

【1-3:英文総説】

1. *Tadakuma H, Masubuchi T, Ueda T. RNA Study Using DNA Nanotechnology. (review) **Prog Mol Biol Transl Sci.** 139:121-163 (2016).

【1-4:邦文総説】

1. 藤原慶、多田隈尚史 「国際学生コンテスト BIOMOD の紹介」連載「DNA ナノテクノロジー」 (現代化学 No.548 p36-37、化学同人、2016)
2. 多田隈尚史、上田卓也 「合成生物学による翻訳系の新展開ーリボソームや遺伝コードの改変を通して」化学 vol. 68(6) p72-73 化学同人 (2013)

【1-5:著書】

1. (分担) 多田隈尚史 6 節(BIOMOD カレンダー)、8 節(Wiki 作成テクニック)、45 節(いろいろな酵素)、47 節(いろいろな制限酵素)、51 節(FRET と分子ビーコン)、64 節(DNA オリガミの設計)、85 節(電子顕微鏡)、93 節(DNA オリガミの作製と観察)「DNA 分子デザインのすべて〜BIOMOD 虎の巻」情報計算化学生物学会 (CBI 学会) 出版
2. (分担) 多田隈尚史 「細胞質と細胞核内での mRNA の運動」1 分子生物学 12-1 章 (化学同人 原田慶恵・石渡信一 編、2014)

【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. "Construction of DNA origami base gene transcription nano chip" Hisashi Tadakuma, Interdisciplinary symposium: "Life science"- "Quantum technology"- "Nano electronics" 2017 年 2 月、東京工業大学・大岡山キャンパス(東京都目黒区)
2. 「転写ナノチップを用いた、転写機構の機能解析」多田隈尚史、第 39 回 日本分子生物学会年会 2016 年 11 月、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

3-3 助教

3. "Construction of DNA origami base gene transcription nano chip" Hisashi Tadakuma, 第54回日本生物物理学会年会 2016年11月、つくば国際会議場(茨城県つくば市)
(シンポジウム「構成的生物学の手法による生体分子, 分子複合体, 分子ネットワークの理解」のオーガナイザー兼スピーカー)
4. "Construction of DNA origami base gene transcription nano chip" Hisashi Tadakuma, University of Bordeaux-Kyoto University Mini-Symposium on Biomolecular Science 2016年1月、京都大学・物質—細胞統合拠点(京都府京都市)
5. 「分子ロボットの自律制御に向けて: ナノ反応場デザインによる DNA-蛋白質ハイブリッドナノシステムの構築」多田隈尚史、日本機械学会ロボメカ部門東北支部/講演会 2014年11月、東北大・工(宮城県仙台市)、セッション: 「分子ロボットの制御 ~理論と実験」
6. 「DNA ナノ構造を用いたナノ転写チップの構築: ナノ反応場における転写活性」多田隈尚史、第66回日本細胞生物学会大会 2014年6月、奈良県新公会堂(奈良県奈良市)
7. 「Construction and imaging of DNA origami base gene transcription nano chip」Hisashi Tadakuma, Kyoto-Bristol Symposium 2014年1月、京都市・物質—細胞統合拠点(京都府京都市) セッション 2: Nanoscience: From high-speed AFM to 4 π Holographic AFM
8. 「ナノ反応場デザインによる DNA-モーター蛋白質ハイブリッドの自律運動設計に向けて」多田隈尚史、「細胞を創る」研究会 6.0 2013年11月、慶応大学・鶴岡キャンパス(山形県鶴岡市)、セッション VI: 細胞のような自律運動機能を用意する
9. "Designing the nano-reaction field: Introduction and application to motor protein research" Hisashi Tadakuma, 第51回日本生物物理学会年会 2013年10月、京都国際会館(京都府京都市)
シンポジウム「反応場デザインによる生命現象の再構成—創って知る生物物理—」のオーガナイザー兼スピーカー)

【3-3: その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2017年度 口頭発表件数:1件、ポスター発表件数:5件
2016年度 口頭発表件数:0件、ポスター発表件数:5件
2015年度 口頭発表件数:0件、ポスター発表件数:3件
2014年度 口頭発表件数:1件、ポスター発表件数:9件
2013年度 口頭発表件数:2件、ポスター発表件数:6件
2012年度 口頭発表件数:0件、ポスター発表件数:5件

【4: 新聞報道】

1. 「標的たんぱく質合成抑制 小さなRNAでオンオフ解明」、日経産業新聞、2015年8月3日、10面、論文(Molecular Cell, Yao et al.,)の紹介

【5: 特許】

なし

【6: 取得研究費】

科研費

1. 基盤研究(B、特設) H28-H30、代表、分子間距離で紐解く、遺伝子発現反応場の再構成
2. 新学術領域 H26-H30、計画分担(代表: 泊幸秀) ncRNA 作動装置構築の分子動態解析基盤の開発
3. 挑戦的萌芽 H27-H28、代表、DNA-蛋白質ハイブリッドナノシステムによるやわらかいナノデバイスの作製
4. 新学術領域 H27-H28 公募代表、環境自律応答する移動型転写分子ロボットの創出
5. 挑戦的萌芽 H25-H26、代表、やわらかいナノデバイスの作製: DNA-蛋白質ハイブリッドナノシステムを用いて
6. 新学術領域 H25-H26、公募代表、環境自律応答型転写系を備えた移動型分子ロボットの創出
7. 若手(A) H24-H26、代表、DNA-蛋白質ハイブリッドナノシステムの分子配置制御を用いた多分子協調反応の解析
8. 新学術領域 H24-H25、公募代表、非コード作用 RNA マシナリー形成・作用機構の1分子蛍光イメージング

それ以外の助成金

1. 濱口生化学財団 H25 代表、蛍光1分子観察による転写・翻訳共役機構の解明
2. 旭硝子財団 H24-H25 代表、DNA-蛋白質ハイブリッドナノシステムを用いた、次世代無細胞蛋白質翻訳系の開発
3. 双葉電子財団 H24 代表、DNA-蛋白質ハイブリッドナノシステムを用いたナノアクチュエーターの構築

3-3 助教

教育活動 -多田隈 尚史-

【7-1:現在指導している学生数 (2017 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)

学部卒研: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】

2016 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)

2015 年度 博士課程:3 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)

2014 年度 博士課程:3 名(うち外国人留学生 3 名)、修士課程:0 名(うち外国人留学生 0 名)

2013 年度 博士課程:0 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)

2012 年度 博士課程:0 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: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:3 名(うち外国人留学生 0 名)

【7-4:2017 年度および過去5年間の博士研究員(特任教員を含む)の数】

2017 年度 1 名

【8:担当授業】

共通教育:生物学実験(分担、17)

学部: バイオイメージング(分担、17), 生物科学の最前線(分担、17), 生物学基礎実験(分担、17-)

大学院:なし

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

なし

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -多田隈 尚史-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

なし

【10-2:国際共同研究の実施】

なし

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

なし

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

なし

【10-5:データベース等の運営】実績を含む(登録件数、ダウンロード件数)

なし

社会貢献 -多田隈 尚史-

【11-1:論文査読】

Biophysical Journal, J Biochem, Biophysics, Bulletin of the Chemical Society of Japan

3-3 助教

【11-2:雑誌の編集者等】

CBI journal (17-)

【12-1:所属学会】

日本生物物理学会、日本 RNA 学会、情報計算化学生物 (CBI) 学会、日本生化学会

【12-2:学会の役員、委員】

情報計算化学生物 (CBI) 学会 プログラム委員 (15-)

【13:科研等の審査委員】

なし

【14:データベース等の運営】実績を含む

なし

【15-1:国際会議の開催】

なし

【15-2:国内会議の開催】

なし

学内、所内活動 -多田隈 尚史-

【16:学内, 所内委員など】

図書委員 (17)

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-3 助教

3-3-8 茶屋 太郎

職位：助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質高次機能学研究部門 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】 網膜における視覚情報処理メカニズムの解明

【研究内容】

脊椎動物の網膜は眼球の後方に位置する中枢神経系組織であり、主に5種類の神経細胞（視細胞、双極細胞、水平細胞、アマクリン細胞、神経節細胞）から構成され、これらの神経細胞により神経回路が構築されている。網膜において外界の光情報は視細胞の外節において電気信号へと変換され、網膜神経回路において情報処理され脳へと伝達される。水平細胞は視細胞、双極細胞とシナプスを形成し、視細胞へフィードバック、双極細胞へフィードフォワードシグナルを送ることが知られている。また、主に阻害剤等を用いた薬理学的手法により、水平細胞は中心・周辺拮抗型受容野の形成を制御することが報告されている。しかしながら、水平細胞の神経回路レベルでの機能についてはあまり理解が進んでおらず、個体の視覚にどのように寄与するのかが明らかになっていない。

【2016-2017 年度の成果】

網膜神経回路における水平細胞の機能を解析するために、私たちは成体網膜において遺伝学的に特定の細胞を除去する方法を用いて、水平細胞が除去されたマウスを作製しようと試みた。まず、私たちは BAC-Connexin57-CreERT2 マウスを作製し、このマウスと Cre 依存的にジフテリア毒素の発現を神経細胞において誘導することが可能な NSE-DTA マウスと掛け合わせた。Connexin57 は網膜において水平細胞特異的に発現することが知られている。この掛け合わせで得られたマウスにおいてタモキシフェンの投与により成体網膜において水平細胞が断片化していることが観察された。私たちはこのマウスを dHC マウスと名付けた。一方で、dHC マウスにおいては網膜全体や視細胞層の厚みには有意な差は認められなかった。また、様々なマーカーを用いた免疫組織化学染色と電子顕微鏡による観察を行ったところ、dHC マウスにおいて明らかなシナプス接続の変化は観察されなかった。水平細胞の網膜電気生理における役割を調べるために、私たちは多点電極アレイを用いて単離網膜における神経節細胞の発火を測定した。神経節細胞の応答信頼性を調べるために Pearson's r between trials、Fano factor、CV of inter-spike interval を計算した。これらの数値はコントロールと dHC 網膜で有意な差は認められず、dHC 網膜では視細胞から神経節細胞への伝達は保たれていることが示唆された。一方でコントロール網膜において、ピーク潜時が一時的なものと持続的なものに大きく分類されたのに対し、dHC 網膜では持続性の応答を示すものが主要になっていた。また各神経節細胞のピーク潜時と発火率をプロットすると、dHC 網膜ではプロットの分散が減少する傾向が観察された。次に経時的にランダムに変化するチェッカーボードパターン光刺激に対する神経節細胞の応答を観察し、各神経節に対して各々の発火前にどのような光刺激が加えられていたかを逆算し Spike-triggered average (STA) を求めた。STA の集団を主成分分析により 2 次元空間にプロットしたところ、dHC 網膜ではコントロール網膜と比較してプロットの分散が減少していた。これらの結果より水平細胞の除去により神経節細胞の応答多様性が減少することが示唆された。空間、時間周波数を多様に変化させた動く縞模様刺激を神経節細胞に提示して、最適空間・時間周波数を求めたところ、dHC 網膜では最適空間・時間周波数が低周波数になっている神経節細胞の割合が増加していた。また、様々な輝度の背景光をつけた光刺激を神経節細胞に提示したところ、コントロール網膜では背景光存在下で応答のダイナミックレンジが増加したのに対して、dHC 網膜ではこの増加は観察されなかった。このことから水平細胞は明順応に必須であることが示唆された。水平細胞の個体の視覚機能への影響を調べるために視運動性応答を測定したところ、dHC マウスでは低・中空間周波数において応答が増加していた。このことから水平細胞は個体レベルで空間周波数特性を制御することが示唆された。以上の結果より、水平細胞は網膜の視覚情報処理において多様な役割を果たすことが考えられる。

【今後の展望と自己評価】

網膜水平細胞の網膜の視覚情報処理に対する寄与は長らく不明な点が多かった。本研究は、網膜神経回路における水平細胞の機能解明への一歩になると考えられる。今後は、どのような分子メカニズムにより水平細胞が視覚情報処理を担っているのか解明されることが期待される。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Omori Y, Kubo S, Kon T, Furuhashi M, Narita H, Kominami T, Ueno A, Tsutsumi R, Chaya T, Yamamoto H, Suetake I, Ueno S, Koseki H, Nakagawa A, Furukawa T. Samd7 is a cell type-specific PRC1 component essential for establishing retinal rod photoreceptor identity. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**. 114(39):E8264-E8273, 2017
2. Kozuka T, Chaya T, Tamalu F, Shimada M, Fujimaki-Aoba K, Kuwahara R, Watanabe SI, Furukawa T. The TRPM1 Channel Is Required for Development of the Rod ON Bipolar Cell-AII Amacrine Cell Pathway in the Retinal Circuit. **J. Neurosci**. 37(41):9889-9900, 2017
3. Chaya T, Matsumoto A, Sugita Y, Watanabe S, Kuwahara R, Tachibana M, Furukawa T. Versatile functional roles of horizontal cells in the retinal circuit. **Sci. Rep.** 7(1):5540, 2017
4. Okamoto S*, Chaya T*, Omori Y, Kuwahara R, Kubo S, Sakaguchi H, Furukawa T. Ick Ciliary Kinase Is Essential for Planar Cell Polarity Formation in Inner Ear Hair Cells and Hearing Function. **J. Neurosci**. 37(8):2073-2085, 2017 (*equal contribution)
5. Boubakri M, Chaya T, Hirata H, Kajimura N, Kuwahara R, Ueno A, Malicki J, Furukawa T, Omori Y. Loss of ift122, a Retrograde Intraflagellar Transport (IFT) Complex Component, Leads to Slow, Progressive Photoreceptor Degeneration Due to Inefficient Opsin Transport. **J. Biol. Chem.** 291(47):24465-24474, 2016
6. Shibata S, Kawanai T, Hara T, Yamamoto A, Chaya T, Tokuhara Y, Tsuji C, Sakai M, Tachibana T, Inagaki S. ARHGEF10 directs the localization of Rab8 to Rab6-positive executive vesicles. **J. Cell Sci.** 129(19):3620-3634, 2016
7. Mizuhashi K, Chaya T, Kanamoto T, Omori Y, Furukawa T. Obif, a Transmembrane Protein, Is Required for Bone Mineralization and Spermatogenesis in Mice. **PLoS One**. 10(7):e0133704, 2015
8. Omori Y, Chaya T, Yoshida S, Irie S, Tsujii T, Furukawa T. Identification of G Protein-Coupled Receptors (GPCRs) in Primary Cilia and Their Possible Involvement in Body Weight Control. **PLoS One**. 10(6):e0128422, 2015
9. Irie S, Sanuki R, Muranishi Y, Kato K, Chaya T, Furukawa T. Rax homeoprotein regulates photoreceptor cell maturation and survival in association with Crx in the postnatal mouse retina. **Mol. Cell. Biol.** 35(15):2583-96, 2015
10. Sugita Y, Araki F, Chaya T, Kawano K, Furukawa T, Miura K. Role of the mouse retinal photoreceptor ribbon synapse in visual motion processing for optokinetic responses. **PLoS One**. 10(5):e0124132, 2015
11. Omori Y, Kitamura T, Yoshida S, Kuwahara R, Chaya T, Irie S, Furukawa T. Mef2d is essential for the maturation and integrity of retinal photoreceptor and bipolar cells. **Genes Cells**. 20(5):408-26, 2015
12. Chaya T, Omori Y, Kuwahara R, Furukawa T. ICK is essential for cell type-specific ciliogenesis and the regulation of ciliary transport. **EMBO J**. 33(11):1227-42, 2014
13. 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(18):6126-37, 2012

【1-2:代表的な論文】

1. Chaya T, Omori Y, Kuwahara R, Furukawa T. ICK is essential for cell type-specific ciliogenesis and the regulation of ciliary transport. **EMBO J**. 33(11):1227-42, 2014

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

1. 茶屋太郎、大森義裕、古川貴久 細胞の「繊毛」輸送機構を解明 化学と生物、54:451-453, 2016
2. 茶屋太郎、大森義裕、古川貴久 繊毛局在キナーゼ ICK は細胞種特異的な繊毛形成と繊毛内輸送の制御に必須である 実験医学、32(16): 2612-2615, 2014

【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】

(招待講演)

1. Taro Chaya, Takahisa Furukawa. Roles of retinal horizontal and bipolar cells in visual information processing. The 5th Korea-Japan Joint Meeting of Clinical Electrophysiology of Vision, Senri Life Science Center, Osaka, November 18, 2017

(一般講演)

1. Taro Chaya, Akihiro Matsumoto, Yuko Sugita, Satoshi Watanabe, Ryusuke Kuwahara, Masao Tachibana, Takahisa Furukawa, Unexpected functional roles of horizontal cells in the retinal circuit, ARVO2016, Washington State Convention Center, Seattle, WA, USA, May 1, 2016. (poster)

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

(招待講演)

なし

(一般講演)

1. 茶屋太郎, 小塚孝司, 田丸文信, 島田真理子, 桑原隆亮, 渡辺修一, 古川貴久, TRPM1 チャネルの網膜神経回路発達における役割, 2017 年度生命科学系学会合同年次大会, 神戸, 2017 年 12 月 9 日 (口頭)
2. 茶屋太郎, 小塚孝司, 田丸文信, 島田真理子, 桑原隆亮, 渡辺修一, 古川貴久, TRPM1 チャネルの網膜神経回路発達における役割, 2017 年度生命科学系学会合同年次大会, 神戸, 2017 年 12 月 8 日 (ポスター)
3. 茶屋太郎, 松本彰弘, 杉田祐子, 桑原隆亮, 立花政夫, 古川貴久, 網膜神経回路における水平細胞の生理機能の解析, 第 9 回 RRM (Retina Research Meeting), 東京, 2016 年 12 月 10 日 (口頭)
4. 茶屋太郎, 松本彰弘, 杉田祐子, 渡邊哲史, 桑原隆亮, 立花政夫, 古川貴久, 網膜神経回路における水平細胞の予想外の機能 Unexpected Functional Roles of Horizontal Cells in the Retinal Circuit, 第 39 回 日本神経科学大会, 横浜, 2016 年 7 月 21 日 (ポスター)
5. 茶屋太郎, 岡本志央, 大森義裕, 桑原隆亮, 坂口博史, 古川貴久, 内耳における繊毛局在キナーゼ ICK の機能解析, 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク (包括脳) 平成 27 年度冬のシンポジウム, 東京, 2015 年 12 月 18 日 (ポスター)
6. 茶屋太郎, 入江彰一, 佐貫理佳子, 村西由紀, 加藤君子, 古川貴久, 出生後のマウス網膜における視細胞の成熟と生存に対する Rax と Crx の協調的な役割 Cooperative role for Rax and Crx in photoreceptor cell maturation and survival in the postnatal mouse retina, 第 38 回日本分子生物学会, 神戸, 2015 年 12 月 2 日 (ポスター)
7. 茶屋太郎, 佐貫理佳子, 古川貴久, 網膜神経回路における水平細胞の機能の解析, CREST 【脳神経回路】 H26 年度領域会議, 東京, 2015 年 2 月 22 日 (ポスター)
8. 茶屋太郎, 古川貴久, 繊毛局在キナーゼ ICK は繊毛内輸送を制御し、繊毛形成に必須である, 平成 26 年度包括型脳科学研究推進支援ネットワーク 冬のシンポジウム, 東京, 2014 年 12 月 12 日 (ポスター)
9. 茶屋太郎, 大森義裕, 古川貴久, 神経前駆細胞の繊毛形成と繊毛内輸送の制御におけるキナーゼ ICK の機能解析, 第 7 回神経発生討論会, 大阪, 2014 年 3 月 13 日-14 日 (ポスター)
10. 茶屋太郎, 大森義裕, 古川貴久, 繊毛キナーゼ ICK は発生過程における繊毛形成と繊毛の先端におけるタンパク質輸送の制御に必須である—Ciliary kinase ICK is essential for ciliogenesis in development and for the regulation of protein transport at ciliary tips, 第 36 回日本分子生物学会年会, 神戸, 2013 年 12 月 5 日 (ポスター)
11. 茶屋太郎, 大森義裕, 古川貴久, Intestinal cell kinase (ICK) regulates cilia formation in neural progenitors and ciliary localization of Hedgehog components (Intestinal cell kinase (ICK)は神経前駆細胞における繊毛の形成とヘッジホッグシグナル伝達経路の構成因子の繊毛への局在を制御する), 第 85 回日本生化学会大会, 福岡, 2012 年 12 月 15 日 (ポスター/口頭)
12. 茶屋太郎, 古川貴久, A ciliary kinase ICK is essential for ciliogenesis to regulate Hedgehog signaling in development, (繊毛キナーゼ ICK は発生過程において繊毛の形成に必須でありヘッジホッグシグナル伝達を制御する), 第 7 回発生・細胞生物学コース, 京都, 2012 年 11 月 16 日 (口頭)

【3-3:その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2017 年度 口頭発表件数: 6 件、ポスター発表件数: 4 件
2016 年度 口頭発表件数: 2 件、ポスター発表件数: 5 件
2015 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 2 件
2014 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 6 件
2013 年度 口頭発表件数: 2 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: 4 件

3-3 助教

【4:新聞報道】

1. 「細胞の繊毛輸送機構を解明-大阪大学」、日本経済新聞朝刊、2014 年 5 月 6 日

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 若手研究 (B)「網膜視細胞における明暗順応制御メカニズムの解明と網膜保護への応用」、代表、平成 29-30 年度
2. 若手研究 (B)「繊毛局在キナーゼによる繊毛形成機構とその生理学的意義の解明」、代表、平成 27-28 年度

それ以外の助成金

1. 千里ライフサイエンス振興財団 岸本基金研究助成
網膜視細胞における繊毛内たんぱく質輸送の制御による明暗順応機構の解明、代表、平成 28-29 年度
2. かなえ医薬振興財団 研究助成金
網膜視細胞の光感度調節メカニズムの解明、代表、平成 28-29 年度
3. 武田科学振興財団 医学系研究奨励
内耳における繊毛の異常による聴覚障害発症メカニズムの解明、代表、平成 28 年度
4. 上原記念生命科学財団 研究奨励金
神経細胞の繊毛異常が引き起こす繊毛病の発症機構解明、代表、平成 27 年度

教育活動 -茶屋 太郎-

【7-1:現在指導している学生数 (2017 年度)】

博士課程：4 名 (うち外国人留学生 1 名)

修士課程：5 名 (うち外国人留学生 0 名)

学部生：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:過去 5 年間の在籍学生数】

2016 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 0 名)

2015 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 0 名)

2014 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)

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)

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: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: 2017 年度および過去 5 年間の博士研究員 (特任教員を含む) の数】

2017 年度 0 名

2016 年度 0 名

2015 年度 0 名

2014 年度 0 名

2013 年度 0 名

2012 年度 0 名

【8:担当授業】

共通教育：自然科学実験 1、(分担、2015-)、生物学実験、(分担、2016-)、現代生命科学の基礎、(分担、2016)

学部：生物学実験 1、(分担、2017-)

大学院：生物科学特論、(分担、2017-)

3-3 助教

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

なし

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -茶屋 太郎-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2017 年度 2 課題

2016 年度 2 課題

【10-2:国際共同研究の実施】

2017 年度 1 課題 (イギリス)

2016 年度 1 課題 (イギリス)

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

なし

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

なし

【10-5:データベース等の運営】実績を含む (登録件数、ダウンロード件数)

なし

社会貢献 -茶屋 太郎-

【11-1:論文査読】

なし

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

【12-1:所属学会】

日本分子生物学会、日本生化学会、日本神経科学会

【12-2:学会の役員、委員】

第 64 回日本生化学会近畿支部例会 実行委員

【13:科研等の審査委員】

なし

【14:データベース等の運営】実績を含む

なし

【15-1:国際会議の開催】

なし

【15-2:国内会議の開催】

なし

学内、所内活動 -茶屋 太郎-

【16:学内、所内委員など】

動物実験委員 (2015 年-)、リトリート委員 (2016 年)

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-3 助教

3-3-9 土屋 裕子

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 蛋白質情報科学研究室（2015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）、生命機能研究科生命理工学
講座（兼任）

【研究課題】 構造バイオインフォマティクスによる蛋白質分子認識機構の解明

【研究内容】

1. T細胞受容体による交差反応的な抗原認識機構の解明：T細胞受容体（TCR）は、主要組織適合遺伝子複合体（MHC）により提示された抗原ペプチドを認識し免疫反応を惹起する。TCRはB細胞受容体や抗体とは異なり複数の抗原を認識する能力（交差反応性）を持ち、交差反応性の度合いはTCRにより大きく異なることが知られている。交差反応性の獲得はTCRの絶対数に比して免疫原性抗原ペプチド数が格段に多いことに起因するが、T細胞分化における強く自己を認識するT細胞（自己反応性TCR）の排除も深く関与する。しかし弱い自己反応性TCRは生き残ってしまうため、非特異的に複数の抗原を認識する交差反応性TCRが自己抗原をも弱く認識し、その結果としてT細胞が活性化することが懸念されている。本研究では交差反応性TCRの抗原認識機構の解明に基づき、自己免疫疾患の発症機構の理解を目指す。
2. 自然免疫系蛋白質 STING のシグナル伝達機構の解明：抗がん剤やワクチンの効果を高める免疫賦活化剤の有力な候補である Stimulator of interferon genes（STING）の新規活性化リガンドの同定を目的とし、STING活性化構造モデルを利用した MD シミュレーションによる低分子化合物スクリーニング法の開発を目指す。
3. STING の過剰活性化の機構解明：これまでに得られた知見および新たに実施する MD シミュレーションの動的構造解析より、STING 過剰活性化による自己免疫疾患の発症機構の解明を目指す。

【2016-2017 年度の成果】

1. T細胞受容体による交差反応的な抗原認識機構の解明：ある class II MHC - 抗原ペプチド複合体を認識する異なる5個のTCRは、大きく異なる交差反応性を示すことが知られている。これらのTCRは異なる相互作用様式（特異的または非特異的相互作用、異なる相互作用面積）でこのMHC - ペプチド複合体を認識するが、一方で類似の結合親和性を示す。MDシミュレーションおよび相互作用エネルギー計算の実施により、これら5個のTCRによる異なる抗原認識機構を明らかにし、相互作用面積 - 結合親和性の非相関を説明した。本研究では結晶構造が利用可能な31個のTCR - ペプチド - class II MHC複合体における相互作用解析も実施し、多くの複合体で共通するTCR - MHC残基間相互作用の存在およびTCR CDR3が抗原認識を主に担うことを見出した。これらの複合体には外来および自己ペプチドを認識する特異的および交差反応的である多様なTCRが含まれている。よって、上記のTCR - MHC残基間相互作用はT細胞活性化に最低限必要な相互作用であり、TCR CDR3による特異的または非特異的な抗原認識により免疫反応の惹起が可能となると考えられる（Tsuchiya et al, 2017）。
2. 自然免疫系蛋白質 STING のシグナル伝達機構の解明：これまでに得られた STING 活性化構造モデルを利用し、既知の活性化および非活性化リガンドを付加した複合体モデルの短時間 MD シミュレーションを実施し、両リガンドを分離する条件検討を実施した。
3. STING の過剰活性化の機構解明：過剰活性化を引き起こす STING の点変異を導入した MD シミュレーションを実施し、通常のリガンド結合による活性化とは異なる過剰活性化発症の構造的要因の調査を行った。
4. 生化学実験による分子認識機構の解明の支援：MDシミュレーションおよび構造バイオインフォマティクスによる細胞浸潤関連蛋白質の Rab 蛋白質結合による構造変化と機能発現の機構の解明を行った。

【今後の展望と自己評価】

1. T細胞受容体による交差反応的な抗原認識機構の解明：様々なTCRによるclass I MHC - 抗原ペプチド認識機構の解析も実施し、自己免疫疾患の発症機構の解明を目指す。
- 2および3. 自然免疫系蛋白質 STING の機能解明：MDシミュレーションおよび構造バイオインフォマティクス解析から導かれるシグナル伝達機構および過剰活性化機構の仮説を構築し、共同研究者による生化学実験検証にまで発展させる。
4. 生化学実験による分子認識機構の解明の支援：今後も継続して生化学実験研究の支援を実施する。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Tsuchiya Y., Namiuchi Y., Wako H., Tsurui H., A study of CDR3 loop dynamics reveals distinct mechanisms of peptide recognition by T-cell receptors exhibiting different levels of cross-reactivity. **Immunology**, in press.
2. Kinjo A. R., Bekker G. -J., Wako H., Endo S., Tsuchiya Y., Sato H., Nishi H., Kinoshita K., Suzuki H., Kawabata T., Yokochi M., Iwata T., Kobayashi N., Fujiwara T., Kurisu G., Nakamura H., New tools and functions in Data-out activities at Protein Data Bank Japan (PDBj). **Protein Sci**, in press.
3. Kinjo A. R., Bekker G. -J., Suzuki H., Tsuchiya Y., Kawabata T., Ikegawa Y., Nakamura H., Protein Data Bank Japan (PDBj): updated user interfaces, resource description framework, analysis tools for large structures. **NAR**, 45(D1), D282-D288, 2017.
4. Sakane A., Yoshizawa S., Nishimura M., Tsuchiya Y., Matsushita N., Miyake K., Horikawa K., Imoto I., Mizuguchi C., Saito H., Ueno T., Matsushita S., Haga H., Deguchi S., Mizuguchi K., Yokota H., Sasaki T., Conformational plasticity of JRAB/MICAL-L2 provides 'law and order' in collective cell migration. **Mol Biol Cell**, 27, 3095-3108, 2016.
5. Nakamura T., Yonezawa Y., Tsuchiya Y., Niiyama M., Ida K., Oshima M., Morita J., Uegaki K., Substrate recognition of N,N'-diacetylchitobiose deacetylase from *Pyrococcus horikoshii*. **J Struct Biol**, 195, 286-293, 2016.
6. Tsuchiya Y., Jounai N., Takeshita F., Ishii K. J., Mizuguchi K., Ligand-induced Ordering of the C-terminal Tail Primes STING for Phosphorylation by TBK1. **EBioMedicine**, 9, 87-96, 2016.
7. Tsuchiya Y., Mizuguchi K., Sequence and structural determinants of antigen binding in antibody CDR loops. **Asia-Pacific Biotech News**, 20(8), 29-31, 2016.
8. Tsuchiya Y., Mizuguchi K., The diversity of H3 loops determines the antigen-binding tendencies of antibody CDR loops. **Protein Sci**, 25, 815-825, 2016.
9. Chiba S., Ikeda K., Ishida T., Gromiha M. M., Taguchi Y. H., Iwadate M., Umeyama H., Hsin K. Y., Kitano H., Yamamoto K., Sugaya N., Kato K., Okuno T., Chikenji G., Mochizuki M., Yasuo N., Yoshino R., Yanagisawa K., Ban T., Teramoto R., Ramakrishnan C., Thangakani A. M., Velmurugan D., Prathipati P., Ito J., Tsuchiya Y., Mizuguchi K., Honma T., Hirokawa T., Akiyama Y., Sekijima M., Identification of potential inhibitors based on compound proposal contest: Tyrosine-protein kinase Yes as a target. **Sci Rep**, 5:17209, 2015.
10. Tsujii A., Miyamoto Y., Moriyama T., Tsuchiya Y., Obuse C., Mizuguchi K., Oka M., Yoneda Y., Retinoblastoma-binding Protein 4-regulated Classical Nuclear Transport Is Involved in Cellular Senescence. **J Biol Chem**, 290:29375-29388, 2015.
11. Yamashita K., Ikeda K., Amada K., Liang S., Tsuchiya Y., Nakamura H., Shirai H., Standley D. M., Kotai Antibody Builder: automated high-resolution structural modeling of antibodies. **Bioinformatics**, 30, 3279-3280, 2014.
12. Shirai H., Ikeda K., Yamashita K., Tsuchiya Y., Sarmiento J., Liang S., Morokata T., Mizuguchi K., Higo J., Standley D. M., Nakamura H., High-resolution modeling of antibody structures by a combination of bioinformatics, expert knowledge, and molecular simulations. **Proteins**, 82, 1624-1635, 2014.
13. Fujita J., Maeda Y., Nagao C., Tsuchiya Y., Miyazaki Y., Hirose M., Mizohata E., Matsumoto Y., Inoue T., Mizuguchi K., Matsumura H., Crystal structure of FtsA from *Staphylococcus aureus*. **FEBS Lett**, 588, 1879-1885, 2014.
14. Lensink M. F., Moal I. H., Bates P. A., Kasttritis P. L., Melquiond A. S., Karaca E., Schmitz C., van Dijk M., Bonvin A. M., 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., Grudinin 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. X., Huang S. Y., Zou X., Wojdyla J. A., Kleanthous C., Wodak S. J., Blind prediction of interfacial water positions in CAPRI. **Proteins**, 82, 620-632, 2014.
15. Moretti R., Fleishman S. J., Agius R., Torchala M., Bates P. A., Kasttritis P. L., Rodrigues J. P., Trellet M., Bonvin A. M., 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., Grudinin S., Esquivel-Rodríguez J., Kihara D., Zhao N., Korkin D., Zhu X., Demerdash O. N., 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., Iwadate M., Umeyama H., 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.
16. Tsuchiya Y., Kinoshita K., Endo S., Wako H., Dynamic features of homodimer interfaces calculated by normal-mode analysis. **Protein Sci**, 21, 1503-1513, 2012.

3-3 助教

【1-2:代表的な論文】

1. Tsuchiya Y., Namiuchi Y., Wako H., Tsurui H., A study of CDR3 loop dynamics reveals distinct mechanisms of peptide recognition by T-cell receptors exhibiting different levels of cross-reactivity. **Immunology**, in press.
2. Tsuchiya Y., Jounai N., Takeshita F., Ishii K. J., Mizuguchi K., Ligand-induced Ordering of the C-terminal Tail Primes STING for Phosphorylation by TBK1. **EBioMedicine**, 9, 87-96, 2016.
3. Tsuchiya Y., Mizuguchi K., The diversity of H3 loops determines the antigen-binding tendencies of antibody CDR loops. **Protein Sci**, 25, 815-825, 2016.
4. Tsuchiya Y., Kinoshita K., Endo S., Wako H., Dynamic features of homodimer interfaces calculated by normal-mode analysis. **Protein Sci**, 21, 1503-1513, 2012.

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

1. 土屋裕子, 水口賢司, 生物学研究の仮説生成のためのシミュレーション:学際研究への応用に向けて. シミュレーション, Vol.36, No.3, 139-144, 2017.

【1-5:著書】

1. (分担執筆) Kanamori E., Murakami Y., Sarmiento J., Liang S., Standley D. M., Shirota M., Kinoshita K., Tsuchiya Y., Higo J., Nakamura H., Prediction of Protein-Protein Complex Structures. Biomolecular Forms and Functions: A Celebration of 50 years of the Ramachandran Map (Eds. Manju Bansal & N. Srinivasan), 160-172, World Scientific Publishing, 2013.

【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. 口頭発表「分子認識と分子計算」分野、情報計算化学生物学会 2016 年大会、2016 年 10 月 25 日、タワーホール船堀、東京都

【3-3:その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2017 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 6 件
2016 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 4 件
2015 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 4 件
2014 年度 口頭発表件数: 2 件、ポスター発表件数: 4 件
2013 年度 口頭発表件数: 1 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: 0 件

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

1. 女性教員をリーダーとする連携機関との共同研究支援、「自己免疫疾患を引き起こす STING 過剰活性化の分子機構解明」、代表、2017 年度
2. 科研費 基盤研究 C、「天然変性領域の動態を考慮したヒト STING の新規リガンド探索と活性化機構の解明」、代表、2017-2019 年度

3-3 助教

3. 女性教員をリーダーとする連携機関との共同研究支援、「STING の新規活性化リガンドの探索法の開発」、代表、2016 年度
4. 民間企業との共同研究、「VHH 抗体の複合体構造予測法の研究」、学内分担者：中村春木、土屋裕子、相手先機関：パナソニック株式会社、2016 年度

教育活動 -土屋 裕子-

【7-1:現在指導している学生数（2017 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）
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】

2016 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）
2015 年度 博士課程：3 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 0 名）
2014 年度 博士課程：1 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 0 名）
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）
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）

【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 1 名）、修士号：8 名（うち外国人留学生 2 名）

【7-4: 2017 年度および過去 5 年間の博士研究員（特任教員を含む）の数】

2017 年度 6 名
2016 年度 8 名
2015 年度 8 名
2014 年度 9 名
2013 年度 9 名
2012 年度 9 名

【8:担当授業】

学部 (理学部生物科学科)：蛋白質情報科学 (2015 -)
大学院 (理学研究科生物科学専攻)：蛋白質情報科学 (2015 -)，生物科学特論 IV (2015 -)，分担, 2 年毎)
大学院 (生命機能研究科)：基礎化学実習 (2015 -)，分担)，

【9:学外での教育活動】

1. 講習会：CSD ケンブリッジ結晶構造データベース利用講習会、主催者、2016 年 12 月 13 日、化学情報協会
2. セミナー：日本蛋白質科学会第 16 回年会ランチョンセミナー、座長、2016 年 6 月 27 日、福岡国際会議場
3. セミナー：日本生物物理学会第 53 回年会ランチョンセミナー、座長、2015 年 9 月 13 日、金沢大学角間キャンパス

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -土屋 裕子-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

なし

【10-2:国際共同研究の実施】

なし

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

1. 蛋白質研究所セミナー「CSD ケンブリッジ結晶構造データベース利用講習会」、2016 年 12 月 13, 15 日

3-3 助教

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

なし

【10-5:データベース等の運営】

1. ケンブリッジ結晶構造データベース (CSD) 大阪大学内サーバーの運営とユーザー支援 (2015 -)
 - ・大阪大学内 CSD サーバーの運営
 - ・アカデミア向け CSD ホームページの運営 (<http://www.protein.osaka-u.ac.jp/csd/csd.html>)
 - ・共同利用による CSD サーバー利用者に対する支援
 - ・データ蓄積量 : 869,295 件 (2017 年 1 月現在)
 - ・契約ライセンス数、Campus License : 38 件、Group License : 9 件、Researcher License : 52 件

社会貢献 -土屋 裕子-

【11-1:論文査読】

Biochemie, Protein Journal, Scientific Reports

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

【12-1:所属学会】

日本蛋白質科学会、日本生物物理学会、情報計算科学生物学会

【12-2:学会の役員、委員】

なし

【13:科研等の審査委員】

なし

【14:データベース等の運営】

1. ケンブリッジ結晶構造データベース (CSD) 大阪大学内サーバー運営とアカデミアユーザー支援 (2015 -)
 - ・大阪大学内 CSD サーバーの運営
 - ・アカデミア向け CSD ホームページの運営 (<http://www.protein.osaka-u.ac.jp/csd/csd.html>)
 - ・国内アカデミア研究者とイギリスケンブリッジ結晶構造データセンターとの橋渡しとなり、日本における CSD データベースの利用を支援。
 - ・データ蓄積量 : 869,295 件 (2017 年 1 月現在)
 - ・契約ライセンス数、Campus License : 38 件、Group License : 9 件、Researcher License : 52 件

【15-1:国際会議の開催】

なし

【15-2:国内会議の開催】

1. 蛋白質研究所セミナー「CSD ケンブリッジ結晶構造データベース利用講習会」、2016 年 12 月 13, 15 日、化学情報協会・大阪大学蛋白質研究所、世話人

学内、所内活動 -土屋 裕子-

【16:学内、所内委員など】

図書委員 (2015 年 -)、レクリエーション委員 (2015 年 -)、学生なんでも相談委員 (2016 年 -)、蛋白質研究所リトリート委員 (2016 年)

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-3 助教

3-3-10 東浦 彰史

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 先端計測研究室
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】

生命現象においては蛋白質や核酸など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や結晶の高圧凍結法など、周辺技術の開発を進めている。

さらに、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。

【2016-2017 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バイロプラズマ蛋白質の構造学的研究を実施した。X線結晶構造解析で決定した削除変異体の立体構造との比較のために全長構造と削除変異体を位相差クライオ電子顕微鏡により観察し、多量体構造が同じであることを確認することに成功した。さらに、X線結晶構造解析で決定できなかった領域が柔軟な構造を有しておりバイロプラズマ形成に重要であることを示唆する結果を得た。また、イネ萎縮ウイルスの外殻形成中間体構造解析より、そのメカニズムを生科学的に証明した。
- (2) 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高効率化・高純度化を継続的にやっている。
- (3) 昆虫由来プロスタグランジン合成酵素の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。また、各種基質との複合体構造解析にも取り組んでいる。
- (4) 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んだ。X線自由電子レーザー施設であるLCLSで得られた回折像からの2次元像回復に成功した。試料調製法・データ収集法・データ解析法の開発を継続的にやっている。
- (5) 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やっている。サンプルチェンジャーの大容量化を実施し、データ収集の効率化が実現した。超分子複合体結晶からのデータ収集の高度化の指標として、天然硫黄原子からの異常散乱の観測に成功した。
- (5) 蛋白質結晶の高圧凍結装置を導入し、装置利用の汎用化を目指している。複数のテストデータを得ており、抗凍結剤を用いない蛋白質結晶の凍結に成功した。さらに、高圧凍結法とゲル中結晶化の手法を組み合わせた薬剤スクリーニングのハイスループット化を目指した研究に着手した。

【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、③ビームラインの運営・管理、④X線自由電子レーザーを利用した単粒子解析

【1 : 論文】

【1-1 : 英文論文】

1. Yamamoto K., Higashiura A., Suzuki M., Aritake K., Urade Y., Nakagawa A., Molecular structure of a prostaglandin D synthase requiring glutathione from the brown planthopper, *Nilaparvata lugens.*, **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 14,492(2),166, 2017
2. Munke A., Andreasson J., Aquila A., Awel S., Ayyer K., Barty A., Bean R.J., Berntsen P., Bielecki J., Boutet S., Bucher M., Chapman H.N., Daurer B.J., DeMirici H., Elser V., Fromme P., Hajdu J., Hantke M.F., Higashiura A., Hogue B.G., Hosseinizadeh A., Kim Y., Kirian R.A., Kumar H., Lan T.Y., Larsson LASSP, Daniel S. D.L., Liu H., Duane Loh N., Maia F.R.N.C., Mancuso A.P., Mühlig K., Nakagawa A., Nam D., Nelson G., Nettelblad C., Okamoto K., Ourmazd A., Rose M., van der Schot G., Schwander P., Seibert M.M., Sellberg J.A., Sierra R.G., Song C., Svenda M., Timneanu N., Vartanyants N.A., Westphal D., Wiedorn M.O., Williams G.J., Lourdu Xavier P., Yoon C.H., Zook J., Coherent diffraction of single Rice Dwarf Virus particles using hard X-rays at the Linac Coherent Light Source, **Sci Data.**, 1, 3, 160064, 2016
3. Yamamoto K, Higashiura A., Suzuki M, Shiotsuki T, Sugahara R., Fujii T, Nakagawa A, Structural characterization of an aldo-keto reductase (AKR2E5) from the silkworm *Bombyx mori*, *Biochem Biophys Res Commun.*, 20;474(1),104, 2016
4. Higashiura A., Yamashita E, Yoshimura M, Hasegawa K, Furukawa Y, Kumasaka T, Ueno G, Yamamoto M, Tsukihara T, Nakagawa, SPring-8 BL44XU, Beamline Designed for Structure Analysis of Large Biological Macromolecular Assemblies., **AIP Conf. Proc.**, 1741, 030028, 2016
5. Miyazaki N, Higashiura A., Higashiura T, Akita F, Hibino H, Omura T, Nakagawa A, Iwasaki K, Electron microscopic imaging revealed the flexible filamentous structure of the cell attachment protein P2 of Rice dwarf virus located around the icosahedral fivefold axes, **J. Biochem.**, 159(2),181-190, 2016
6. Yamamoto K, Higashiura A., Hossain MT, Yamada N, Shiotsuki T, Nakagawa A, Structural characterization of the catalytic site of a *Nilaparvata lugens* delta-class glutathione transferase., **Arch. Biochem. Biophys.**, 566C, 36-42, 2015
7. Kobayashi H, Katsutani T, Hara Y, Motoyoshi N, Itagaki T, Akita F, Higashiura A., Yamada Y, Inokuchi N, Suzuki M., X-ray crystallographic structure of RNase Pol that exhibits anti-tumor activity, **Biol. Pharm. Bull.**, 37(6), 968-978, 2014
8. Higashiura A., Ohta K, Masaki M, Sato M, Inaka K, Tanaka H and Nakagawa A, High-resolution X-ray crystal structure of bovine H-protein using the high-pressure cryocooling method, **J. Synchrotron Radiat.**, 20, 989-993, 2013
9. Yamamoto K, Suzuki M, Higashiura A. and Nakagawa A, Three-dimensional structure of a *Bombyx mori* Omega-class glutathione transferase, **Biochem Biophys Res Commun.**, 438, 588-593, 2013
10. Yamamoto K, Higashiura A., Suzuki M, Aritake K, Urade Y, Udome N and Nakagawa A, Crystal structure of a *Bombyx mori* Sigma-class glutathione transferase exhibiting prostaglandin E synthase activity, **Biochim Biophys Acta.**, 1830(6), 3711-3718, 2013
11. Yamamoto K, Usuda K, Kakuta Y, Kimura M, Higashiura A., Nakagawa A, Aso Y, Suzuki M, Structural basis for catalytic activity of a silkworm Delta-class glutathione transferase. **Biochim. Biophys. Acta.** 1820(10), 1469-1474, 2013
12. 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, Crystallographic analysis reveals octamerization of viroplasm matrix protein P9-1 of rice black streaked dwarf virus. **J. Virol.**, 86(2), 746-756, 2012

【1-2 : 代表的な論文】

1. Higashiura A., Yamashita E, Yoshimura M, Hasegawa K, Furukawa Y, Kumasaka T, Ueno G, Yamamoto M, Tsukihara T, Nakagawa, SPring-8 BL44XU, Beamline Designed for Structure Analysis of Large Biological Macromolecular Assemblies., **AIP Conf. Proc.**, 1741, 030028, 2016
2. 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, Crystallographic analysis reveals octamerization of viroplasm matrix protein P9-1 of rice black streaked dwarf virus. **J. Virol.**, 86(2), 746-756, 2012
3. Higashiura A., Kurakane T, Matsuda M, Suzuki M, Inaka K, Sato M, Kobayashi T, Tanaka T, Tanaka H, Fujiwara K, Nakagawa A, 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, 2010

【1-3 : 英文総説】

なし

3-3 助教

【1-4：邦文総説】

1. 宇宙結晶からの高分解能 X 線結晶構造解析のための技術開発, 東浦彰史, 中川敦史, *日本マイクログラビティ応用学会誌*, 第 34 巻, 第 1 号, pp.340105 1-7, 2017
2. 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

【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. Structural studies of Rice Dwarf Virus, *Taiwan-Japan Biomedicine Conference National Tsing Hua University-Osaka University bilateral symposium*, 大阪大学, 2017.10
2. Structural studies of Rice Dwarf Virus – 1: approaches from X-ray crystallography, *3rd meeting of STINT-JSPS research collaboration*, 阪大蛋白研, 2017.03
3. Approaches to the high resolution X-ray crystallography using by the microgravity environment, The 2nd International Symposium (SSPC-2) Space Science of High Quality Protein Crystallization Technology, Tokyo, Japan, October 21, 2016
4. Structural studies of Rice Dwarf Virus, The Second Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies 2016, Osaka, Japan, June 23-26, 2016
5. Coherent X-ray laser imaging of PBCV-1, 1st meeting of STINT-JSPS research collaboration, Uppsala, Sweden, January 13-14, 2016

【3-2：講演・国内の学会、シンポ、WS など】

1. イネ萎縮ウイルス粒子構築機構解明を目指した構造生命科学研究, 阪大・院理・生物科学セミナー, 大阪大学, 2017.01
2. イネ萎縮ウイルス由来 viroplasm タンパク質 Pns12 の構造学的研究, 日本結晶学会年会, 2016 年 11 月 17-18 日, 茨城県立県民文化センター, 水戸

【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. Higashiura A., Nakamichi Y., Miyazaki N., Tsutsumi K., Iwasaki K., Murata K., Omura T., Nakagawa A., Structure assembly mechanism of Rice Dwarf Virus, *24th Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography*, Hyderabad, India, 2017.08
2. Approaches for Coherent X-ray Diffraction Imaging of Paramecium bursaria Chlorella virus-1, The 14th Conference of the Asian Crystallographic Association, 2015.12, Kolkata, India
3. バイロプラズマ構成蛋白質 Pns12 の位相差クライオ電子顕微鏡解析と X 線結晶構造解析による構造学的研究、生理研研究会、2015 年 11 月、岡崎
4. SPring-8 BL44XU, Beamline Designed for Structure Analysis of Large Biological Macromolecular Assemblies, 12th International Conference on Synchrotron Radiation Instrumentation, 2015.07, New York
5. 位相差クライオ電子顕微鏡によるクロレラウイルスの観察、生理研研究会、2014 年 11 月、岡崎
6. X 線自由電子レーザーを用いた球状生体超分子複合体の単粒子構造解析への取り組み、平成 25 年度日本結晶学会年会、2013 年 10 月、熊本
7. Approaches to coherent X-ray diffraction imaging of single virus particle using X-ray free-electron laser、第 51 回に本生物物理学会年会、2013 年 10 月、京都
8. 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

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）】

2017 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件
2016 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：6 件
2015 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：10 件
2014 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：7 件
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：3 件

【4：新聞報道】

なし

【5：特許】

なし

【6：取得研究費】

1. 一般財団法人蛋白質研究奨励会金子・成田研究奨励金「薬剤スクリーニングのハイスループット化を目指した蛋白質結晶の高圧凍結とハイドロゲル中結晶化とのハイブリッド法の開発」、代表、2017 年度
2. 科学研究費補助金（基盤研究（C））「X 線結晶構造解析とコヒーレント X 線回折イメージングによる PBCV1 の相関構造解析」、代表、2015～2017 年度
3. 科学研究費補助金（基盤研究（B））「プロスタグランジンは新たな昆虫成長制御因子となるか？」、分担、2015～2018 年度
4. 科学研究費補助金（若手研究（B））「分子量 10 億にも及ぶクロレラウイルスの X 線結晶構造解析」、代表、2012～2014 年度
5. 科学研究費補助金（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、2012～2014 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 25 年度

教育活動 -東浦 彰史-

【7-1：現在指導している学生数（2017 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】

2016 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）
2015 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）
2014 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）
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：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：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）

3-3 助教

【7-4：2017 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2017 年度 0 名
2016 年度 0 名
2015 年度 0 名
2014 年度 0 名
2013 年度 0 名
2012 年度 0 名

【8：担当授業】

なし

【9：学外での教育活動】

1. 第 16 回 SPring-8 夏の学校 2015-2017 年度 年 1 回 理研播磨
2. SPring-8 研修会 タンパク質構造解析の新手法 2015-2016 年度 理研播磨

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -東浦 彰史-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

なし

【10-2:国際共同研究の実施】

なし

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

なし

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

2017 年 利用課題数：52（内 海外：6）
2016 年 利用課題数：48（内 海外：6）

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

なし

社会貢献 -東浦 彰史-

【11-1：論文査読】

なし

【11-2：雑誌の編集者等】

なし

【12-1：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

【12-2：学会の役員、委員】

なし

3-3 助教

【13：科研の審査委員など】

なし

【14：データベース等の運営】

なし

【15-1：国際会議】

なし

【15-2：国内会議】

なし

学内、所内活動 -東浦 彰史-

【16：学内、所内委員など】

なし

【17：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実施している。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。

2017 年	利用課題数:52	講習会受講者数:23
2016 年	利用課題数:48	講習会受講者数:22
2015 年	利用課題数:40	講習会受講者数:15
2014 年	利用課題数:53	講習会受講者数:29
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

創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業の一環として理研 RSC と共催で結晶構造解析の初心者を対象にした研修「SPring-8 ではじめるタンパク質結晶構造解析」を年 3 回行っており、講義と解析実習を受け持っている。(15-16 年)

3-3 助教

3-3-1 1 間木 重行

職位：助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質化学研究部門 細胞システム研究室

【研究課題】乳がん細胞悪性化機構に関するシステム生物学研究

【研究内容】

がんの増殖・薬剤耐性獲得等の細胞運命の変化は、細胞内シグナル伝達およびシグナル伝達による遺伝子発現の時空間的ダイナミクスにより決定される。近年は特に下記2点のテーマに関して実験および計算機を用いた解析の両手法によって取り組んでいる。1. ErbB受容体シグナル伝達経路の自己抑制分子PHLDA1の作用機構解析 2. 内分泌療法抵抗製乳がんの薬剤耐性獲得機構解析

【2016-2017 年度の成果】

1. PHLDA1 は ErbB3 受容体と結合することにより ErbB 受容体の多量体化を阻害することを示唆する実験結果をヒト乳がん由来 MCF-7 細胞を用いた各種生化学実験により取得した。当研究室助教の岩本による ErbB 受容体シグナル伝達モデルのシミュレーション結果が実験結果と一致したことから、PHLDA1 は ErbB 受容体の多量体化を阻害することが示唆された (Magi, Iwamoto, et al., 投稿中)。

2. 1 μ M のタモキシフェン持続暴露下で MCF-7 細胞を経時培養した結果、暴露 3 週目において細胞の増殖が顕著に阻害されること、その増殖抑制効果は 5 週目から 8 週目にかけて低下することが明らかになった。

mRNA シークエンシングによる遺伝子発現解析の結果、タモキシフェン投与初期に発現量が低下した細胞周期関連遺伝子は TAM 暴露 5 週目で回復すること、初期に発現量が上昇する FoxO シグナル伝達関連分子は 5 週目以降で元に戻ることを示唆された。また、一部の細胞接着関連分子や p53 シグナル関連分子は耐性獲得前後の週に発現量が高くなることから、抵抗性の獲得過程に寄与している可能性が示唆された。

【今後の展望と自己評価】

抵抗性獲得前後で不安定になる分子ネットワークを推測するため、発現量が TAM 投与後 5 週目前後で大きく変化したタンパク質を中心に発現量の細胞集団内分布の経時変化をイメージングサイトメータにより解析する。得られたパラメータを元に耐性細胞をサブポピュレーションに分類し、細胞変化のモデル化を試みる。研究計画は概ね科研費申請通り進んでおり、来年度中の論文投稿を目指したい。また本年度は、学外研究室との共同研究において、次世代シーケンズデータ解析や 1 細胞解析の新たなスキルをドライ・ウェット問わず習得する機会に恵まれた。上記の経験によって得たスキルを、自身の今後の研究活動に活かしていきたいと考えている。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Magi S.*, Iwamoto K.*, Yumoto N, Hiroshima M., Nagashima T., Ohki R., Garcia-Munoz A., Volinsky N., Kriegsheim A.V., Sako Y., Takahashi K., Kimura S., Kholodenko B.N., Okada-Hatakeyama M. Transcriptionally inducible Pleckstrin homology-like domain family A member 1 attenuates ErbB receptor activity by inhibiting receptor oligomerization. **J Biol. Chem.**, 293(6), 2206-2218, 2018.
2. Masunaga H., Sugimoto Y., Magi S., Itasaki R., Okada-Hatakeyama M., Kurata H. Robustness analysis of the detailed kinetic model of an ErbB signaling network by using dynamic sensitivity. **PLoS ONE** 2017;12(5):e0178250.
3. Aitken S., Magi S., Alhendi. A. M. N., Itoh M., Kawaji H., Lassmann T., Daub CO., Arner E., Carninci P., Forrest A. R. R., Hayashizaki Y., FANTOM Consortium, Khachigian L.M., Okada-Hatakeyama M., Semple C. A.. Transcriptional Dynamics Reveal Critical Roles for Non-coding RNAs in the Immediate-Early Response. **PLoS Comput. Biol.** 2015 (4):e1004217.
4. Nagashima T., Inoue N., Yumoto N., Saeki Y., Magi S., Volinsky N., Sorkin A., Kholodenko B. N., Okada-Hatakeyama M. Feedforward regulation of mRNA stability by prolonged extracellular signal-regulated kinase activity. **FEBS J.** 2015 282(4):613-29.
5. Carbajo D., Magi S., Itoh M., Kawaji H., Lassmann T., Arner E., Forrest A. R. R., Carninci P., Hayashizaki Y., Daub C.O., FANTOM Consortium, Okada-Hatakeyama M., Mar J. C. Application of Gene Expression Trajectories Initiated from ErbB Receptor Activation Highlights the Dynamics of Divergent Promoter Usage. **PLoS ONE.** 2015;10(12):e0144176.
6. Mina M.*, Magi S.*, Jurman G., Itoh M., Kawaji H., Lassmann T., Arner E., Forrest A. R. R., Carninci P., Hayashizaki Y., Daub C.O., FANTOM Consortium, Okada-Hatakeyama M., Furlanello C. Promoter-level expression clustering identifies time development of transcriptional regulatory cascades initiated by ErbB receptors in breast cancer cells. **Sci. Rep.** 2015;5:11999.
7. Magi S., Takemoto Y., Kobayashi H., Kasamatsu M., Akita T., Tanaka A., Takano K., Tashiro E., Igarashi Y. & Imoto M. 5-Lipoxygenase and cysteinyl leukotriene receptor 1 regulate epidermal growth factor-induced cell migration through Tiam1 upregulation and Rac1 activation. **Cancer Sci.** 2014 105(3):290-6.
8. Magi S., Saeki Y., Kasamatsu M., Tashiro E., Imoto M. Chemical genomic-based pathway analyses for epidermal growth factor-mediated signaling in migrating cancer cells. **PLoS ONE.** 2014;9(5):e96776.
9. Magi S.*, Shitara T*, Takemoto Y, Sawada M, Kitagawa M, Tashiro E, Takahashi Y., Imoto M. Novel derivatives of aclacinomycin A block cancer cell migration through inhibition of farnesyl transferase. **J. Antibiot.**, 66, 165-170, 2013.
10. Magi S., Tashiro E., Imoto M. A chemical genomic study identifying diversity in cell migration signaling in cancer cells. **Sci Rep.** 2012;2:823.

【1-2:代表的な論文】

1. Magi S.*, Iwamoto K.*, Yumoto N, Hiroshima M., Nagashima T., Ohki R., Garcia-Munoz A., Volinsky N., Kriegsheim A.V., Sako Y., Takahashi K., Kimura S., Kholodenko B.N., Okada-Hatakeyama M. Transcriptionally inducible Pleckstrin homology-like domain family A member 1 attenuates ErbB receptor activity by inhibiting receptor oligomerization. **J Biol. Chem.**, 293(6), 2206-2218, 2018.
2. Magi S., Takemoto Y., Kobayashi H., Kasamatsu M., Akita T., Tanaka A., Takano K., Tashiro E., Igarashi Y., Imoto M. 5-Lipoxygenase and cysteinyl leukotriene receptor 1 regulate epidermal growth factor-induced cell migration through Tiam1 upregulation and Rac1 activation. **Cancer Sci.** 2014 105(3):290-6.
3. Magi S., Saeki Y., Kasamatsu M., Tashiro E., Imoto M. Chemical genomic-based pathway analyses for epidermal growth factor-mediated signaling in migrating cancer cells. **PLoS ONE.** 2014;9(5):e96776.
4. Magi S.*, Shitara T*, Takemoto Y, Sawada M, Kitagawa M, Tashiro E, Takahashi Y., Imoto M. Novel derivatives of aclacinomycin A block cancer cell migration through inhibition of farnesyl transferase. **J. Antibiot.**, 66, 165-170, 2013.
5. Magi S., Tashiro E., Imoto M. A chemical genomic study identifying diversity in cell migration signaling in cancer cells. **Sci Rep.** 2012;2:823.

【1-3:英文総説】

Magi S. *, Iwamoto K.*, Okada-Hatakeyama M., Current status of mathematical modeling of cancer – From the viewpoint of cancer hallmarks. **Curr. Opin. Syst. Biol.**, 2, 38-47, 2017

【1-4:邦文総説】

岩本一成, 間木重行, 岡田真里子: 数理モデル解析を用いたシグナル伝達機構の解明、**実験医学増刊**、35(5):788-93, 2017

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

Full Travel sponsorship (The Asian Young Researchers Conference on Computational and Omics Biology 2011)

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. Measurement and modeling of signaling network to uncover cellular logics. UK-Japan workshop on Mathematical modelling of disease, London (UK), June 28, 2013.
2. Studies on the Regulatory Mechanism of Tumor Cell Migration by the Combination of Chemical Genetics and Systems Biology, International Mini Symposium on Chemical Biology of Natural Products: Target ID and Regulation of Bioactivity, Yokohama (Japan), March 21, 2013.

【3-2:講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. シグナルの定量解析と数理モデルによる分子制御機構の同定、第 64 回日本生化学会近畿支部例会、大阪大学 (大阪府)、2017 年 5 月 27 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)】

2017 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 1 件
2016 年度 口頭発表件数: 2 件、ポスター発表件数: 0 件
2015 年度 口頭発表件数: 4 件、ポスター発表件数: 3 件
2014 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 2 件
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: 2 件、ポスター発表件数: 4 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 2017-2019 年度 抗がん剤耐性獲得過程における細胞集団内不均一性の理解
2. 特別研究員奨励費 2010-2012 年度 ケミカルシステムバイオロジーによる細胞遊走制御機構解析

それ以外の助成金

なし

教育活動 -間木 重行-

【7-1:現在指導している学生数 (2017 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)
学部卒研: 2 名 (うち外国人留学生 0 名)
研究生: 2 名 (うち外国人留学生 1 名)

【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

なし

【7-3:過去 5 年間の学位取得者数】

なし

【7-4:2017 年度および過去 5 年間の博士研究員 (特任教員を含む) の数】

2017 年度 1 名

【8:担当授業】

共通教育: 生物学実験 (分担、2017)
学部: 生物学基礎実験 (分担、2017)

3-3 助教

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

慶應義塾大学大学院理工学研究科 博士学生キャリアパスセミナー (2018年1月27日)

慶應義塾大学大学院理工学研究科 生命科学特論 (2016年11月2日)

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -間木 重行-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

なし

【10-2:国際共同研究の実施】

なし

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

なし

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

なし

【10-5:データベース等の運営】実績を含む(登録件数、ダウンロード件数)

なし

社会貢献 -間木 重行-

【11-1:論文査読】

Scientific Reports

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

【12-1:所属学会】

日本分子生物学会、日本癌学会

【12-2:学会の役員、委員】

なし

【13:科研等の審査委員】

なし

【14:データベース等の運営】

なし

【15-1:国際会議の開催】

なし

【15-2:国内会議の開催】

なし

学内、所内活動 -間木 重行-

【16:学内、所内委員など】

蛋白質研究所リトリート委員(2017)、レクリエーション委員(2017)

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-3 助教

3-3-1 2 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】

1. 固体NMR法の感度を向上するための装置と実験法の開発：a) 高周波数マイクロ波(サブミリ波)と常磁性増感剤を用いる「動的核分極(DNP)法」を蛋白質の解析に有利な高磁場条件で可能にする装置と実験法の開発。b) 可視光レーザーと過渡的常磁性種による「光化学誘起 動的核分極(CIDNP)現象」に基づく汎用増感法の開拓。
2. NMRデータの進歩的なサンプリング法と処理法の開発：非線形サンプリング(NUS)法とそのデータ処理法の開発。解析ソフトウェアの配布とサポート。
3. 作った方法の応用：核の超偏極による高い感度を利用して、同位体標識できない天然物や微量医薬品、膜蛋白質やアミロイド線維など、超分子複合体の高次構造/相互作用解析。極低温試料回転NMR装置で、たとえば蛋白質内のメチル基の回転特性など極低温(<100K)でしか捉えられない物理現象の研究。NUS法が可能にする高速、高感度測定を利用して、固体NMRスペクトルの超高次元分解、また寿命の短い試料の研究。

【2016-2017 年度の成果】

1. 固体NMR法の感度を向上するための装置と実験法の開発：☞高磁場固体DNP-NMR装置の改良と高度化を推進した(特許申請を2件準備中)。結果、固体NMRの感度は従来装置の1000倍以上をマークし、招待講演9件を含む11件の国際・国内学会で発表した。☞サブミリ波発信器ジャイロトロン(周波数出力長期安定化機構)を開発、実装、鋭いEPR共鳴線を持つ新規分極剤開発の基盤を作り、学会で発表。☞サブミリ波パルス照射スキームの効率を事前にシミュレートできる数値計算プログラムの高度化を進め、学会で発表。☞金属イオン錯体を利用するバイラジカル分極剤の設計、合成につづきDNP測定を進め、学会発表。
2. NMRデータの進歩的なサンプリング法と処理法の開発：開発したNUSデータ処理法「時間領域-周波数領域 情報統合型分光(SIFT)法」を、無償で入手できる汎用数値計算ソフト(Scilab)に移植し、配布とユーザサポートを継続中。
3. 作った方法の応用：☞高磁場条件で達成した高い核スピン分極をもとに、熱平衡分極の非線形項の直接観測に初めて成功し、学会で発表(ポスターがJEOL RESONANCE賞受賞)。☞高い温度でもDNP効率を維持できるガラスマトリックスの開発に成功し、学会で発表(論文執筆中)。☞高磁場DNPを国内産業界へ開放し、複数社と応用測定の準備が進行中。☞日本合成化学工業(株)とは高磁場条件に特化した分極剤の共同開発を進め、学会で発表。☞DNPの応用研究としては、横浜国立大学(センサーロードプシン中間体の構造研究)、ミシガン大学(ヒト骨マトリックス中の微量成分解析と診断)との共同研究が進行中。☞先端的なマイクロ波伝送系-照射系の開発ではマサチューセッツ州Bridge12 Technologies Inc. と共同研究が進行中、ダイクロミックサブミリ波新規合成技術の開発について論文執筆中。

【今後の展望と自己評価】

高度なサブミリ波照射スキームの開発(光の伝搬理論と数値計算、準光学系エンジニアリング)、より低温/高速試料回転が可能なNMRプローブの開発(流体力学、精密エンジニアリング)、高磁場-極低温に特化した分極剤の開発(錯体化学、有機化学、スピン運動理論と数値計算)を駆使して、700MHzにおける感度向上率を1万倍のオーダーにさせる事が次の目標。複数の共同研究を通し応用測定も増やして行く。光CIDNP現象の汎用化に向けて引き続き増感剤の探索と試験を続ける。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. E. M. Khutoryan, T. Idehara, A. N. Kuleshov, Y. Tatematsu, Y. Yamaguchi, Y. Matsuki, and T. Fujiwara, "Simultaneous Stabilization of Gyrotron Frequency and Power by PID Double Feedback Control on the Acceleration and Anode Voltages", *J. Infrared. Milli. Terahz. Waves*, 38, 813-823 (2017)
2. T. Idehara, E. M. Khutoryan, I. Ogawa, Y. Matsuki, and T. Fujiwara, "Modulation and Stabilization of the Output Power and Frequency of FU Series Gyrotrons", *Int. J. Terahz. Sci. Tech*, 9, 117-130 (2016)
3. Ueda K., Matsuki Y., Fujiwara T., Tatematsu Y., Ogawa I., T. Idehara. Further characterization of 394-GHz gyrotron FU-CW GII with additional PID control system for 600-MHz-DNP-SSNMR spectroscopy. *J. Infrared Milli. Terahz. Waves* 37, 825-836, 2016.
4. Matsuki Y., T. Idehara., Fukazawa J. and Fujiwara T., Advanced instrumentation for DNP-enhanced MAS NMR for higher magnetic fields and lower temperatures. *J. Magn. Reson.* 264, 107-115, 2016.
5. Matsuki Y. Nakamura S., Fukui S., Suematsu H., and Fujiwara T., Closed-cycle cold helium magic-angle spinning for sensitivity-enhanced multi-dimensional solid-state NMR. *J. Magn. Reson.* 259, 76-81, 2015. Selected as the journal cover. Most downloaded JMR paper award Q3 2015.
6. Idehara T., Khutoryan E. M., Tatematsu Y., Yamaguchi Y., Kuleshov A. N., Dumbrajs O., Matsuki Y. and Fujiwara T., High-speed frequency modulation of a 460 GHz gyrotron for enhancement of 700 MHz DNP-NMR spectroscopy. *J. Infrar. Millim. Terahz. Waves* 36, 819-829, 2015.
7. Idehara T., Tatematsu Y., Yamaguchi Y., Khutoryan E. M., Kuleshov A. N., Ueda K., Matsuki Y. and Fujiwara T., The development of 460 GHz gyrotrons for 700 MHz DNP-NMR spectroscopy. *J. Infrar. Millim. Terahz. Waves* 36, 613-627, 2015.
8. Ikeda R., Yamaguchi, Y., Tatematsu Y., Idehara T., Ogawa I., Saito T., Matsuki Y. and Fujiwara T., Broadband Continuously Tunable Gyrotron for 600 MHz DNP-NMR Spectroscopy. *Plasma Fusion Res* 9, 1206058, 2014.
9. 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.
10. 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.
11. 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.

【1-2:代表的な論文】

1. Matsuki Y. Nakamura S., Fukui S., Suematsu H., and Fujiwara T., Closed-cycle cold helium magic-angle spinning for sensitivity-enhanced multi-dimensional solid-state NMR. *J. Magn. Reson.* 259, 76-81, 2015.
2. 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.
3. 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 it a VIP (Very Important Paper) designation
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Iwata K., Fujiwara T., Matsuki Y., Akutsu H., Takahashi S., Naiki H., and Goto Y., 3D Structure of Amyloid Protofilaments of β 2-Microglobulin Fragment Probed by Solid-State NMR, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103, 18119-18124, 2006.

【1-3:英文総説】

1. Matsuki Y., T. Idehara., Fukazawa J. and Fujiwara T., Advanced instrumentation for DNP-enhanced MAS NMR for higher magnetic fields and lower temperatures. *J. Magn. Reson.* 264, 107-115, 2016.

【1-4:和文総説等】

1. 松木 陽、循環型 極低温ヘリウムガス駆動 DNP-MAS-NMR プローブの開発と応用、日本核磁気共鳴学会機関誌, 6, (2015)

3-3 助教

2. 松木 陽、動的核分極(DNP)法による極低温高磁場固体NMRの感度向上、Proc. Soc. Solid-State NMR Mater., 56, 1-6 (2014)

【1-5: 著書等】

1. (分担執筆) Y. Matsuki and T. Fujiwara, Experimental approaches of NMR spectroscopy -Methodology and application to life science and materials science- Chapter 5: Advances in high field DNP methods, Edited by A. Naito (Yokohama Natl. Univ.), Springer, (2017)
2. (分担執筆) Y. Matsuki and T. Fujiwara, High-Frequency Dynamic Nuclear Polarization NMR, Chapter 5: Cryogenic Platforms and Optimized DNP Sensitivity, Edited by R. G. Griffin (マサチューセッツ工科大学、MIT) et al., Wiley, (2018)

【2: 受賞歴】

大阪大学総長奨励賞, 2015

【3: 招待講演】

【3-1: 講演・国際学会、外国でのセミナー】

(招待講演)

1. ICRIS'17 DNP-NMR Workshop, Kyoto University (2017)
2. 10th International Workshop on Strong Microwaves and Terahertz Waves, Nizhny-Novgorod, Russia (2017)
3. AWEST, International Workshop on Electron Spin Science and Technology, Hyogo (2017)
4. The 6th International Workshop on Far-Infrared Technologies, Fukui University (2017)
5. The Second Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies 2016, Osaka University (2016)
6. International Chemical Congress of Pacific Basin Society (Pacifichem), Honolulu, HI, USA (2015)
7. The 19th Osaka City University International Workshop on Advanced Molecular Materials Science – Spin Relaxation and Applications --, Osaka (2015)
8. 57th Experimental NMR Conference (ENC), Asilomar, CA, USA (2015)
9. APES-IES-SEST (International EPR Society Symposium), Todaiji Culture Center, Nara, Japan (2014)
10. 7th Japanese-Russian International Workshop on Open-Shell Compounds and Molecular Spin Devices, Awaji Yumebutai International Conference Center, Japan (2013)
11. 5th International Workshop on Far-Infrared Technologies, University of Fukui, Japan (2013)
12. 3rd International DNP Symposium, Ecole Polytechnique federale de Lausanne (スイス連邦工科大学), Switzerland (2011)

(一般講演)

1. [Plenary talk], 54th Experimental Nuclear Magnetic Resonance Conference (ENC), Miami, FA, (2012)
2. [Branch talk], International Symposium on Nuclear Magnetic Resonance (ISNMR), Yokohama, (2011)

【3-2: 講演・国内の学会、シンポ、WS など】

(招待講演)

1. 超超プロジェクトDNP-NMRワークショップ、産総研触媒化学融合研究センター、つくば (2017)
2. 蛋白研セミナー「高分極核スピンの未来-DNP法の最前線-」、大阪大学 (2017)
3. 第18回固体NMR技術交流会、群馬大学 (2017)
4. 第72回物理学会年会「核偏極技術の進展とその応用」、大阪 (2017)
5. 第42回内藤コンファレンス 生命科学に革命をもたらす最先端構造生物学、北海道 (2016)
6. 理研シンポジウム 分子構造解析2016: MS とNMR の基礎と実践、理化学研究所、和光 (2016)
7. 日本生化学会、国立京都国際会館、(2014)
8. 固体NMR・材料フォーラム、兵庫県民会館、(2014)
9. 非線形サンプリングシンポジウム(蛋白研セミナー)、名古屋大学、(2014)
10. 水和ナノ構造研究会、新世代研究所(ATI)、(2013)
11. RRR workshop, 首都大学東京、(2012)

(一般講演)

1. NMR討論会、東京(2017)
2. NMR討論会、広島(2016)
3. NMR討論会、千葉(2015)
4. 蛋白研セミナー、(2012)

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）】

2017 年度 口頭発表件数: 2, ポスター発表件数: 3
2016 年度 口頭発表件数: 4, ポスター発表件数: 2
2015 年度 口頭発表件数: 1, ポスター発表件数: 2
2014 年度 口頭発表件数: 1, ポスター発表件数: 2
2013 年度 口頭発表件数: 1, ポスター発表件数: 1
2012 年度 口頭発表件数: 1, ポスター発表件数: 1

【4:新聞報道等】

なし

【5:特許】

1. T. Fujiwara, Y. Matsuki, S. Nakamura, DNP-NMR probe using cryogen circulation system, 出願 G20150053(US)(DE)
2. 藤原敏道、松木 陽、中村新治、循環方式冷却器を用いた動的核偏極固体高分解能NMR装置、特願 2015-016082, (2015)
3. 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, 米国特許 (US9035054 B2、2015年5月19日認定)
4. 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. 科学研究費補助金（基盤（B））、代表、「膜蛋白質高次構造解析のための光励起常磁性タグを利用する新規固体NMR法の開発」平成29-31年度
2. 科学研究費補助金（若手（A））、代表、「生体系固体NMRの高感度化-光を使った汎用性の確立」代表、平成26-28年度
3. 科学研究費補助金（若手（B））、代表、「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23-25年度
4. 科学研究費補助金（若手研究活動スタート支援）、代表、「動的核分極法による高感度固体NMRを用いた全長ベータ2mアミロイド繊維の構造解析」平成21-22年度

その他の研究費

1. 内藤記念特定研究助成金(2016年度)、「Advanced instrumentation for sensitivity enhanced biological solid-state NMR」、2016年10月

教育活動 -松木 陽-

【7-1:現在指導している学生数（2017年度）】

博士課程：5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】

2016年度 博士課程：2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）
2015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）
2014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）
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）

【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0名）、修士号：6名（うち外国人留学生3名）

3-3 助教

【7-4: 2017 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2017 年度 2 名
2016 年度 6 名
2015 年度 6 名
2014 年度 8 名
2013 年度 8 名
2012 年度 6 名

【8: 担当授業】

大学院理学研究科:

(SISC) Biological Science III (2017)

生物化学特論 G3 (2017)

化学アドバンスト実験 (2015, 2016, 2017)

生物科学特論 (2015)

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. NMRセミナー「動的核分極(DNP)法と高磁場高分解能固体NMR-基礎と応用」、北大理学部 (2017)
2. 第17回若手NMR研究会, 箱根, (2016)
3. [Lab lecture], Commissariat à l'énergie atomique (CEA, フランス原子力庁), Grenoble, (2012)
4. 第14回若手NMR研究会, 北海道, (2012)
5. [Laboratory lecture], Massachusetts Institute of Technology (MIT, マサチューセッツ工科大学), Cambridge, MA (2011)
6. [P-Chem seminar series], Brandeis University (ブランダイス大学), Waltham, MA (2006)
7. JSTゲノムリテラシー講座、科学技術振興機構、東京、(2005)

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -松木 陽-

【10-1: 国内共同研究員の受け入れ】

2017 年度 2 課題
2016 年度 2 課題

【10-2: 国際共同研究の実施】

2017 年度 2 課題 (USAx2)
2016 年度 2 課題 (USAx2)

【10-3: 蛋白研セミナーの実施】

国際会議: 代表世話人、高分極核スピンの拓く未来-動的核分極(DNP)法の最前線-, August 24-25, 2017 (全 15 演題、英米露仏蘭より講演者の 6 演題を含む)

【10-4: 大型機器の共同利用の実施】

2017 年度 3 課題 (700 MHz DNP-NMR+500GHz vector network analyzer)
2016 年度 2 課題

【10-5: データベース等の運営】 実績を含む (登録件数、ダウンロード件数)

社会貢献 -松木 陽-

【11-1: 論文査読】

Biophysical Review (2016), Sensors (2016), J. Chem. Phys. Lett. (2012), Sensors (2011)

【11-2: 雑誌の編集者等】

なし

3-3 助教

【12-1:所属学会】

日本核磁気共鳴学会、生物物理学会

【12-2:学会での役員、委員など】

日本核磁気共鳴学会-役員 (2017-2018 年度)

日本核磁気共鳴学会-役員 (2015-2016 年度)

日本核磁気共鳴学会-理事選挙委員長 (2014 年度)

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)

【13:科研の審査委員など】

なし

【14:データベースの運営】

なし

【15-1:国際会議の開催】

1. 国際会議：主催(代表世話人)、「RRR workshop」、大阪大学蛋白質研究所、2013, 1.31-2.1
(招待講演者は海外から 3 名：Marc Baldus (Utrecht University), Michael P. Williamson (University Sheffield)、国内から 7 名)

【15-2:国内会議の開催】

学内、所内活動 -松木 陽-

【16:学内、所内委員など】

蛋白研図書委員

蛋白研ネットワーク運用管理委員

汎用コンピュータシステム技術審査委員(1 件、2015)

汎用コンピュータ仕様策定委員会委員、技術審査委員(1 件、2014)

核磁気共鳴分光計仕様策定委員会委員(6 件、2012)

【17:その他、特筆すべき項目】

1. 海外訪問研究者との研究：
(ア) Prof. Yongae Kim, Hankuk University, Korea, 2009
(イ) Prof. N. Chandrakumar, Indian Institute of Technology, India, 2009
(ウ) Mr. T. Hoan, Univeristy of Guelph, Canada, 2011
(エ) Prof. Andras Perczel, Vtovo Lorand University, Hungary, 2013
2. 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>

3-3 助教

3-3-13 松寄 健一郎

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】 ヒト、マウスにおける相同組換えの新規解析方法の開発と組換え因子の同定

【研究内容】

相同組換え (HR) は、DNA 二重鎖切断 (DSB) の修復経路の一つであり、遺伝情報を正確に維持するために必須のメカニズムである。HR 遺伝子の変異は、乳ガンや卵巣ガンのリスクと強い相関関係があることが報告されている。この発ガン率の上昇は、DSB が修復されず染色体が不安定化されたためだと考えられている。相同組換えでは、切断された DNA 配列と似た配列 (鋳型) を探し組換えを行うことで修復を行うため、鋳型の選び方や組換え中間体の解消方法によっては大規模な染色体再編につながり、結果として染色体の不安定化によるガン化を引き起こす。このため、HR は厳密に制御される必要がある。相同組換えは、RAD51 というタンパク質が DSB の一本鎖 DNA 上に結合し相同鎖検索/鎖交換反応を行う。HR の制御には RAD51 パラログと呼ばれる、RAD51 とアミノ酸配列に相同性を持つ 5 種類のタンパク質が必要である。さらに近年、ヒトにおける 6 番目の RAD51 パラログ SWSAP1 が発見された。これら 6 種類の RAD51 パラログがどのように協調または、役割分担して HR を制御しているかについては、不明なままである。

【2016-2017 年度の成果】

ヒト、マウスにおける SWSAP1 欠失細胞の作製と解析を行った。その結果、SWSAP1 が DNA 二重鎖切断の修復に必要であり、相同組換えを促進する機能を持つことを明らかにした。また、SWSAP1 の新規相互作用蛋白質 FIGNL1 を発見した。FIGNL1 は RAD51 を DNA 上から取り除く活性を持ち、相同組換えを負に制御することが分かった。遺伝学的な解析により SWSAP1 が FIGNL1 と特異的に阻害し、相同組換えを促進していることも示した。上記の結果から、RAD51 パラログ SWSAP1 が FIGNL1 を特異的に阻害することで相同組換えを促進し、逆に不適切な組換えは FIGNL1 により抑制されているという分子メカニズムを明らかにした。

【今後の展望と自己評価】

今年度明らかにした SWSAP1 と FIGNL1 という相同組換えの正と負の制御蛋白質の分子生物学的手法による解析を完遂する。またホモノックアウトマウスの作製を行い、発がん率、配偶子形成への影響を調べる。また、がん細胞で見られるような染色体不安定化を SWSAP1、FIGNL1 の変異を用いて再現できるか調べる予定である。また今回明らかにした相同組換えの制御メカニズムの知見を利用することで、近年普及している CRISPR/Cas9 による変異の導入の改善、細胞の形質変化や細胞死の制御に応用したい。

研究活動 -松寄健一郎-

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Matsuzaki K, Borel V, Adelman CA, Schindler D, Boulton SJ, FANCI suppresses microsatellite instability and lymphomagenesis independent of the Fanconi Anemia Pathway. *Genes and Development*, 29(24):2532-46 (2015)
2. Adelman CA, Lolo RL, Birkbak NJ, Murina O, Matsuzaki K, Horejsi Z, Parmar K, Borel V, Skehel JM, Stamp G, D'Andrea A, Sartori AA, Swanton C, Boulton SJ, HELQ promotes RAD51 paralogue-dependent repair to avert germ cell loss and tumorigenesis. *Nature*, Oct 17;502 (7471): p. 381-4 (2013)
3. 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(6): p. 473-93. (2012)
4. Zhu, Z., Mori S, Oshiumi H, Matsuzaki K, Shinohara M, Shinohara A, Cyclin-dependent kinase promotes formation of the synaptonemal complex in yeast meiosis. *Genes Cells*, 15: p. 1036-1050. (2010)

【1-2:代表的な論文】

1. Matsuzaki K, Borel V, Adelman CA, Schindler D, Boulton SJ, FANCI suppresses microsatellite instability and lymphomagenesis independent of the Fanconi Anemia Pathway. *Genes and Development*, 29(24):2532-46 (2015)
2. 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(6): p. 473-93. (2012)
3. Matsuzaki K, Shinohara A, Shinohara M, Forkhead-associated domain of yeast Xrs2, a homolog of human Nbs1, promotes nonhomologous end joining through interaction with a ligase IV partner protein, Lif1. *Genetics*, 179(1): p. 213-25. (2008)

【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: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. シンポジウム、第 39 回日本分子生物学会年会、2016 年 11 月 30-12 月 2 日、横浜
2. 口頭発表、放射線影響学会 第 59 回大会、2016 年 10 月 26-28 日、広島
3. 口頭発表、第 75 回日本癌学会学術総会、2016 年 10 月 6-8 日、横浜
4. 口頭発表、先端モデル動物支援プラットフォーム 若手支援技術講習会、2016 年 9 月 14-17 日、蓼科
5. 口頭発表、日本遺伝学会 第 88 回大会、2016 年 9 月 7-9 日、三島

【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. ポスター発表、第 40 回日本分子生物学会年会、2017 年 12 月 6-12 月 9 日、神戸

【4:新聞報道】

【5:特許】

3-3 助教

【6:取得研究費】

公益法人 大阪対がん協会・がん研究助成奨励金 H28 年度

公益財団法人 上原記念生命科学財団・研究奨励金・平成 28 年度

文部科学省 科学研究費助成・若手 B・平成 29 年度

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構・革新的がん医療実用化研究事業・平成 28 年度

教育活動 -松寄健一郎-

【7-1:現在指導している学生数（2017 年度）】

学部学生：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】

【7-3:過去 5 年間の学位取得者数】

【7-4: 2017 年度および過去 5 年間の博士研究員（特任教員を含む）の数】

【8:担当授業】

生物学実験「細菌を用いた遺伝現象」

自然科学実験 2「細菌を用いた遺伝現象」

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点活動 -松寄健一郎-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

【10-2:国際共同研究の実施】

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

【10-5:データベース等の運営】

社会貢献 -松寄健一郎-

【11-1:論文査読】

【11-2:雑誌の編集者等】

【12-1:所属学会】

日本分子生物学会

日本癌学会

日本遺伝学会

日本放射線影響学会

【12-2:学会の役員、委員】

【13:科研等の審査委員】

【14:データベース等の運営】

3－3 助教

【15-1:国際会議の開催】

【15-2:国内会議の開催】

学内、所内活動 -松寄健一郎-

【16:学内，所内委員など】

所内安全衛生委員

所内図書委員

所内放射線安全委員

【17:その他、特筆すべき活動】

3-3 助教

3-3-14 宮崎 直幸

現職位：助教

現所属：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（2016年2月～）

前所属：自然科学研究機構 生理学研究所 形態情報解析室

【研究課題】クライオ電子顕微鏡イメージングによる構造生物学的研究

【研究内容】

クライオ電子顕微鏡の技術は、近年飛躍的に向上してきている。特に、単粒子構造解析法による構造解析技術の発展は著しく、直径数 10 nm の巨大なウイルスに関しては、2008 年に 3.88 Å 分解能で Cytoplasmic polyhedrosis virus の構造が、2010 年に 3.3 Å 分解能で Aquareovirus の構造が決定され、原子モデルの構築が可能となった。そして、電子直接検出カメラの実用化やベイズ理論を導入した解析法が開発され、2013 年には直径 10~15 nm 程度の TRPV (Transient receptor potential channel) の構造が 3.4 Å 分解能で決定された。最近では (2016 年)、分子量 100 kDa 以下のタンパク質の原子モデルも、クライオ電子顕微鏡単粒子構造解析法を使って決定できるようになってきており、今後もさらなる発展が見込まれている。蛋白質研究所では、2 台のクライオ電子顕微鏡が現在可動している。1 台は、電子カウンティング機能の付いた最先端電子直接検出カメラが組み込まれている装置 (JEM2200FS) で、もう 1 台は、2016 年 4 月より可動し始めた最先端クライオ電子顕微鏡 (Titan Krios) である。これら 2 台のクライオ電子顕微鏡を用いて、主に単粒子構造解析法によるタンパク質複合体やウイルスの構造解析を行い、それらの構造から、機能や創薬につながる知見を得るために研究を進めている。

【2016-2017 年度の成果】

1. 近原子分解能クライオ電顕単粒子構造解析を行うためのシステム構築：近原子分解能での構造解析を行うために、試料調整、データ収集の最適な条件や解析法を検討した。まず、構造既知の PfV と呼ばれる直径約 40 nm の球殻状のウイルス様粒子を用いて検討した結果、3.4 Å 分解能での構造決定に成功し、高分解能構造解析のシステムを構築した。その後、複数のバクテリオファージやウイルスの近原子分解能での構造決定にも成功した。さらに、ボルタ位相板を使った位相差クライオ電子顕微鏡法による構造解析のデータ収集の条件検討と構造解析法のシステムを構築した。さらに、200 kDa 以下の比較的小さな分子の構造解析を行うために、高コントラストのイメージングが出来る位相板を使った構造解析も導入した。位相板を使ったイメージングでは、コントラストが高いので小さい分子の構造解析に有利であるのに加え、通常法に比べ少ない粒子数で近原子分解能の構造解析が可能である。実際、PfV の構造解析では、わずか 165 枚の電顕写真から 3.8 Å 分解能の構造解析ができた。そして、分子量が 150 kDa 程度のタンパク質や直径 10 nm 以下の非常に細いアクチン様フィラメントの近原子分解能構造解析も可能となりつつある。さらに、Titan Krios のカメラが今年度 Falcon 2 から Falcon 3EC へとアップグレードされた。その結果、GroEL の構造解析では、Falcon 2 の 3.1 Å 分解能から Falcon 3EC カメラを使うことで 2.5 Å 分解能まで解像度が向上した。さらに、β-galactosidase の構造解析では、2.3 Å 分解能での構造解析に成功し、高分解能での構造解析が出来る状況が整った。

2. 黄色ブドウ球菌ファージの構造解析：黄色ブドウ球菌感染症では、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) をはじめとする薬剤耐性菌の蔓延が問題となっている。そのため、抗菌薬とは異なる作用機序をもつ、ファージの溶菌活性を利用するファージ療法が近年注目を浴びている。しかし、その実用化にはファージの感染・増殖機構をきちんと理解する必要がある。そのため、本研究ではファージ療法に用いることができる黄色ブドウ球菌ファージの感染機構をクライオ電子顕微鏡により原子レベルで解明することを目指している。それらファージのうち、現在、比較的小型の S13'ファージの構造解析に焦点を絞って研究を進めている。S13'の頭部は、疑似の正二十面体対称をもっているため、その対称性を使うことで、3.2 Å 分解能で主要キャプシド蛋白質の原子モデルを構築することができた。さらに、尾部の主要部分は、12 回の回転対称性を持っており、その対称性を用いることで 3.7 Å 分解能での構造を決定できた。

【今後の展望と自己評価】

2016 年度より可動し始めた最先端クライオ電子顕微鏡 (Titan Krios) を用いて、近原子分解能で構造解析を行うためのシステムを構築した。そして、いくつかのファージやウイルスの構造を近原子分解能で決定することができた。今後は、さらに複雑な蛋白質複合体や構造多形のある蛋白質、そして 100 kDa 以下の小さな蛋白質の近原子分解能構造解析が出来るように、現システムのさらなる高度化を行っていく。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

- Okamoto K, Miyazaki N, Song C, Maia FRNC, Reddy HKN, Abergel C, Claverie JM, Hajdu J, Svenda M, Murata K., Structural variability and complexity of the giant Pithovirus sibericum particle revealed by high-voltage electron cryo-tomography and energy-filtered electron cryo-microscopy. *Sci. Rep.*, **7**, 13291, 2017.
- Sai K, Wang S, Kaito A, Fujiwara T, Maruo T, Itoh Y, Miyata M, Sakakibara S, Miyazaki N, Murata K, Yamaguchi Y, Haruta T, Nishioka H, Motojima Y, Komura M, Kimura K, Mandai K, Takai Y, Mizoguchi A., Multiple roles of afadin in the ultrastructural morphogenesis of mouse hippocampal mossy fiber synapses. *J. Comp. Neurol.*, **525**, 2719-2734, 2017.
- Matsumoto A, Miyazaki N, Takagi J, Iwasaki K., 2D hybrid analysis: Approach for building three-dimensional atomic model by electron microscopy image matching. *Sci. Rep.*, **7**, 377, 2017.
- Matoba K, Mihara E, Tamura-Kawakami K, Miyazaki N, Maeda S, Hirai H, Thompson S, Iwasaki K, Takagi J., Conformational freedom of the LRP6 ectodomain is regulated by N-glycosylation and the building of the Wnt antagonist Dkk1., *Cell Rep.*, **18**, 32-40, 2017.
- Ichimura K, Kakuta S, Kawasaki Y, Miyaki T, Nonami T, Miyazaki N, Nakao T, Enomoto S, Arai S, Koike M, Murata K, Sakai., Morphological process of podocyte development revealed by block-face scanning electron microscopy. *J. Cell. Sci.*, **130**, 132-142, 2017.
- Okamoto K, Miyazaki N, Larsson DS, Kobayashi D, Syenda M, Mühlig K, Maia FR, Gunn LH, Isawa H, Kobayashi K, Sawabe K, Murata K., The infectious particle of insect-borne totivirus-like Omono River virus has raised ridges and lacks fibre complexes. *Sci. Rep.*, **6**, 33170, 2016
- Negishi T, Miyazaki N, Murata K, Yasuo H, Ueno N., Physical association between a novel plasma-membrane structure and centrosome orients cell division. *eLife*, e16550, 2016
- Kaji T, Kakui K, Miyazaki N, Murata K, Palmer AR., Mesoscale morphology at nanoscale resolution: serial block-face scanning electron microscopy reveals fine 3D detail of a novel silk spinneret system in a tube-building tanaid crustacean. *Front. Zool.*, **13**, 14, 2016
- Sakaguchi M, Miyazaki N, Fujioka H, Kaneko O, Murata K., Three-dimensional analysis of morphological changes in the malaria parasite infected red blood cell by serial block-face scanning electron microscopy. *J. Struct. Biol.*, **193**, 162-71, 2016
- Miyazaki N, Higashiura A, Higashiura T, Akita F, Hibino H, Omura T, Nakagawa A, Iwasaki K., Electron microscopic imaging revealed the flexible filamentous structure of the cell attachment protein P2 of *Rice dwarf virus* located around the icosahedral 5-fold axes. *J. Biochem.*, **159**, 181-90, 2016
- Watanabe M, Suzuki Y, Uchida K, Miyazaki N, Murata K, Matsumoto S, Kakizaki H, Tominaga M., Trpm7 protein contributes to intercellular junction formation in mouse urothelium. *J. Biol. Chem.*, **290**, 29882-92, 2016
- Miyazaki N, Taylor DW, Hansmann GS, Murata K., Antigenic and cryo-electron microscopy structure analysis of a chimeric sapovirus capsid. *J. Virol.*, **90**, 2664-75, 2015
- Miyazaki N, Salaipeth L, Kanematsu S, Iwasaki K, Suzuki N., Megabirnavirus structure revealed a putative 120-subunit capsid formed by asymmetrical dimers with distinctive large protrusions. *J. Gen. Virol.*, **96**, 2435-2441, 2015
- Ichimura K, Miyazaki N, Sadayama S, Murata K, Koike M, Nakamura K, Ohta K, Sakai T. Three-dimensional architecture of podocytes revealed by block-face scanning electron microscopy. *Sci. Rep.*, **5**, 8993, 2015
- Tsukasaki Y, Miyazaki N, Matsumoto A, Nagae S, Yonemura S, Tanoue T, Iwasaki K, Takeichi M., Giant cadherins Fat and Dachsous self-bend to organize properly spaced intercellular junctions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 16011-6, 2014
- Miyazaki N, Esaki M, Ogura T, Murata K., Serial block-face scanning electron microscopy for three-dimensional analysis of morphological changes in mitochondria regulated by Cdc48p/p97 ATPase. *J. Struct. Biol.*, **187**, 187-193, 2014
- Yamamoto Y, Yoshida A, Miyazaki N, Iwasaki K, Sakisaka T., Arl6IP1 has the ability to shape the mammalian ER membrane in a reticulon-like fashion. *Biochem J* **458**, 69-79, 2014
- Wu Y-M, Wang C-H, Chang J-W, Chen Y-Y, Miyazaki N, Murata K, Nagayama K, Chang W-H., Zernike Phase contrast cryo-electron microscopy reveals 100 kDa component in a protein complex. *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **46**, 494008, 2013
- Tanaka H, Miyazaki N, Matoba K, Nogi T, Iwasaki K, Takagi J., Higher-order architecture of cell adhesion mediated by polymorphic synaptic adhesion molecules neurexin and neuroligin. *Cell Rep.*, **2**, 101-110, 2012

3-3 助教

20. Malay AD, Heddle JG, Tomita S, Iwasaki K, Miyazaki N, Sumitomo K, Yanagi H, Yamashita I, Uraoka Y., Gold nanoparticle-induced formation of artificial protein capsids. *Nano Lett.*, **12**, 2056-2059, 2012

【1-2:代表的な論文】

1. Negishi T, Miyazaki N, Murata K, Yasuo H, Ueno N., Physical association between a novel plasma-membrane structure and centrosome orients cell division. *eLife*, e16550, 2016
2. Miyazaki N, Taylor DW, Hansmann GS, Murata K., Antigenic and cryo-electron microscopy structure analysis of a chimeric sapovirus capsid. *J. Virol.*, **90**, 2664-75, 2015
3. Miyazaki N, Esaki M, Ogura T, Murata K., Serial block-face scanning electron microscopy for three-dimensional analysis of morphological changes in mitochondria regulated by Cdc48p/p97 ATPase. *J Struct Biol*, **187**, 187-193, 2014
4. Tsukasaki Y, Miyazaki N, Matsumoto A, Nagae S, Yonemura S, Tanoue T, Iwasaki K, Takeichi M., Giant cadherins Fat and Dachsous self-bend to organize properly spaced intercellular junctions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 16011-6, 2014
5. Tanaka H, Miyazaki N, Matoba K, Nogi T, Iwasaki K, Takagi J., Higher-order architecture of cell adhesion mediated by polymorphic synaptic adhesion molecules neuroligin and neuroligin. *Cell Rep*, **2**, 101-110, 2012

【1-3:英文総説】

1. Miyazaki N, Nakagawa A, Iwasaki K., Life cycle of phytoreoviruses visualized by electron microscopy and tomography. *Front Microbiol* **4**, 306, 2013

【1-4:邦文総説】

1. Miyazaki N, Murata K., 3-D subcellular morphological analyses by Serial Block-Face SEM (SBF-SEM). *Plant Morphology* **27**, 9-13, 2015
2. 岩崎憲治, 宮崎直幸., ここまで進んだ 3-D 電顕. *メディカル・サイエンス・ダイジェスト*, **40** (8), 5-6, 2014
3. 宮崎直幸, 田中宏樹, 禾晃和, 高木淳一, 岩崎憲治., 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, 2014
4. 宮崎直幸, 村田和義., 電子直接検出カメラ(direct electron detector)の TEM への応用. *顕微鏡*, **48**, 56-60, 2013
5. 岩崎憲治, 宮崎直幸, 伊藤喜子, 高木淳一., CEMOVIS 試料作製法. *顕微鏡*, **47**, 44-50, 2012

【1-5:著書】

1. 宮崎直幸, 岩崎憲治., 電子線トモグラフィによるウイルスのナノ構造解析. 製品中に含まれる(超)微量成分・不純物の同定・定量ノウハウ ~試料前処理からデータ解釈まで~, 情報技術協会, 2014

【2:受賞歴】

日本顕微鏡学会奨励賞 (2017)

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Naoyuki Miyazaki, Structural analysis of viruses by cryo-electron microscopy and tomography. Frontiers in cryo-electron microscopy, 2017.10-3-5k Leicester UK
2. Naoyuki Miyazaki, Fusamichi Akita, Atsushi Nakagawa, Kazuyoshi Murata, Toshihiro Omura, Kenji Iwasaki, Cryo-electron tomography: towards revealing the viral life cycle of Rice dwarf virus. ISDSB2013, 2013.06.26-29, Nagoya

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 宮崎直幸, 岩崎憲治, 創薬を目指した近原子分解能クライオ電子顕微鏡単粒子構造解析、日本顕微鏡学会学術講演会、2017.5.30-6.1、北海道
2. 宮崎直幸, CEMOVIS および SBF-SEM 技術の導入・確立、日本顕微鏡学会学術講演会、2017.5.30-6.1、北海道
3. 宮崎直幸, 岩崎憲治, クライオ電子顕微鏡による近原子分解能構造解析、蛋白質研究所セミナー (真核細胞のオルガネラ研究最前線)、2017.3.21-22、大阪

3-3 助教

4. Naoyuki Miyazaki, Kenji Iwasaki, Cryo-electron microscopy single particle analysis at near atomic resolution. 日本生物物理学会、2016.11.25-27、茨城
5. 根岸剛文、宮崎直幸、連続ブロック表面走査型顕微鏡（SBF-SEM）を用いた三次元形態解析、日本動物学会、2016.11.17-18、沖縄
6. 宮崎直幸、岩崎憲治、電顕構造解析の現状と関連構造解析、PF 夏の研究会、2016.08.01-02、茨城
7. 宮崎直幸、大村敏博、村田和義、岩崎憲治、クライオ電子線トモグラフィー法によるウイルスの細胞内3次元構造解析、日本顕微鏡学会学術講演会、2016.06.14-16、宮城
8. 宮崎直幸、Whole cell cryo-electron tomography revealed novel budding and release machinery of a non-enveloped virus, Rice dwarf virus. 蛋白研セミナー、2016.02.19、大阪
9. 宮崎直幸、根岸剛文、上野直人、村田和義、Serial block-face SEM による細胞分裂方向を決定する新規細胞膜構造観察、2015.09.13-15、石川
10. 宮崎直幸、内山淳平、松崎茂展、村田和義、Cryo-EM study of the bacteriophage S6 of Staphylococcus aureus、日本顕微鏡学会学術講演会、2015.05.13-15、京都
11. 宮崎直幸、村田和義、Serial block-face SEM による三次元細胞微細形態観察の原理と応用例、第120回日本解剖学会全国学術集会・第92回日本生理学会合同大会、2015.03.21-23、兵庫
12. 宮崎直幸、村田和義、連続ブロック表面走査型顕微鏡（SBF-SEM）による細胞小器官の形態観察、日本植物学会第78回大会、2014.09.12-14、神奈川県
13. 宮崎直幸、村田和義、Serial Block-Face SEM による三次元形態観察の特徴と応用、日本顕微鏡学会第70回記念学術講演会、2014.05.11-13、千葉
14. 宮崎直幸、大村敏博、村田和義、岩崎憲治、クライオ電子線トモグラフィーによるウイルスの細胞内ナノ分解能観察、日本顕微鏡学会学術講演会、2013.05.20-22、大阪
15. 宮崎直幸、江崎雅俊、小椋光、村田和義、Serial Block-Face SEM による酵母ミトコンドリアの形態変化の観察、日本顕微鏡学会学術講演会、2013.05.20-22、大阪
16. 宮崎直幸、大村敏博、岩崎憲治、村田和義、クライオ電子線トモグラフィーによる細胞内ウイルスの高分解能観察、日本顕微鏡学会第56回シンポジウム、2012.11.19-20、北海道
17. 宮崎直幸、David Taylor, Grant houseman、村上耕介、永山國昭、片山和彦、村田和義、単粒子クライオ電子顕微鏡解析によるサポウイルスキャプシドの8-Å構造、生物物理学会、2012.09.22-24、愛知

【3-2a:海外、国内の学会、シンポ、WS など 自身のポスター発表】

1. 宮崎直幸、内山淳平、松崎茂展、村田和義、岩崎憲治、黄色ブドウ球菌ファージ S13' のクライオ電顕単粒子構造解析、生理研研究会、2017.11.28-29、愛知
2. 堤研太、中道優介、宮崎直幸、東浦彰史、成田宏隆、清水巧、一木珠樹、大村敏博、村田和義、中川敦史、位相差クライオ電子顕微鏡が明らかにしたイネ萎縮ウイルス外殻形成中間体の構造と外殻形成機構、生理研研究会、2017.11.28-29、愛知
3. 宮崎直幸、内山淳平、松崎茂展、村田和義、岩崎憲治、The head structure of the Staphylococcus aureus phage S13' at near atomic resolution by cryo-electron microscopy single particle analysis、日本生物物理学会、2017.09.19-21、熊本
4. 宮崎直幸、東浦彰史、村田和義、中川敦史、岩崎憲治、クライオ電子線トモグラフィー法によるイネ萎縮ウイルスの細胞内ナノ分解能三次元構造解析、BMB2015、2015.12.01-04、兵庫
5. 宮崎直幸、東浦彰史、村田和義、中川敦史、岩崎憲治、クライオ電子線トモグラフィー法により明らかになったイネ萎縮ウイルスの昆虫細胞からの放出メカニズム、日本生物物理学会、2015.09.13-15、石川
6. 宮崎直幸、内山淳平、松崎茂展、村田和義、クライオ電子顕微鏡による新規大型黄色ブドウ球菌バクテリオファージ S6 の構造解析、第87回日本生化学会大会、2014.10.15-18、京都
7. Naoyuki Miyazaki, Akifumi Higashiura, Tomoko Higashiura, Fusamichi Akita, Hiroyuki Hibino, Toshihiro Omura, Atsushi Nakagawa, Kenji Iwasaki, Detailed cell entry mechanism of Rice dwarf virus. 日本生物物理学会、2014.09.25-27、北海道
8. Naoyuki Miyazaki, Fusamichi Akita, Atsushi Nakagawa, Omura Toshihiro, Kenji Iwasaki, Structural analysis of Rice dwarf virus in vitro and in vivo. XXII IUCr Congress and general assembly, 2011.08.22-30、マドリッド
9. Naoyuki Miyazaki, Tomoe Ito, Junichi Takagi, Kenji Iwasaki, Structures of $\beta 1$ and $\beta 4$ integrins determined by electron microscopy. 第7回 Aso International Meeting (AIM)、2011.07.29-31、熊本
10. 宮崎直幸、Wei Taiyun、日比野啓行、一木珠樹、大村敏博、岩崎憲治、クライオ電子線トモグラフィーによるイネ萎縮ウイルスの細胞内構造解析、日本蛋白質科学会、2011.06.07-09、大阪
11. 宮崎直幸、Wei Taiyun、日比野啓行、一木珠樹、大村敏博、岩崎憲治、クライオ電子線トモグラフィー：植物レオウイルスのライフサイクル解明に向けて、日本顕微鏡学会学術講演会、2011.05.16-18、福岡

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）】

2017年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：4件
2016年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：1件
2015年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：1件
2014年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：1件
2013年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：0件
2012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】

該当なし

【5:特許】

該当なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 科学研究費助成事業（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、平成2013-2015年度
2. 科学研究費助成事業（若手研究（B））「黄色ブドウ球菌ファージS6の感染機構の解明」代表、平成2015-2017年度

教育活動 -宮崎 直幸-

【7-1:現在指導している学生数（2017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）
学部卒研：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】

2016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：0名（うち外国人留学生 0名）

【7-4:2017年度および過去5年間の博士研究員（特任教員を含む）の数】

2017年度 0名
2016年度 0名

【8:担当授業】

【9:学外での教育活動（出張講義など）】

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -宮崎 直幸-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

【10-2:国際共同研究の実施】

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

3-3 助教

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

社会貢献 -宮崎 直幸-

【11-1:論文査読】

Microscopy, Scientific Reports

【11-2:雑誌の編集者等】

該当なし

【12-1:所属学会】

日本顕微鏡学会、日本生物物理学会、日本蛋白質科学会、日本生化学会

【13:科研等の審査委員】

【14:データベース等の運営】実績を含む

【15-1:国際会議の開催】

【15-2:国内会議の開催】

学内、所内活動 -宮崎 直幸-

【16:学内、所内委員など】

【17:その他、特筆すべき活動】

4. 特任教員の活動（平成 29 年度在籍者）

4－1 特任教授

4-1 特任教授

4-1-1 肥後 順一

職位：特任教授

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

【研究課題】 蛋白質間結合および蛋白質折れたたみ過程を予測する構造探索法の開発

【研究内容】

私は蛋白質と蛋白質、蛋白質とリガンド分子の間の複合体形成過程や、蛋白質の折れたたみ過程を計算科学的に研究している。特に最近、天然変性蛋白質とリセプターの複合体形成過程を研究している。あわせて、計算技法（立体構造探索法）の効率化を行っている。

天然変性蛋白質（または天然変性領域）は単体状態では特定の立体構造を形成せず、その受容体と相互作用するときに初めて特定の立体構造に折れたたまれる。つまり、分子間結合と折れたたみが同時に起きる（coupled folding and binding と呼ばれる）という特徴がある。天然変性蛋白質の立体構造は常に大きく揺らいでいるので、coupled folding and binding についての詳細な知見を実験的に得るのは難しい。そこで、効率化された分子シミュレーション技法を用いてこの構造形成過程をしている。通常のカノニカル分子動力学シミュレーション法はシミュレーションの初期構造の周辺を構造探索する上では有効である。しかし、まれにしか起こらない大きな構造変化を探索するには限界がある。そこで、マルチカノニカル分子動力学（McMD）法や adaptive umbrella sampling (AUS) 法と呼ばれる効率的立体構造探索法を用いて多様な立体構造を探索し、それらの探索された立体構造に熱力学的重みを割り振る。なお、McMD や AUS からは熱力学的重みが自然に導きだせる。したがって、安定（または準安定）な構造クラスターを算出し、クラスター間の構造変化の道筋（自由エネルギー地形）を求めることができる。

以上の手法は、天然変性蛋白質にかぎらず様々な生体高分子に適用可能であり、実験では得られ難い構造変化の情報を与えてくれる。しかし、分子が複雑になるにつれて計算時間が増加し、現実的な時間で自由エネルギー地形を算出するのが困難になる。そこで、仮想状態という架空の変数を導入し、構造探索効率を向上させた。一般に計算機科学では、探索すべき変数が増えると計算が困難になるが、この方法では探索効率が逆に向上する。

【2016-2017 年度の成果】

1. バイアスポテンシャル無しの構造探索効率化： 構造探索を効率化するためには、通常、系の振る舞いを記述する分布関数を求め、それをもとにバイアス関数を作成する。そして、このバイアス関数をシミュレーション等に取り込んで構造探索する。しかし、分布関数を求める手続きは難しい。分布関数の少しの誤差が、計算結果に大きな影響を及ぼす。そこで、バイアス関数を使わずに、構造探索を効率化する方法を考案した。
2. 構造空間を多次元の反応座標の仮想空間に分割： 構造探索の効率化では、ある反応座標を導入し、その反応座標の変化が大きくなるようにアルゴリズムを構築する。さて、問題としている系の構造変化が複雑で、複数の反応座標を導入しないと構造探索効率化が出来ないとき、計算は大変になる。過去には複数の反応座標を使って構造探索を効率化する方法は提案されていたが、それだと計算量が爆発的に増大する。そこで、計算量が抑えられる方法を考案した。
3. 非平衡構造サンプリングへの試み： ほとんどの構造探索法では、「詳細釣り合い」という規則を満たしながら構造変化を起こすように設計されている。一方、少数の構造探索法では詳細釣り合いを破って構造探索を行おうとしてきたが、これは物理学の第一原理的な法則を破ることに対応し、従って得られる結果の信頼性が低い。言い換えると、平衡状態の分布を算出できず、自由エネルギー等の熱力学量が得られない（計算したとしても正しい値にならない）。そこで、詳細釣り合いを満たさずに、かつ分布関数や熱力学量を正確に計算する方法を考案した。これだと、大規模構造変化を容易に起こす事が可能である。

【今後の展望と自己評価】

上記 1 と 2 では研究が進展し、論文発表または論文準備中の段階にある。3 はまだ方法論を考案した段階であり、今後、実際に計算系に適用して、その有効性を確認する必要がある。

研究活動 -肥後 順一-

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Koji Umezawa, Jinzen Ikebe, Mitsunori Takano, Haruki Nakamura, Junichi Higo. "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).
2. Junichi Higo, Haruki Nakamura. "Virtual states introduced for overcoming entropic barriers in conformational space." *Biophysics*, 8, 139-144 (2012).
3. Junichi Higo, Koji Umezawa, Haruki Nakamura. "A virtual-system coupled multicanonical molecular dynamics simulation: Principle and its application to free-energy landscape of protein-protein interaction with an all-atom model in explicit solvent." *J. Chem. Phys.*, 138, 184106 (2013).
4. Hiroki Shirai, Kazuyoshi Ikeda, Kazuo Yamashita, Yuko Tsuchiya, Jamica Sarmiento, Shide Liang, Tatsuaki Morokata, Kenji Mizuguchi, Junichi Higo, Daron M. Standley, Haruki Nakamura. "High-resolution modeling of antibody structures by a combination of bioinformatics, expert knowledge, and molecular simulations." *Proteins*, 82, 1624-1635 (2014).
5. Tsuyoshi Terakawa, Junichi Higo, Shoji Takada. "Multi-scale ensemble modeling of modular proteins with intrinsically disordered linker regions: Application to p53." *Biophys. J.* 107, 721-729 (2014).
6. Takanori Sugihara, Junichi Higo, and Haruki Nakamura. "Local representation of *N*-body Coulomb energy with path integrals." *J. Phys. Soc. Jpn.*, 83, 063001 (2014).
7. Junichi Higo, Bhaskar Dasgupta, Tadaaki Mashimo, Kota Kasahara, Yoshifumi Fukunishi, and Haruki Nakamura. "Virtual-system coupled adaptive umbrella sampling to compute free-energy landscape for flexible molecular docking." *J. Comput. Chem.* 36, 1489-1501 (2015).
8. Hung Nguyen, Tien Tran, Yoshifumi Fukunishi, Junichi Higo, Haruki Nakamura, and Ly Le. "Computational Study of Drug Binding Affinity to Influenza A Neuraminidase Using Smooth Reaction Path Generation (SRPG) Method." *Journal of Chemical Information and Modeling*. 55, 1936-1943 (2015).
9. Koji Umezawa, Jun Ohnuki, Junichi Higo, and Mitsunori Takano. "Intrinsic disorder accelerates dissociation rather than association." *Proteins*. 36, 1489-1501. (2016).
10. Masahiko Okuda, Junichi Higo, Tadashi Komatsu, Tsuyoshi Konuma, Kenji Sugase, and Yoshifumi Nishimura. Dynamics of the Extended String-Like Interaction of TFIIE with the p62 Subunit of TFIIH. *Biophysical J.*, 111, 950-962 (2016).
11. Kota Kasahara, Benson Ma, Kota Goto, Bhaskar Dasgupta, Junichi Higo, Ikuo Fukuda, Tadaaki Mashimo, Yutaka Akiyama, and Haruki Nakamura. "myPresto/omegagene: a GPU-accelerated Molecular Dynamics Simulator Tailored for Enhanced Conformational Sampling Methods with a Non-Ewald Electrostatic Scheme." *Biophysics and Physicobiology*. 13, 209-216 (2016).
12. Bhaskar Dasgupta, Haruki Nakamura, Junichi Higo. Flexible binding simulation by a novel and improved version of virtual-system coupled adaptive umbrella sampling. *Chem. Phys. Lett.*, 662, 327-332 (2016).
13. Shinji Iida, Tadaaki Mashimo, Takashi Kurosawa, Hironobu Hojo, Hiroya Muta, Yuji Goto, Yoshifumi Fukunishi, Haruki Nakamura, Junichi Higo. "Variation of Free-Energy Landscape of the p53 C-terminal Domain Induced by Acetylation: Enhanced Conformational Sampling." *J. Comp. Chem.* 10.1002/jcc.24494 (2016).
14. Bhaskar Dasgupta, Higo Junichi, Haruki Nakamura. "Faster Binding Free-Energy Landscape Calculation by Virtual-State Coupled Adaptive Umbrella Sampling." *Biophysical Journal*. 110, 55a (2016).
15. Junichi Higo, Kota Kasahara, Bhaskar Dasgupta, Haruki Nakamura. "Enhancement of canonical sampling by virtual-state transitions." *J. Chem. Phys.* 146, 044104 (2017).
16. Junichi Higo, Kota Kasahara, Haruki Nakamura. "Multi-dimensional virtual system introduced to enhance canonical sampling." *J. Chem. Phys.* 147, 134102 (2017).
17. Kota Kasahara, Masaaki Shiina, Junichi Higo, Kazuhiro Ogata, Haruki Nakamura. "Phosphorylation of an intrinsically disordered region of Ets1 shifts a multi-modal interaction ensemble to an out-inhibitory state." *Nucleic Acids Research*, inpress.

【1-2:代表的な論文】

1. Junichi Higo, Yoshifumi Nishimura, Haruki Nakamura. "A Free-energy Landscape for Coupled Folding and Binding of an Intrinsically Disordered Protein in Explicit Solvent from Detailed All-atom Computations." *J. Am. Chem. Soc.*, 133, 10448-10458 (2011).
2. Junichi Higo, Koji Umezawa, Haruki Nakamura. "A virtual-system coupled multicanonical molecular dynamics simulation: Principle and its application to free-energy landscape of protein-protein interaction with an all-atom model in explicit solvent." *J. Chem. Phys.*, 138, 184106 (2013).
3. Junichi Higo, Bhaskar Dasgupta, Tadaaki Mashimo, Kota Kasahara, Yoshifumi Fukunishi, and Haruki Nakamura. "Virtual-system coupled adaptive umbrella sampling to compute free-energy landscape for flexible molecular docking." *J. Comput. Chem.* 36, 1489-1501 (2015).

4-1 特任教授

4. Junichi Higo, Kota Kasahara, Haruki Nakamura. "Multi-dimensional virtual system introduced to enhance canonical sampling." *J. Chem. Phys.* 147, 134102 (2017).
5. Kota Kasahara, Masaaki Shiina, Junichi Higo, Kazuhiro Ogata, Haruki Nakamura. "Phosphorylation of an intrinsically disordered region of Ets1 shifts a multi-modal interaction ensemble to an out-inhibitory state." *Nucleic Acids Research*, inpress.

【1-3:英文総説】

1. Junichi Higo, Jinzen Ikebe, Narutoshi Kamiya, Haruki Nakamura. "Enhanced and effective conformational sampling of protein molecular systems for their free energy landscapes." *Biophysical Rev.*, 4, 27-44 (2012).
2. Jinzen Ikebe, Koji Umezawa, Junichi Higo. "Enhanced sampling simulations to construct free energy landscape of protein-partner substrate interaction." *Biophysical Rev.*, 8, 45-62 (2016).
3. Sinji Iida, Haruki Nakamura and Junichi Higo. "Enhanced conformational sampling to visualize a free-energy landscape of protein complex formation." *Biochemical J.* 473, 1651-1662 (2016).

【1-4:邦文総説】

1. 梅澤公二、肥後順一、"タンパク質表面近傍における水分子の集団的な動き（並進と配向）の解析" in 分子シミュレーション研究会会誌「アンサンブル」Vol. 15, 28-32 (2012).
2. 肥後順一、梅澤公二、"全原子コンピュータシミュレーションで解き明かす、天然変性タンパク質の分子認識機構" 生物物理学会会誌「生物物理」 54 (2), 96-99 (2014).
3. 肥後順一、"現代物理のキーワード「天然変性蛋白質---新しい蛋白質像---」" 日本物理学会誌 71 巻 2 号, 78-79 (2016).

【1-5:著書】

Junichi Higo, Koji Umezawa. "Free-energy landscape of Intrinsically disordered proteins investigated by all-atom multicanonical molecular dynamics," Chapter 14 in "*Protein Conformational Dynamics*" (Han, K., Zhang, X., and Yang, M. eds.). Springer. *Advances in Experimental Medicine and Biology* **805**, 331-351 (2014).

【2:受賞歴】

笠原浩太、飯田真二、肥後順一、HPCI 利用研究課題優秀成果賞、“転写因子ディスオーダー領域の翻訳後修飾による機能制御機構の解明”、一般財団法人高度情報科学技術研究機構。(2016)

【3: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】

【3-3: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:取得研究費】

科研費

1. 科学研究費助成事業（基盤研究（C））「蛋白質系の拡張アンサンブル法から状態変化の速度定数を算出する」代表、平成 28-30 年度
2. 科学研究費助成事業（新学術領域研究(研究領域提案型)）「計算科学による核内タンパク質天然変性状態の構造多型解析」代表、平成21-25年度

4-1 特任教授

教育活動、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動、社会貢献、学内、所内活動、その他
-肥後 順一-

教育活動

【7-1:現在指導している学生数（2017 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）
学部 4 年生：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】

2016 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 名）
2015 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 名）
2014 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）
2013 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）
2012 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）

【7-3: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：2 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4: 2017 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

【8:担当授業】

2017 年 7 月 21 日「蛋白質計算科学」大阪大学基礎工学部 J 棟 3 階セミナー室（J308）

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動

社会貢献

【11-1:論文査読】

peer review の雑誌としては、毎年 20 本ほどを査読している。

【12-1:所属学会】

日本蛋白質科学会、日本生物物理学会

【13:科研等の審査委員】

2014 と 2015 の年度に科研費「基盤 C」と「さきがけ」の第一段階審査委員を務めた。

学内、所内活動

4. 特任教員の活動（平成 29 年度在籍者）

4－2 特任准教授・特任講師

4-2 特任准教授

4-2-1 小林 直宏

職位：特任准教授

所属：蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター 蛋白質データベース開発研究室，
蛋白質構造生物学研究部門 機能構造計測学研究室（兼任）

【研究課題】 NMR データベースの高度化およびそれを活用した NMR 解析の高効率化

【研究内容】

タンパク質の NMR シグナル帰属データは 3 次元構造に関する知見を与えるばかりではなくリガンド相互作用、動的ゆらぎ状態の解析など創薬に重要となる情報を与える。研究課題として NMR 実験データの効率的かつ高品位なデータベースへの登録、運営、公開をするための技術を開発する。また、これらデータベースを活用した様々な NMR データ解析を自動化し高度に支援ツールを開発し公開している。

高品位な NMR データを得るためにはより高度に自動化した解析システムが必要となるため、様々なアルゴリズムとデータベースを駆使した解析ツール群を開発し公開している。

【2016-2017 年度の成果】

1. BioMagResBank(BMRB)の登録支援、運営、公開と国際的な協力：

米国 Wisconsin 大学を始め wwPDB との国際的な協力関係の下、NMR 実験データのデータベースへの登録、公開、管理を推進した。阪大蛋白研特任研究員の横地らと BMRB のデータベースを XML 化および RDF 化し、SPARQL エンドポイントとしての公開を実現した。ごく最近公開された wwPDB による統合登録サイト OneDep との連携によってより高度かつ高品質なデータベース登録業務を実現した。2016 年度においては NMR 制限情報の新フォーマットの国際ワークショップを阪大蛋白研において開催し、NMR 構造のデータ品質の評価などの実用化に向けた開発に協力した。また 2017 年においては NMR データ交換フォーマットである NEF の開発に際し協力関係のもとかわり、現在は wwPDB により実装公開への準備中である。

2. NMR データ自動解析ツールの開発：

生体高分子 NMR のデータを効率的に解析するためのデータ構造を独自のオントロジーに基づいて定義し、あらゆる化合物、生体高分子についてのライブラリ、NMR スペクトルデータを定義するライブラリを開発し、Graph Robot に搭載させた。このツールはグラフ理論と有限オートマトン理論により極めて高速に NMR 磁化移動のシュミレーションを可能にし、NMR シグナル帰属の効率化に寄与する。また非線形多次元尺度構成法により NMR アンサンブル構造に内在する情報エントロピーの偏りを検知して収斂領域を自動検出するツール Fit_Robot を開発した。更に焼きなまし法と遺伝的アルゴリズムのハイブリッド型アルゴリズムによる超高速連鎖帰属ツールとして Anneal_Robot を開発した。これらのツールは統合的解析システム MagRO に組み込まれる予定である。更にごく最近、畳み込みニューラルネット(CNN)と多層パーセプトロン(DNN)を組み合わせ、従来困難であった NMR シグナルのノイズ判定を深層学習により効率的に実行できるシステム Id_Robot を開発した (既に体験データと共に公開済み、国際誌投稿中)。またこれらのシステムを組み合わせることで更に高度化した完全自動解析システムとして第 2 世代の MagRO を開発公開した。これを利用することで NMR データの質がよければ極短時間に完全自動的に NMR シグナルの帰属、立体構造決定までを完了させることに成功した。

【今後の展望と自己評価】

NMR データベースにはまだまだ隠された貴重な法則性や知見が眠っており、これらのデータが XML 化および RDF 化できた事は将来的な AI 世代へ向けた生命科学、創薬研究への貢献度として計り知れないだろう。今年度は AI 技術の大規模な発展により新たな展開を迎えつつある深層学習を利用した新しい NMR 解析技術の開発とツールへの実装に注力した。新しい MagRO のシステムと NMR のデータベース、深層学習の組み合わせにより新世代のツールが開発され、そのプロトタイプは既に公開済みである。現在国際誌にて審査中である。これらのツールが NMR 解析技術の新しい展開を迎えることを期待しつつ更なる新規ツールの完成に取り組んでいきたい。

研究活動 -小林 直宏-

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. S. Mizuno, H. Amida, **N. Kobayashi**, S. Aizawa and S. Tate "The NMR Structure of FliK, the Trigger for the Switch of Substrate Specificity in the Flagellar Type III Secretion Apparatus" (2011) *J. Mol. Biol.* **409**(4), 558-573
2. K. Tsuda, T. Someya, K. Kuwasako, M. Takahashi, F. He, S. Unzai, M. Inoue, T. Harada, S. Watanabe, T. Terada, **N. Kobayashi**, M. Shirouzu, T. Kigawa, A. Tanaka, S. Sugano, P. Güntert, S. Yokoyama and Y. Muto "Structural basis for the dual RNA-recognition modes of human Tra2- α RRM" (2011) *Nuc. Acids. Res.* **39**(4), 1538-1553
3. S. Yamashita, T. Nagata, M. Kawazoe, C. Takemoto, T. Kigawa, P. Güntert, **N. Kobayashi**, T. Terada, M. Shirouzu, M. Wakiyama, Y. Muto and S. Yokoyama "Structures of the first and second double-stranded RNA-binding domains of human TAR RNA-binding protein" (2011) *Prot. Sci.* **20**(1), 118-130
4. T. Ohyama, T. Nagata, K. Tsuda, **N. Kobayashi**, T. Imai, H. Okano, T. Yamazaki and M. Katahira "Structure of Musashi1 in a Complex with Target RNA: The Role of Aromatic Stacking Interactions" (2012) *Nuc. Acids. Res.* **40**(7), 3218-3231
5. F. He, M. Inoue, T. Kigawa, M. Takahashi, K. Kuwasako, K. Tsuda, N. Kobayashi, T. Terada, M. Shirouzu, P. Güntert, S. Yokoyama and Y. Muto "Solution structure of the splicing factor motif of the human Prp18 protein" (2012) *Proteins* **80**(3), 968-974
6. **N. Kobayashi**, Y. Harano, N. Tochio, E. Nakatani, T. Kigawa, S. Yokoyama, S. Mading, E. L. Ulrich, J. L. Markley, H. Akutsu and T. Fujiwara "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" (2012) *J. Biomol. NMR* **53**(4), 311-332
7. T. Nagata, K. Tsuda, **N. Kobayashi**, M. Shirouzu, T. Kigawa, P. Güntert, S. Yokoyama and Y. Muto "Solution structures of the double-stranded RNA-binding domains from RNA helicase A" (2012) *Proteins* **80**(6), 1699-1706
8. A. Furukawa, H. Okamura, R. Morishita, S. Matsunaga, **N. Kobayashi**, T. Ikegami, T. Kodaki, A. Takaori-Kondo, A. Ryo, T. Nagata and M. Katahira "NMR study of xenotropic murine leukemia virus-related virus protease in a complex with amprenavir" (2012) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **425**(2), 284-289
9. F. He, K. Tsuda, M. Takahashi, K. Kuwasako, T. Terada, M. Shirouzu, S. Watanabe, T. Kigawa, **N. Kobayashi**, P. Güntert, S. Yokoyama and Y. Muto "Structural insight into the interaction of ADP-ribose with the PARP WWE domains" (2012) *FEBS Letters*. **586**(21), 3858-3864
10. T. Nagata, T. Kengo, **N. Kobayashi**, P. Güntert, S. Yokoyama and Y. Muto " ^1H , ^{13}C , and ^{15}N resonance assignments of the dsRBDs of mouse RNA helicase A" (2013) *Biomol. NMR Assign.* **7**(1), 69-72
11. J. Wang, N. Tochio, A. Takeuchi, J. Uewaki, **N. Kobayashi** and S. Tate "Redox-sensitive structural change in the A-domain of HMGB1 and its implication for the binding to cisplatin modified DNA" (2013) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **441**(4), 701-706
12. **N. Kobayashi** "A robust method for quantitative identification of ordered cores in an ensemble of biomolecular structures by non-linear multi-dimensional scaling using inter-atomic distance variance matrix" (2014) *J. Biomol. NMR* **58**(1), 61-67
13. N. Xu, N. Tochio, J. Wang, Y. Tamari, J. Uewaki, N. Utsunomiya-Tate, K. Igarashi, T. Shiraki, **N. Kobayashi** and S. Tate "The C113D mutation in human Pin1 causes allosteric structural changes in the phosphate binding pocket of the PPIase domain through the tug of war in the dual-histidine motif" (2014) *Biochemistry* **53**(34), 5568-5578
14. K. Tsuda, K. Kuwasako, T. Nagata, M. Takahashi, T. Kigawa, **N. Kobayashi**, P. Güntert, M. Shirouzu, S. Yokoyama and Y. Muto "Novel RNA recognition motif domain in the cytoplasmic polyadenylation element binding protein 3" (2014) *Proteins* **82**(10), 2879-2886
15. K. Kuwasako, M. Takahashi, S. Unzai, K. Tsuda, S. Yoshikawa, F. He, **N. Kobayashi**, P. Güntert, M. Shirouzu, T. Ito, A. Tanaka, S. Yokoyama, M. Hagiwara, H. Kuroyanagi and Y. Muto "RBFOX and SUP-12 sandwich a G base to cooperatively regulate tissue-specific splicing" (2014) *Nat. Struct. Mol. Biol.* **21**(9), 778-786
16. T. Nagata, K. Shirakawa, **N. Kobayashi**, H. Shiheido, N. Tabata, Y. Sakuma-Yonemura, K. Horisawa, M. Katahira, N. Doi and H. Yanagawa "Structural Basis for Inhibition of the MDM2:p53 Interaction by an Optimized MDM2-Binding Peptide Selected with mRNA Display" (2014) *PLoS One* **9**(1) e109163
17. S. Kataoka, K. Furuita, Y. Hattori, **N. Kobayashi**, T. Ikegami, K. Shiozaki, T. Fujiwara and C. Kojima " ^1H , ^{15}N and ^{13}C resonance assignments of the conserved region in the middle domain of *S. pombe* Sin1 protein" (2015) *Biomol. NMR Assign.* **9**(1), 89-92

4-2 特任准教授

18. K. Furuita, S. Kataoka, T. Sugiki, Y. Hattori, **N. Kobayashi**, T. Ikegami, K. Shiozaki T. Fujiwara and C. Kojima "Utilization of paramagnetic relaxation enhancements for high-resolution NMR structure determination of a soluble loop-rich protein with sparse NOE distance restraints" (2015) *J. Biomol. NMR*. **61**(1), 55-64
19. A. Gutmanas, P.D. Adams, B. Bardiaux, H.M. Berman, D.A. Case, R.H. Fogh, P. Güntert, P.M. Hendrickx, T. Herrmann, G.J. Kleywegt, **N. Kobayashi**, O.F. Lange, J.L. Markley, G.T. Montelione, M. Nilges, T.J. Ragan, C.D. Schwieters, R. Tejero, E.L. Ulrich, S. Velankar, W.F. Vranken, J.R. Wedell, J. Westbrook, D.S. Wishart, and G.M. Vuister "NMR Exchange Format: a unified and open standard for representation of NMR restraint data" (2015) *Nat. Struct. Mol. Biol.* **22**(6), 433-434
20. M. Yokochi, **N. Kobayashi**, E.L. Ulrich, A.R. Kinjo, T. Iwata, Y.E. Ioannidis, M. Livny, J.L. Markley, H. Nakamura, C. Kojima and T. Fujiwara "Publication of nuclear magnetic resonance experimental data with semantic web technology and the application thereof to biomedical research of proteins" (2016) *J. Biomed. Sem.* **7**(16), 1-4
21. K. Kuwasako, N. Nameki, K. Tsuda, M. Takahashi, A. Sato, N. Tochio, M. Inoue, T. Terada, T. Kigawa, **N. Kobayashi**, M. Shirouzu, T. Ito, T. Sakamoto, K. Wakamatsu, P. Güntert, S. Takahashi, S. Yokoyama, and Y. Muto. "Solution structure of the first RNA recognition motif domain of human spliceosomal protein SF3b49 and its mode of interaction with a SF3b145 fragment." (2017) *Protein Sci.* **26**(2), 280-291
22. R. Iwaoka, T. Nagata, K. Tsuda, T. Imai, H. Okano, **N. Kobayashi** and Katahira M. "Structural Insight into the Recognition of r(UAG) by Musashi-1 RBD2, and Construction of a Model of Musashi-1 RBD1-2 Bound to the Minimum Target RNA." *Molecules* **22**(7), e1207.
23. R. Iwaoka, T. Nagata, K. Tsuda, T. Imai, H. Okano, **N. Kobayashi** and M. Katahira, "Backbone and side chain assignments of the second RNA-binding domain of Musashi-1 in its free form and in complex with 5-mer RNA." (2017) *Biomol. NMR Assign.* **11**(2), 265-268.
24. Y. Nomura, K. Yamazaki, R. Amano, K. Takada, T. Nagata, **N. Kobayashi**, Y. Tanaka, J. Fukunaga, M. Katahira, T. Kozu, Y. Nakamura, Y. Haishima, H. Torigoe and T. Sakamoto. "Conjugation of two RNA aptamers improves binding affinity to AML1 Runt domain." (2017) *J. Biochem.* in press
25. J.Y. Young, J.D. Westbrook, Z. Feng, R. Sala, E. Peisach, T.J. Oldfield, S. Sen, A. Gutmanas, D.R. Armstrong, J.M. Berrisford, L. Chen, M. Chen, L.D. Costanzo, D. Dimitropoulos, G. Gao, S. Ghosh, S. Gore, V. Guranovic, P.M. Hendrickx, B.P. Hudson, R. Igarashi, Y. Ikegawa, **N. Kobayashi**, C.L. Lawson, Y. Liang, S. Mading, L. Mak, M.S. Mir, A. Mukhopadhyay, A. Patwardhan, I. Persikova, L. Rinaldi, E. Sanz-Garcia, M.R. Sekharan, C. Shao, G.J. Swaminathan, L. Tan, E.L. Ulrich, G. van Ginkel, R. Yamashita, H. Yang, M.A. Zhuravleva, M. Quesada, G.J. Kleywegt, H.M. Berman, J.L. Markley, H. Nakamura, S. Velankar, S.K. Burley. "OneDep: Unified wwPDB System for Deposition, Biocuration, and Validation of Macromolecular Structures in the PDB Archive." (2017) *Structure* **25**(3), 536-545
26. A.R. Kinjo, G.J. Bekker, H. Wako, S. Endo, Y. Tsuchiya, H. Sato, H. Nishi, K. Kinoshita, H. Suzuki, T. Kawabata, M. Yokochi, T. Iwata, **N. Kobayashi**, T. Fujiwara, G. Kurisu and N. Nakamura, "New tools and functions in data-out activities at Protein Data Bank Japan (PDBj)", (2017) *Protein Sci.* in press.
27. D. Schober, D. Jacob, M. Wilson, J.A. Cruz, A. Marcu, J.R. Grant, A. Moing, C. Deborde, L.F. de Figueiredo, K. Haug, P. Rocca-Serra, J.M. Easton, T.M.D. Ebbels, J. Hao, C. Ludwig, U.L. Günther, A. Rosato, M.S. Klein, I. Lewis, C. Luchinat, A.R. Jones, A. Grauslys, M. Larralde, M. Yokochi, **N. Kobayashi**, A. Porzel, J. Griffin, V.R. Viant, D.S. Wishart, C. Steinbeck, R.M. Salek and S. Neumann, "nmrML: a community supported open data standard for the description, storage, and exchange of NMR data." (2017) *Anal. Chem.* in press

【1-2:代表的な論文】

1. **N. Kobayashi**, J. Iwahara, S. Koshiba, T. Tomizawa, N. Tochio, P. Güntert, T. Kigawa and S. Yokoyama "KUJIRA, a package of integrated modules for systematic and interactive analysis of NMR data directed to high-throughput NMR structure studies" (2007) *J. Biomol. NMR* **39**(1), 31-52
2. **N. Kobayashi**, Y. Harano, N. Tochio, E. Nakatani, T. Kigawa, S. Yokoyama, S. Mading, E. L. Ulrich, J. L. Markley, H. Akutsu and T. Fujiwara "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" (2012) *J. Biomol. NMR* **53**(4), 311-332
3. **N. Kobayashi** "A robust method for quantitative identification of ordered cores in an ensemble of biomolecular structures by non-linear multi-dimensional scaling using inter-atomic distance variance matrix" (2014) *J. Biomol. NMR* **58**(1), 61-67

【1-3:英文総説】

1. T. Sugiki T, **N. Kobayashi** and T. Fujiwara, "Modern Technologies of Solution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy for Three-dimensional Structure Determination of Proteins " (2017) *Comput. Struct. Biotechnol. J.* **13**(15), 328-339.

4-2 特任准教授

【1-4:邦文総説】

1. **小林直宏** "ビッグデータ時代の生体高分子NMR データベース、BioMagResBank(BMRB)その有効利用とわが国における現状" 日本核磁気共鳴学会誌 2013, No.4
2. **小林直宏**, "生体系 NMR の解析ツール (機械学習と自動化)" 日本核磁気共鳴学会誌 2017, No.8

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

日本ペプチド学会奨励賞 “プロテイン GB1 ドメインの立体構造形成に関する研究” 2001 年 10 月

【3:招待講演】

1. "新しいデータ構造、データ評価法、自動解析技術 超高磁場、超高感度 NMR 時代に向けて" 平成 22 年蛋白研セミナー、2010 年 7 月、大阪
2. "NMR データと構造アンサンブル、解析手法の基礎と応用" 第2回若手育成講習会 NMR によるタンパク質解析法の基礎的理解(概論と実習)、2011 年 4 月、大阪
3. "Basics of NMR signal assignments and structure determination" Lecture Series for NMR Structure Determination in Osaka University、2012 年 11 月、大阪
4. "仮想化技術で始める超快適な生体高分子解析環境のレシピ" 平成 24 年度 PDBj 講習会、2013 年 3 月、東京
5. "Highly automated and secure pipelines to study and validate NMR structures and complexes of biomolecules performed by a stand-alone cloud computing platform using virtual machine servers ", ICSG 2013 Satellite Workshop, 2013 年 4 月、札幌
6. "ビッグデータ時代の NMR データ解析" 平成 25 年蛋白研セミナー、2013 年 8 月、大阪
7. "クラウドコンピューティング、仮想化技術と生体高分子 NMR データベースの利用法" 平成 25 年度 PDBj 講習会、2013 年 8 月、大阪
8. "MagRO を用いた NMR スペクトル解析" 第 15 回若手 NMR 研究会、2014 年 7 月、千葉
9. "データベースの積極的な活用が生み出す BioNMR の新しい使い方" 平成 26 年度日本分光学会 NMR 分光部会、2014 年 9 月、東京
10. "MagRO/FLYA/CYANA による完全自動帰属と立体構造解析" MagRO-FLYA 利用者講習会、2016 年 2 月、大阪
11. "NMR analysis using Deep Learning and NMR Database", ソウル大-蛋白研シンポジウム、2016 年、12 月、大阪
12. "New-generation of automated NMR analysis techniques: Theory and practice", 第 10 回京阪奈計算生物物理セミナー、2017 年 3 月、京都
13. "MagRO による NMR データ解析入門", 第 18 回若手 NMR 研究会、2017 年 9 月、和歌山

【3-1:講演-国際学会、外国でのセミナー】

1. "MagRO-NMRView and CYANA for highly automated and interactive analysis for NMR data", Novartis, 2012 年 1 月、バーゼル
2. "High-throughput NMR analysis using MagRO/FLYA/CYANA", NCPSS, 2015 年 8 月、上海
3. **N. Kobayashi**, T. Nagata, C. Kojima and T. Fujiwara, "Highly automated NMR signal assignments using peak-noise recognition assisted by Deep Neural Networks", Gordon Research Conference 2017, 口頭、2017 年 6 月、Sunday River in USA

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. **小林直宏** "新しいデータ構造、データ評価法、自動解析技術による NMR 解析ツール群の開発" 第 48 回生物物理学会ランチョンセミナー、2010 年 5 月、仙台
2. **小林直宏** "生体高分子 NMR データバンク (BMRB) のデータ応用事例とデータ登録および解析支援ツール" 第 11 回蛋白質科学会年会ランチョンセミナー、2011 年 6 月、大阪

4-2 特任准教授

3. 小林直宏 "仮想化技術を活用した生体高分子の解析研究のすすめ" 第12回蛋白質科学会年会ランチョンセミナー、2012年6月、名古屋
4. 小林直宏 "仮想化技術を用いた NMR データの統合的解析環境" 第50回日本生物物理学会年会ランチョンセミナー、2012年9月、名古屋
5. 小林直宏 "BMRBとNMR データ解析、登録ツール" 第14回日本蛋白質科学会年会ランチョンセミナー、2014年6月、横浜
6. 小林直宏 "高度に自動化された NMR 解析ツールとデータベースの応用" 第52回生物物理学会年会ランチョンセミナー、2014年9月、札幌
7. 小林直宏 "BMRB と他の生命科学系データベースとの統合的検索" 第15回蛋白質科学会年会ランチョンセミナー、2015年6月、徳島
8. N. Kobayashi, M. Yokochi, T. Iwata, B.R. Sahoo, T. Nagata, J.L. Markley, E.L. Ulrich, E. Schmidt, P. Güntert, C. Kojima and T. Fujiwara "New strategy for high-throughput NMR analysis using the NMR database BMRB and tools for automated NMR analysis, MagRO, FLYA and CYANA" ISMAR 2015、2015年8月、上海
9. 小林直宏 "統合化された NMR データベースの蛋白質研究への有効利用" 第16回日本蛋白質科学会年会ランチョンセミナー、2016年6月、福岡
10. 小林直宏 "New generation of NMR analysis assisted by Deep Learning and highly sophisticated Web-tools developed by PDBj-BMRB" 第52回生物物理学会年会ランチョンセミナー、2016年11月、つくば
11. 小林直宏、服部良一、永田崇、児嶋長次郎、藤原敏道 "深層学習に支援された NMR シグナルの自動解析" 第55回 NMR 討論会、口頭、2016年11月、広島
12. 小林直宏、"人工知能世代の NMR データベースと解析" 第17回蛋白質科学会年会、2017年6月、仙台
13. 小林直宏、永田崇、服部良一、新家粧子、J.M. Würz, P. Güntert、児嶋長次郎、藤原敏道、"深層学習により強化された NMR 立体構造解析"、第56回 NMR 討論会、2017年11月、東京

【3-2a:海外、国内の学会、シンポ、WS など 自身のポスター発表】

1. N. Kobayashi, D.M. Standley, H. Nakamura, H. Akutsu and T. Fujiwara "A molecular viewer and tools for analysis and validation of NMR data and structure ensembles" ICMRBS 2010、2010年8月、ケアンズ
2. 小林直宏、原野陽子、池上貴久、児嶋長次郎、佐藤純子、中村春木、阿久津秀雄、藤原敏道 "オントロジー工学を利用した NMR データ解析、評価およびデータベース登録を支援するツール、MagRO システムの開発" 第49回 NMR 討論会、2010年11月、東京
3. N. Kobayashi, A. Furukawa, S. Kitazawa, T. Nagata, R. Kitahara, M. Katahira and T. Fujiwara, "MagRO-Assign: a tool for automated sequence specific assignment of chemical shifts for NMR signals of protein backbone" EUROMAR2011、2011年8月 2011、フランクフルト
4. N. Kobayashi, T. Iwata, Y. Harano, C. Kojima, H. Nakamura and T. Fujiwara "New server systems based on virtual computing for the database BMRB and MagRO-Tools for NMR analysis" 第50回記念 NMR 討論会国際シンポジウム、2011年11月、横浜
5. 小林直宏、岩田武史、高橋あみ、児嶋長次郎、中村春木、藤原敏道 "仮想化技術による生体高分子 NMR 解析環境および BMRB データベースサーバーの統合化" トーゴの日シンポジウム 2012、2012年10月、東京
6. 小林直宏、児嶋長次郎、藤原敏道 "化学シフトデータベースを利用した高精度な NMR 構造評価システム" 第51回 NMR 討論会、2012年11月、名古屋
7. 小林直宏、横地政史、岩田武史、高橋あみ、児嶋長次郎、藤原敏道、"生体高分子 NMR データベース, BMRB におけるデータベース統合化の新展開" トーゴの日シンポジウム 2013、2013年10月、東京
8. 小林直宏、横地政志、岩田武史、高橋あみ、児嶋長次郎、藤原敏道 "統合化に向けてリニューアルされた BioMagResBank" 第52回 NMR 討論会、2013年11月、金沢
9. 小林直宏、横地政史、岩田武史、児嶋長次郎、藤原敏道 "生体高分子NMRデータベース(BioMagResBank)における統合化と関連ツール群" トーゴの日シンポジウム 2014、2014年10月、東京
10. 小林直宏、B.R. Sahoo、永田崇、服部良一、E. Schmidt, P. Güntert、児嶋長次郎、藤原敏道"MagRO-NMRView, FLYA による高度に自動化された NMR データ解析" 第53回 NMR 討論会、2014年11月、大阪

4-2 特任准教授

11. 小林直宏、横地政史、岩田武史、児嶋長次郎、藤原敏道 "生体高分子NMRデータベース(BioMagResBank)の統合化とその応用" トーゴの日シンポジウム 2015、2015 年 10 月、東京
12. 小林直宏、横地政史、岩田武史、本野千恵、廣明秀一、児嶋長次郎、藤原敏道 "NMR データベース BioMagResBank の統合的拡張と公開" 第 54 回 NMR 討論会、2015 年 11 月、千葉
13. N. Kobayashi, M. Yokochi, T. Iwata, J.L. Markley, E.L. Ulrich, E. Schmidt, P. Güntert, Y. Hattori, C. Kojima and T. Fujiwara "New library system in MagRO for automated analysis of NMR data on biomacromolecules", ICMRBS 2016, 京都
14. 小林直宏、横地政史、岩田武史、児嶋長次郎、藤原敏道 "高度化された生体高分子 NMR データベース (PDBj-BMRB) による統合的利用" トーゴの日シンポジウム 2016、2016 年 10 月、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）】

2017 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：0 件
2016 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：2 件
2015 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：3 件
2014 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：3 件
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

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

1. "NMR 構造解析システム、NMR 構造解析方法および NMR 構造解析プログラム", 特許 2003-418778 (出願:2003 年, 登録:2009 年)
2. "3 次元異種核相関 NMR スペクトルにおけるノイズフィルター装置、ノイズフィルター方法、およびノイズフィルタープログラム", 特許 2003-330418 (出願:2003 年, 登録:2009 年)

【6:取得研究費】

科研費

1. 科学研究費助成事業（奨励研究（A））”合成ペプチドによる蛋白質立体構造形成過程の研究” 代表、1996-1996 年度
2. 科学研究費助成事業（萌芽的研究）”フラグメント間相互作用を利用した蛋白質立体構造形成機構の研究” 代表、1997-1997 年度
3. 科学研究費助成事業（基盤研究（C））”データベースを有効活用した学習型 NMR シグナル自動解析システムの開発” 代表、2010-2013 年度
4. 科学研究費助成事業（基盤研究（C））”データベースを利用した NMR 創薬支援パイプラインの開発” 代表、2015-2017 年度

教育活動、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動、社会貢献、学内、所内活動、その他
-小林 直宏-

教育活動

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. "蛋白質構造解析支援ツールの開発" 立命館大学薬学部創薬科学科 2011 年 2 月 1 月
2. "化学シフトを最大限に利用した生体高分子 NMR の解析技術" 広島大学大学院理学研究科 2011 年 10 月
3. "NMR によるタンパク質構造解析:「化学シフトをどこまで使えるのか?」" 京都大学大学院工学研究科 2012 年 7 月
4. "MagRO を使った効率的な NMR データ解析" 千葉工業大学工学生命環境科学科 2013 年 1 月
5. "MagRO による高度に自動化された NMR 解析" 名古屋大学大学院創薬科学研究科 2016 年 11 月
6. "情報処理演習", 立命館大学草津キャンパス薬学部、2017 年 4 月～7 月

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

1. “超高磁場が拓く生体系 NMR:最新技術と応用” 2010 年 7 月
2. "Application of the integrated life science databases to NMR analysis of biomacromolecules", 国際蛋白研セミナー”Protein NMR Beyond”, 2016 年, 6 月

【10-5:データベース等の運営】

米国 Wisconsin 大学との国際的な協力関係の下、NMR 実験データのデータベースである BioMagResBank(BMRB)を PDBj-BMRB グループとして運営、公開している。

社会貢献

【11-1:論文査読】

1. Journal of Biomolecular NMR (2011 年 12 月)
2. Proteins (2012 年 12 月)
3. Journal of Biomolecular NMR (2013 年 12 月)
4. Journal of Biomolecular NMR (2014 年 1 月)
5. Protein Science (2017 年 8 月)

【12-1:所属学会】

日本核磁気共鳴学会、日本ペプチド学会

日本核磁気共鳴学会評議員 (平成 30～31 年度予定)

【14: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-BMRB グループ 2009 年 1 月 - 2017 年 12 月

米国 Wisconsin 大学との国際的な協力関係の下、NMR 実験データの登録とアノテーションおよび公開のための業務を行い、公開された登録件数は 11,048 件であり、アクセス件数は 1,618,984 件である(平成 29 年 1 月～12 月)。平成 29 年 1 月から平成 29 年 12 月までの全 NMR データの登録件数は 698 件であり、そのうち 14.5%(101 件)を PDBj-BMRB グループが処理を行った。

【15-1:国際会議の開催】

NMR Exchange Format (NEF) meeting (2016 年 8 月), 大阪大学蛋白質研究所

【15-2:国内会議の開催】

学内、所内活動

4-2 特任准教授

4-2-2 福田 育夫

職位：特任准教授

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

【研究課題】 生体分子系における分子シミュレーション手法の開発と実施

【研究内容】

蛋白質を含む生体系における種々のメカニズムの原子・分子レベルの解明を可能にする手法として、分子動力学 (Molecular Dynamics; MD) 等の分子シミュレーション手法がある。シミュレーションにより、理論解析困難な複雑な系の研究や、実験に先立つ予測或いは実験では取得困難な詳細かつ動的な情報等を得ることも可能である。しかしながら、精度の高い計算を行って秒オーダーの事象をシミュレートする事は、現在のところ不可能である。その原因は莫大な計算コストであり、具体的には次の二つの要因がある。一つは相互作用計算である。MD の運動方程式は各粒子間の相互作用エネルギー関数を用いて定義され、この相互作用計算にシミュレーション全体の 9 割程度の計算コストがかかるが、このコストは N 原子からなる古典系 (生体分子系では N は 10^6 程度) では、各原子ペアに相互作用が発生するので基本的に N^2 のオーダーとなり、系のサイズが増すほど深刻になる。二つ目の要因は、長いシミュレーションステップの必要性である。MD の運動方程式は微分方程式で表され、その数値積分の単位時間ステップは 10^{-15} 秒程度である。従って、秒オーダーの物理現象を見る場合には 10^{15} 回程のステップが必要であり、この各ステップで上述の計算コストがかかる事になる。従って、多くの興味深い生体現象をシミュレーションにより原子・分子レベルで理解するためには、精度を落とさず上述の計算コストを大幅に下げることが求められる。さらに計算の安定性や、MD 特有の問題、及び蛋白質系固有の問題にも対峙しなければならない。これらの問題を解決する方法を探り、具体的な計算アルゴリズムを構築し、シミュレーション法のブレイクスルーを得る事を目指している。

【2016-2017 年度の成果】

1. **ZM 法の検証**：原子間相互作用を高精度かつ高速に計算する方法として、これまでに Zero-multipole (ZM) 法と呼ぶ新規手法を開発したが、これを利用してペプチド及び小蛋白質の自由エネルギー地形を詳細に検討した。ペプチド系に関しては、水を露わに扱って、エンハンスされたサンプリングシミュレーションを行い、複数の反応座標を用いて、セルサイズ依存性を調べ、ZM 法は収束が速いことを明らかにした。それに比べて周期境界条件を用いた従来法では収束が遅く、少量ながらもアーティファクトがあることが分かった。これにより、従来のいくつかの矛盾した研究結果に対する分析と回答に寄与できた。小蛋白質系においても同様な解析を行い、境界条件がシミュレーション結果に与える影響を詳細に分析した。
ZM 法は、カットオフ法の一つであるので計算コストが N に対し高々線形に依存するため、計算コストを大きく下げる事が可能であるが、Gromacs プログラムに移植された ZM 法において、これを実証した。これらの結果をもとに、スウェーデンにある Gromacs 開発チームと議論し、今後の方向性等を検討した。
2. **CNH 法の構築**：本来観察したい蛋白質の大きな構造変化を伴った物理現象の解析に対し抱えていた、従来の MD 法の時間発展の緩慢さの困難を解決するため、物理系に付随するパラメタを適当な確率測度の下で揺らがす事ができる double density dynamics を昨年度まで開発し、温度パラメタを用いた、より具体的なアルゴリズムである Coupled Nosé-Hoover (CNH) 方程式を構築してきた。本年度は、本手法における簡明なシミュレーションパラメタ設定法の構築及び、統計力学的表式からヒントを得て、安定性を高めるための技術を発明した。現在その効果を詳細に確認中である。
3. **数値積分法の開発**：CNH 法をはじめとする新しい MD 法では数値積分法を開発する必要があるのは勿論のこと、従来法であってもアドホックな数値積分法が使われていて、より正確かつ高速な積分法が求められることは少なくない。これらの要請に応えるため、CNH 方程式を含む、より一般的な MD の運動方程式に用いることができる陽的・対称な数値積分法を、厳密な数学議論に基づいて開発した。この積分法を、新規の手法である CNH 方程式及び、従来の手法である Berendsen 方程式に適用し、その高精度性および安定性を明らかにした。Berendsen 方程式に関しては、従来の積分法でも温度制御は正常に行われているものの、数値誤差は大きくなることもあり、従来の判定条件である温度制御性だけでは不十分であることを明らかにした。一方、本積分法では正常な温度制御に加えて数値誤差を小さく抑えることができ、とくに迅速な温度制御を行おうとするときに効果を発揮することも示した。

【今後の展望と自己評価】

ZM 法を、他手法との関連も含め、より多角的観点からその数理構造を探究しつつあるので、これを継続したい。これにより、さらに高効率な手法の構築や、将来の計算機の発展を見越した全く新しいアルゴリズムの開発へと繋げたい。CNH 法については、本年度開発の技術の詳細検討を進め、より大規模な系への適用を進めていきたい。数値積分法は、今後の計算機の発達により長時間のシミュレーションが可能になる程その重要性が増す技術であるので、精度及び安定性をより高めるためのアイデアを探っていく。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Bekker G.-J., Kamiya N., Araki M., Fukuda I., Okuno Y., Nakamura H., Accurate Prediction of Complex Structure and Affinity for a Flexible Protein Receptor and its Inhibitor. **J. Chem. Theory Comput.**, 13, 2389-2399, 2017.
2. Kasahara K., Shiina M., Fukuda I., Ogata K., Nakamura H., Molecular mechanisms of cooperative binding of transcription factors Runx1-CBFBeta-Ets1 on the TCRalpha gene enhancer. **PLoS One**, 12, e0172654, 2017.
3. Fukuda I., Moritsugu K., Coupled Nosé-Hoover equations of motions without time scaling. **J. Phys. A: Mathematical and Theoretical**, 50, 015002, 2017.
4. Fukuda I., Moritsugu K., Coupled Nosé-Hoover equations of motion to implement a fluctuating heat-bath temperature. **Phys. Rev. E**, 93, 033306, 2016.
5. Wang H., Nakamura H., Fukuda I., A critical appraisal of the zero-multipole method: Structural, thermodynamic, dielectric, and dynamical properties of a water system. **J. Chem. Phys.**, 144, 114503, 2016.
6. Fukuda I., Coupled Nosé-Hoover Lattice: A set of the Nosé-Hoover equations with different temperatures. **Phys. Lett. A**, 380, 2465-2474, 2016.
7. Kasahara K., Mohan N., Fukuda I., Nakamura H., mDCC tools: characterizing multi-modal atomic motions in molecular dynamics trajectories. **Bioinformatics**, 32, 2531-2533, 2016.
8. Kasahara K., Ma B., Goto K., Dasgupta B., Higo J., Fukuda I., Mashimo T., Akiyama Y., Nakamura H., myPresto/omegagene: a GPU-accelerated molecular dynamics simulator tailored for enhanced conformational sampling methods with a non-Ewald electrostatic scheme. **Biophysics and Physicobiology**, 13, 209-216, 2016.
9. Fukuda I., Moritsugu K., Double density dynamics: realizing a joint distribution of a physical system and a parameter system. **J. Phys. A: Mathematical and Theoretical**, 48, 455001, 2015.
10. Kasahara K., Fukuda I., Nakamura H., A novel approach of dynamic cross correlation analysis on molecular dynamics simulations and its application to Ets1 dimer-DNA complex. **PLoS One**, 9, e112419, 2014.
11. Fukuda I., Kamiya N., Nakamura H., The zero-multipole summation method for estimating electrostatic interactions in molecular dynamics: Analysis of the accuracy and application to liquid systems. **J. Chem. Phys.**, 140, 194307, 2014.
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.
13. Mashimo T., Fukunishi Y., Kamiya N., Takano Y., Fukuda I., Nakamura H., Molecular Dynamics Simulations Accelerated by GPU for Biological Macromolecules with a Non-Ewald Scheme for Electrostatic Interactions. **J. Chem. Theory Comput.**, 9, 5599-5609, 2013.
14. Arakawa T., Kamiya N., Nakamura H., Fukuda I., Molecular dynamics simulations of double-stranded DNA in an explicit solvent model with the zero-dipole summation method. **PLoS One**, 8, e76606, 2013.
15. Fukuda I., Zero-multipole summation method for efficiently estimating electrostatic interactions in molecular system. **J. Chem. Phys.**, 139, 174107, 2013.
16. Fukuda I., Kamiya N., Yonezawa Y., Nakamura H., Simple and accurate scheme to compute electrostatic interaction: zero-dipole summation technique for molecular system and application to bulk water. **J. Chem. Phys.**, 137, 054314, 2012.

【1-2:代表的な論文】

1. Fukuda I., Moritsugu K., Double density dynamics: realizing a joint distribution of a physical system and a parameter system. **J. Phys. A: Mathematical and Theoretical**, 48, 455001, 2015.
2. Fukuda I., Zero-multipole summation method for efficiently estimating electrostatic interactions in molecular system. **J. Chem. Phys.**, 139, 174107, 2013.
3. Fukuda I., Comment on "Preserving the Boltzmann ensemble in replica-exchange molecular dynamics" [J. Chem. Phys. 129, 164112 (2008)]. **J. Chem. Phys.**, 132, 127101, 2010.
4. Queyroy S., Nakamura H., Fukuda I., Numerical examination of the extended phase-space volume-preserving integrator by the Nosé-Hoover molecular dynamics equations. **J. Comput. Chem.**, 30, 1799, 2009.
5. Fukuda I., Nakamura H., Construction of an extended invariant for an arbitrary ordinary differential equation with its development in a numerical integration algorithm. **Phys. Rev. E**, 73, 026703, 2006.
6. Fukuda I., Nakamura H., Tsallis dynamics using the Nosé-Hoover approach. **Phys. Rev. E**, 65, 026105, 2002.

【1-3:英文総説】

1. Fukuda I., Nakamura H., Non-Ewald methods: theory and applications to molecular systems. **Biophys. Rev.**, 4, 161, 2012.
2. Mashimo T., Fukunishi Y., Kamiya N., Takano Y., Fukuda I., Nakamura H., Molecular Dynamics Simulation Accelerated by GPU for GPCR with a non-Ewald Algorithm, *TSUBAME e-Science J. Vol.10*, 9-13, 2013.

4-2 特任准教授

【1-4:邦文総説】

1. 福田育夫, 「長距離力をいかに精度よく効率的に見積もるか—零多重極子和法による静電相互作用計算—」, 日本物理学会誌, **72**, 793-799 (2017).
2. 福田育夫「分子動力学計算における新規非エバルト法の開発と応用」生物物理(日本生物物理学会), **55**(1), 037-039 (2015).
3. 真下忠彰, 福西快文, 神谷成敏, 鷹野優, 福田育夫, 中村春木「非エバルト法に基づく GPU で加速された G 蛋白質共役型受容体の分子動力学計算」TSUBAME e-Science J. Vol.10 8-12 (2013).

【1-5:著書】

1. Ikuo Fukuda and Séverine Queyroy, “Numerical Integration Techniques Based on a Geometric View in Molecular Dynamics Simulations” in "Molecular Dynamics - Theoretical Developments and Applications in Nanotechnology and Energy" edited by Lichang Wang, InTech, Chapter 3, pp. 43-56 (2012) April 4, ISBN 978-953-51-0443-8

【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. Ikuo Fukuda, “Zero-multipole summation method: non-Ewald method for simply and precisely calculating electrostatic interactions in molecular simulations” Science for Life Laboratory (Stockholm University, research group also co-affiliated with KTH, Prof. Erik Lindahl group), Stockholm, Sweden, Oct. 23, 2017.
2. Ikuo Fukuda, “Non-Ewald methods for simply and precisely calculating electrostatic interactions in molecular simulations,” JCUP VIII, Asahi Seimei Building, Tokyo, Japan, May 26, 2017.
3. Ikuo Fukuda, Narutoshi Kamiya, Kota Kasahara, Han Wang, Shun Sakuraba, Haruki Nakamura, “Non-Ewald method for accurately and efficiently calculating electrostatic interactions in molecular simulations,” “Conformational Ensembles from Experimental Data and Computer Simulations” meeting sponsored by the Biophysical Society, Berlin, Germany, August 25-29, 2017.
4. Ikuo Fukuda, “Development of a simple and accurate non-Ewald method for calculating electrostatic interactions in molecular simulations,” Seminar at Institut de Chimie, Radicale UMR7273-CNRS Université d'Aix-Marseille, France, 30th July 2015.
5. Ikuo Fukuda, “Non-Ewald scheme for calculating electrostatic interactions of a charged particle system via a neutralization concept,” Institut fuer Mathematik, Freie Universitaet Berlin, April 7th, 2014, Berlin.

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 福田育夫, “分子シミュレーションにおける静電相互作用計算法について: Ewald, Non-Ewald, and Zero-dipole summation,” 京阪奈計算生物物理セミナー, 京都大学理学部, 2013年3月29日.

【3-2a:海外、国内の学会、シンポ、WS など 自身のポスター発表】

1. Ikuo Fukuda, Narutoshi Kamiya, Han Wang, Kota Kasahara, Haruki Nakamura “Development and application of novel non-Ewald methods for calculating electrostatic interactions in molecular simulations,” 29th Annual Symposium of The Protein Society, 22–25 July 2015, Barcelona, Spain.
2. Ikuo Fukuda, Narutoshi Kamiya, Kota Kasahara, Haruki Nakamura, “The zero-dipole summation method and its application to molecular simulation with homogenous and inhomogeneous systems” APPC12 The 12th Asia Pacific Physics Conference of AAPPS, ASEPS3 The third Asia-Europe Physics Summit, International Conference Halls, Makuhari Messe Chiba, Japan, July 14-19, 2013.
3. Ikuo Fukuda, Narutoshi Kamiya, Takamasa Arakawa, Haruki Nakamura, “A simple non-Ewald scheme: the zero-dipole summation method and its application to molecular systems,” Conference on Computational Physics (CCP2012), Kobe, October 17, 2012.
4. Ikuo Fukuda, Narutoshi Kamiya, Takamasa Arakawa, and Haruki Nakamura, “Zero-dipole Summation Method to Effectively Compute Electrostatic Interactions: Application to Molecular Systems” The Foundations of Molecular Modeling and Simulation (FOMMS2012), Oregon, USA, July 23, 2012.
5. Ikuo Fukuda, Narutoshi Kamiya, and Haruki Nakamura, “Zero-Dipole Summation Method For Precisely Estimating Electrostatic Interactions In Molecular Simulation” Biophysical Society 56th Annual Meeting, Sandiego, USA, Feb. 2012; Biophysical Journal, vol. 102, issue 3, p. 401a.
6. Ikuo Fukuda, Séverine Queyroy, Naoki Watanabe, Naoki Tanimura, “Numerical Integration Techniques for Effectively Performing Molecular Dynamics Simulation” Computational Biology Research Center Workshop 2011, Tokyo, Japan, Jan. 26, 2012.
7. 福田育夫, Wang Han, 神谷成敏, 笠原浩太, 寺田透, 櫻庭俊, 中村春木, 分子シミュレーションにおける

4-2 特任准教授

静電相互作用計算法：零多重極子法の理論と実際，第54回日本生物物理学会大会，2016年11月26日，つくば国際会議場。

8. 福田育夫，神谷成敏，笠原浩太，寺田透，Han Wang，桜庭俊，中村春木，“零多重極子法による静電相互作用計算：理論と実際” 日本物理学会第71回年次大会，2016年3月19日，東北学院大学。
9. Ikuo Fukuda, Narutoshi Kamiya, Han Wang, Kota Kasahara, Haruki Nakamura, “Novel non-Ewald methods for calculating electrostatic interactions in molecular simulations” 第53回日本生物物理学会年会，2015年9月13日，金沢大学。
10. 福田育夫，Han Wang，中村春木，“分子シミュレーションにおける新しい静電相互作用計算法の開発と応用” 日本物理学会第70回年次大会，2015年3月22日，早稲田大学。
11. 福田育夫，神谷成敏，中村春木 “Zero-multipole summation法による効率的静電相互作用計算” 日本物理学会第69回年次大会，2014年3月30日，東海大学 湘南キャンパス。
12. Ikuo Fukuda, Narutoshi Kamiya, Haruki Nakamura, “Zero-dipole summation method for evaluating electrostatic interaction in molecular simulation of biomolecular system” 第51回日本生物物理学会年会，2013年10/28-30 京都国際会館
13. 福田育夫，神谷 成敏，荒川 貴将，真下 忠彰，鷹野 優，中村 春木，“A simple non-Ewald scheme for calculating electrostatic interactions of charged particle systems: the zero-dipole summation method and the application to molecular systems,” 2013年ハイパフォーマンスコМП्यूティングと計算科学シンポジウム，2013年1月15日，東京工業大学 蔵前会館。
14. 福田育夫，神谷成敏，中村春木，“Zero-dipole summation法の開発と分子系への適用” 日本物理学会第67回年次大会，2012年3月，関西学院大学。

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2017年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：2件
2016年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：2件
2015年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：1件
2014年度 口頭発表件数：3件、ポスター発表件数：3件
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：3件

【4:新聞報道】

なし。

【5:特許】

1. 福田育夫，中村春木，“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”，特願 2005-36901，出願日 2005年02月14日，登録日 2011年01月7日，登録番号 4654385。

【6:取得研究費】

科研費

1. 科研費・基盤研究(C)「(17K05143) 一般化カットオフ法と合成系密度力学による多様な分子動力学シミュレーションの実現」(研究代表者) 平成 29-31 年度
2. 科学研究費助成事業（基盤研究（C））「(25390156) 分子動力学計算を速く正確に安定に実行するための基盤技術の開発」(研究代表者) 平成 25-27 年度

学内競争的資金

1. 大阪大学 国際共同研究促進プログラム(短期人件費支援(平成 28 年度))「分子動力学法の基本アルゴリズムの性能向上及び関連する未解決問題の解決」プロジェクト，研究代表者

教育活動、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動、社会貢献、学内、所内活動、その他
-福田 育夫-

教育活動

【8:担当授業】

大学院（生命機能研究科A群）：基礎生物学Ⅲ（13, 15 分担），大学院（基礎工学研究科）：蛋白質計算科学（14 一，分担）

4-2 特任准教授

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

NEDO 特別講座 蛋白質計算科学講座 (13 分担)

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動

【10-1:国内共同研究員の受入れ】

2016 年度 1 課題 (特任准教授)

【10-2:国際共同研究の実施】

2017 年度 1 課題 (フランス)

2016 年度 1 課題 (フランス)

社会貢献

【11-1:論文査読】

Applied Mathematical Modelling, Biophys. Rev., J. Chem. Phys., Phys. Lett. A, J. Phys. Chem. Lett., J. Indus. Engin. Chem., J. Bioinform. Comput. Biol., Mol. Phys., J. Phys. Chem. B

【12-1:所属学会】

日本物理学会、日本生物物理学会、Biophysical Society, American Chemical Society

学内、所内活動

【17:その他、特筆すべき活動】

蛋白研コロキウム, 蛋白研本館講堂, 2016 年 8 月 25 日

Present Position: Specially Appointed Associate Professor

Affiliation: Laboratory of Protein Crystallography, Institute for Protein Research, Osaka University

【Research Subject】 Structural biology of energized membranes

【Research Outline】

The purposeful utilization of energy is a defining feature of life and the absence of energized membranes a hallmark of death. Hence, to answer the pivotal question of biology "What is life?", investigation of the nature of energized cellular membranes is paramount. However, in particular structural characterization of membrane proteins and their membranes has proven to be difficult. Molecular electron microscopy, that is electron crystallography, single particle and electron tomography, commonly termed as cryo-EM, is an emerging tool in structural biology poised to play an ever more important role in probing the structure of membrane proteins and their embedding lipid bilayer. The central topic of my research is to develop new approaches in the use of cryo-EM and apply these to the investigation of the structure function relationship in energizing membrane protein complexes. Emphasis is put on photosynthetic complexes and rotary ATPases.

【Research Results/Progress in 2016-2017】

(1) Despite its central role in bioenergetics and already sixty years having passed since first publications on the purification of F-ATP synthase from mammalian mitochondria, purification of intact F-ATP synthase complexes without the loss of subunits and/or in oligomeric homogenous form has not been reported yet. Therefore, a major research effort is devoted to the establishment of a new, column free isolation procedure of mammalian F-ATP synthase that is able to yield the whole, unharmed, stable and physiological relevant form of the complex. (2) Another methodological branch of my research is to explore the further expansion of the GraDeR approach (www.grader-protocol.com) towards obtaining membrane complexes in a preparation that does not contain free detergent and still does not make use of irreversible vehicles such as nano-discs or amphipols. This includes testing novel high affinity detergents from the Chae laboratory which originally developed the GraDeR approach underlying LMNG detergent. Importantly, applications to use GraDeR for novel membrane reconstitution, namely auto-insertion into liposomes, for functional studies are under way and look very promising. (3) Indication that the mitochondrial F-ATP synthase might be the long sought after molecular identity of the mitochondrial permeability pore are shaking up the mitochondrial research field. In collaboration with the Bernardi laboratory of the University of Padova we are using electrophysiological approaches towards the experimental verification of this exciting proposal. (4) Finally, novel sample preparation methods in single particle cryo-EM of membrane protein complexes and data analysis tools for segmentation of electron tomograms are explored and validated.

【Prospects of Future Research and Self-assessment】

Advances in detector technology and image analysis have transformed the field of cryo-EM (Nobel Prize in Chemistry 2017) and are opening it up to a new and broader audience of young, talented scientists who will accelerate further development. I aim to exploit this development for pushing forward investigation of problems in energized membrane research. A central role will be played by single particle cryo-EM of multisubunit

4-2 特任准教授

membrane proteins and include (i) method development in specimen preparation, (ii) photosynthetic supercomplexes, (iii) mammalian F-ATP synthase and (iv) crystallographic treatment of tomographic volumes of 2D and 3D crystals.

【Publication List】 2012–2017

1. Ali, R. A., Mehdi, A. M., Rothnagel, R., Hamilton, N. A., **Gerle, C.**, Landsberg, M. J., & Hankamer, B.. RAZA: A Rapid 3D z-crossings algorithm to segment electron tomograms and extract organelles and macromolecules. *Journal of Structural Biology* (2017) 200: 73-86.
2. Fischer, N., Beilsten-Edmands, V., Chorev, D., Hauer, F., Jiko, C., Shimada, S., Shinzawa-Itoh, K., Robinson, C., Stark, H., and **Gerle, C.** "Structure and function of the intermembrane space domain of mammalian FoF1 ATP synthase." *bioRxiv* (2017): 193045.
3. 光岡薫, Gerle C. 低温電子顕微鏡法を用いた単粒子解析の最近の進展と膜タンパク質への応用. 生化学. (2016) 88:532-6.
4. **Gerle, C.** "On the structural possibility of pore-forming mitochondrial F_oF₁ ATP synthase." *BBA - Bioenergetics* (2016) 1857: 1191-1196.
5. Osuda, Y., Shinzawa-Itoh, K., Tani, K., Maeda, S., Yoshikawa, S., Tsukihara, T. and **Gerle C.** "Two-dimensional crystallization of monomeric bovine cytochrome c oxidase with bound cytochrome c in reconstituted lipid membranes." *Microscopy* (2016) 65: 263-267.
6. Hauer F., **Gerle C.***, Fischer N., Oshima A., Shinzawa-Itoh K., Shimada S., Yokoyama K., Fujiyoshi Y. & Stark H. GraDeR: membrane protein complex preparation for single particle cryo-EM. *Structure* (2015) 23.9:1769-1775.
7. Jiko, C., Davies, K.M., Shinzawa-Itoh, K., Tani, K., Maeda, S., Mills, D.J., Tsukihara, T., Fujiyoshi, Y., Kühlbrandt, W. & **Gerle C.** Bovine F₁F_o ATP synthase monomers bend the lipid bilayer in 2D membrane crystals. *eLife* (2015) 4:e06119.
8. Shimada S, Shinzawa-Itoh K, Amano S, Akira Y, Miyazawa A, Tsukihara T, Tani K, **Gerle C.**, Yoshikawa S. Three-dimensional structure of bovine heart NADH: ubiquinone oxidoreductase (complex I) by electron microscopy of a single negatively stained two-dimensional crystal *Microscopy (Oxf)* (2014) 63: 167-174.
9. Maeda, S., Shinzawa-Itoh, K., Mieda, K., Yamamoto, M., Nakashima, Y., Ogasawara, Y., Jiko, C., Tani, K., Miyazawa, A, **Gerle, C.** and Yoshikawa, S. Two-dimensional crystallization of intact F-ATP synthase isolated from bovine heart mitochondria *Acta Crystallographica Section F: Structural Biology and Crystallization Communications* (2013) 69 (12),1368-1370
10. Tani, K., Arthur, C.P., Tamakoshi, M., Yokoyama, K., Mitsuoaka, K., Fujiyoshi, Y. and **Gerle, C.** Visualization of two distinct states of disassembly in the bacterial V-ATPase from *Thermus thermophilus* *Microscopy* (2013) 62 (4): 467-474.
11. Hauer, F., **Gerle, C.**, Kirves, J.M., Stark H. Automated correlation of single particle tilt pairs for random conical tilt and orthogonal tilt reconstructions *J. Struct. Biol.* (2013) 181(2):149–154.

【Primary Publications】 (5 important papers pertinent to current research)

1. Hauer F., **Gerle C.***, Fischer N., Oshima A., Shinzawa-Itoh K., Shimada S., Yokoyama K., Fujiyoshi Y. & Stark H. GraDeR: membrane protein complex preparation for single particle cryo-EM. *Structure* (2015) 23.9:1769-1775.
2. Jiko, C., Davies, K.M., Shinzawa-Itoh, K., Tani, K., Maeda, S., Mills, D.J., Tsukihara, T., Fujiyoshi, Y., Kühlbrandt, W. & **Gerle C.** Bovine F₁F_o ATP synthase monomers bend the lipid bilayer in 2D membrane crystals. *eLife* (2015) 4:e06119.
3. Tani, K., Arthur, C.P., Tamakoshi, M., Yokoyama, K., Mitsuoaka, K., Fujiyoshi, Y. and **Gerle, C.** Visualization of two distinct states of disassembly in the bacterial V-ATPase from *Thermus thermophilus* *Microscopy* (2013) 62 (4): 467-474.
4. Toei, M.*, **Gerle, C.***, Nakano, M., Tani, K., Gyobu, N., Tamakoshi, M., Sone, N., Yoshida, M., Fujiyoshi, Y., Mitsuoaka, K., Yokoyama, K. Dodecamer ring defines H⁺/ATP ratio for ATP synthesis of prokaryotic V-ATPase from *Thermus thermophilus* *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (2007) 18;104(51):20256-61.
5. Hankamer B, Morris E, Nield J, **Gerle C.**, Barber J. Three-dimensional structure of the photosystem II core dimer of higher plants determined by electron microscopy *J. Struct. Biol.* (2001) 135(3):262-9.

【Review Articles】 2012–2017

1. **Gerle, C.** "On the structural possibility of pore-forming mitochondrial F_oF₁ ATP synthase." *BBA - Bioenergetics* (2016)1857: 1191-1196.
2. 光岡薫, Gerle C. 低温電子顕微鏡法を用いた単粒子解析の最近の進展と膜タンパク質への応用. 生化学. (2016) 88:532-6.

4-2 特任准教授

【Books】 none

【Awards】

1993-2000	Long-term scholarship from the German National Academic Foundation (Studienstiftung des deutschen Volkes)
1997-1998	China Fellowship of the Krupp Foundation
2000-2002	China Study&Work Fellowship of the German Academic Exchange Service (DAAD)
2003-2006	MEXT (Japan) PhD fellowship
2006-2008	Post doctoral fellowship of the Japanese Society for the Promotion of Science (JSPS)
2014	Research paper award of The Japanese Society of Microscopy

【Invited Lectures at International Symposium/ Seminar】 2012—2017

1. The intermembrane space domain of mammalian F_0F_1 ATP synthase and its potential role in ptp formation. **Cold Spring Harbor Asia conference on Mitochondria**, Suzhou, China, 2017.10.16-20
2. Some thoughts on bFoF1 as ptp. **University of Padova**, Padova, Italy, 2017.07.27
3. On the structural possibility of pore forming mitochondrial FoF1 ATP synthase. **EBEC 2016**, Riva del Garda, Italy, 2016.07.02-07
4. Membrane bending and more: cryoEM of the mammalian F-ATP synthase. **Mitochondrial bASiCs: ATP, Signaling and Calcium symposium**, University of Padua, Italy, 2016.07.01
5. CryoEM of the mammalian F-ATP synthase: possible implications for the mitochondrial permeability transition pore. **Departmental seminar**, University of Padua, Italy, 2016.05.09
6. In & Out of the Membrane: EM structure of the mammalian F_0F_1 ATP synthase **Cold Spring Harbor Asia conference on Mitochondria**, Suzhou, China, 2015.10.16
7. Looking at "bad" 2D crystals can be good. **Seminar Talk, LMB**, Cambridge, UK, 2015.07.03
8. Structure of the bovine heart F1Fo-ATP synthase determined by sub-tomogram averaging of 2D crystals. **18th Congress of the International Union for Pure and Applied Biophysics (IUPAB)**, Brisbane, Australia, 2014.08.14
9. Electron Crystallography of Rotary ATPases: some experiences and more challenges. **Seminar Talk, Queen Mary University of London**, U.K. 2012/07/05

【Talks at International Symposium/ Seminar】 2012—2017

1. GraDeR: micelle free membrane protein preparation. **The 55th Annual Meeting of Biophysical Society of Japan**, Kumamoto, 2017.09.19-21
2. Looking at a cellular machine in & out of the membrane: cryo-EM of the mammalian FoF1 ATP synthase. **IPR Seminar 'Introduction and overview of cryo-electron microscopy'**, Osaka University, 2016.02.19
3. GraDeR: membrane protein complex preparation for single particle cryo-EM. **71st annual meeting of the Japanese Society of Microscopy**, Kyoto International Conference Center, Kyoto, 2015.05.13
4. Technical advances in cryo-EM of rotary ATPases. **2014 年度ベン毛研究交流会**, 志摩市, 2015.03.1-3
5. Bovine F1Fo ATP synthase monomers bend the lipid bilayer in 2D membrane crystals. **日本生体エネルギー研究会第 40 回討論会**, 愛媛大学、松山、2014.12.11
6. Structure of the bovine heart F1Fo-ATP synthase determined by sub-tomogram averaging of 2D crystals. **70th annual meeting of the Japanese Society of Microscopy**, Makihari, Chiba, 2014.05.11
7. What holds the Fo domain together? **Seminar Talk, University of Tokyo, Noji Lab**, Tokyo 2013.11.21
8. Understanding the mechanism of energy transduction by rotary ATPases through molecular electron microscopy. **Seminar Talk, OIST**, Japan 2012/06/05
9. 2D crystallization of multisubunit membrane complexes: examples and challenges. **The 68th Annual Meeting of the The Japanese Society of Microscopy**, Japan 2012/5/14
10. Rotary ATPases in the Electron Beam: Structural Study of F- and V-ATPases by Molecular Electron Microscopy **The 2nd ICDO Symposium**, Kyoto University, Kyoto, 2012/01/31

【Co-researchers' Oral and Poster Presentations】 2012—2017

Hard to assess.

4-2 特任准教授

【Media Reports (TV / Newspaper coverages etc.)】 2012-2017

Cell Press - CrossTalk blog "MasterClass—Using GraDeR with Florian Hauer, Niels Fischer, and Christoph Gerle", September 15, 2015.

<http://crosstalk.cell.com/blog/masterclass-using-grader-with-florian-hauer-niels-fischer-and-christoph-gerle>

【Patents】 none

【Grants/Funds】 2012-2017

科研費

基盤 B (H29~H31) 代表 極低温単粒子解析による哺乳動物の F-ATP 合成酵素の原子レベルの構造機能研究

挑戦的萌芽研究 (H27~28) 代表 極低温単粒子時分割解析による FoF1-ATP 合成酵素の Fo/F1 共役機構の研究

それ以外の助成金

創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 (H29~H33 単年度更新・AMED) 分担 「クライオ電子顕微鏡のフィードバックに基づく膜タンパク質複合体の生産と技術支援」

創薬等プラットフォーム研究支援基盤事業 (H25~H28 単年度更新・MEXT) 代表 「多様な顕微鏡技術による膜タンパク質複合体の多階層での機能構造研究」

-Educational works-

【Number of Students you supervise in 2017】 none

【Educational Responsibilities】

京都大学非常勤講師 (2010-2017)

筑波大学非常勤講師 (2016-2017)

兵庫県立大学 (2014, 2016)

University of Padova, Graduate School Lecture Series, Italy, 2017

【Peer Review】

Chemical Science,

Microscopy Research and Technique

【Editorial Activities】 none

【Academic Society Membership】

日本生物物理学会

日本蛋白質学会

【Data Bank Entries】

EMDB- 2328, EMDB-3098, EMDB-2982, EMPIAR-10027

【Other Remarkable Activities】

2007 JSPS Science Dialogue Program, "What is Science and Why Am I Doing Science?"

2010 Member of the mentor committee at the 4th JSPS HOPE Meeting;
assistant to Roderick MacKinnon

2017 Jury member of the 15th International Student Seminar, Kyoto University

2017 Organization of the symposium 「Frontiers in Membrane Molecular Bioenergetics: from photon to supercomplex」 at the 55th meeting of the Biophysical Society of Japan in Kumamoto

2017 Member of the IMB Centre for Solar Biotechnology at the University of Queensland, Australia

4 - 2 特任准教授

4 - 2 - 4 . Damien Hall

Present Position: Specially Appointed Associate Professor

Affiliation: Laboratory of Multiscale Structural Biology, Institute for Protein Research, Osaka University

Research Subjects

My subject is 'Physical Biochemistry of Disease' with research directed at three topics,

- (1) Aggregation based proteopathies (Alzheimer's disease, cataract, systemic amyloidosis)
- (2) Virus / cell membrane interactions (HIV and influenza)
- (3) Cancer and extra/intracellular signaling pathways (Tumorigenesis and TGF- β pathway)

Research Outline

My time is split roughly 2:1 between the Australian National University, Research School of Chemistry and Osaka University, Institute for Protein Research.

Within Australia I lead my own group called the 'Physical Biochemistry of Disease'

(Lab link: <http://chemistry.anu.edu.au/research/groups/physical-biochemistry-disease>). Within Japan I am a member of the 'Laboratory for Multiscale Structural Biology' led by Prof. Junichi Takagi,

(Lab link: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/en/laboratories/multiscale-structural-biology>).

In general my research involves the application of physical chemistry reasoning to problems in biochemistry. My research involves use of an equal mix of experimental and computational based approaches to try and gain biochemical insight into three different disease states namely, aggregation based proteopathies, cellular infection by viruses and cancer arising from errors in intracellular signaling pathways. An emphasis is placed on producing quantitative experimental data that is transferrable across systems (rather than just limited to a single system). Current research has particularly focused on the aggregation based proteopathies with the following projects under active research.

- (i) Efficient means for fractionating and purifying heterogeneous amyloid fiber samples
- (ii) Non-subjective methods for characterizing amyloid structural properties with AFM/TEM
- (iii) Amyloid fiber breakage position effects as determinants of amyloid fiber behavior
- (iv) Peptide positional effects (within a polypeptide) as determinants of amyloid growth
- (v) Spatial modeling of amyloidosis disease progression using computation and imaging data
- (vi) Elucidation of peptide structural precursor states of amyloid by NMR measurements
- (vii) Construction of an arc-length distance matrix data base for all proteins in the PDBj
- (viii) Development of a classification scheme for defining surface properties of an amyloid

Research Results/Progress in 2016-2017

Since starting at the IPR as a Specially Appointed Associate Professor in April of 2015 I have published 17 articles with 14 of these coming from the last two years (2016-2017). To better mesh with IPR colleagues I have concentrated my research program on the aggregation based proteopathies aspect of my research. This work has led to the following research advancements,

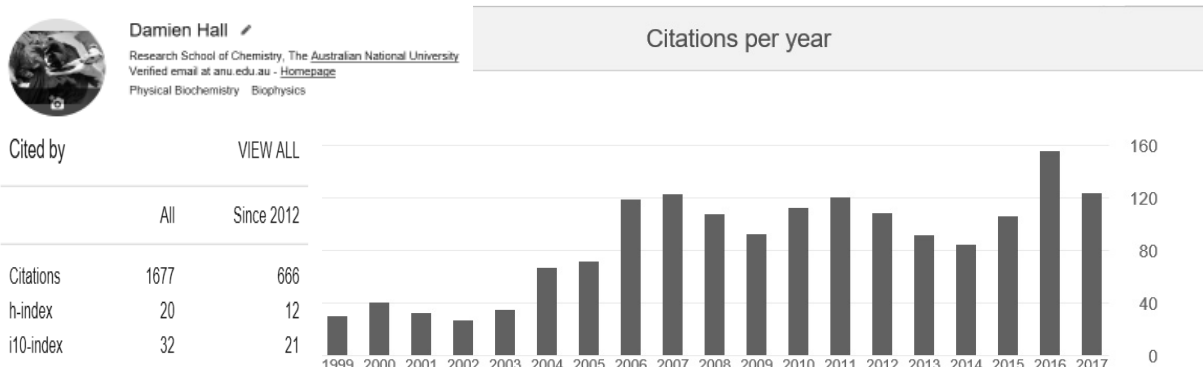
4-2 特任准教授

- (i) Demonstration of the potential for mechanistic diversity in amyloid aggregation pathways (Hall et al., 2015 FEBS Letters);
- (ii) Highlighting of the dangers associated with conclusions drawn from amyloid systems featuring a substantial degree of intrinsic heterogeneity in their aggregation kinetics (Hall et al. 2016 Anal. Biochem),
- (iii) Exposition of the fundamental aspects of the light scattering experimental assay employed for the analysis of amyloid formation (Zhao et al. 2016 Biophys. Rev., Hall et al. 2016, Anal. Biochem),
- (iv) Delineation of the role played by the polysaccharide heparin in the mechanism of amyloid formation by lysozyme (Nitani et al. 2017),
- (v) Outlining of a new procedure for analyzing sedimentation equilibrium data based on the analytical solution of a polynomial equation (Hall, 2017),
- (vi) Development of a new procedure for analyzing protein unfolding equilibrium induced by denaturant (Hall, Kjnjo and Goto, 2017).

Three further notable features of my time at IPR have been the development of an experimental assay system for investigation of spatial effects in the transmission of amyloid fragments (Dalpadado et al. 2016, Anal. Biochem), the publication of a high profile review together with Yuji Goto and Masatomo So of the IPR, on the topic of supersaturation in biology (So et al. Curr. Opin. Struct. Biol. 2016) and the compilation of a set of 50 papers for a Springer-Nature publication (Biophysical Reviews) on Multi-scale Structural Biology (Hall, Takagi and Nakamura, 2017).

Prospects for Future Research and Self-assessment

I plan to continue with my research on the protein aggregation based proteopathies topic, with two nearly finished papers on the following listed topic numbers presented in the outline [(ii) Non-subjective methods for characterizing amyloid structural properties with AFM/TEM and (vii) Development of a classification scheme for defining surface properties of an amyloid]. In addition to these works a separate research collaboration, stemming from a reconceptualization of the protein folding problem, was begun with Associate Professor Akira Kinjo and Professor Yuji Goto. This joint research work has recently come to fruition (Hall, Kinjo and Goto, 2017). An effort will be made to bring to the forefront other aspects of my research program through the publication of two invited reviews in 2018 on topics pertinent to those areas. With regards to self-assessment I have included my public google scholar profile. In the coming year I need to publish between four and seven papers (including two high profile papers) as well as recruit another student. If the opportunity affords itself I would like to submit a Kakenhi this coming October 2018.



Publication List 2012–2017

1. Hall, D., Takagi, J. and Nakamura, H. (2017) Foreword to ‘Multiscale structural biology: biophysical principles and mechanisms underlying the action of bio-nanomachines’, a Special Issue in Honour of Fumio Arisaka’s 70th Birthday. **Biophysical Reviews**.
2. Hall, D., Kinjo, A. and Goto, Y. (2017) A new look at an old view of denaturant induced protein unfolding. **Analytical Biochemistry**. Accepted Nov 21.
3. Nitani, A., Muta, H., Adachi, M., So, M., Sasahara, K., Sakurai, K., Chatani, E., Naoe, K., Ogi, H., Hall, D. and Goto, Y., (2017). Heparin-dependent aggregation of hen egg white lysozyme reveals two distinct mechanisms of amyloid fibrillation. **Journal of Biological Chemistry**. Accepted Nov 18. pp.jbc-M117.
4. Hall, D. and dos Remedios, C.G., (2017). Special Issue of Biophysical Reviews dedicated to the 19th IUPAB Conference in Edinburgh, Scotland (July 2017). **Biophysical Reviews** 8, 269-271.
5. Hall, D., (2017). A composite polynomial approach for analyzing the indefinite self-association of macromolecules studied by sedimentation equilibrium. **Biophysical Chemistry**. Accepted Jun 21.
6. Ray, N.J., Hall, D. and Carver, J.A., (2017). A structural and functional study of Gln147 deamidation in α A-crystallin, a major site of modification in human cataract. **Experimental Eye Research**. 161, 163-173
7. Hall, D., (2017). Innovations in publication: free sharing of all Biophysical Reviews’ content. **Biophysical Reviews**, 9, 67-68.
8. Zhao R., So M., Maat H., Ray N.J., Arisaka F., Goto Y., Carver J.A., and Hall D. (2016) Measurement of amyloid formation by turbidity assay – seeing through the cloud. **Biophysical Reviews** 8, 445–471
9. Hall D., and Harding S.E. (2016) Foreword to ‘Quantitative and analytical relations in biochemistry’ – a special issue in honour of Donald J. Winzor’s 80th birthday. **Biophysical Reviews**, 8, 269–277
10. Dalpadado R., Maat H., Carver J.A., and Hall D. (2016) Real-time monitoring of amyloid growth in a rigid-gel matrix. **Analytical Biochemistry**, 511, 13-16
11. Hall D., Zhao R., So M., Adachi M., Carver J.A., and Goto Y. (2016) Recognizing and analyzing variability in amyloid formation kinetics (I.) simulation and statistical methods. **Analytical Biochemistry**. 510, 56-71
12. So M., Hall D., and Goto Y. (2016) Revisiting supersaturation as a factor determining amyloid fibrillation. **Curr Opin Struct Biol**. 36, 32-39.
13. Hall D., Zhao R., Dehlsen I., Bloomfield N., Williams S.R., Arisaka F., Goto Y., and Carver J.A. (2016) Protein aggregate turbidity: Simulation of turbidity profiles for mixed aggregation reactions. **Analytical Biochemistry**, 498, 78-94.
14. Ray N.J., Hall D., and Carver J.A. (2016) Deamidation of N76 in human γ S-crystallin promotes dimer formation. **Biochim Biophys Acta**. 1860(1 Pt B), 315-24.
15. Hall D., Edskes H., Kardos J., Carver J.A., and Goto Y. (2015) A Multi-Pathway Perspective on Protein Aggregation: Implications for Control of the Rate and Extent of Amyloid Formation. **FEBS Letters**. 589, 672-9.
16. Zhao H., et al. (47 authors) (2015) A Multi-laboratory Comparison of Calibration Accuracy and the Performance of External References in Analytical Ultracentrifugation. **PLOS One** 10:e0126420.
17. Hall, D., Li S., Yamashita K., Azuma R., Carver J. A., & Standley D. M. (2015). RNA-LIM: A Novel Procedure for Analyzing Protein/Single-Stranded RNA Propensity Data with Concomitant Estimation of Interface Structure. **Analytical Biochemistry**, 472, 52-61.
18. Furukawa, Y., Teraguchi, S., Ikegami, T., Dagliyan, O., Jin, L., Hall, D., and Standley, D. M. (2014). Intrinsic Disorder Mediates Cooperative Signal Transduction in STIM1. **Journal of Molecular Biology**, 426, 2082-2097.
19. Hall, D., Li, S., Yamashita, K., Azuma, R., Carver, J. A., & Standley, D. M. (2014). A novel protein distance matrix based on the minimum arc-length between two amino-acid residues on the surface of a globular protein. **Biophysical Chemistry**, 190, 50-55.
20. Hall, D., and dos Remedios, C. (Eds.) (2013) Protein Ligand Interactions in Dilute and Crowded Media. **Biophysical Reviews** Vol. 2.
21. Hall, D. and Edskes, H. (2012) Computational modeling of the relationship between amyloid and disease. **Biophysical Reviews** 4, 205-215.
22. Hall, D. and Huang, L. (2012) On the use of size-exclusion chromatography for the resolution of mixed amyloid-aggregate distributions (I) Equilibrium partition models. **Analytical Biochemistry**. 426, 69-85.
23. Hall, D. (2012) Semi-automated methods for simulation and measurement of amyloid fiber distributions obtained from transmission electron microscopy experiments. **Analytical Biochemistry**. 421, 262-277.

Primary Publications (5 important papers pertinent to current research)

1. Hall, D., Zhao, R., So, M., Adachi, M., Rivas, G., Carver, J.A. and Goto, Y., 2016. Recognizing and analyzing variability in amyloid formation kinetics: Simulation and statistical methods. **Analytical Biochemistry**, **510**, pp.56-71.
2. Hall D., Zhao R., Dehlsen I., Bloomfield N., Williams S.R., Arisaka F., Goto Y., and Carver J.A. (2016) Protein aggregate turbidity: Simulation of turbidity profiles for mixed aggregation reactions. **Analytical Biochemistry**, **498**, 78-94.
3. Hall, D. and Huang, L., 2012. On the use of size exclusion chromatography for the resolution of mixed amyloid aggregate distributions: I. Equilibrium partition models. **Analytical biochemistry**, **426**, 69-85.
4. Hall, D. (2012) Semi-automated methods for simulation and measurement of amyloid fiber distributions obtained from transmission electron microscopy experiments. **Analytical Biochemistry**. **421**, 262-277.
5. Hall, D. and Edskes, H. (2009) A model of amyloid's role in disease based on fibril fracture. **Biophysical Chemistry**. **145**, 17-28.

Review Articles 2012 – 2017

1. Zhao R., So M., Maat H., Ray N.J., Arisaka F., Goto Y., Carver J.A., and Hall D. (2016) Measurement of amyloid formation by turbidity assay – seeing through the cloud. **Biophysical Reviews** **8**, 445–471
2. So M., Hall D., and Goto Y. (2016) Revisiting supersaturation as a factor determining amyloid fibrillation. **Curr Opin Struct Biol**. **36**, 32-39.
3. Hall, D. and Edskes, H., (2012). Computational modeling of the relationship between amyloid and disease. **Biophysical reviews**, **4**, 205-222.

Books 2012 – 2017

1. 2018 – Special Issue Editorship: Damien Hall, Junichi Takagi and Haruki Nakamura.
Hall, D. Takagi, J. and Nakamura, H. (2017) Foreword to ‘Multiscale structural biology: biophysical principles and mechanisms underlying the action of bio-nanomachines’, a Special Issue in Honour of Fumio Arisaka’s 70th Birthday. Volume 9.
2. 2017 – Special Issue Editorship: Damien Hall and Cris dos Remedios.
Special Issue of Biophysical Reviews dedicated to the 19th IUPAB Conference in Edinburgh, Scotland (July 2017), 2017, Volume 8, 269-271.
3. 2016 - Special Issue Editorship: Damien Hall and Stephen E. Harding.
Quantitative and Analytical Relations in Biochemistry - A Special Issue in Honour of Donald J Winzor's 80th Birthday. 2016, Volume 7, Pages 269-471.
4. 2013 – Special Issue Editorship: Damien Hall and Cris dos Remedios.
Biophysics of Protein-Ligand Interactions An issue in honor of Allen Minton's 70th birthday. 2013, Volume 4, Pages 57-232.

Awards

1. University of Queensland Postgraduate Research Award (1996 – 1999)
- (PERSONAL SCHOLARSHIP)
2. John E. Fogarty Visiting Fellowship (2000-2003)
- (PERSONAL FELLOWSHIP)
3. Human Frontiers Long Term Fellowship (HFSP) (2003-2006)
- (PERSONAL FELLOWSHIP)
4. ICYS Research Fellowship (National Institute of Material Sciences Tsukuba) (2006-2007) (Declined).
- (PERSONAL FELLOWSHIP)
5. Canon Foundation in Europe Fellowship (2007-2008) (Declined).
- (PERSONAL FELLOWSHIP)
6. JST/University of Tsukuba Wakate Fellowship (Assistant Professor) (1/2008-4/2013)
- (PERSONAL FELLOWSHIP)
7. Institute of Protein Research Travelling Fellowship, Osaka University (2014)
- (FELLOWSHIP)

4－2 特任准教授

8. ANU Senior Research Fellowship – (2014-2018)
- (FELLOWSHIP FOR ONE APPLICANT)
9. National Institute of Digestive Disease and Kidney Disorder (NIDDK) Travelling Fellowship, (2015)
- (FELLOWSHIP AWARD)
10. Osaka University Associate Professor Cross-Appointment for Teaching/Research (2015-2018)
- (SALARY)

Invited Lectures at International Symposium/ Seminar 2012－2017

1. International Union of Materials Science Research Meeting, Yokohama September 2012. ‘The HHH index: A novel means for characterizing the amyloid biointerface’ **(SESSION SPEAKER)**
2. Institute of Protein Research Symposium on Mechanism of Protein Folding and Misfolding, Osaka University June 2013. ‘New kinetic markers of amyloid formation’ **(INVITED SPEAKER)**
3. Anderson Stuart Seminar Series invited lecturer, Department of Medicine. University of Sydney, April, 2014. ‘Coarse grained structural prediction of RNA-protein interactions’ **(INVITED SPEAKER)**
4. Molecular Biosciences Seminar Series invited lecturer, School of Chemistry and Molecular Biosciences. University of Queensland, September, 2014. **(INVITED SPEAKER)**
5. Institute of Protein Research Symposium on Mechanism of Protein Folding and Misfolding, Osaka University June 2014. ‘Two models of amyloid’s role in the amyloidosis disease spectrum’ **(INVITED SPEAKER)**
6. University of Wollongong, Australian National University Joint Symposium on Aggregation and Chaperone Action, Canberra Australia June 2015 ‘The HHH index: A novel means for characterizing the amyloid biointerface’ **(INVITED SPEAKER)**
7. RSC/IPR Australian National University/Osaka University Joint Symposium on Protein Structure and Function, Canberra Australia November 2015 ‘Quantitative studies in the field of amyloid research’ **(INVITED SPEAKER)**
8. Australian National University ‘One-day Symposium on in-vitro Models of the Chemistry of Life’ Canberra Australia, April 2016 ‘Amyloid fibril formation as a simple model of life’ **(INVITED SPEAKER)**
9. The 5th Asia Pacific Protein Association Symposium. Thailand. July 2017, ‘Physical Biochemistry Studies of Amyloid’. **(INVITED SPEAKER)**
10. The 19th International Union of Pure and Applied Biophysics World Congress. Scotland. July 2017, ‘Physical Biochemistry Studies of Amyloid’. **(INVITED SPEAKER)**

Regular Talks at International Symposium/ Seminar 2012－2017

1. Laboratory of Biochemistry and Genetics, NIDDK, National Institutes of Health USA, 2012. ‘Semi-automated methods for simulation and measurement of amyloid fibre distributions obtained from TEM experiments’ **(INVITED SPEAKER)**.
2. International Union of Materials Science Research Meeting, Yokohama September 2012. ‘The HHH index: A novel means for characterizing the amyloid biointerface’ **(SESSION SPEAKER)**.
3. Anderson Stuart Seminar, Department of Medicine. University of Sydney, April, 2014. ‘Coarse grained structural prediction of RNA-protein interactions’ **(INVITED SPEAKER)**.
4. Molecular Biosciences Seminar invited lecturer, School of Chemistry and Molecular Biosciences. University of Queensland, September, 2014. **(INVITED SPEAKER)**.
5. Laboratory of Biochemistry and Genetics, NIDDK, National Institutes of Health USA, 2015. ‘The HHH index: A novel means for characterizing the amyloid biointerface’ **(INVITED SPEAKER)**.
6. University of Adelaide, Divisional Seminar of Department of Molecular and Cellular Biology, October 2016 ‘Measuring and modelling amyloid growth—exciting new perspectives’ **(INVITED SPEAKER)**.
7. National Centre for Prion Detection, Royal Edinburgh Hospital. July 2017 ‘Physical Biochemistry Studies of Amyloid’ **(INVITED SPEAKER)**.

Co-researchers’ Oral and Poster Presentations 2012－2017

None (although various students have presented posters and talks)

Media Reports (TV / Newspaper etc.) 2012－2017

Interviewed on National Australian ABC ‘Morning Drive’ radio in relation to ‘What is Life’ from a Chemist’s Perspective (March 2016)

4 – 2 特任准教授

Patents 2012–2017

None

Grants/Funds 2012–2017

- (1) JST/University of Tsukuba Wakate Fellowship (Assistant Professor) (1/2008-4/2013)
 - (SALARY/FELLOWSHIP AS PART OF TSUKUBA UNIVERSITY WAKATE PROGRAM)
 - Salary \$350,000 (US) over 5 years
- (2) JST Wakate Young Investigator Award (2008-2012)
 - (RESEARCH GRANT AS PART OF TSUKUBA UNIVERSITY WAKATE PROGRAM)
 - \$72,500 over 4 years
- (3) Tsukuba University Young Investigator Award (2008-2012)
 - (RESEARCH GRANT AS PART OF TSUKUBA UNIVERSITY WAKATE PROGRAM)
 - \$87,500 over 4 years
- (4) Tsukuba University Research Assistance Grant (2008-2012)
 - (RESEARCH GRANT AS PART OF TSUKUBA UNIVERSITY WAKATE PROGRAM)
 - \$160,000 over 4 years
- (5) MEXT WAKATE B Grant – ‘Kinetic Effects in Amyloid Biology’ (2009-2011)
 - (RESEARCH GRANT ONE APPLICANT)
 - \$50,000 (US) over 2 years.
- (6) ANU Senior Research Fellowship – (2014-2018)
 - (SALARY FOR ONE APPLICANT)
 - ~ \$100,000 (US) for five years
- (7) ANU Major Equipment Grant – Establishment of Quantitative Biomolecular Analysis Facility (2014)
 - (RESEACH GRANT – FIVE APPLICANTS)
 - \$95,000 over 1 year
- (8) NHMRC Small Equipment Grant – Dynamic Light Scattering Detector Aggregation Studies (2014)
 - (RESEACH GRANT – THREE APPLICANTS*)
 - \$36,000 over 1 year
- (9) Institute of Protein Research Travelling Fellowship, Osaka University (2014)
 - (FELLOWSHIP – ONE APPLICANT)
 - \$4000 for a 1 month period
- (10) ANSTO Beam Line Grants – Small Angle Neutron and X-ray Scattering (2015, 2016)
 - (RESEARCH GRANT – THREE APPLICANTS)
 - \$21,000 (nominal), \$27,000 (nominal) - 1 year (Crystallin structural biology)
- (11) Osaka University Associate Professor Cross-Appointment Funds for Teaching and Research
 - (SUBSTITUTED SALARY)
 - ~\$40,000 per year for three years (Total \$120,000)
- (12) ANU Major Equipment Grant – Establishment of Peptide Synthesis Characterization Facility (2015)
 - (RESEACH GRANT – Awarded with four others)
 - \$97,000 over 1 year
- (13) ANU Major Equipment Grant: Stopped Flow Circular Dichroism Spectropolarimeter Facility (2016)
 - (RESEACH GRANT – Awarded with four others)
 - \$78,000 over 1 year
- (14) Osaka University Research Grant – Multiscale Structural Biology (2016)
 - (RESEACH GRANT – PARTICIPANT TO A PROGRAM GRANT)
 - ~ \$5,000 over 1 year

Education works

Lecturing

Australian National University – Research School of Chemistry (2015)

ANU: CHEM 2213 Course on Biopolymers and Biomaterials: (6 lectures, 2 tutorials and 3 lab periods)

ANU: CHEM3204 Course on Biophysical Methods for Quaternary Structure Determination (3 lectures)

Number of Students you supervise in 2017

Australia: Supervise 1 PhD student, Co-supervise 1 PhD students, Occupational Trainee (1) (3 total)

Japan: None directly

4 – 2 特任准教授

Educational Responsibilities 2017

Australia: CHEM3204 Biophysical Methods (4 original lectures)

Australia: 1 PhD student supervision and 1 PhD student co-supervision

Australia: 1 visiting occupational trainee supervision

Japan: Assist with education of IPR postgraduate students

Peer Review (Editorial works)

Grant Reviewing

External reviewer for Research Council of Hong Kong and Israeli-United States Bi-national Science Foundation.

External reviewer for NHMRC Project Grant (Australia)

Journal Reviewing

Biophysical Reviews, Biophysical Journal, Biophysical Chemistry, Physical Biology, Analytical Biochemistry, NANO, Macromolecular Bioscience, Immunome Research, Neuroinformatics, Journal of Molecular Recognition, Nature Scientific Reports, Methods, Journal of Separation Science, Computational and Mathematical Methods in Medicine.

Editorial Activities

Deputy Editor: Biophysical Reviews - International Union Pure and Applied Biophysics (2009 – present)

Editorial Board: Computational and Mathematical Methods in Medicine (2008 – present)

Academic Society memberships:

Member of the Japanese Biophysical Society; Member of the Japanese Protein Society; Member of the American Biophysical Society; Member of the Australian Biophysical Society; Member of International Society for Amyloidosis

Any Other Remarkable Activities:

Conference/Symposium Organization

1. Japan Science and Technology (JST) Wakate Initiative: International Relationships in Japanese Science (May 2008, University of Tsukuba, Japan. Organizing committee: Damien Hall and Mitsuru Okuwaki)
2. Japan Science and Technology (JST) Wakate Initiative: The Embassy Talks – Science Around the World (July 2011, University of Tsukuba, Japan. Organizing committee: Damien Hall, Tomoe Inomata)
3. Asian Workshop on Hydrodynamic and Thermodynamic Analysis of Biological Macromolecules with SEDFIT and SEDPHAT (September 2011, Yokohama City University, Japan. Organizing Committee: Fumio Arisaka, Susumu Uchiyama, Satoru Unzai, Damien Hall)
4. Molecular Crowding and Macromolecular Association (February 2014, Osaka University, Japan. Organizing Committee: Damien Hall, Yuji Goto)
5. ANU-Wollongong Symposium on Protein Folding and Disease (July 2015, Australian National University, Australia. Organizing Committee: David Thorn, Damien Hall, Sean Hudson).
6. Protein Structure and Function (November 2015, Australian National University, Australia. Organizing Committee: John A Carver, Yuji Goto, Hideki Mochizuki, Hirotsugu Ogi, Damien Hall).
7. In Vitro Models of the Chemistry of Life (April 2016, Australian National University, Australia. Organizing Committee: John A. Carver, Soumya Joseph, Damien Hall).
8. Protein Structure and Function (November 2017, Osaka University, Japan. Organizing Committee: John A Carver, Yuji Goto, Masatomo So, Damien Hall and Haruki Nakamura).

Japan/ Australia Cross-Appointment Scheme

I hold an adjunct position at the Institute for Protein Research (IPR) at Osaka University. My role involves facilitating joint research and collaboration as well as teaching classes. I am funded for up to six months a year but usually can only spend up to four months a year carrying out this duty.

4-2 特任講師

4-2-5 笹原 健二

職位：特任講師

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

【研究課題】 蛋白質のアミロイド線維形成および細胞毒性に関する研究

【研究内容】

蛋白質の規則的構造を持たないアモルファス凝集物に対して、規則的なクロスβシート構造を持つアミロイド線維は、数々の深刻な病気に関わることで注目されている。特に、アミロイド線維形成過程で生成するオリゴマーは強い細胞毒性を示し、毒性機構の解明と阻害剤の開発は、重要な研究テーマである。天然状態にある蛋白質のアミロイド線維への構造転移機構、アモルファス凝集からアミロイド線維への構造転移機構、およびアミロイド線維形成に伴う細胞毒性機構の解明に取り組んでいる。

【2016-2017 年度の成果】

1. αシヌクレインアミロイド核の伸長を促進する溶液条件の検討：

2016年10月より、AMED プロジェクト（超音波を応用した神経変性疾患の低侵襲診断機器開発）に参加し、パーキンソン病（PD）患者脳内に蓄積する140残基からなる蛋白質αシヌクレインのアミロイド線維形成を促進する溶液条件を検討した。蛋白質を等電点にもたらすpH効果やイオンによる塩析効果でアミロイド線維が効率よく伸長することを明らかにし、PD患者脳髄液に含まれるアミロイド核を検出する技術開発に応用する。

2. アミロイド線維形成に及ぼす超音波照射条件の検討：

超音波照射によりアミロイド線維形成を誘導する現行モデル“HANABI”は、水槽を通して超音波がサンプル（96穴プレート）に伝達するが、現在阪大工学部で開発中の新型“HANABI”では、水槽を除去し超音波を直接サンプルに伝達する方法を取り入れている。新型“HANABI”モデル機が製作される前に、水槽を除去した小型超音波照射装置「水槽除去モデル装置」を製作し、アミロイド線維形成に及ぼす水槽除去の効果を検討した。卵白リゾチーム（モデル蛋白質）、αシヌクレイン（パーキンソン病、以下カッコ内は疾患）、Aβ（アルツハイマー病）、β2ミクログロブリン（透析アミロイドーシス）を用い、これらの蛋白質のアミロイド線維が効率よく誘導されることを証明し、水槽除去の効果を明らかにした。

3. 卵白リゾチームのアミロイド線維形成に及ぼすテトラポリリン酸の効果：

生体内に存在するポリリン酸は、蛋白質のアミロイド線維形成を著しく促進し、強い細胞毒性効果を示すオリゴマーの蓄積を阻害する機能を持つと報告されているが、詳細な機構はよくわかっていない。4つのリン酸基を持つテトラポリリン酸（TPolyP）に着目し、モデル蛋白質である卵白リゾチームに及ぼすアミロイド線維形成効果を調べた。TPolyPのリゾチームへの結合はエントロピー駆動で、TPolyPによるリゾチームの脱水効果とアミロイド線維形成の関係を示唆する知見を得ている。

4. アモルファス凝集とアミロイド線維の熱応答：

溶液条件に依存してアモルファス凝集からアミロイド線維へと構造転移を観察する実験条件を検討中。熱量計を用いて構造転移を伴うそれぞれの凝集体サンプルの熱応答（熱容量変化）を検出し、熱容量変化を熱力学的パラメーターの温度関数に変換して凝集体間の構造転移と熱による動的な会合、更には熱揺らぎとの相関を検討中。

5. 膜を介在するアミロイド線維形成と沈着：

二型糖尿病患者の膵臓に沈着する膵島アミロイドポリペプチドのアミロイド線維形成と沈着に関する結果を総説にまとめた。

【今後の展望と自己評価】

AMED プロジェクトの展開において、神経変性疾患患者脳髄液中に含まれるアミロイド核を効率よく増幅させる溶液条件を明らかにしていく。その他のアミロイド関連の疾患に関して、膵島アミロイドポリペプチド（二型糖尿病）、TDP-43（筋萎縮性側索硬化症）、トランスサイレチン（全身性アミロイドーシス）、免疫グロブリンL鎖（ALアミロイドーシス）などのアミロイド線維形成能についても評価を行っていく。プロジェクトを通して得られたデータを論文としてまとめる。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Nitani A, Muta H, Adachi M, So M, Sasahara K, Sakurai K, Chatani E, Naoe K, Ogi H, Hall D, Goto Y., Heparin-dependent aggregation of hen egg white lysozyme reveals two distinct mechanisms of amyloid fibrillation. *J. Biol. Chem.* 2017 in press
2. Sasahara K, Morigaki K, Mori Y., Uptake of raft components into A β aggregates and membrane damage” *Anal. Biochemistry* 481, 18–26, 2015
3. Sasahara K, Morigaki K, Shinya K., Amyloid aggregation and deposition of human islet amyloid polypeptide at membrane interfaces. *FEBS Journal* 281, 2597–2612, 2014
4. Ueda Y, Tanaka M, Kyan Y, Yoshida M, Sasahara K, Shinya K., PB1-F2 amino acids regulate influenza A viral polymerase activity. *J. Basic App. Sci.* 10, 1–6, 2014
5. Kyan Y, Ueda Y, Yoshida M, Sasahara K, Shinya K., Transcriptome profiling of brain edemas caused by influenza infection and lipopolysaccharide treatment. *J. Med. Virology*, 86, 905–911, 2014
6. Yamaoka M, Makino A, Sasahara K, Mareta Natri A, Wilan Krisna, Frederika Purhito LE, Djoko Poetranto E, Wulandari L, Yudhawati R, Setiawati L, Asih Setyoningrum R, Shinya K., Protease-dependent HA cleavage contributes to the alteration of chicken hemagglutination of the H3N2 influenza A virus. *Jpn J Infect Dis.* 66, 526–529, 2013
7. Sasahara K, Morigaki K, Shinya K., “Effects of membrane interaction and aggregation of amyloid β -peptide on lipid mobility and membrane domain structure. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 15, 8929–8939, 2013
8. Sasahara K, Morigaki K, Okazaki T, Hamada D., Binding of islet amyloid polypeptide to supported lipid bilayers and amyloid aggregation at the membranes. *Biochemistry* 51, 6908–6919, 2012

【1-2:代表的な論文】

1. Sasahara K, Naiki H, Goto Y., Thermal response with exothermic effects of β 2-microglobulin amyloid fibrils and fibrillation. *J. Mol. Biol.* 389, 584–594, 2009
2. Sasahara K, Yagi H, Naiki H, Goto Y., Heat-induced conversion of β 2-microglobulin and hen egg-white lysozyme into amyloid fibrils. *J. Mol. Biol.* 372, 981–991, 2007
3. Sasahara K, Naiki H, Goto Y., Kinetically controlled thermal response of β 2-microglobulin amyloid fibrils. *J. Mol. Biol.* 352, 700–711, 2005
4. Sasahara K, McPhie P, Minton AP., Effect of dextran on protein stability and conformation attributed to macromolecular crowding. *J. Mol. Biol.* 326, 1227–1237, 2003
5. Sasahara K, Sakurai M, Nitta K., The volume and compressibility changes of lysozyme associated with guanidinium chloride and pressure-assisted unfolding. *J. Mol. Biol.* 291, 693–701, 1999

【1-3:英文総説】

1. Sasahara K, Membrane-mediated deposition of islet amyloid polypeptide. *Biophysical Reviews* 2017 in press.
2. Sasahara K, Goto Y., Application and use of differential scanning calorimetry in studies of thermal fluctuation associated with amyloid fibril formation. *Biophysical Reviews* 5, 259–269, 2013

【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

4-2 特任講師

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 笹原健二、山口圭一、宗正智、後藤祐児 超音波照射による α シヌクレインアミロイド核の伸長を促進する溶液条件、第26回ソノケミストリー討論会、2017.10.20、鹿児島
2. 笹原健二、Interaction of lipid membranes with amyloid. 蛋白研セミナー、2015.2.5、大阪
3. 笹原健二、新矢恭子、Amyloid deposition of islet amyloid polypeptide on model membranes. 第86回日本生化学 2013.9.13、横浜
4. 笹原健二、新矢恭子、Effects of raft components on the membrane-mediated aggregation of IAPP. 第50回日本生物物理学会年会、2012.9.24、名古屋
5. 笹原健二、新矢恭子 「脂質膜上でのアミロイド凝集と膜動態に及ぼす影響」揺らぎと生体機能 全体班会議 2012.7. 仙台

【3-2a:海外、国内の学会、シンポ、WS など 自身のポスター発表】

1. 笹原健二、Microscopic observation of amyloid deposits associated with lipids of amyloid β -peptide. 第52回日本生物物理学会年会、2014.9.26、札幌
2. 笹原健二、新矢恭子、Dynamic Association of IAPP aggregates with lipids and amyloid deposition. 動的秩序と機能（新学術）第2回国際シンポジウム、2014年 京都
3. 笹原健二、新矢恭子、モデル脂質膜上での IAPP アミロイド沈着、第13回日本蛋白質科学会年会、2013.6.13、鳥取
4. 笹原健二、永江倫子、新矢恭子、抗インフルエンザ薬の有効性を評価するモデル実験系の構築、第85回日本生化学 2012.12.16、福岡
5. 笹原健二、森垣 憲一、浜田 大三、Membrane dysfunction induced by A β amyloid aggregation. 揺らぎと生体機能、第5回国際シンポジウム、2012.1、奈良
6. 笹原健二、新矢恭子、森垣憲一、脂質膜上での IAPP 凝集と脂質組成の効果、第12回日本蛋白質科学会年会、2012.6.22、名古屋

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2017年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：3件
2016年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：0件
2015年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：0件
2014年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：0件
2013年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：0件
2012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】

科研費

1. 科学研究費助成事業（基盤研究（C））「アモルファス凝集からアミロイド線維への構造転移に伴う熱揺らぎの解明」代表、2017-2019年度
2. 科学研究費助成事業（基盤研究（C））「脂質膜上でのアミロイド凝集と膜動態に及ぼす影響」代表、2012-2014年度

教育活動、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動、社会貢献、学内、所内活動、その他

-笹原 健二-

4. 特任教員の活動（平成 29 年度在籍者）

4－3 特任助教

4-3 特任助教

4-3-1 江川 文子

職位：特任助教

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

【研究課題】固体 NMR 装置 JEOL 製 1mm プローブの温度制御システム構築と固体 NMR の共同利用

【研究内容】

JEOL 製 1mm MAS プローブはわずか 0.8ul の試料量で超高速回転速度での固体 NMR 測定を行うことができる。この超高速 MAS で ^1H デカップリングを行い ^1H 高分解能スペクトルの直接観測が可能である。試料量が少ない場合、単位試料量当たりの感度が高いことや ^1H 観測で感度を大きく向上させて測定できるので利用価値が高い。問題は、試料が 70kHz の超高速回転時に試料温度がおおよそ 40℃上昇することである。膜タンパク質など生体系試料の場合、試料温度が 10℃~30℃で測定できることが重要である。そこで、これまでの低温固体 NMR 測定の経験を生かし、JEOL 製 1mm MAS プローブの温度制御システムを構築した。さらに、温度制御下でタンパク質の構造解析に必要な基本的実験を行い高感度で測定する方法を調べた。

【2016-2017 年度の成果】

1. 温度制御システムの完成 最初に JEOL 社製 1mmMAS プローブに阪大蛋白研所有の電気チラーから VT ガスをプローブまで送り込むため、断熱効率のよい真空二重管を設置した。VT ガス流量 16L/min で試料を 10kHz まで回転させ、続いて VT ガス流量を 10kHz の回転数が乱れないように 30L/min までゆっくり増量した後、試料回転数を 70kHz まで上げた。その結果、試料温度を -5.0℃まで下げることに成功した。また、ヒーターの設置で、試料温度を -5℃から 30℃まで制御することが可能になった。

2. 1mm 試料管用超遠心アダプターの作製 通常 1mm 試料管に粉末試料を詰めるとき、JEOL RESONANCE 社製の漏斗をセットして $\phi 0.48\text{mm}$ の棒で微量ずつ均一に押し込める。同じ方法で膜タンパク質や微結晶のような含水試料を詰めると、試料が乾燥してロスも大きい。そこで、超遠心のスイングローターを使って、1mm 試料管に均一に直接ペレットが入る専用アダプターを製作した。試料管固定部位と漏斗は高い強度の PEEK 樹脂素材を使って 90,000G で詰めることができた。

3. 1mm プローブの温度可変測定応用例 プロテイン GB1 ドメイン (GB1) の ^{13}C と ^{15}N 測定を行った。回転速度 70kHz、試料温度 3.4℃で 2 次元 C-C スペクトルを得た。また、プロトン観測 2 次元 N-H 測定も行い、 ^1H の線幅は平均 0.5ppm だった。一連の実験は 5 日間で行い、安定な温度を維持することができた。研究も進行中である。Trp-cage ミニタンパク質 (TC5b) からアミノ酸の親和性比率を上げて作成した 25 残基タンパク質はユニークな構造を取って集積していると考えられるが、その構造は不明である。低分子量タンパク質であってもアミロイド線維を形成するこの構造を決めることは、アミロイド構造の一般性を解明する上でも重要である。試料は超遠心で 1mm 試料管に詰めた。プローブ温度は -48℃に設定して、試料温度が 5℃になるように制御した。帰属するための 2 次元 C-C RFDR 相関スペクトルは積算時間 4 日で得た。さらに遠距離情報を観測する 2 次元 C-C PAR 測定を行い、解析を進めている。

4. 観測核と感度 1mm プローブでは 70kHz の超高速試料回転によって、高分解能プロトン観測が可能となった。生体系試料にはプロトンが多いため、構造情報を得るには効率がよい。膜タンパク質など生体系試料の測定で必要となる基礎実験として、同位体標識と非標識バリリンを使って、 ^{13}C 観測と ^1H 観測で得られる 2 次元スペクトルの感度について調べた。 ^{13}C 標識バリリンでは、3 時間の測定時間で、 ^{13}C 観測 2 次元スペクトルの S/N が 440 に対して ^1H 観測 2 次元スペクトルの S/N は 196 で、 ^{13}C 観測スペクトルの方が高感度だった。一方、非標識バリリンは、測定 16.5 時間で得た 2 次元スペクトルの ^{13}C 観測の S/N は 7、 ^1H 観測は 26 となり、 ^1H 観測実験の方がよかった。

5. 1mm プローブの測定核実績 タンパク質の構造解析で典型的な核種 ^1H , ^{13}C , ^{15}N の測定以外にも、 ^7Li , ^{11}B , ^{27}Al , ^{79}Br の測定も共同利用で多数の実績がある。最近では、プローブを調整して ^{19}F 核の測定も可能となり、すでに企業ユーザーの利用があった。今後、材料や薬物に含まれる ^{19}F 核は、定量分析や動的構造解析など、様々な分野での利用が期待できる。

【今後の展望と自己評価】

1mm プローブの温度制御システムの完成によって、安定した温度で、膜タンパク質など生体系高分子をわずか 0.8ul で ^1H 高分解能スペクトルの直接観測が可能になった。今後は、構造解析を行うため、同位体標識などを含めた試料調製や測定方法など、超高速試料回転に適した手法の開発を進めていく。また、多核種における測定の応用方法を模索し、蛋白研の共同利用共同研究拠点として、産業界への利用促進にも尽力する。

研究活動 -江川 文子-

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Keisuke Ikeda, Ayame Horiuchi, Ayako Egawa, Hajime Tamaki, Toshimichi Fujiwara, and Minoru Nakano, "Nanodisc-to-Nanofiber Transition of Noncovalent Peptide? Phospholipid Assemblies." *ACS Omega*, 2, pp 2935-2944, (2017).
2. Hajime Tamaki, Ayako Egawa, Kouki Kido, Tomoshi Kameda, Masakatsu Kamiya, Takashi Kikukawa, Tomoyasu Aizawa, Toshimichi Fujiwara and Makoto Demura, "Structure determination of uniformly ^{13}C , ^{15}N labeled protein using qualitative distance restraints from MAS solid-state ^{13}C -NMR observed paramagnetic relaxation enhancement," *Journal of Biomolecular NMR*, Vol. 64, Issue 1, pp 87-101, (2016).
3. Ayako Egawa, Hideo Akutsu, Toshimichi Fujiwara, " ^{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: Proteins and Membrane-Active Peptides" Edited by F. Separovic and A. Naito, *Royal Society of Chemistry*, pp. 36-52, (2014).
4. Keisuke Ikeda, Ayako Egawa and Toshimichi Fujiwara, "Secondary structural analysis of proteins based on ^{13}C chemical shift assignments in unresolved solid-state NMR spectra enhanced by fragmented structure database," *Journal of Biomolecular NMR*, Vol. 55, Issue 2, pp 189-200, (2013).

【1-2:代表的な論文】

1. Hideo Akutsu, Ayako Egawa and Toshimichi Fujiwara, "Atomic structure of the bacteriochlorophyll *c* assembly in intact chlorosomes from *Chlorobium limicola* determined by solid-state NMR," *Photosynthesis Research*, Vol. 104, Issue 2, pp 221-231, (2010).
2. Ayako Egawa, Toshimichi Fujiwara, Tadashi Mizoguchi, Yoshinori Kakitani, Yasushi Koyama and Hideo Akutsu, "Structure of the light-harvesting bacteriochlorophyll *c* assembly in chlorosomes from *Chlorobium limicola* determined by solid-state NMR," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. Vol. 104, pp790-795, (2007).

【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】 なし

【3-2a:海外、国内の学会、シンポ、WS など 自身のポスター発表】

1. 江川文子, 松木陽, 深澤隼, 藤原敏道“阪大蛋白研の最先端高感度固体 NMR 装置と共同利用,” 第 62 回固体 NMR・材料フォーラム, 2017.10.26., 京都.
2. 江川文子, 松木陽, 深澤隼, 古板恭子, 児嶋長次郎, 藤原敏道, “阪大蛋白研先端固体 NMR の共用と材料への応用,” 第 60 回固体 NMR・材料フォーラム, 2016.10.23., 金沢.
3. 江川文子, 松木陽, 深澤隼, 古板恭子, 児嶋長次郎, 藤原敏道, “阪大蛋白研での先端固体 NMR 装置の開発と応用,” 第 58 回固体 NMR・材料フォーラム, 2015.10.22., 高知.
4. 江川文子, 深澤隼, 片平律子, 松木陽, 児嶋長次郎, 藤原敏道, “蛋白研 NMR のアップグレードした先端 NMR 装置群と産業利用支援,” 第 56 回固体 NMR・材料フォーラム, 2014.10.24., 神戸.
5. 江川文子, 深澤隼, 片平律子, 児嶋長次郎, 池上貴久, 藤原敏道, “先端固体および溶液 NMR 産業利用支援,” 第 54 回固体 NMR・材料フォーラム, 2013.10.24., 奈良.
6. 江川文子, 池田恵介, Lili Mao, 林こころ, 児嶋長次郎, 井上正順, 藤原敏道, “固体 NMR 法を用いた細胞内の膜蛋白質 pHtrII の構造解析,” “Solid-state NMR structural analysis of transmembrane halobacterial transducer pHtrII in cellular environment,” 第 52 回 NMR 討論会, 2013.11.12., 金沢.
7. 江川文子, 池田恵介, Lili Mao, 林こころ, 児嶋長次郎, 井上正順, 藤原敏道, “固体 NMR 法を用いた生理的環境での膜蛋白質 pHtrII の構造解析,” “Solid-state NMR structural analysis of transmembrane halobacterial transducer pHtrII under physiological environment,” 第 51 回 NMR 討論会, 2012.11.8., 名古屋.

4-3 特任助教

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2017年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：1件
2016年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：4件
2015年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：6件
2014年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：4件
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：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:取得研究費】なし

教育活動、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動、社会貢献、学内、所内活動、その他
-江川 文子-

教育活動

【7-1:現在指導している学生数（2017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4年生：0名（うち外国人留学生 0名）

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動

【10-1:国内共同研究員の受入れ】

亀田倫史（産業技術総合研究所）、池田恵介（富山大学）
2017年：2課題
2016年：2課題

【10-2:国際共同研究の実施】

Perczel András (Hungary), Reiko Ishima (U.S.A), John Persons (U.S.A)
2017年：1課題
2016年：1課題

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

2017年：成果占有 5 課題
2016年：成果占有 5 課題

社会貢献

【12-1:所属学会】

日本生物物理学会、日本核磁気共鳴学会

学内、所内活動

【17:その他、特筆すべき活動】

蛋白研共通 2000L 液体窒素タンクの管理サポート

4-3 特任助教

4-3-2 杉木 俊彦

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、蛋白質構造生物学研究部門 機能構造計測学研究室（兼任）（2014 年度～）

【研究課題】 溶液 NMR 分光法を用いた蛋白質の立体構造・動的ダイナミクス・分子間相互作用の研究および先端的 NMR 測定・解析手法の開発

【研究内容】

1. 蛋白質の立体構造・動的ダイナミクス・分子間相互作用の溶液 NMR 解析：蛋白質研究所が誇る超高磁場・高感度の溶液 NMR 装置群を用いて、主に疾患や感染症に関連する蛋白質および生理活性ペプチドについて、その立体構造解析、動的構造揺らぎのダイナミクスの解析、蛋白質間もしくは蛋白質-リガンド間相互作用解析を行うことにより、蛋白質の機能発現メカニズムの解明とそれに基づいた新規薬剤の創製研究を行う。

2. 先端的 NMR 測定・解析手法の開発：高分子量蛋白質、酵素活性等を有し複雑かつ動的な構造揺らぎを有する蛋白質、膜蛋白質など、従来の NMR 測定法では解析が困難だが生物学的に重要な蛋白質が数多く存在する。そのような高難度試料の NMR 測定・解析を可能にする、先端的な NMR 測定法・解析法・NMR 試料調製法の開発を行う。また、生きた細胞を試験管内に封入して NMR 測定し、生細胞内の目的蛋白質の NMR シグナルを高分解能で検出・解析する手法 (in-cell NMR) の汎用化・高度化へ向けた基盤技術開発も行う。

【2016-2017 年度の成果】

1. 蛋白質の立体構造・動的ダイナミクス・分子間相互作用の溶液 NMR 解析：核ラミン蛋白質に変異が生じるとラミノパシーという重篤な遺伝病が発症する。現在までに、核ラミン蛋白質の変異体十数種類を精製して NMR 測定を行い、5 種類の変異型蛋白質の立体構造を決定することに成功した。さらに、それら変異型蛋白質の構造上の揺らぎとそのタイムスケールを溶液 NMR 法で解明することに成功した。これにより、変異によって生じる立体構造の変化および構造揺らぎの様相の変化を、原子レベルで明らかにすることができた（投稿準備中）。また、神経細胞保護活性を有する生理活性ペプチド Humanin の立体構造を溶液 NMR 法で決定し、その機能発現機構を解明した(2016 年論文投稿)。また、クラミジア菌に特有の膜貫通型蛋白質である Inc の大量精製に成功し、IncD 蛋白質の立体構造と機能の解明へ向けて、溶液 NMR 実験を開始した。

2. 先端的 NMR 測定・開発手法の開発：高分子量蛋白質の NMR 測定および in-cell NMR 測定などにおいてボトルネックとなるのが NMR シグナル数の増大、シグナルの縮重、線幅の広幅化等によるシグナルの解析の困難さである。目的のアミノ酸選択的に安定同位体標識した目的蛋白質を大量調製する方法を応用して、NMR シグナルの帰属解析の信頼性を向上するパルスシーケンスを開発した。その測定法が様々な高難度試料の NMR シグナルの帰属に有効であることも実証した（投稿準備中）。また、in-cell NMR で得られる NMR スペクトルは多くの場合極めて広幅化するなど、実験上の難点が多いにも関わらず、質の高い in-cell NMR スペクトルを得るための有用なノウハウは報告が少なく、汎用的な手法に達しているとは言いがたい。今回、in-cell NMR 実験のパラメータを網羅的に検討した結果、質の高い in-cell NMR スペクトルを再現性よく得るうえで重要な実験条件を複数特定することに成功した（投稿準備中）。その他、NMR シグナルの広幅化を抑制する新規パルスシーケンスの開発を開始し、テスト試料で良好な結果（NMR シグナルの先鋭化）が確認出来た。

【今後の展望と自己評価】

核ラミン蛋白質の網羅的な立体構造決定の論文作成を進めている。また、溶液 NMR 分光法を用いた様々な・多角的な実験を行った論文。先端的 NMR 測定法（アミノ酸選択的に安定同位体標識法および in-cell NMR 法）の基盤技術開発についても現在論文作成を進めており、上記全て 2018 年中に論文投稿できる見込みである。うまくワークしていることが確認できた、新規パルスプログラムについては、NMR シグナルの広幅化で困っている試料についても適用し、手法としての brush up を進め、2018 年度中の論文化を目指す。クラミジア菌特有の膜蛋白質 Inc とヒト蛋白質の相互作用解析を溶液 NMR 実験で開始しており、2018 年度中に相互作用機構の解明を目指す。蛋白質の溶液 NMR 装置群は、先端研究施設共用促進事業の一環として外部利用が順調に進んでおり、外部利用者の NMR 測定・解析の補助を引き続き行い、学術的成果の産出と産学連携の発展に貢献する。また、AMED 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 (BINDS) に支援者として参加しており、外部依頼者からの支援申請に基づき、溶液 NMR 法での立体構造解析等の支援を進める。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Hattori Y., Heidenreich D., Ono Y., Sugiki T., Yokoyama KI., Suzuki EI., Fujiwara T., Kojima C., Protein ^{19}F -labeling using transglutaminase for the NMR study of intermolecular interactions. **J. Biomol. NMR** 68, 271-279, 2017.
2. Kinoshita M., Kakimoto E., Terakawa MS., Lin Y., Ikenoue T., So M., Sugiki T., Ramamoorthy A., Goto Y., Lee YH., Model membrane size-dependent amyloidogenesis of Alzheimer's amyloid- β peptides. **Phys. Chem. Chem. Phys.** 19, 16257-16266, 2017.
3. Kim JY., Kinoshita M., Kume S., Tomas HG., Sugiki T., Ladbury JE., Kojima C., Ikegami T., Kurisu G., Goto Y., Hase T., Lee YH., Noncovalent forces tune the electron transfer complex between ferredoxin and sulfite reductase to optimize enzymatic activity. **Biochem. J.** 473, 3837-3854, 2016.
4. Nesreen A., Sugiki T.(equally contributed as first author), Furuita K., So M., Lee YH., Fujiwara T., Kojima C., Solution NMR structure and inhibitory effect against amyloid- β fibrillation of Humanin containing a D-isomerized serine residue. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 477, 647-653, 2016.
5. Lin Y., Kardos J., Imai M., Ikenoue T., Kinoshita M., Sugiki T., Ishimori K., Goto Y., Lee YH., Amorphous aggregation of Cytochrome c with inherently low amyloidogenicity is characterized by the metastability of supersaturation and the phase diagram. **Langmuir** 32, 2010-2022, 2016.
6. Kinoshita M., Kim JY., Kume S., Sakakibara Y., Sugiki T., Kojima C., Kurisu G., Ikegami T., Hase T., Kimata-Arigo Y., Lee YH., Physicochemical nature of interfaces controlling ferredoxin NADP(+) reductase activity through its interprotein interactions with ferredoxin. **Biochim. Biophys. Acta** 1847, 1200-1211, 2015.
7. Furuita K., Kataoka S., Sugiki T., Hattori Y., Kobayashi N., Ikegami T., Shiozaki K., Fujiwara T., Kojima C., Utilization of paramagnetic relaxation enhancements for high-resolution NMR structure determination of a soluble loop-rich protein with sparse NOE distance restraints. **J. Biomol. NMR** 61, 55-64, 2015.
8. Kosami KI., Ohki I., Nagano M., Furuita K., Sugiki T., Kawano Y., Kawasaki T., Fujiwara T., Nakagawa A., Shimamoto K., Kojima C., The crystal structure of the plant small GTPase OsRac1 reveals its mode of binding to NADPH oxidase. **J. Biol. Chem.** 289, 28569-28578, 2014.
9. Sugiki T., Utsunomiya-Tate N., Site-specific aspartic acid isomerization regulates self-assembly and neurotoxicity of amyloid- β . **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 441, 493-498, 2013.
10. Miyazawa-Onami M., Takeuchi K., Takano T., Sugiki T., Shimada I., Takahashi H., Perdeuteration and methyl-selective (^1H), (^{13}C)-labeling by using a Kluyveromyces lactis expression system. **J. Biomol. NMR** 57, 297-304, 2013.
11. Sugiki T., Takeuchi K., Yamaji T., Takano T., Tokunaga Y., Kumagai K., Hanada K., Takahashi H., Shimada I., Structural basis of the Golgi association by the pleckstrin homology domain of the ceramide trafficking protein (CERT). **J. Biol. Chem.** 287, 33706-33718, 2012.

【1-2:代表的な論文】

1. Hattori Y., Heidenreich D., Ono Y., Sugiki T., Yokoyama KI., Suzuki EI., Fujiwara T., Kojima C., Protein ^{19}F -labeling using transglutaminase for the NMR study of intermolecular interactions. **J. Biomol. NMR** 68, 271-279, 2017.
2. Furuita K., Kataoka S., Sugiki T., Hattori Y., Kobayashi N., Ikegami T., Shiozaki K., Fujiwara T., Kojima C., Utilization of paramagnetic relaxation enhancements for high-resolution NMR structure determination of a soluble loop-rich protein with sparse NOE distance restraints. **J. Biomol. NMR** 61, 55-64, 2015.
3. Miyazawa-Onami M., Takeuchi K., Takano T., Sugiki T., Shimada I., Takahashi H., Perdeuteration and methyl-selective (^1H), (^{13}C)-labeling by using a Kluyveromyces lactis expression system. **J. Biomol. NMR** 57, 297-304, 2013.
4. Sugiki T., Takeuchi K., Yamaji T., Takano T., Tokunaga Y., Kumagai K., Hanada K., Takahashi H., Shimada I., Structural basis of the Golgi association by the pleckstrin homology domain of the ceramide trafficking protein (CERT). **J. Biol. Chem.** 287, 33706-33718, 2012.
5. Sugiki T., Takahashi H., Nagasu M., Hanada K., Shimada I., Real-time assay method of lipid extraction activity. **Anal. Biochem.** 399, 162-167, 2010.
6. Sugiki T., Yoshiura C., Kofuku Y., Ueda T., Shimada I., Takahashi H., High-throughput screening of optimal solution conditions for structural biological studies by fluorescence correlation spectroscopy. **Protein Sci.** 18, 1115-1120, 2009.

【1-3:英文総説】

1. Sugiki T., Furuita K., Fujiwara T., Kojima C., Current NMR for Structure-Based Drug Discovery. **Molecules** (in press)
2. Sugiki T., Kobayashi N., Fujiwara T., Modern technologies of solution nuclear magnetic resonance spectroscopy for three-dimensional structure determination of proteins open avenues for life scientists. **Comput. Struct. Biotechnol. J.** 15, 328-339, 2017.
3. Sugiki T., Fujiwara T., Kojima C., Latest approaches for efficient protein production in drug discovery. **Expert Opin. Drug Discov.** 21, 1-16, 2014.

4-3 特任助教

【1-4:邦文総説】

1. 杉木俊彦, 竹内恒, 嶋田一夫, 高橋栄夫, 酵母 *Kluyveromyces lactis* 発現系を用いた安定同位体標識蛋白質の調製法. 日本蛋白質科学会アーカイブ 9, e082, 2016.

【1-5:著書】

1. (分担執筆) Lee YH., Sugiki T., Advanced Techniques to Detect Protein-Protein Interactions using Solution Nuclear Magnetic Resonance. Part I: Chemical Shift Perturbation and Residual Dipolar Coupling. **Protein-Protein Interactions (PPIs): Types, Methods for Detection and Analysis**. 2017.
2. (分担執筆) Sugiki T., Lee YH., Advanced Techniques to Detect Protein-Protein Interactions using Solution Nuclear Magnetic Resonance. Part II: Cross-Saturation, Paramagnetic Effects, and In-Cell NMR. **Protein-Protein Interactions (PPIs): Types, Methods for Detection and Analysis**. 2017.
3. (分担執筆) Sugiki T., Fujiwara T., Kojima C., Cold-Shock Expression System in *E. coli* for Protein NMR Studies. **Methods Mol. Biol.: Heterologous Gene Expression in E. coli.**, 2017.
4. (分担執筆) Hanada K., Sugiki T., Characterization of lipid transfer proteins. **Neuromethods: Lipidomics**. (in press)
5. (分担執筆) Sugiki T., Ichikawa O., Miyazawa-Onami M., Shimada I., Takahashi H., Isotopic Labeling of Heterologous Proteins in the Yeast *Pichia pastoris* and *Kluyveromyces lactis*. **Protein NMR Techniques** (Eds. Alexander Shekhtman & David S. Burz) pp. 19-36, Humana Press, 2012.

【2:受賞歴】

平成 19 年日本核磁気共鳴学会若手ポスター賞

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Second RSC/IPR Joint Symposium, 2017 年 12 月 3 日
2. 蛋白質研究所国際セミナーProtein NMR Beyond, 2016 年 6 月 3 日

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 学会「第 15 回日本蛋白質科学会年会」、2015 年 6 月 26 日、あわぎんホール、徳島
2. シンポジウム「NMR discussion in KYOTO 2012 October」文部科学省 先端研究施設共用促進事業 先端核磁気共鳴装置群の産業利用支援プログラム、2012 年 10 月 9 日、京都大学、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)】

2017 年度 口頭発表件数: 2 件、ポスター発表件数: 4 件
2016 年度 口頭発表件数: 2 件、ポスター発表件数: 5 件
2015 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 2 件
2014 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 3 件
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: 0 件、ポスター発表件数: 3 件

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 科学研究費補助金 (若手研究 (B)) 「核ラミン変異体の網羅的な溶液 NMR 解析によるラミノパシーの病態生理の解明」代表、2014-2015 年度
2. 科学研究費補助金 (研究活動スタート支援) 「炎症性疾患を重篤化させる HMGB1-IL1 β 複合体の形成様式と立体構造の解明」代表、2012-2013 年度

委託研究

なし

4-3 特任助教

その他民間等との共同研究
なし

教育活動、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動、社会貢献、学内、所内活動、その他
-杉木 俊彦-

教育活動

【7-1:現在指導している学生数（2017 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：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】

2017 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 2 名）

2016 年度 博士課程：5 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 1 名）

2015 年度 博士課程：5 名（うち外国人留学生 3 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

2014 年度 博士課程：5 名（うち外国人留学生 3 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

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 2 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 2 名）、修士号：4 名（うち外国人留学生 2 名）

【7-4: 2017 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2017 年度 8 名

2016 年度 6 名

2015 年度 9 名

2014 年度 11 名

2013 年度 14 名

2012 年度 13 名

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

1 件：島本茂 講師（近畿大学 理工学部）高磁場 NMR 共同利用研究員

社会貢献

【12-1:所属学会】

日本蛋白質科学会、日本核磁気共鳴学会、日本分子生物学会、日本生化学会

【12-2:学会の役員、委員】

2017 年度 日本核磁気共鳴学会 選挙管理委員

学内、所内活動

【17:その他、特筆すべき活動】

2017 年度より、AMED 事業「創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（BINDS）」における支援拠点として当研究施設が参加し、外部研究者からの支援申請に基づいて、杉木は溶液 NMR 法による生体高分子の立体構造解析等の支援を担当している。2017 年度は 2 件の支援を実施中。また多くの外部研究者の方々からのコンサルティングを常時受け付けており、新たに 2 件の支援申請が予定もしくは検討中である。

4-3 特任助教

4-3-3 鈴木 博文

職位：特任助教

所属：蛋白質研究所 多階層蛋白質統合研究部門 多階層構造生命科学研究室

【研究課題】日本蛋白質構造データバンク(PDBj)の高度化・統合化

【研究内容】

1. 電子顕微鏡データ、多階層構造データを対称とした閲覧、検索サービスの開発：PDB は生体分子の原子座標データのためのデータバンクである。現状では全実験手法に対応しており、世界中で解析された立体構造データの殆どが PDB に集められている。一方 EMDB は電子顕微鏡により得られた 3 次元マップのためのデータバンクである。電子顕微鏡の 3 次元再構成では、原子モデルではなく 3 次元マップが最終データとなることが多かったことから、PDB とは別のデータバンクとして設立された。近年の電子顕微鏡のデータ収集と解析におけるいくつかの技術革新により高解像度データが急増しており、主要な原子座標決定法となっている。ところが近年 PDB ではデータの信頼性確保のために生データも公開する方針が採用されており、原子モデルの存在にかかわらず 3 次元マップを保管する EMDB の重要性はむしろ増加している。こういった経緯から 3 次元電子顕微鏡解析では、マップは EMDB、原子モデルは PDB というように、一つの立体構造解析のデータが PDB と EMDB の両方に登録される。このようなデータベースの複雑化は他の解析手法でも発生している。例えば X 線小角散乱の散乱プロファイルデータのためのデータバンクとして SASBDB や BoSIS が設立されている。現状の生物分子科学の進行状況から鑑みても、このような複雑化は更に進行すると考えられる。このような複雑化したデータベースを、統一されたインターフェースで、検索・閲覧できるサービスはデータベース利用者にとって有用である。
2. 電子顕微鏡データ、多階層構造データを対称とした構造インフォマティクス：前述の問題は構造インフォマティクスにとっては更に困難をもたらす。立体構造解析のデータでは、解析手法によってはデータの形式が異なるという問題がある。従来の構造類似性比較、類似検索ツールでは、PDB の原子座標のみを対象としたものが殆どである。特に電子顕微鏡のデータなどのマップデータは原子モデルとは違い、分解能が異なればマップ形状そのものが変わってしまうタイプのデータであり、既存の発想では構造比較は不可能である。また、小角散乱プロファイルを利用した解析から得られる疑似原子モデルについても同様の問題がある。このようなことから我々は、ベクトル量子化などの手法を採用し、異なる形式の構造データでも統一された書式として扱い、高速にデータベースを構造ベース検索するシステムの開発を行っている。

【2016-2017 年度の成果】

1. 検索・閲覧サービス：我々は以前より 3 次元電子顕微鏡構造データブラウザである「EM Navigator」と、立体構造データビューアである「万見(Yorodumi)」の開発・公開を続けてきた。前者はデータの詳細情報の閲覧、後者は構造ビューアによる 3 次元構造の閲覧に特化しているが、データベースを横断したデータ閲覧という点では両者は共通するものであり、その点では冗長であった。また近年の急激なコンピュータ環境の変化、特に従来の構造ビューアが利用できなくなる問題や、スマートフォンなどのモバイルデバイスへの対応の必要もあった。そのため我々はこれらのサービスを統合し、モダンな閲覧環境や構造ビューアに対応したものと刷新作業を継続している。また 2017 年 9 月の PDBx 辞書の刷新に対応させる作業も実施した。
2. 構造インフォマティクス：以前より開発を続けてきた形状類似検索システム「Omokage 検索」を論文発表し、サービスを正式版とした。Omokage 検索はベクトル量子化を利用して、EMDB, PDB, SASBDB から形状類似構造を検索するサービスである。EMDB と PDB をまたがって構造類似検索するという点で、類を見ないサービスである。サービス公開後も、SASBDB に登録されている疑似原子モデルへの対応や、データアクセス方式の見直しによる高速化など、幾つかの改良を施した。また検索結果のキーワードによる絞り込みなどの改良を重ねている。

【今後の展望と自己評価】

1. 検索・閲覧サービス：EM Navigator と万見の刷新は基本的な部分では完了し、刷新版のサービスを開始している。これまでは以前のものと同等のサービスを新しい枠組み上へ載せ替えることに専念したが、今後は単なる閲覧環境ではなく、利用者にとっても我々にとっても、新発見の場・機会となるシステム、サービスとする方向を目指す。
2. 構造インフォマティクス：Omokage 検索は上述のように類するサービスは存在せず、重要なサービスであると認識しているが、未だ第 3 者による科学研究への利用の例はない。キーワード、配列類似性などと組み合わせるなど、Omokage 検索特徴を有効活用し、より新発見の機会を増やすような方向への改良が必要だと考えている。また、実際に我々でこのシステムを活用し、これまで知られていない類似性の探索を実行する。

研究活動 -鈴木 博文-

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Kinjo AR, Bekker GJ, Wako H, Endo S, Tsuchiya Y, Sato H, Nishi H, Kinoshita K, Suzuki H, Kawabata T, Yokochi M, Iwata T, Kobayashi N, Fujiwara T, Kurisu G, Nakamura H. New tools and functions in data-out activities at Protein Data Bank Japan (PDBj)., Protein Sci. 2017 Aug 17
2. Kinjo AR, Bekker GJ, Suzuki H, Tsuchiya Y, Kawabata T, Ikegawa Y, Nakamura H, Protein Data Bank Japan (PDBj): updated user interfaces, resource description framework, analysis tools for large structures, Nucleic Acids Res. 2016 gkw962
3. Suzuki H, Kawabata T, Nakamura H, Omokage search: shape similarity search service for biomolecular structures in both the PDB and EMDB. Bioinformatics. 2016 32(4):619-20
4. Kinjo AR, Suzuk Hi, Yamashita R, Ikegawa Y, Kudou T, Igarashi R, Kengaku Y, Cho H, Standley DM, Nakagawa A, Nakamura H, Protein Data Bank Japan (PDBj): maintaining a structural data archive and resource description framework format, Nucleic Acids Res. 2012 D453-60

【1-2:代表的な論文】

1. Suzuki H, Kawabata T, Nakamura H, Omokage search: shape similarity search service for biomolecular structures in both the PDB and EMDB. Bioinformatics. 2016 32(4):619-20

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

なし

【1-5:著書】

1. (分担執筆)「見てわかる構造生命科学：生命科学研究へのタンパク質構造の利用」，化学同人，2014

【2:受賞歴】

なし

【3:招待講演】

1. 鈴木博文、Protein Data Bank Japan (PDBj)、2017.12.9、2017 年度生命科学系学会合同年次大会 フォーラム 生命科学のデータベース活用法、神戸ポートピアホテル
2. 鈴木博文、Electron microscopy data in PDB and EMDB - deposition and browsing、2016.11.25、日本生物物理学会第 54 回年会 ランチョンセミナー、つくば国際会議場
3. 鈴木博文、Electron microscopy data in PDB and EMDB - deposition and browsing、日本生物物理学会第 54 回年会、ランチョンセミナー、2016 年 11 月 25 日、つくば国際会議場
4. Suzuki H, Search and view 3DEM structures in databanks,, IPR Seminar, Introduction and overview of cryo-electron microscopy, 2016 年 2 月 19 日、蛋白質研究所
5. Suzuki H, Shape similarity search of EMDB and PDB: Omokage search, IPR Seminar, Analysis and prediction of protein assembly structures by bioinformatics, 2015 年 3 月 6 日、蛋白質研究所
6. 鈴木博文、Browsing, searching, and comparing 3D electron microscopy data、日本生物物理学会第 52 回年会、ランチョンセミナー、2014 年 9 月 27 日、札幌コンベンションセンター
7. 鈴木博文、ウェブブラウザで複雑な 3 次元構造を気軽に眺める、日本蛋白質科学会第 11 回年会、ランチョンセミナー、2011 年 6 月 7 日、千里万博
8. 鈴木博文、データベースの中の電子顕微鏡データ、蛋白研セミナー「電子顕微鏡最先端」2011 年 2 月 18 日

【3-1:講演-国際学会、外国でのセミナー】

1. Hirofumi Suzuki, Play with 3D structure data of biomolecules - PDBj、2017.8.24、24th Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography、Hyderabad International Convention Centre, Hyderabad, India

4-3 特任助教

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 鈴木博文, 中村春木, 低分解能 3 次元電子顕微鏡データの構造比較システムの評価と改善、2011.9.16、第 49 回日本生物物理学会年会、姫路

【3-2a:海外、国内の学会、シンポ、WS など 自身のポスター発表】

1. 鈴木博文, 川端猛, 中村春木, 栗栖源嗣, Web servers for multiscale structures by cryo-EM and other methods、2017.12.8、2017 年度生命科学系学会合同年次大会、神戸国際会議場
2. 鈴木博文, 川端猛, 栗栖源嗣, 中村春木, Improvement in Omokage search, shape similarity search for cryo-EM maps and multi-scale structure data.、2017.9.21、第 55 回日本生物物理学会年会、熊本大学黒髪地区
3. Hirofumi Suzuki, Gert-Jan Bekker, Takeshi Kawabata, Genji Kurisu, Haruki Nakamura, Searching and viewing hybrid structure data、2017.8.24、24th Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography, Hyderabad International Convention Centre, Hyderabad, India
4. 鈴木博文, 川端猛, 中村春木, Web based services for multiscale structures in EMDB, PDB and SASBDB、2017.6.22、第 17 回日本蛋白質科学会年会、仙台国際センター
5. 鈴木博文, Gert-Jan Bekker, 川端猛, 中村春木, EMDB, PDB, SASBDB 中の多階層構造データを対象としたウェブベースのサービス、2016.11.27、第 54 回日本生物物理学会年会、つくば市
6. 鈴木博文, 川端猛, 中村春木, Omokage 検索: PDB 原子モデル・クライオ電子顕微鏡マップデータ・SAXS ダミー原子モデルなどを対象とした形状類似検索、2016.6.9、第 16 回日本蛋白質科学会年会、福岡市
7. 鈴木博文, 川端猛, 中村春木, 構造データベース中の 3 次元電子顕微鏡データの形状比較とフィッティング、2014.9.27、第 52 回日本生物物理学会年会、札幌市
8. 鈴木博文, 川端猛, 中村春木, PDB と EMDB を対象とした類似形状検索サービス:Omokage 検索、2015.9.15、第 53 回日本生物物理学会年会、金沢市
9. 鈴木博文, 川端猛, 中村春木, PDB と EMDB を対象とした類似形状検索サービス:Omokage 検索、2015.6.26、第 15 回日本蛋白質科学会年会、徳島市
10. 鈴木博文, 中村春木, 生体分子構造データベースの形状類似性検索システム、2014.6.27、第 14 回日本蛋白質科学会年会、横浜市鈴木博文, 中村春木, EM Navigator と Yorodumi による 3 次元電子顕微鏡構造データの利用、2014.10.30、第 51 回日本生物物理学会年会、京都市
11. 鈴木博文, 中村春木, EM Navigator と Yorodumi による 3 次元電子顕微鏡構造データの利用、2013.6.14、第 13 回日本蛋白質科学会年会、鳥取市
12. 鈴木博文, 中村春木, 低分解能 3D 電子顕微鏡構造データの類似構造検索システム、2012.9.24、第 50 回日本生物物理学会年会、名古屋市
13. 鈴木博文, 中村春木, High-throughput structure comparison of low-resolution 3D electron microscopy data、2012.6.22、第 12 回日本蛋白質科学会年会、名古屋
14. 鈴木博文, 分子構造ビューア-万見(Yorodumi)、2011.6.9、第 11 回日本蛋白質科学会年会、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）】

2017 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件
2016 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件
2015 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件
2014 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件
2013 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件
2012 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

4-3 特任助教

教育活動、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動、社会貢献、学内、所内活動、その他 -鈴木 博文-

教育活動

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

公開講座

1. 公開講座：All-in-one 合同講習会 2017 ～生命科学の最先端に触れてみよう～、講師、2017 年 5 月 27、三島市民文化会館（ゆうゆうホール）小ホール（静岡県三島市）
2. 公開講座：PDBj & 創薬等 PF 情報拠点 VaProS 第 4 回利用講習会、講師、2016 年 3 月 15 日、大阪大学蛋白質研究所
3. 公開講座：統合データベース講習会 AJACS 津軽、講師、2015 年 9 月 3 日、講師、弘前大学総合情報処理センター
4. 公開講座：PDBjing & 創薬等情報拠点講習会 『見てわかるタンパク質ー生命科学のための立体構造データの利用法』、講師 2015 年 6 月 13 日、国立研究開発法人 科学技術振興機構 東京本部別館
5. 公開講座：大阪大学蛋白研セミナー/PDBj&創薬等情報拠点講習会 『見てわかるタンパク質ー生命科学のための立体構造データの利用法』、講師、2015 年 2 月 20 日
6. 公開講座：PDBj 講習会、講師、2013 年 8 月 23 日、大阪大学中之島センター
7. 公開講座：PDBj 講習会、講師、2013 年 3 月 7 日、東京農工大
8. 公開講座：PDBj 講習会、講師、2012 年 2 月 7 日、九州大学 病院キャンパス
9. 公開講座：日本蛋白質科学会第 11 回年会 PDBj 講習会、講師、2011 年 6 月 6 日、大阪大学銀杏会館
10. 公開講座：DDBJing 講習会 & PDBj 講習会、講師、2011 年 1 月 17 日、長浜バイオ大学

アウトリーチ活動

1. サイエンスアゴラ 2017、蛋白質構造データバンクブース出展、2017 年 11 月 23~26 日、東京お台場
2. サイエンスアゴラ 2016、蛋白質構造データバンクブース出展、2016 年 11 月 13~16 日、東京お台場
3. サイエンスアゴラ 2015、蛋白質構造データバンクブース出展、2015 年 11 月 14~15 日、東京お台場
4. サイエンスアゴラ 2013、蛋白質構造データバンクブース出展、2013 年 11 月 9~10 日、東京お台場
5. サイエンスアゴラ 2012、蛋白質構造データバンクブース出展、2012 年 11 月 10~11 日、東京お台場

その他

1. 教材作成：2014 年度 文部科学省 「一家に 1 枚 動く！タンパク質」（制作メンバー）

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動

【10-5:データベース等の運営】

1. 蛋白質構造データバンク 運営サポート
2. 立体構造データベースの活用ツールであるウェブサイト、EM Navigator, 万見(Yorodumi), Omokage 検索の管理運営

社会貢献

【12-1:所属学会】

日本生物物理学会、日本蛋白質科学会

学内、所内活動

【17:その他、特筆すべき活動】

2011 年度以降 大阪大学銀杏祭において蛋白質構造データバンクの展示の企画運営

4-3 特任助教

4-3-4 成田 宏隆

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 超分子構造解析学研究室

【研究課題】

1. 「がん抑制遺伝子 PTEN の PIPs 代謝機構の解明」
2. 「Toll-like receptor 9 のヒト特異的な基質認識メカニズムの解明」

【研究内容】

1. 「がん抑制遺伝子 PTEN の PIPs 代謝機構の解明」：ホスファチジルイノシトール 3,4,5-三リン酸(PIP₃)は細胞膜を構成するリン脂質であり、様々な細胞内シグナル伝達系 (PI3K/Akt) を活性化することで細胞の増殖・生存など多様な情報伝達の役割を担う。PTEN は PIP₃ を PI(4,5)P₂ へと代謝 (D3 位の脱リン酸化) し、これらシグナル伝達経路を負に制御する酵素で、その活性異常すなわち遺伝子変異は、ある種の腫瘍との強い相関があることから癌抑制遺伝子として知られている。本研究では、PTEN と基質 PIPs 複合体の X 線結晶解析から、(1) D3 位特異的な脱リン酸化機構、(2) 代謝物 PI(4,5)P₂ がもつ PTEN 酵素活性のエンハンサー効果に関する構造基盤の解明を目指す。取得した構造情報とこれまでに報告されている変異 (Loss of function) の種類・部位の情報を統合することによって、PTEN による PIPs 代謝メカニズムを明らかにする。

2. 「Toll-like receptor 9 のヒト特異的な基質認識メカニズムの解明」：ヒト免疫系において、先天的に備わっている「自然免疫」を活性化する免疫賦活剤 (アジュバント) は、ワクチンの効果 (「適応免疫」の獲得) を最大限発揮するために必須の構成成分である。現在では「自然免疫」に関わる受容体を特異的に活性化させるアジュバント開発やその作用機序解明の研究が精力的に行われている。特に、Toll 様受容体 TLR9 のリガンドである非メチル化 CpG DNA は強力な自然免疫活性化能と簡便に作製できる点で新規アジュバントとして注目をされている。しかし、「マウスと霊長類での反応性の違い」や「CpG DNA 配列による反応性の違い」など動態差がなぜ生じるのか不明な点がある。本研究では、立体構造に基づきヒト由来 TLR9 の種特異的な基質認識メカニズムを解明し、この動態差の原因を究明することが目的である。

【2016-2017 年度の成果】

1-1. PIPs 結合の際の PTEN の N 末端領域の役割

これまでに、等温滴定カロリメトリー (ITC) を用いて基質であるホスファチジルイノシトール (PIPs) との相互作用解析を進めてきた。昨年度には、基質アナログの C8-PIPs (アシル鎖が 8 個の炭素原子) と PTEN との ITC 測定を行い、PTEN の N 末端領域を削除するとその親和性が劇的に減少することを示した。本年度では、より天然に近い環境で基質親和性を測定するため、リボソームを用いた長鎖アシル基をもつ PIPs (16:0 PIPs または 18:1 PIPs) との相互作用解析を進め、リボソーム調製法や ITC 測定の条件検討を行った。

1-2. PTEN-PIPs 複合体結晶化

PTEN と基質アナログ (18:1 PIPs) との複合体の結晶化を進めた。昨年度より、N 末端領域近傍に細胞膜環境を付与することを目的に 4 回膜貫通型膜タンパク質とキメラタンパク質を作製し、蒸気拡散法による結晶化を進めたが高品質な結晶を得ることができなかった。このため、キメラタンパク質を再設計と広範囲なスクリーニングを進めた結果、脂質キュービック相法 (LCP) のより新たに結晶を得ることに成功した。

2-1. ヒト由来 TLR9 の試料調製方法の確立：

昨年度では、昆虫細胞-バキュロウイルス発現系によりヒト由来 TLR9 を高純度に精製することに成功し、ヒト特異的な CpG DNA 配列にのみ結合可能である結果を得た。本年度では、ITC を用いた CpG DNA との相互作用解析のため、精製に用いる界面活性剤や Membrane scaffold protein を用いた脂質ナノディスクへの再構成の条件検討を行った。

【今後の展望と自己評価】

1. 「研究課題 1」：第 55 回生物物理学会年会シンポジウム (招待講演) にて成果報告を行った (3-2a)。今後は、得られた結晶 (関連するタンパク質も含め) の X 線回折実験を進めて迅速な構造決定を目指す。PTEN の異常をきたす悪性腫瘍例は広範なものであり、現在では年間 1500 近く関連論文が報告されているが、複合体の構造解析の報告例は未だない。PTEN の PIPs 代謝メカニズムを明らかにすることは当該研究分野において不可欠な展開であり、得られた結果をまとめ速やかに論文投稿を行いたい。

2. 「研究課題 2」：ヒト特異的な CpG DNA のリガンド認識機構について、構造生物学的・熱力学的解析を行える準備ができた。今後は単体、リガンドとの複合体の速やかな結晶化・構造解析を行って原子レベルでの基質特異性を明らかにし、成果報告を行いたい。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Omori Y, Kubo S, Kon T, Furuhashi M, **Narita H**, Kominami T, Ueno A, Tsutsumi R, Chaya T, Yamamoto H, Suetake I, Ueno S, Koseki H, Nakagawa A, Furukawa T., Samd7 is a cell type-specific PRC1 component essential for establishing retinal rod photoreceptor identity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114, 8264-8273, 2017.
2. Sawitri WD, **Narita H**, Ishizaka-Ikeda E, Sugiharto B, Hase T, Nakagawa A., Purification and characterization of recombinant sugarcane sucrose phosphate synthase expressed in E. coli and insect Sf9 cells: an importance of the N-terminal domain for an allosteric regulatory property. *Journal of Biochemistry*, 159, 599-607, 2016.
3. Fujiwara Y, Goda N, Tamashiro T, **Narita H**, Satomura K, Tenno T, Nakagawa A, Oda M, Suzuki M, Sakisaka T, Takai Y, and Hiroaki H., Crystal structure of afadin PDZ domain-nectin-3 complex shows the structural plasticity of the ligand-binding site. *Protein Science*, 24, 376-385, 2015
4. Aoshi T, Haseda Y, Kobiyama K, **Narita H**, Sato H, Nankai H, Mochizuki S, Sakurai K, Katakai Y, Yasutomi Y, Kuroda E, Coban C, and Ishii KJ., Development of Nonaggregating Poly-A Tailed Immunostimulatory A/D Type CpG Oligodeoxynucleotides Applicable for Clinical Use. *Journal of Immunology Research*, 1-20, 2015.
5. Takeshita K, Sakata S, Yamashita E, Fujiwara Y, Kawanabe A, Kurokawa T, Okochi Y, Matsuda M, **Narita H**, Okamura Y, and Nakagawa A., X-ray crystal structure of voltage-gated proton channel. *Nature Structural & Molecular Biology*, 21, 352-357, 2014.
6. Kobiyama K, Aoshi T, **Narita H**, Kuroda E, Hayashi M, Tetsutani K, Koyama S, Mochizuki S, Sakurai K, Katakai Y, Yasutomi Y, Saijo S, Iwakura Y, Akira S, Coban C, and Ishii J. K., Nonagonistic Dectin-1 ligand transforms CpG into multitask nanoparticulate TLR9 agonist. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111, 3086-3091, 2014.
7. Zhao H, Konishi A, Fujita Y, Yagi M, Ohata K, Aoshi T, Itagaki S, Sato S, **Narita H**, Abdelgelil NH, Inoue M, Culleton R, Kaneko O, Nakagawa A, Horii T, Akira S, Ishii KJ, 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.
8. Takeshita K, Suetake I, Yamashita E, Suga M, **Narita H**, Nakagawa A and Tajima S., Structural insight into maintenance methylation by mouse Dnmt1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108, 9055-9059, 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 Architecture of Cell-Cell Junctions. *Journal of Biological Chemistry*, 286, 12659-12669, 2011.
10. **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 Crystallographica Section F-Structural Biology and Crystallization Communications*, 67, 344-348, 2011.

【1-2:代表的な論文】

1. **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 Architecture of Cell-Cell Junctions. *Journal of Biological Chemistry*, 286, 12659-12669, 2011.
2. **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 Crystallographica Section F-Structural Biology and Crystallization Communications*, 67, 344-348, 2011.

【1-3:英文総説】

【1-4:邦文総説】

【1-5:著書】

【2:受賞歴】

平成 22 年度日本結晶学会年 ポスター賞

【3: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】

4-3 特任助教

【3-2a:海外、国内の学会、シンポ、WS など 自身のポスター発表】

1. 成田宏隆、神田直樹、岡村康司、中川敦史、『電位依存性ホスファターゼ VSP のカップリング機構に関する構造生物学的研究』、『第 55 回日本生物物理学会年会』、ISMP-4、熊本大学、2017 年 9 月
2. 西川翔士、成田宏隆、岡村康司、中川敦史、『新規膜電位センサータンパク質 VSOP2 の X 線結晶構造解析に向けて』、『第 39 回日本分子生物学会年会』、3P-0051、パシフィコ横浜、2016 年 12 月
3. 神田直樹、西川翔士、佐野泰基、成田宏隆、岡村康司、中川敦史、『細胞膜近傍領域の昨日・構造解析』、『平成 28 年度関西チーム若手研究者向け研究会』、No.17、淡路夢舞台、2016 年 9 月
4. 神田直樹、成田宏隆、岡村康司、中川敦史、『The role of the N-terminal region of PTEN participating in PtdInsP Binding』、『第 16 回蛋白質科学学会年会』、3P-048、福岡国際会議場、2016 年 6 月
5. 小笠原京子、成田宏隆、三角裕子、佐藤（西内）涼子、田中秀明、中川敦史、関口清俊、月原富武、『テトラスパニン CD151 の構造解析にむけた取組み』、『第 13 回蛋白質科学学会年会』、3P-053、とりぎん文化会館
6. 成田宏隆、江原和也、中川敦史、『細胞外領域をもつタンパク質の構造研究にむけた BacMam system を利用した新規分泌発現系の検討』、『2012 年度日本結晶学会年会』、26-PC-12、東北大学、2012 年 10 月
7. 成田宏隆、藤原芳江、中川敦史、鈴木守『細胞接着分子ネクチンおよびネクチン様分子の X 線結晶構造』、『第 29 回 PFP シンポジウム』、2012 年 3 月
8. 成田宏隆、中川敦史、岩崎憲治、匂坂敏朗、高井義美、鈴木守、『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-1 の X 線結晶構造解析』、『第 11 回蛋白質科学学会年会』、2P-042、ホテル阪急エキスポパーク、2011 年 6 月
9. 成田宏隆、中川敦史、鈴木守、『ネクチン・ネクル分子群の構造解析の試み』、『第 28 回 PF シンポジウム』、UG03-03、つくば国際会議場、2011 年 3 月
10. 成田宏隆、中川敦史、鈴木守 『細胞間接着・細胞運動に関わるタンパク質の構造解析に向けた取組み』、『第 24 回日本放射光学会年会』、9P150、つくば国際会議場、2011 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）】

2017 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：0 件
2016 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：3 件
2015 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件
2014 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件
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：0 件、ポスター発表件数：0 件

【4:新聞報道】

【5:特許】

【6:取得研究費】

科研費

1. 科学研究費助成事業（若手研究(B)）「Toll-like receptor 9 のヒト特異的な基質認識メカニズムの解明」代表、平成 2016-2018 年度

教育活動、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動、社会貢献、学内、所内活動、その他
-成田 宏隆-

教育活動

【7-1:現在指導している学生数（2017 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）
学部 4 年生：0 名（うち外国人留学生 0 名）

4－3 特任助教

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動
社会貢献

【12-1:所属学会】

日本蛋白質科学会、日本結晶学会、日本生物物理学会

学内、所内活動

4-3 特任助教

4-3-5 原田 健一

職位：特任助教（常勤）

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

【研究課題】 病原体による宿主脂質ハイジャック機序の解明と創薬への応用

【研究内容】

1. イネの耐病性応答に関わる蛋白質の構造解析：イネは、病原菌由来のキチンやペプチドグリカンなどを認識して、様々な耐病性応答を誘導する。蛋白質 CEBiP はキチンを認識した後、細胞内ドメインがキナーゼで構成されている CERK1 と会合体を形成する。活性化した CERK1 は、下流のキナーゼである RLCK185 へとシグナルを伝達する。CERK1 および RLCK185 のシグナル伝達機構の解明を目的としている。
2. 白葉枯病の原因菌であるキサントモナス・オリゼによるイネの耐病性応答阻害機構の解明：キサントモナス・オリゼは、蛋白質 XopP をイネの細胞内に侵入させ、耐病性応答を阻害する。XopP のターゲットとして E3 ユビキチンリガーゼ PUB44 が同定されている。PUB44 はアミノ酸配列より、N 末は U-box ドメイン、C 末はアルマジロリピートから構成されていると考えられる。PUB44 のターゲットとして DUF1110 が同定されている。DUF1110 は単子葉植物にのみに存在し、双子葉植物には存在しない。各タンパク質の構造解析による耐病性応答阻害機構の解明を目的としている。

【2016-2017 年度の成果】

1. イネの耐病性応答に関わる蛋白質の構造解析：現在までの研究で CERK1 および RLCK185 のキナーゼドメインの構造解析を行った。動的光散乱、NMR、質量分析、変異体実験などの結果より、CERK1 の活性化機構には、キナーゼドメインの二量体化による自己リン酸化が重要であると考えた。一方 RLCK185 のキナーゼドメインは単量体で存在しているため、効率的な自己リン酸化が起こらないことを支持する実験結果を得た。
2. 白葉枯病の原因菌であるキサントモナス・オリゼによるイネの耐病性応答阻害機構の解明：DUF1110 の結晶構造を解析したが、機能については不明である。共同研究先で、DUF1110 の機能解明に関する研究が進められている。また PUB44 との相互作用は、酵母ツーハイブリッド法で確認されていたが、NMR では確認することができなかった。両者の相互作用には、他の因子も必要である可能性が示唆された。

【今後の展望と自己評価】

イネの耐病性応答に関わる蛋白質 CERK1 の活性化機構についての論文のアウトラインを作成した。共同研究者らとの推敲の後、投稿する予定である。また NMR による CERK1 および RLCK185 の相互作用部位の決定を目指している。

白葉枯病の耐病性応答阻害機構の解明については、XopP および PUB44 の構造解析への試みを継続している。PUB44 は、凝集しやすく、これを抑制する方法を検討中である。共同研究先での DUF1110 の機能解明の結果と構造解析の結果を合わせ、論文を投稿する予定である。

研究活動 -原田 健一-

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Harada, K., Yamashita, E., Inoue, K., Yamaguchi, K., Fujiwara, T., Nakagawa, A., Kawasaki, T., & Kojima, C., **Acta Crystallogr. F Struct. Biol. Commun.**, F72, 480-484. 2016
2. 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. **Biochim Biophys Acta**. 284-291, 2013

【1-2:代表的な論文】

1. Harada, K., Yamashita, E., Inoue, K., Yamaguchi, K., Fujiwara, T., Nakagawa, A., Kawasaki, T., & Kojima, C., **Acta Crystallogr. F Struct. Biol. Commun.**, F72, 480-484. 2016
2. 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. **Biochim Biophys Acta**. 284-291, 2013

【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】

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）】

2017 年度 ポスター発表件数：2 件

2016 年度 ポスター発表件数：1 件

2011 年度 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】

なし

教育活動、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動、社会貢献、学内、所内活動、その他

-原田健一-

なし

4-3 特任助教

4-3-6 深澤 隼

職位：特任助教

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

【研究課題】超高感度スピン相関高分解能 NMR 装置開発

【研究内容】

核磁気共鳴分光法（Nuclear Magnetic Resonance、NMR）は分子構造解析に有用な分光法の一つであるが、エネルギーの小さい遷移を用いる分光法であるため基本的に感度が悪く、その感度向上技術開発は NMR 技術開発において重要なテーマの一つである。

動的核分極（Dynamic Nuclear Polarization、DNP）は、電子スピンの分極を核スピンに移すことにより NMR の感度を向上させる技術である。理論的には ^1H について最大 660 倍の核磁化の増大が期待でき、NMR の解析能力を大幅に向上させる。しかし実験的には、特に高磁場のマジック角試料回転（MAS）条件において、そのように大きな核磁化増大を得るのは困難である。DNP 効率を向上させるための実験技術としては、試料温度に依存して、スピンハミルトニアンを決める常磁性分子系や、ESR サブミリ波および NMR ラジオ波の照射周波数、強度、パルスシーケンスを最適化することが考えられる。高分解能固体 NMR のための高磁場 DNP は、高出力サブミリ波や極低温での高速試料回転を用いるなど実験上の難しさなどのために、DNP 効率向上のための最適化は容易ではない。そこで、実験上の制約を受けないで、それら実験パラメータや条件を検討するために、効率的な数値シミュレーション法を開発し、それを用いて様々な条件での DNP 効率のシミュレーションを行い、より良い実験条件を模索する。

【2016-2017 年度の成果】

DNP にはラジカルを含む分子が必要であるが、固相高磁場の DNP においては 2 つのラジカルと 1 つの核の 3 スピン系による交差効果（2 ラジカルエネルギー差が核のエネルギーに等しくなったときに 3 スピンが同時に反転する効果）が核励磁の最も大きい要因であることが既に知られている。そのためシミュレーションにおいては計算をその効果に絞って行った。分子は 1 分子に 2 ラジカルを持つ TOTAPOL や TEMTriPol-1（以下バイラジカルと呼称）を想定した。遷移確率を簡便に計算する Landau-Zeener 方程式の利用と、分子の Euler 角配置の格子への ZCW3 の利用により大幅な計算の高速化（ある特定の周波数を照射したときの飽和曲線の計算に約 2 分）に成功した。またこれを用いて照射周波数についての最終的飽和量のプロット曲線を描き最も効率のよい照射周波数を求めるシミュレーションプログラムを開発した。しかしながらこのシミュレーションは現実の励磁よりも大きい値が出るという難点があった。本年度はこれを発展させ、バイラジカル 2 分子の、4 ラジカル 1 核の計 5 スピン系のシミュレーションを行うことにより、電子飽和が他分子中のラジカルを経由してラジカル飽和が拡散し DNP 効率を低下させることを突き止めた。また、 ^1H の緩和定数を盛り込むことによりより現実に近いシミュレーションを行うことが可能になった。

【今後の展望と自己評価】

プログラム開発の理論の内容に関しては一昨年度までに学会でのポスター発表を行っており、それを用いた測定法および測定条件の最適化に関する考察については昨年度に学会発表を行っている。さらに本年度は多分子系のふるまいに関する考察を行った。現在の時点でも多くの現象を説明できているが、原子核間のスピン拡散を考慮したより現実に即したシミュレーションや、原子核のスピン状態によって大きくエネルギーが変化する遷移金属元素の d 電子ラジカルを用いた DNP シミュレーションの開発などのまだやるべき課題が残っており、今後はその考察を行っていききたい。また、DNP 効率はバイラジカル最適濃度があることが経験的に判明しているが、現状はまだそれを理論に裏打ちされた形で再現できているとは言いがたい。今後はそれに関しても考察していききたい。

研究活動 - 深澤 隼一

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Matsuki Y, Idehara T, Fukazawa J, Fujiwara T., Advanced instrumentation for DNP-enhanced MAS NMR for higher magnetic fields and lower temperatures. **J. Magn. Reson.** 264, 107-115, 2016.

【1-2:代表的な論文】

1. Matsuki Y, Idehara T, Fukazawa J, Fujiwara T., Advanced instrumentation for DNP-enhanced MAS NMR for higher magnetic fields and lower temperatures. **J. Magn. Reson.** 264, 107-115, 2016.
2. Fukazawa J, Takeda K, Takegoshi K., Post-processing of individual signals for de-noising, **J. Magn. Reson.** 211, 52-59, 2011.
3. Fukazawa J, Takegoshi K., Phase covariance in NMR signal, **Phys. Chem. Chem. Phys.** 12, 11225-11227, 2010.
4. Fukazawa J, Kato S, Ozaki T, Shoji A, Takegoshi K., ^{14}N Quadrupolar Coupling of Amide Nitrogen and Peptide Secondary Structure As Studied by Solid-State NMR Spectroscopy, **J. Am. Chem. Soc.** 132, 4290-4294, 2010.
5. Yamaji T, Murakami M, Fukazawa J, Shimizu T, Takegoshi K., Analysis of ^{11}B NMR Powder Lineshape of MgB_2 in the Normal Conductive Phase, **J. Phys. Soc. Jpn.** 77, 044711, 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. 深澤隼、藤原敏道、松木陽、「高磁場 DNP の高速定量的シミュレーションによる高効率核磁化増大の研究」、第 55 回 NMR 討論会、2016.11.16-18、広島

【3-2a:海外、国内の学会、シンポ、WS など 自身のポスター発表】

1. 深澤隼、藤原敏道、松木陽、「高速高磁場 DNP 効率シミュレーション計算」、第 53 回 NMR 討論会、2014.11.4-6、大阪
2. 深澤隼、藤原敏道、松木陽、「高磁場 DNP によるマジック角回転下での核磁化増大を定量的かつ高速にシミュレーションする方法」、第 54 回 NMR 討論会、2015.11.6-8、千葉
3. 深澤隼、藤原敏道、松木陽、「高速定量的シミュレーションによる、分極剤分子間スピン相互作用が高磁場 DNP 核磁化増大に与える影響の評価」、第 56 回 NMR 討論会、2017.11.14-16、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）】

2017 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件
 2016 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件
 2015 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件
 2014 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件
 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：0 件、ポスター発表件数：0 件

4－3 特任助教

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

なし

教育活動、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動、社会貢献、学内、所内活動、その他
-深澤 隼-

教育活動

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

1. 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）スタッフ（13-）

社会貢献

【12-1:所属学会】

日本核磁気共鳴学会

学内、所内活動

【16:学内、所内委員など】

リトリート委員（2014）

4-3 特任助教

4-3-7 古板 恭子

職位：特任助教

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

【研究課題】溶液 NMR 法を用いた生体高分子の機能構造解析

【研究内容】

生体高分子について、溶液 NMR を用い、立体構造、運動性、分子間相互作用等を解析する。また、そのための NMR 測定法や解析手法の開発を行う。

【2016-2017 年度の成果】

1. フロリゲン受容体 14-3-3 の溶液 NMR 解析：フロリゲンは花成を誘導する植物ホルモンであり、その実態は FT/Hd3a 遺伝子にコードされるタンパク質である。フロリゲンによる花成誘導には、フロリゲンが受容体タンパク質 14-3-3 を介して転写因子 FD と 3 者複合体を形成することが必須である。本研究ではイネフロリゲン受容体 14-3-3 の溶液 NMR 解析を行った。14-3-3 タンパク質試料を調製し、主鎖帰属に必要な一連の NMR スペクトルを測定した。14-3-3 タンパク質は分子量約 5 万 5 千と溶液 NMR で解析をするには高分子量であるが、試料を $^{13}\text{C}/^{15}\text{N}/^1\text{H}$ 標識し、TORSY 法を用いて測定することで、良好なスペクトルを得ることが出来た。測定したスペクトルを用い、自動 NMR スペクトル解析システム MagRO-FLYA を用いて主鎖の帰属を行った。帰属はアミノ酸選択標識した 14-3-3 タンパク質の NMR スペクトルを用いて確認した。現在のところ、78% の主鎖信号の帰属を達成している。
2. メタロ塩基対の溶液 NMR 解析：銀を介した C-C ミスマッチ塩基対を含む DNA 断片の立体構造を、溶液 NMR 法により決定した。決定した構造は論文発表した。(Chemistry 22, 13028–31 (2016))
3. TORC2 サブユニット Sin1 CRIM 領域の立体構造解析：Target Of Rapamycin complex 2 (TORC2) は Ser/Thr キナーゼ複合体で、がんの主因のひとつである AKT をリン酸化し、活性化する。TORC2 の基質認識は、サブユニットである Sin1 の CRIM 領域が担っている。2015 年度以前に、Sin1CRIM 領域の立体構造を決定していたが、2016-2017 年度には、その構造を精密化し、得られた構造に関して論文発表を行った。(Elife 6, 1–20 (2017))
4. イネフィトクロム HKRD の溶液 NMR 解析：フィトクロムは植物などが持つ光受容体であり、花芽形成や発芽など様々な光周性の反応に関与している。フィトクロムは自己リン酸化を行うことが知られており、N 末端領域にキナーゼ活性を持つという報告がある。本研究では、フィトクロムが C 末端側に持つ、ヒスチジンキナーゼ関連ドメイン (HKRD) について、溶液 NMR、質量分析等を用いて解析した。その結果、HKRD はヒスチジンキナーゼと似た構造を持ち、ATPase 活性およびキナーゼ活性を持つことが分かった。得られた結果について論文をまとめ、投稿予定である。
5. 溶液 NMR の感度向上測定法の開発：固体 NMR 測定において報告された感度向上法である「double-acquisition 法」を溶液 NMR の HSQC 測定に応用した。低分子サンプルでは 2 倍、タンパク質サンプルでは 1.5 倍の信号強度の増大が得られた。

【今後の展望と自己評価】

フロリゲン受容体の研究については、難しい研究対象であるものの、順調に研究が進行している。今後、得られた主鎖の帰属結果を用い、14-3-3 タンパク質とリガンドとの相互作用解析などを行う。メタロ塩基対の研究については、論文発表をすることができ、一定の成果を得ることができた。Sin1 CRIM 領域の研究も、論文発表を行うことができ、一定の成果を得ることができた。HKRD については、研究成果を論文にまとめ、近日中に投稿予定である。感度向上法の開発では、低分子については理想的な感度向上を達成することができた。今後、多様な蛋白質測定に double-acquisition 法を応用し、測定感度の向上を目指す。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Tatebe H, Murayama S, Yonekura T, Hatano T, Richter D, Furuya T, Kataoka S, Furuita K, Kojima C & Shiozaki K (2017) Substrate specificity of TOR complex 2 is determined by a ubiquitin-fold domain of the Sin1 subunit. *Elife* **6**, 1–20
2. Shinya S, Ghinet MG, Brzezinski R, Furuita K, Kojima C, Shah S, Kovrigin EL & Fukamizo T (2017) NMR line shape analysis of a multi-state ligand binding mechanism in chitosanase. *J. Biomol. NMR* **67**, 309–319
3. Alsanousi, N., Sugiki, T., Furuita, K., So, M., Lee, Y.-H., Fujiwara, T., and Kojima, C. (2016) Solution NMR structure and inhibitory effect against amyloid- β fibrillation of Humanin containing a d-isomerized serine residue. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **477**, 647–53
4. Dairaku, T., Furuita, K., Sato, H., Šebera, J., Nakashima, K., Kondo, J., Yamanaka, D., Kondo, Y., Okamoto, I., Ono, A., Sychrovský, V., Kojima, C., and Tanaka, Y. (2016) Structure Determination of an Ag(I) -Mediated Cytosine-Cytosine Base Pair within DNA Duplex in Solution with (1) H/(15) N/(109) Ag NMR Spectroscopy. *Chemistry* **22**, 13028–31
5. Dairaku, T., Furuita, K., Sato, H., Kondo, Y., Kojima, C., Ono, A., and Tanaka, Y. (2015) Exploring a DNA Sequence for the Three-Dimensional Structure Determination of a Silver(I)-Mediated C-C Base Pair in a DNA Duplex By (1)H NMR Spectroscopy. *Nucleosides. Nucleotides Nucleic Acids.* **34**, 877–900
6. Dairaku, T., Furuita, K., Sato, H., Šebera, J., Yamanaka, D., Otaki, H., Kikkawa, S., Kondo, Y., Katahira, R., Matthias Bickelhaupt, F., Fonseca Guerra, C., Ono, A., Sychrovský, V., Kojima, C., and Tanaka, Y. (2015) Direct detection of the mercury–nitrogen bond in the thymine–Hg II –thymine base-pair with 199 Hg NMR spectroscopy. *Chem. Commun.* **51**, 8488–8491
7. Furuita, K., Kataoka, S., Sugiki, T., Hattori, Y., Kobayashi, N., Ikegami, T., Shiozaki, K., Fujiwara, T., and Kojima, C. (2015) Utilization of paramagnetic relaxation enhancements for high-resolution NMR structure determination of a soluble loop-rich protein with sparse NOE distance restraints. *J. Biomol. NMR.* **61**, 55–64
8. Kataoka, S., Furuita, K., Hattori, Y., Kobayashi, N., Ikegami, T., Shiozaki, K., Fujiwara, T., and Kojima, C. (2015) (1)H, (15)N and (13)C resonance assignments of the conserved region in the middle domain of *S. pombe* Sin1 protein. *Biomol. NMR Assign.* **9**, 89–92
9. Kosami, K. -i., Ohki, I., Nagano, M., Furuita, K., Sugiki, T., Kawano, Y., Kawasaki, T., Fujiwara, T., Nakagawa, A., Shimamoto, K., and Kojima, C. (2014) The Crystal Structure of the Plant Small GTPase OsRac1 Reveals Its Mode of Binding to NADPH Oxidase. *J. Biol. Chem.* **289**, 28569–28578
10. Hattori, Y., Furuita, K., Ohki, I., Ikegami, T., Fukada, H., Shirakawa, M., Fujiwara, T., and Kojima, C. (2013) Utilization of lysine ^{13}C -methylation NMR for protein-protein interaction studies. *J. Biomol. NMR.* **55**, 19–31

【1-2:代表的な論文】

1. Dairaku, T., Furuita, K., Sato, H., Šebera, J., Yamanaka, D., Otaki, H., Kikkawa, S., Kondo, Y., Katahira, R., Matthias Bickelhaupt, F., Fonseca Guerra, C., Ono, A., Sychrovský, V., Kojima, C., and Tanaka, Y. (2015) Direct detection of the mercury–nitrogen bond in the thymine–Hg II –thymine base-pair with 199 Hg NMR spectroscopy. *Chem. Commun.* **51**, 8488–8491
2. Furuita, K., Kataoka, S., Sugiki, T., Hattori, Y., Kobayashi, N., Ikegami, T., Shiozaki, K., Fujiwara, T., and Kojima, C. (2015) Utilization of paramagnetic relaxation enhancements for high-resolution NMR structure determination of a soluble loop-rich protein with sparse NOE distance restraints. *J. Biomol. NMR* **61**, 55–64
3. Furuita, K., Murata, S., Jee, J. G., Ichikawa, S., Matsuda, A., and Kojima, C. (2011) Structural feature of bent DNA recognized by HMGB1. *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 5788–5790
4. Furuita, K., Jee, J., Fukada, H., Mishima, M., and Kojima, C. (2010) Electrostatic interaction between oxysterol binding protein and VAMP-associated protein-A revealed by NMR and mutagenesis studies. *J. Biol. Chem.*, 1–21

【1-3:英文総説】

1. Dairaku, T., Furuita, K., Sato, H., Šebera, J., Nakashima, K., Ono, A., Sychrovský, V., Kojima, C., and Tanaka, Y. (2015) HgII/AgI-mediated base pairs and their NMR spectroscopic studies. *Inorganica Chim. Acta* **452**, 34–42

【1-4:邦文総説】

1. 古板恭子、服部良一、児嶋長次郎「NMR 基礎講座 NMR 滴定実験と蛋白質の化学修飾」『日本核磁気共鳴機関誌』第4巻、2013
2. 古板恭子「 ^{13}C 直接観測によるタンパク質の溶液 NMR 解析」、『分光研究』、60 巻 2 号、pp68-69、2011

【1-5:著書】

4-3 特任助教

【2:受賞歴】

第48回 NMR 討論会 若手ポスター賞受賞 (2009 年)

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Furuita, K., Hattori, Y., Ikegami, T., Fujiwara, T., Kojima, C. “A novel sensitivity-enhancement method for molecules possessing long longitudinal relaxation time” XXVth International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems, Lyon, France, Aug. 2012.

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 古板恭子 “Paramagnetic relaxation enhancement-derived distance restraints improve accuracy of NMR structure determination with sparse NOE data.” 蛋白研セミナー、2016 年 6 月、大阪
2. 古板恭子、大樂武範、児嶋長次郎、田中好幸、C-Ag(I)-C 塩基対を含むメタロ DNA の立体構造解析、第 54 回 NMR 討論会、千葉、2015 年 11 月

【3-2a:海外、国内の学会、シンポ、WS など 自身のポスター発表】

1. 古板恭子、西ヶ谷有輝、Jee JunGoo、田中利好、河野俊之、加藤悦子、山崎俊正、児嶋長次郎 “NMR structural and functional studies of OsPhyB HKRD at a low concentration” 第 42 回内藤コンファレンス、北海道、2016 年 10 月
2. Furuita, K., Nishigaya, U., JunGoo, J., Tanaka, R., Kohno, T., Katoh, E., Yamazaki, T., Kojima, C. “The structure and function of plant phytochrome HKRD revealed by NMR analyses of low-concentration samples” The XXVIIth International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems, Kyoto, Japan, Aug. 2016
3. Furuita, K., Dairaku, T., Kojima, C., Tanaka, Y. “NMR structure of a DNA duplex containing a silver-mediated C-C base pair” The 42nd International Symposium on Nucleic Acids Chemistry, Himeji, Japan, Sep. 2015
4. 古板恭子、西ヶ谷有輝、Jee JunGoo、田中利好、河野俊之、加藤悦子、山崎俊正、児嶋長次郎「低濃度溶液 NMR 解析から明らかとなったイネフィトクロム B の HKRD の構造と機能」第 15 回日本蛋白質科学会年会、徳島、2015 年 6 月
5. Furuita, K., Kataoka, S., Sugiki, T., Kobayashi, N., Ikegami, T., Shiozaki, K., Fujiwara, T. and Kojima, C. ” Paramagnetic relaxation enhancement is useful to determine a high-resolution NMR structure of a soluble protein” The XXVIth International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems, Dallas, USA, Aug. 2014
6. 古板恭子、片岡沙織、小林直宏、村山真一、建部恒、塩崎一裕、藤原敏道、児嶋長次郎「常磁性緩和効果を用いたタンパク質の溶液構造解析法の開発」第 52 回 NMR 討論会、金沢、2013 年 11 月
7. 古板恭子、服部良一、池上貴久、藤原敏道、児嶋長次郎「長い縦緩和時間を利用した高感度溶液 NMR 測定法の開発と ^{13}C 直接観測への応用」第 51 回 NMR 討論会、名古屋、2012 年 11 月
8. Furuita, K., Hattori, Y., Ikegami, T., Fujiwara, T., Kojima, C. “A novel sensitivity enhancement technique for solution NMR utilizing long longitudinal relaxation time” The International Symposium on Nuclear Magnetic Resonance 2011, Yokohama, Japan, Nov. 2011
9. Furuita, K., Jee, J., Fukada, H., Mishima, M., Kojima, C. “NMR structural studies of the complex between lipid binding protein OSBP and ER membrane protein VAP-A”, Protein Data Bank 40th Anniversary meeting, New York, USA, Oct. 2011

【3-3:その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2017 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 0 件
2016 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 0 件
2015 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 1 件
2014 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 4 件
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

【4:新聞報道】

【5:特許】

4-3 特任助教

【6:取得研究費】

科研費

1. 科学研究費助成事業(若手研究(B))「溶液 NMR を用いたフロリゲン複合体の立体構造解析」代表、2016-2017 年度
2. 科学研究費助成事業(特別研究員奨励費)「 ^{13}C 観測 NMR の高感度化による高分子量蛋白質の NMR 構造解析法の開発」代表、2013-2014 年度

教育活動、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動、社会貢献、学内、所内活動、その他
-古板 恭子-

教育活動

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

先端研究基盤共用促進事業(共用プラットフォーム形成支援プログラム)「NMR 共用プラットフォーム」リエゾン・施設共用技術指導研究員(2016 年度)

社会貢献

【12-1:所属学会】

日本核磁気共鳴学会

学内、所内活動

【16:学内、所内委員など】

リトリート委員(2012)

4-3 特任助教

4-3-8 山口 圭一

職位：特任助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質構造生物学研究部門 蛋白質構造形成研究室

【研究課題】超音波を応用した神経変性疾患の低侵襲診断機器開発および生体高分子が引き起こす蛋白質凝集メカニズムの解明

【研究内容】

蛋白質の凝集は 30 種類以上の疾患と関連しており、その代表にアミロイド病がある。本研究では、特にパーキンソン病やアルツハイマー病、そして、筋萎縮性側索硬化症（ALS）などの神経変性疾患について、超音波を応用した低侵襲診断機器の開発を行う。独自に開発した自動超音波照射蛍光測定装置 HANABI（Handai Amyloid Burst Inducer）を改良して、小型かつ高精度な診断機器を開発する。

また、生体内には様々な分子が存在しており、蛋白質凝集と深く関わっている。ポリリン酸（polyP）はリン酸が高エネルギーリン酸結合により多数繋がった生命活動に必須な分子であるが、昨年、蛋白質凝集を促進する効果があることが報告された。本研究では、種々のアミロイド病原因蛋白質を用いて、polyP を含む多価の電荷をもつ生体高分子が引き起こす蛋白質凝集の分子メカニズムを明らかにして、アミロイド病の予防に繋げる。

【2016-2017 年度の成果】

1. 超音波を応用した神経変性疾患の低侵襲診断機器開発：パーキンソン病患者の脳脊髄液に含まれる極少量の凝集核を検出するために、自動超音波照射蛍光測定装置 HANABI と小型超音波照射試作機を用いて、標準蛋白質である卵白リゾチームとパーキンソン病の原因蛋白質である α シヌクレイン（ α -syn）の核依存線維伸長条件の最適化を行った。アミロイド線維形成には種々の特性変化パラメーターがあり、今後も引き続き条件の最適化を行う。また、ALS の原因蛋白質である TDP43 の発現精製方法を確立した。しかし、TDP43 のアミロイド線維形成条件は確立できなかった。

2. 生体高分子が引き起こす蛋白質凝集メカニズムの解明：多価の電荷をもつ生体高分子、特に polyP に注目して、 α -syn のアミロイド線維形成実験を行った。その結果、polyP の鎖長が長くなるにつれて、より低濃度でアミロイド線維形成を促進することが分かった。特に、リン酸が 60-70 個繋がった polyP では、細胞内の polyP 濃度に匹敵する sub- μ M で線維形成を促進した。さらに、triP、tetraP や長鎖の polyP 存在下では、低濃度と高濃度の 2 つの領域でアミロイド線維形成を促進した。低濃度では polyP と蛋白質間の電荷相互作用により、高濃度下では polyP による蛋白質周りの水分子の脱水和により、凝集反応が引き起こされたと考えられる。また、透析アミロイド病の原因蛋白質である β 2 ミクログロブリンや AL アミロイドーシスの原因蛋白質である V_L ドメインも、polyP 存在下において凝集反応が促進された。一方、硫酸基を多数もつヘパリン分子も蛋白質凝集作用が強いことで知られている。このように電荷を持った官能基が多数重合することにより、塩析作用が著しく上昇すると考えられる。

【今後の展望と自己評価】

超音波を応用した神経変性疾患の低侵襲診断機器開発では、脳脊髄液に含まれる極少量の凝集核を検出するために、核依存アミロイド線維伸長条件の最適化を引き続き行う。また、アミロイド線維形成は超音波強度に依存して、反応速度が大きく変化する可能性がある。超音波強度を一定にして、より高精度な診断機器の開発を目指す。ALS 原因蛋白質である TDP43 については、今後もアミロイド線維形成条件を検討する。

また、polyP が引き起こす蛋白質凝集の分子メカニズムを明らかにするため、NMR 等の各種分光器を用いて、polyP と蛋白質間の相互作用を解析する。また、polyP 以外の多価の電荷をもつ生体高分子についても蛋白質凝集作用について検討する。さらに、透析アミロイド病の予防につなげるため、血液透析患者を対象に血液中の polyP 濃度と蛋白質凝集との関連について調査する。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Ferdausi Ali, Keiichi Yamaguchi, Mayuko Fukuoka, Abdelazim Elsayed Elhelaly and Kazuo Kuwata. Logical design of an anti-cancer agent targeting the plant homeodomain in Pygopus2. **Cancer Sci.** 107, 1321-1328, 2016
2. Biao Ma, Keiichi Yamaguchi, Mayuko Fukuoka, Kazuo Kuwata. Logical design of anti-prion agents using NAGARA. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 469, 930-935, 2016
3. Ryo P. Honda, Ming Xu, Kei-ichi Yamaguchi, Heinrich Roder, and Kazuo Kuwata. A native-like intermediate serves as a branching point between the folding and aggregation pathways of the mouse prion protein. **Structure** 23, 1735-1742, 2015
4. Tomotaka Oroguchi, Yuki Sekiguchi, Amane Kobayashi, Yu Masaki, Asahi Fukuda, Saki Hashimoto, Masayoshi Nakasako, Yuichi Ichikawa, Hitoshi Kurumizaka, Mitsuhiro Shimizu, Yayoi Inui, Sachihito Matsunaga, Takayuki Kato, Keiichi Namba, Keiichi Yamaguchi, Kazuo Kuwata, Hiroshi Kameda, Naoya Fukui, Yasushi Kawata, Takashi Kameshima, Yuki Takayama, Koji Yonekura and Masaki Yamamoto. Cryogenic coherent x-ray diffraction imaging for biological non-crystalline particles using the KOTOBUKI-1 diffraction apparatus at SACLA. **J. Phys. B: At. Mol. Opt. Phys.** 48, 184003, 2015
5. Junji Hosokawa-Muto, Kei-ichi Yamaguchi, Yuji O. Kamatari, Kazuo Kuwata. Synthesis of double-fluorescent labeled prion protein for FRET analysis. **Biosci. Biotechnol. Biochem.** 79, 1802-1809, 2015
6. Ryo P. Honda, Kei-ichi Yamaguchi, Kazuo Kuwata. Acid-induced molten globule state of a prion protein: Crucial role of strand 1-helix 1-strand 2 segment. **J. Biol. Chem.** 289, 30355-30363, 2014
7. Kei-ichi Yamaguchi, Yuji O. Kamatari, Mayuko Fukuoka, Reiji Miyaji, Kazuo Kuwata. Nearly reversible conformational change of amyloid fibrils as revealed by pH-jump experiments. **Biochemistry** 52, 6797-6806, 2013
8. Yuji O. Kamatari, Yosuke Hayano, Kei-ichi Yamaguchi, Junji Hosokawa-Muto, Kazuo Kuwata. Characterization antiprion compounds based on their binding properties to prion proteins: Implications as medical chaperons. **Protein Sci.** 22, 22-34, 2013
9. Kei-ichi Yamaguchi, Tomoharu Matsumoto, Kazuo Kuwata. Proper calibration of ultrasonic power enabled the quantitative analysis of the ultrasonication-induced amyloid formation process. **Protein Sci.** 21, 38-49, 2012

【1-2:代表的な論文】

1. Ryo P. Honda, Ming Xu, Kei-ichi Yamaguchi, Heinrich Roder and Kazuo Kuwata. A native-like intermediate serves as a branching point between the folding and aggregation pathways of the mouse prion protein. **Structure** 23, 1735-1742, 2015
2. Kei-ichi Yamaguchi, Tomoharu Matsumoto, Kazuo Kuwata. Proper calibration of ultrasonic power enabled the quantitative analysis of the ultrasonication-induced amyloid formation process. **Protein Sci.** 21, 38-49, 2012
3. *Rumi Adachi, *Kei-ichi Yamaguchi, Hisashi Yagi, Kazumasa Sakurai, Hironobu Naiki, Yuji Goto. Flow-induced Alignment of Amyloid Protofilaments Revealed by Linear Dichroism. **J. Biol. Chem.** 282, 8978-8983, 2007 (*equally contribution)
4. Kei-ichi Yamaguchi, Hironobu Naiki, Yuji Goto. Mechanism by which the amyloid-like fibrils of a β_2 -microglobulin fragment are induced by fluorine-substituted alcohols. **J. Mol. Biol.** 363, 279-288, 2006
5. *Kei-ichi Yamaguchi, *Hidenori Katou, Masaru Hoshino, Kazuhiro Hasegawa, Hironobu Naiki, Yuji Goto. Core and heterogeneity of β_2 -microglobulin amyloid fibrils as revealed by H/D exchange. **J. Mol. Biol.** 338, 559-571, 2004 (*equally contribution)

【1-3:英文総説】

1. Kei-ichi Yamaguchi, Kazuo Kuwata. Formation and properties of amyloid fibrils of prion protein. **Biophysical Reviews** in press

【1-4:邦文総説】

なし

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

なし

4-3 特任助教

【3:招待講演】

1. 山口圭一、プリオン蛋白質の天然構造と非天然構造への折り畳み、津田沼分子科学フォーラム、2016.2.20、千葉
2. Kei-ichi Yamaguchi, Kazuo Kuwata. Structure and dynamics of amyloid fibrils of prion protein. Japan-Hungary Seminar “Mechanism and regulation of aberrant protein aggregation”. 2014.11.19, Osaka
3. 山口圭一、桑田 一夫、アミロイド線維の構造基盤の解明に向けて、第6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、2013.11.15、大阪
4. 山口圭一、桑田 一夫、プリオン蛋白質のアミロイド線維形成を促進する超音波パワーの評価、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、2012.11.2、大阪
5. Kei-ichi Yamaguchi. Estimation of ultrasonic power to induce the amyloid fibril formation of prion protein. IPR Seminar. 2012.6.18, Osaka

【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. 山口圭一、ポリリン酸とアミロイド線維、大阪大学蛋白質研究所セミナー、2017.9.12、大阪
2. 山口圭一、後藤祐児、桑田一夫、連続超音波照射下におけるプリオン蛋白質の急速凝集反応、第64回 日本生化学会近畿支部例会、2017.5.27、大阪
3. 山口圭一、後藤祐児、桑田一夫、連続超音波照射下におけるプリオン蛋白質の急速凝集反応、第25回 ソノケミストリー討論会、2016.10.22、富山
4. 山口圭一、本田諒、桑田一夫、プリオン蛋白質のフォールディングと凝集経路の分岐点、第89回 日本生化学会大会、2016.9.25、仙台
5. 山口圭一、超音波照射下における過飽和状態の一時的崩壊によるプリオン蛋白質の凝集反応、第5回 岐阜構造生物学・医学・論理的創薬研究会シンポジウム、2016.3.10、岐阜
6. 山口圭一、本田諒、桑田一夫、プリオン蛋白質のモルテングロビュール状態とミスフォールディング、第15回 日本蛋白質科学会年会、2015.6.25、徳島
7. 山口圭一、桑田 一夫、X線自由電子レーザーによるアミロイド線維の一分子構造解析を目指して、第3回 岐阜構造生物学・医学・論理的創薬研究会シンポジウム、2014.3.18、岐阜
8. 山口圭一、電界放型透過電子顕微鏡によるアミロイド線維の観察、第1回 岐阜構造生物学・医学・論理的創薬研究会シンポジウム、2012.3.23、岐阜

【3-2a:海外、国内の学会、シンポ、WS など 自身のポスター発表】

1. 山口圭一、藤川龍弥、宗正智、笹原健二、河田康志、後藤祐児、超音波照射下におけるポリリン酸が促進する α シヌクレインのアミロイド線維形成、第26回 ソノケミストリー討論会、2017.10.21、鹿児島
2. Kei-ichi Yamaguchi, Tatsuya Fujikawa, Kenji Sasahara, Masatomo So, Yasushi Kawata, Yuji Goto. Effects of polyphosphates on amyloid fibrillation of α -synuclein under ultrasonic irradiation. 第17回 日本蛋白質科学会年会、2017.6.22、仙台
3. 山口圭一、後藤祐児、桑田一夫、連続超音波照射下におけるプリオン蛋白質の急速凝集反応、第64回 日本生化学会近畿支部例会、2017.5.27、大阪
4. Keiichi Yamaguchi, Yuji O. Kamatari, Ryo P. Honda, Kazuo Kuwata. Real-Time *In vitro* Conversion of Prion Protein Detected by NMR. XXVIIth International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems. 2016.8.22, Kyoto
5. Kei-ichi Yamaguchi, Ryo P. Honda, Abdelazim Elsayed Elhelaly, Kazuo Kuwata. Continuous ultrasonic irradiation induces rapid aggregations of MoPrP depending on pH. 第16回 日本蛋白質科学会年会、2016.6.7、福岡
6. Kei-ichi Yamaguchi, Junji Hosokawa-Muto, Yuji O. Kamatari, Kazuo Kuwata. Calibration of ultrasonic power and conformational analysis of MoPrP amyloid fibrils. PRION 2016 TOKYO. 2016.5.12, Tokyo
7. Kei-ichi Yamaguchi, Ryo P. Honda, Abdelazim Elsayed Elhelaly, Kazuo Kuwata. The formation of aggregates of mouse prion protein under the continuous ultrasonic irradiation. 第53回 日本生物物理学会、2015.9.13、金沢
8. Kei-ichi Yamaguchi, Ryo P. Honda, Abdelazim Elsayed Elhelaly, Kazuo Kuwata. Continuous ultrasonication induces the rapid formation of mPrP aggregates. Asian Pacific Prion Symposium 2015. 2015.9.5, Kanazawa
9. Kei-ichi Yamaguchi, Kazuo Kuwata. Single molecular structural analysis of amyloid fibrils with CXDI. 第14回 日本蛋白質科学会、2014.6.27、横浜

4-3 特任助教

10. Kei-ichi Yamaguchi, Yuji O. Kamatari, Mayuko Fukuoka, Reiji Miyaji, Kazuo Kuwata. Nearly reversible conformational change of H2 amyloid fibrils as revealed by pH-jump experiments. Asian Pacific Prion Symposium 2013. 2013.7.22, Sasebo
11. Kei-ichi Yamaguchi, Yuji O. Kamatari, Mayuko Fukuoka, Reiji Miyaji, Kazuo Kuwata. Almost reversible conformational change of H2 amyloid fibrils as revealed by double pH-jump. 第13回日本蛋白質科学会、2013.6.14、鳥取
12. 山口 圭一、鎌足 雄司、福岡 万佑子、宮地 礼司、桑田 一夫、pHジャンプによるH2アミロイド線維の可逆的な構造変化、2012年度日本生物物理学会中部支部講演会、2013.2.19、名古屋
13. Kei-ichi Yamaguchi, Yuji O. Kamatari, Mayuko Fukuoka, Reiji Miyaji, Kazuo Kuwata. Analysis of almost reversible conformational change of amyloid fibrils by double pH-jump. 第50回日本生物物理学会、2012.9.22、名古屋
14. Kei-ichi Yamaguchi, Yuji O. Kamatari, Reiji Miyaji, Kazuo Kuwata. Almost reversible conformational change of amyloid fibrils as revealed by pH-jump experiments. 第12回日本蛋白質科学会、2012.6.22、名古屋

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2017年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：5件
2016年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：0件
2015年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：2件
2014年度 口頭発表件数：4件、ポスター発表件数：0件
2013年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：0件
2012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:取得研究費】

科研費

1. 日本学術振興会（特別研究員奨励費）「NMRを用いた異常プリオンの構造解析とその多様性の評価」代表、2010-2012年

教育活動、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動、社会貢献、学内、所内活動、その他
-山口 圭一-

教育活動

【7-1:現在指導している学生数（2017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4年生：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】

2016年度 博士課程：4名（うち外国人留学生1名）、修士課程：5名（うち外国人留学生1名）

社会貢献

【11-1:論文査読】

The Journal of Biochemistry

【12-1:所属学会】

日本蛋白質科学会、日本生物物理学会

Present Position: Specially Appointed Assistant Professor

Affiliation: Laboratory of Protein Informatics, Institute for Protein Research, Osaka University

Research Subjects

- (1) Development of Molecular Dynamics (MD) database
- (2) Maintaining and improving PDBj services
- (3) Protein dynamics via MD simulations
- (4) Docking (protein/small molecule, protein/protein) using advanced MD simulations

Research Outline

My work is split up into two categories; PDBj related and MD related, where research subject #1 overlaps with both categories. Before my PhD, I developed several services and tools for PDBj, which I am still maintaining and improving. During my PhD I worked on protein dynamics and docking using MD simulations and I am continuing similar research using MD simulations. For my work related to docking (subject #4), I am part of the K-computer Based Drug Design organization, which aims to use computational tools such as advanced molecular dynamics simulations to help with drug design. Furthermore, I'm currently studying the dynamics of several biological systems using MD simulations, some of which in collaboration with external researchers.

Research Results/Progress in 2016-2017

This fiscal year, two MD papers and one PDBj related paper have been published. The first MD paper is related to my PhD work where I developed a methodology to perform accurate docking between a small molecule and a receptor and subsequently calculated the affinity of the two molecules using advanced MD simulations (Bekker et al, 2017). The second paper is a collaboration project with an experimental group, describing the crystal structure of endo-1,3-beta-glucanase (3ATG) and shows a model of the complex structure of glucanase and laminarihexaose as predicted by using MD simulations (Oda et al, in press). The PDBj paper introduce various tools developed by PDBj over the last couple of years (Kinjo et al, 2017).

Prospects of Future Research and Self-assessment

In the next fiscal year (2018-2019) I will continue along with publications related to MD simulations and additionally plan to publish a paper related to the work on the MD database, which I am currently working on. I have several projects I am currently working on which I need to finish, resulting in about half a dozen additional publications. I am currently collaborating with several external researchers (Professor Narutoshi Kamiya from Hyogo Prefectural University and Professor Masayuki Oda from Kyoto Prefectural University), as well as with several corporate researchers. In the next fiscal year I wish to increase collaboration within IPR, in order to increase multidisciplinary research done at IPR by combining experimental and computational work.

Publication List

1. Oda, M.; Inaba, S.; Kamiya, N.; Bekker, G.J.; Mikami, B.: Structural and thermodynamic characterization of endo-1,3-beta-glucanase: Insights into the substrate recognition mechanism, In press.
2. Kinjo, A.R.; Bekker, G.J.; Wako, H.; Endo, S.; Tsuchiya, Y.; Sato, H.; Nishi, H.; Kinoshita, K.; Suzuki, H.; Kawabata, T.; Yokochi, M.; Iwata, T.; Kobayashi, N.; Fujiwara T.; Kurisu, G.; Nakamura, H. (2017) New tools and functions in data - out activities at Protein Data Bank Japan (PDBj), *Protein Science*, doi: 10.1002/pro.3273
3. Bekker, G. J.; Kamiya, N.; Araki, M.; Fukuda, I.; Okuno, Y.; Nakamura, H. (2017) Accurate Prediction of Complex Structure and Affinity for a Flexible Protein Receptor and Its Inhibitor. *Journal of Theory and Computation*, doi: 10.1021/acs.jctc.6b01127
4. Kinjo, A. R.; Bekker, G. J.; Suzuki, H.; Tsuchiya, Y.; Kawabata, T.; Ikegawa, Y.; Nakamura, H. (2016). Protein Data Bank Japan (PDBj): Updated User Interfaces, Resource Description Framework, Analysis Tools for Large Structures. *Nucleic Acids Res.* doi:10.1093/nar/gkw962
5. Bekker, G. J.; Nakamura, H.; Kinjo, A. R. (2016). Molmil: A Molecular Viewer for the PDB and Beyond. *Journal of Cheminformatics*, 8. doi:10.1186/s13321-016-0155-1

Primary Publications

Same as above

Review Articles

None

Books

None

Awards

None

Invited Lectures at International Symposium/ Seminar

None

Talks at International Symposium/ Seminar

1. Bekker, G.J. (2017) *Molmil: A versatile WebGL based molecular viewer*. Luncheon seminar presented at the 17th Annual Meeting of The Protein Society of Japan.
2. Bekker, G. J. (2016) *Molmil: A Molecular Viewer for the PDB and Beyond*. Oral presentation presented at the NII Shonan Meeting On Web-based Molecular Graphics, Shonan.
3. Bekker, G. J. (2015) *Molmil: An Efficient, High Quality Molecular Viewer for the Web*. Oral presentation presented at the Informatics in Biology, Medicine and Pharmacology 2015 Kyoto.
4. Bekker, G.-J. (2013) *新しいPDBj Web; カスタマイズ可能な未来型インタフェース*. Luncheon seminar at 36th Annual Meeting of The Molecular Biology Society of Japan
5. Bekker, G.-J. (2013) *The new PDBj web Interface: Customizable, Modern and User-friendly*. Luncheon seminar at 51st Annual Meeting of The Biophysical Society of Japan
6. Bekker, G.-J. (2013) *Introducing PDBj's new web interface: Smart, Customizable & Futuristic*. Luncheon seminar at 13th Annual Meeting of The Protein Society of Japan

Oral and Poster Presentations

1. Bekker, G.J.; Kamiya, N.; Araki, M.; Fukuda, I.; Okuno, Y.; Nakamura, H. (2017) *Flexible docking and affinity calculation between CDK2 and its inhibitor CS3 using multicanonical MD and thermodynamic integration*. Poster presented at the 55th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan.
2. Bekker, G.J.; Kamiya, N.; Araki, M.; Fukuda, I.; Okuno, Y.; Nakamura, H. (2017) *Complex structure and Affinity of CDK2 and Its Inhibitor using McMD and TI Simulations*. Poster at 19th IPUAB congress, Edinburgh.
3. Kinjo, A.R.; Bekker, G.J.; Suzuki, H.; Tsuchiya, Y.; Kawabata, T.; Ikegawa, Y.; Kurisu, G.; Nakamura, H. (2017) *Protein Data Bank Japan (PDBj): updated semantic web services and tools for large structures*. Poster presented at the 19th IUPAB congress, Edinburgh.
4. Bekker, G.J.; Kamiya, N.; Araki, M.; Fukuda, I.; Okuno, Y.; Nakamura, H. (2017) *Flexible Docking*

4-3 特任助教

- between cyclin-dependent kinase 2 and its inhibitor CS3 using multicanonical MD and thermodynamic integration simulations*. Poster presented at the 17th Annual Meeting of The Protein Society of Japan, Sendai.
5. Kamiya, N.; Bekker, G.J.; Araki, M.; Fukuda, I.; Okuno, Y.; Nakamura H. (2017) *Prediction of complex structure and affinity between cyclin-dependent kinase 2 and its inhibitor using multicanonical molecular dynamics and thermodynamic integration simulations*. Poster presented at the 61st annual meeting of the Biophysical Society, New Orleans.
 6. Bekker, G. J.; Kamiya, N.; Araki, M.; Fukuda, I.; Okuno, Y.; Nakamura, H. (2016). *Flexible Docking between Cyclin-Dependent Kinase 2 and Its Inhibitor Using Multicanonical MD*. Poster presented at the The 54th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Tsukuba.
 7. Kamiya, N.; Bekker, G. J.; Dasgupta, B. (2016). *Protein-Protein Binding Free-Energy by Advanced Md Simulations Facilitating Drug Design (Poster)*. Poster presented at the The 3rd project report of HPCI, Tokyo.
 8. Bekker, G. J.; Kamiya, N.; Nakamura, H. (2016). *An Efficient Methodology for Path Elucidation and Binding Free Energy Calculation Using iso-GMD and Umbrella Sampling*. Poster presented at the The 16th Annual Meeting of the Protein Science Society of Japan, Fukuoka.
 9. Kamiya, N.; Bekker, G. J.; Araki, M.; Okuno, Y. (2016). *Flexible Docking Simulation between Cyclin-Dependent Kinase 2 and Its Inhibitor Using Multicanonical MD Method*. Poster presented at the The 16th Annual Meeting of the Protein Science Society of Japan, Fukuoka.
 10. Kamiya, N.; Bekker, G. J.; Shiraki, T.; Nakamura, H. (2016). *In-Vitro and in-Silico Studies of Ligand Binding to the Nuclear Receptor PPARgamma Using FRET and MD*. Poster presented at the 29th Annual Symposium of the Protein-Society, Barcelona.
 11. Bekker, G. J.; Kinjo, A. R.; Nakamura, H. (2015). *Molmil: An Efficient, High Quality Molecular Viewer for the Web*. Poster presented at the Informatics in Biology, Medicine and Pharmacology 2015, Kyoto.
 12. Bekker, G. J.; Kamiya, N.; Nakamura, H. (2015). *A Novel Method to Determine the Optimal Unbinding Path between Receptor and Ligand Using Advanced Molecular Dynamics Simulations*. Poster presented at the The 53rd Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Kanazawa.
 13. Kamiya, N.; Bekker, G. J.; Shiraki, T., & Nakamura, H. (2015). *Experimental and Theoretical Studies of Ligand Binding to the Nuclear Receptor, PPARγ Using FRET and RAMD*. Poster presented at the The 15th Annual Meeting of the Protein Science Society of Japan, Tokushima.

Media Reports (TV / Newspaper coverages etc.)

None

Patents

None

Grants/Funds

HPCI computational resources grant 2015 & 2017 (hp150146, hp170024)

Number of Students you supervise in 2017

0

Educational Responsibilities

None

Peer Review

None officially.

Editorial Activities

None

Academic Society Membership

BSJ, PSSJ

Other Remarkable Activities

None

5. 寄附研究部門教員の活動 （平成 29 年度在籍者）

5－1 寄附研究部門教授

5-1 寄附研究部門教授

5-1-1 関口 清俊

職位：寄附研究部門教授

所属：蛋白質研究所 マトリクソーム科学（ニッピ） 寄附研究部門

【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の解明

【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分子の総体をマトリクソームと呼び、その分子の実体と作用機序の解明を通じて、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とともに、再生医療を支える次世代幹細胞培養技術の開発を目指している。

【2016-2017 年度の成果】

1. ラミニンのインテグリン結合部位の解明：基底膜の主要な接着分子であるラミニンの活性部位の構造を生化学的手法と構造生物学的手法を併用して解明した。具体的にはラミニン 511 のインテグリン結合活性部位を含む組換えフラグメント (LM511E8) の結晶化に成功し、その立体構造を 2Å以下の解像度で解明した（高木淳一教授との共同研究）。LM511E8 は全体として ladle（柄杓）様の形状をしており、インテグリン結合に必要なα鎖C末端側の3個のLGモジュール (LG1, LG2, LG3) は cloverleaf 様の配置をとって柄杓の"合"（水をすくい取る部分）にあたる部分を形成していた。また、インテグリン結合に必須なγ1鎖C末端5アミノ酸残基は構造が決まらないことから flexible な構造をとり、LG1-3 が作る"合"の底面側に垂下していると推定された。この領域はインテグリンのリガンド結合部位である MIDAS (metal-ion-dependent adhesion site) に直接配位している可能性が高く、その検証を現在進めている。
2. 新規細胞外マトリックス蛋白質 polydom の生理機能の解明：インテグリン α9β1 の新規リガンドとして同定された polydom の生理機能を解明するため、ノックアウト (KO) マウスを作製し、その表現形質を解析した。polydom KO マウスは重度の浮腫を発症し、生後すぐに死亡する。浮腫の原因は集合リンパ管の形成不全にあり、リンパ管形成を制御する転写因子 Foxc2 の発現が polydom KO マウスでは低下していた。polydom はリンパ管形成に関わる angiopoietin-2 と結合することから、angiopoietin-2 を介して Foxc2 の発現制御に関わると推定される。実際、angiopoietin-2 をリンパ管内皮細胞に添加すると、Foxc2 の発現増加が確認されている。現在、angiopoietin-2 の下流で働く因子の同定を進めている。
3. ラミニン E8 フラグメントを利用したヒト多能性幹細胞の分化誘導技術の開発：基底膜を構成するラミニンには少なくとも 12 種類のアイソフォームが存在し、細胞ごとに足場として使われるラミニンのタイプは異なっている。初期胚の多能性幹細胞はラミニン 511 を足場としており、ヒト多能性幹細胞の培養基質としてはラミニン 511 あるいはその活性フラグメント LM511E8 が有効である。現在、このような細胞ごとにカスタマイズされたラミニンの幹細胞培養用基質および分化誘導用基質としての有用性の検証を進めている。ヒト iPS 細胞から血管内皮細胞を誘導するときに LM411E8 が有効であること、また、ヒト肝臓前駆細胞の培養・維持には LM111E8 が有効であることが確認されており、心筋細胞、血球細胞、骨格筋細胞、角膜細胞等の培養あるいは分化誘導に有効なラミニンの同定を進めている。

【今後の展望と自己評価】

多くの細胞が足場とする基底膜に着目し、細胞ごとにカスタマイズされた基底膜の分子の実体の解明を進めてきた。特に基底膜の主要な接着分子であるラミニンに注目して、発生・器官形成にともなうラミニンアイソフォームの発現パターンを詳細に解析し、細胞ごとに最適化したラミニンを培養基質に使う新たな幹細胞の培養技術・分化誘導技術の開発を進めている。これまでの研究から全長ラミニンよりも細胞接着部位だけを含む組換えフラグメントの方が培養基質として活性が優れていることが明らかとなっており、これまで蓄積してきたラミニンおよび他の細胞外マトリックス分子の機能部位に関する研究成果を活用しつつ、幹細胞生物学・再生医療の発展に役立つ次世代幹細胞培養技術の確立を目指したい。また、得られた研究開発の成果を広く社会に還元するため、成果物の製品化にも注力したい。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Takayama, K., Akita, N., Mimura, N., Akahira, R., Taniguchi, Y., Ikeda, M., Sakurai, F., Ohara, O., Morio, T., Sekiguchi, K., and Mizuguchi, H. Generation of safe and therapeutically effective human induced pluripotent stem cell-derived hepatocyte-like cells for regenerative medicine. **Hepatol. Common.**, in press.
2. Sato-Nishiuchi, R., Li, S., Ebisu, F., and Sekiguchi, K. Recombinant laminin fragments endowed with collagen-binding activity: a tool for conferring laminin-like cell-adhesive activity to collagen matrices. **Matrix Biol.**, in press.
3. Takizawa, M., Arimori, T., Taniguchi, Y., Kitago, Y., Yamashita, E., Takagi, J., and Sekiguchi, K. Mechanistic basis for the recognition of laminin-511 by $\alpha 6 \beta 1$ integrin. **Sci. Adv.**, 3: e1701497, 2017. doi: 10.1126/sciadv.1701497.
4. Kurata, R., Futaki, S., Nakano, I., Fujita, F., Tanemura, A., Murota, H., Katayama, I., Okada, F., and Sekiguchi, K. Three-dimensional cell shapes and arrangements in human sweat glands as revealed by whole-mount immunostaining. **PLoS One**, 12: e0178709, 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0178709.
5. Taniguchi, Y., Li, S., Takizawa, M., Oonishi, E., Toga, J., Yagi, E., and Sekiguchi, K. Probing the acidic residue within the integrin binding site of laminin-511 that interacts with the metal ion-dependent adhesion site of $\alpha 6 \beta 1$ integrin. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 291:30717-30719, 2017.
6. Hayashi, R., Ishikawa, Y., Katori, R., Sasamoto, Y., Taniwaki, Y., Takayanagi, H., Tsujikawa, M., Sekiguchi, K., Quantock, A.J., and Nishida, K. Coordinated generation of multiple ocular-like cell lineages and fabrication of functional corneal epithelial cell sheets from human iPS cells. **Nat Protoc.**, 4: 683-696, 2017.
7. Morooka, N., Futaki, S., Sato-Nishiuchi, R., Nishino, M., Totani, Y., Shimono, C., Nakano, I., Nakajima, H., Mochizuki, N., and Sekiguchi, K. Polydom is an extracellular matrix protein involved in lymphatic vessel remodeling. **Circ. Res.**, 120: 1276-1288, 2017.
8. Kärpanen, T., Padberg, Y., van de Pavert, S.A., Dierkes, C., Morooka, N., Peterson-Maduro, J., van de Hoek, G., Adrian, M., Mochizuki, N., Sekiguchi, K., Kiefer, F., Schulte, D., and Schulte-Merker, S. An evolutionarily conserved role for polydom/svep1 during lymphatic vessel formation. **Circ. Res.**, 120: 1263-1275, 2017.
9. Fujioka, T., Kaneko, N., Ajioka, I., Nakaguchi, K., Omata, T., Ohba, H., Fässler, R., García-Verdugo, J.M., Sekiguchi, K., Matsukawa, N., and Sawamoto, K. $\beta 1$ integrin signaling promotes neuronal migration along vascular scaffolds in the post-stroke brain. **EBioMedicine**, 16: 195-203, 2017.
10. Qiao, Y., Tam, J. K., Tan, S. S., Tai, Y. K., Chin, C. Y., Stewart, A. G., Ashman, L., Sekiguchi, K., Langenbach, S. Y., Stelmack, G., Halayko, A. J., and Tran, T. CD151, a laminin receptor showing increased expression in asthmatic patients, contributes to airway hyperresponsiveness through calcium signaling. **J. Allergy. Clin. Immunol.**, 139: 82-92, 2017.
11. Kurata, R., and Sekiguchi, K. Sweat gland stem cells in gland homeostasis and regeneration. **Skin Care**, 11:39-43, 2016.
12. Ohta, R., Niwa, A., Taniguchi, Y., Suzuki, N. M., Toga, J., Yagi, E., Saiki, N., Nishinaka-Arai, Y., Okada, C., Watanabe, A., Nakahara, T., Sekiguchi, K., and Sato, M. K. Laminin-guided highly efficient endothelial commitment from human pluripotent stem cells. **Sci. Rep.**, 6: 35680, 2016. doi: 10.1038/srep35680.
13. Takayama, K., Mitani, S., Nagamoto, Y., Sakurai, F., Tachibana, M., Taniguchi, Y., Sekiguchi, K., and Mizuguchi, H. Laminin 411 and 511 promote the cholangiocyte differentiation of human induced pluripotent stem cells. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 474: 91-96, 2016.
14. Ozawa, A., Sato, Y., Imabayashi, T., Uemura, T., Takagi, J., and Sekiguchi, K. Molecular basis of the ligand-binding specificity of $\alpha v \beta 8$ integrin. **J. Biol. Chem.**, 291: 11551-11565, 2016.
15. Hayashi, R., Ishikawa, Y., Sasamoto, Y., Katori, R., Nomura, N., Ichikawa, T., Araki, S., Soma, T., Kawasaki, S., Sekiguchi, K., Quantock, A. J., Tsujikawa, M., and Nishida, K. Co-ordinated ocular development from human iPS cells and recovery of anterior eye function. **Nature**, 531: 376-380, 2016.
16. Sasaki, K., Yokobayashi, S., Nakamura, T., Okamoto, I., Yabuta, Y., Kurimoto, K., Ohta, H., Moritoki, Y., Iwatani, C., Tsuchiya, H., Nakamura, S., Sekiguchi, K., Sakuma, T., Yamamoto, T., Mori, T., Woltjen, K., Nakagawa, M., Yamamoto, T., Takahashi, K., Yamanaka, S., and Saitou, M. Robust in vitro induction of human germ cell fate from pluripotent stem cells. **Cell Stem Cell**, 17: 178-194, 2015.
17. Nakamura, T., Yabuta, Y., Okamoto, I., Aramaki, S., Yokobayashi, S., Kurimoto, K., Sekiguchi, K., Nakagawa, M., Yamamoto, T., and Saitou, M. SC3-seq: a method for highly parallel and quantitative measurement of single-cell gene expression. **Nucleic Acids Res.**, 43, e60. doi: 10.1093/nar/gkv134, 2015.
18. Li, X., Qian, H., Takizawa, M., Koga, H., Tsuchisaka, A., Ishii, N., Hayakawa, T., Ohara, K., Sitaru, C., Zillikens, D., Sekiguchi, K., Hirako, Y., and Hashimoto, T. N-linked glycosylation on laminin $\gamma 1$ influences recognition of anti-laminin $\gamma 1$ pemphigoid autoantibodies. **J. Dermatol. Sci.**, 77, 125-129, 2015.

19. Kurata, Y., Futaki, S., Nakano, I., Tanemura, A., Murota, H., Katayama, I., and Sekiguchi, K. Isolation and characterization of sweat gland myoepithelial cells from human skin. **Cell Struct. Funct.**, 89, 101-112, 2014.
20. Yoshino, T., Saito, D., Uchiyama, C., Atsuta, R., Sekiguchi, K., and Takahashi, Y. Interepithelial signaling with nephric duct is required for the formation of overlying coelomic epithelial cell sheet. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, 111, 6660-6665, 2014.
21. Doi, D., Samata, B., Katsukawa, M., Kikuchi, T., Morizane, A., Ono, Y., Sekiguchi, K., Nakagawa, M., Parmar, M., and Takahashi, J. Isolation of human induced pluripotent stem cell-derived dopaminergic progenitors by cell sorting for successful transplantation. **Stem Cell Rep.**, 2, 337-350, 2014.
22. Nakagawa, M., Taniguchi, Y., Senda, S., Takizawa, N., Ichisaka, T., Asano, K., Morizane, A., Doi, D., Takahashi, J., Nishizawa, M., Yoshida, Y., Toyoda, T., Osafune, K., Sekiguchi, K., and Yamanaka, S. A novel efficient feeder-free culture system for the derivation of human induced pluripotent stem cells. **Sci. Rep.** 4, 3594. doi: 10.1038/srep03594, 2014.
23. Yamada, M., and Sekiguchi, K. Disease-associated single amino acid mutation in the calf-1 domain of integrin $\alpha 3$ leads to defects in its processing and cell surface expression. **Biochem Biophys Res Commun.**, 441, 988-993, 2013.
24. Jeong, S., Luo, R., Singer, K., Kreidberg, J., Shimono, C., Kiyozumi, D., Sekiguchi, K., and Piao, X. GPR56 functions synergistically with $\alpha 3 \beta 1$ integrin in regulating cerebral cortical development. **PLoS One**, 8, e68781. doi: 10.1371/journal.pone.0068781, 2013.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.

5-1 寄附研究部門教授

【1-2: 代表的な論文】

1. Takizawa, M., Arimori, T., Taniguchi, Y., Kitago, Y., Yamashita, E., Takagi, J., and Sekiguchi, K. Mechanistic basis for the recognition of laminin-511 by $\alpha 6 \beta 1$ integrin. **Sci. Adv.**, 9: e1701497, 2017. doi: 10.1126/sciadv.1701497.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.

【1-3: 英文総説】

1. Yamada, M., and Sekiguchi, K. Molecular basis of laminin-integrin interactions. **Current Topics in Membranes**, 76: 197-229, 2015.
2. Kiyozumi, D., Sato-Nishiuchi, R., Sekiguchi, K. In situ detection of integrin ligands. **Curr. Protoc. Cell Biol.**, 65: 10.19.1-10.19.17, 2014.

【1-4: 邦文総説】

1. 幹細胞培養用基質の開発 藤田和将、関口清俊、日本臨牀（増刊号）、73、342-346、2015
2. 医療応用に適したフィーダー細胞フリーのヒト多能性幹細胞培養基質の開発 山本卓司、藤田和将、服部俊治、関口清俊、バイオサイエンスとインダストリー、73、20-23、2015
3. 幹細胞用培養基質の開発：現状と課題 谿口征雅、関口清俊、生物工学会誌、92、491-494、2014
4. ヒト多能性幹細胞用培養基質の開発 関口清俊、最新医学、69、685-697、2014
5. 神経-血管相互作用と細胞外マトリックス 佐藤祐哉、関口清俊、血管医学、14、51-58、2013
6. 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
7. 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
8. 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

【1-5: 著書】

1. バイオマテリアル：その基礎と先端研究への展開（田畑泰彦、塙 隆夫編） 下野知性、関口清俊、東京化学同人、pp. 316-318、2016.

【2: 受賞歴】

平成 29 年度 日本結合組織学会学術賞
平成 28 年度 科学技術分野・文部科学大臣表彰・科学技術賞（開発部門）
第 13 回（平成 27 年度）産学官連携功労者表彰・文部科学大臣賞
平成 26 年大阪大学総長顕彰（研究部門）
平成 25 年大阪大学総長顕彰（研究部門）

【3: 招待講演】

【3-1: 講演-国際学会、外国でのセミナー】

1. Sekiguchi, K. Mini-Symposium on Extracellular Matrix and Stem Cells, CHA University, Seoul, Korea, November 28, 2016
2. Sekiguchi, K. 9th International Conference on Proteoglycans/10th Pan-pacific Connective Tissue Societies Symposium, Seoul, Korea, August 27, 2015
3. Sekiguchi, K. Laboratory of Cell and Developmental Biology, NIDCR, NIH, Bethesda, MD, USA, October 17, 2014
4. Sekiguchi, K. Load to the clinic (Panel Discussion). Ninth Annual Translational Stem Cell Research Conference, New York, USA, October 22, 2014

5-1 寄附研究部門教授

5. Sekiguchi, K. Synthetic basement membrane for regenerative medicine. 9th World Biomaterials Congress, Chengdu, China, June 1-5, 2012

【3-2: 講演・国内の学会、シンポジウム、WS など】

1. 箱守仙一郎糖鎖科学シンポジウム、招待講演、仙台、2017年11月
2. 平成29年度AMED再生医療・研究交流会、プレナリーレクチャー、東京、2017年9月
3. 第4回汗と皮膚疾患の研究会、基調講演、東京、2017年8月
4. 神奈川歯科大学学会（第11回・12回合同開催研究談話会）、招待講演、神奈川、2017年3月
5. 第16回日本再生医療学会総会シンポジウム、仙台、2017年3月
6. 東海医学会講演会例会、招待講演、神奈川、2017年2月
7. 第2回再生医療ベンチャー創設支援セミナー、基調講演、大阪、2017年2月
8. 幹細胞の培養法・培養工学のためのコンソーシアム・第1回シンポジウム、特別講演、大阪、2016年10月
9. 第24回日本発汗学会総会、基調講演、大阪、2016年8月
10. 第48回日本結合組織学会学術大会、マイスターレクチャー、長崎、2016年6月
11. 大阪大学 産学連携蛋白質研究所セミナー、大阪、2016年6月
12. 第14回日本再生医療学会総会シンポジウム、神奈川、2015年3月
13. 第三回三次元生体組織構築公開シンポジウム、大阪、2014年12月
14. 第41回日本臓器保存生物医学会学術集会、特別講演、豊中、2014年11月
15. 第36回日本生物学的精神医学会/第57回日本神経化学会シンポジウム、奈良、2014年10月
16. 第14回 Clinical Science Club セミナー、東京、2014年7月
17. 大阪大学・蛋白研セミナー、大阪、2014年3月
18. 第86回日本生化学会大会シンポジウム、横浜、2013年9月
19. 名古屋市立大学医学研究科セミナー、名古屋、2012年10月
20. 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
21. 和歌山県立医科大学セミナー、和歌山、2012年8月
22. 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
23. 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
24. 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

【3-3: その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2017年度 口頭発表件数：8件、ポスター発表件数：2件
2016年度 口頭発表件数：8件、ポスター発表件数：3件
2015年度 口頭発表件数：6件、ポスター発表件数：2件
2014年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：12件
2013年度 口頭発表件数：7件、ポスター発表件数：6件
2012年度 口頭発表件数：11件、ポスター発表件数：11件

【4: 新聞報道】

1. 「細胞培養の足場接着原理を解明」、日本経済新聞、2017年9月
2. 「阪大、再生医療VB設立iPS培養基材開発を支援」、2016年1月29日
3. 「マトリクソームに阪大VC1.5億円 細胞培養事業を育成」、日刊工業新聞、2016年1月29日
4. 「A fascination with proteins」、Nature 誌、2014年10月2日
5. 「生体知る手掛りつかむ」、日経産業新聞、2014年4月24日
6. 「iPSから神経細胞量産」、朝日新聞、2014年3月7日
7. 「iPS細胞で大量培養」、日刊工業新聞、2014年3月7日
8. 「安全なiPS細胞量産」、朝日新聞、2014年1月9日
9. 「iPS感染症リスク低く」、日経新聞、2014年1月9日
10. 「iPS細胞 効率作製」、日刊工業新聞、2014年1月9日
11. 「関口清俊・阪大教授らとニッピ、多能性幹細胞用フィーダーフリー培養基材を6カ月安定にする物質を発見」、日経バイオテク、2013年10月15日
12. 「培養法の標準技術模索」、日経産業新聞、2013年1月16日
13. 「iPS事業化始動」、日本経済新聞、2013年1月8日
14. 「iPS細胞増やす足場たんぱく」、朝日新聞、2012年12月20日

5-1 寄附研究部門教授

15. 「iPS 細胞の新培養法」、日本経済新聞、2012 年 12 月 11 日
16. 「iPS 細胞大量作製 1 カ月で 200 倍以上に」産経新聞、2012 年 12 月 5 日
17. 「接着たんぱく質で培養」、日刊工業新聞、2012 年 12 月 5 日

【5:特許】

1. 多能性幹細胞の分化制御方法、大阪大学、国内出願、2017 年
2. 不死化汗腺筋上皮細胞およびその製造方法、(株)マンダム、大阪大学、国内出願、2017 年
3. 多能性幹細胞から体細胞への分化誘導方法、大阪大学・京都大学、PCT 出願、2017 年
4. 特定のラミニン上での多能性幹細胞の培養方法、京都大学・大阪大学・(株)メガカリオン、国内出願、2016 年
5. 血管内皮細胞の誘導方法、京都大学・大阪大学、PCT 出願、2016 年
6. ヒト骨格筋衛生細胞の未分化増殖培養法、東京医科歯科大学・大阪大学、PCT 出願、2016 年
7. 汗腺の動態の観察方法、(株)マンダム・大阪大学、PCT 出願、2017 年
8. 多能性幹細胞由来心筋細胞集団の製造方法、大阪大学、PCT 出願、2015 年
9. ラミニンフラグメントの細胞培養基質活性増強方法、大阪大学、PCT 出願、2015 年
10. 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、PCT 出願、2014 年
11. 肝幹前駆様細胞の培養方法及びその培養物、大阪大学・医薬基盤研究所、PCT 出願、2014 年
12. 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、特許 5858411 号、2015 年
13. 網膜色素上皮細胞の製造方法、株式会社ヘリオス・理化学研究所・大阪大学、PCT 出願、2014 年
14. 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、PCT 出願、2014 年
15. 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
16. 汗腺細胞の検出方法、(株)マンダム・大阪大学、特許 06044950 号、2016 年
17. 改変ラミニンおよびその利用、大阪大学・京都大学、特許第 5761826 号、2015 年 ; US Patent 9, 758, 765B
18. ヒト ES 細胞培養基材、大阪大学・京都大学、特許第 5590646 号、2014 年 ; US Patent 8, 877, 493
19. I 型-IV 型コラーゲン混成ゲル、株式会社ニッピ・大阪大学、特許第 5687829 号、2015 年 ; US Patent 8, 691, 951、2014 年

【6:取得研究費】

(科研費)

1. 基盤研究(B) H25-27 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)、H22-26 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)

(委託研究)

3. 独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)/ 立体造形による機能的な生体組織製造技術の開発 H26-27 分担、革新的な三次元精密細胞配置法による立体造形と小口径血管を有するバイオハートの研究開発
4. 国立大学法人大阪大学/官民イノベーションプログラム H26-27 代表、再生医療・創薬の基盤となる幹細胞培養用基材の開発
5. 独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)/再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システムの開発 H26-30 分担、ヒト多能性幹細胞由来の再生医療製品製造システムの開発
6. 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 H25-29 代表、幹細胞培養用基材の開発
7. 文部科学省/橋渡し研究加速ネットワークプログラム H24-25 代表、多能性幹細胞フィーダーフリー培養基材の開発
8. 独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)/ヒト幹細胞産業応用促進基盤技術開発 H22-25 分担、ヒト幹細胞実用化に向けた評価基盤技術の開発

5-1 寄附研究部門教授

9. 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 H22-26 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
10. 科学技術振興機構/戦略的イノベーション創出推進事業 H22-25 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
11. 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 H22-23 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
12. 文部科学省橋渡し研究推進事業 H21-23 代表、多能性幹細胞フィーダーフリー培養基材の開発

(その他民間等との共同研究)

13. 毛乳頭細胞の機能発現に対する足場蛋白質の役割に関する研究 H28- 花王(株)
14. 再生医療用の次世代足場材の開発 H28- 味の素(株)
15. 改変ラミニン及びそれに適合する幹細胞用培地の開発 H25-26 味の素(株)
16. 再生医療・創薬の基盤となる幹細胞培養用基材の開発 H26-27 (株)ニッピ
17. 表皮及び汗腺幹細胞の培養及び観察方法の確立 H28- (株)マンダム
18. 表皮幹細胞の同定及び培養方法の確立 H27 (株)マンダム
19. 表皮幹細胞の同定方法の確立 H23-26 (株)マンダム
20. ラミニン・コラーゲン等細胞接着分子の研究 H23-24 (株)ニッピ

教育活動 -関口清俊-

【7-1:現在指導している学生数 (2017 年度)】

博士課程：1 名 (研究指導)

【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

2016 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)
2015 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)
2014 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)
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)

【7-3: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：7 名 (うち外国人留学生 0 名)

【7-4: 2017 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2017 年度 3 名
2016 年度 2 名
2015 年度 7 名
2014 年度 7 名
2013 年度 7 名
2012 年度 7 名

【8:担当授業】

共通教育：基礎セミナー (毎年)

特別科目「再生医学」(09, 10, 15)

特別科目「生命を担う物質－蛋白質」(04, 08, 10, 12, 14)

大学院：生物科学特論 X (08, 10)

生物科学特論 D2 (12, 14)

再生医療工学 (15)

5-1 寄附研究部門教授

【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

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -関口清俊-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2017 年度 0 課題

2016 年度 0 課題

【10-2:国際共同研究の実施】

該当なし

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

1. 産学連携蛋白質研究所セミナー、マトリクソーム研究の過去・現在・未来、マトリクソーム科学（ニッピ）寄附部門開設記念シンポジウム、2016 年 6 月 2 日

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

該当なし

【10-5:データベース等の運営】実施を含む（登録件数、ダウンロード件数）

マウス基底膜ボディマップ、蓄積量 6300 枚、利用数 1000 件

社会貢献 -関口清俊-

【11-1: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., Regenerative Therapy.

【11-2:雑誌の編集者等】

Regenerative Biomaterials (Editorial Board; 2014-)

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

Cell Adhesion and Migration (Editorial Board; 2007-)

【12-1: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

【12-2: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、2015-2016）、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；1998-2016）

【13:科研等の審査委員】

大阪府立成人病センター研究所 評価委員、2014-2017

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

（財）日本皮革研究所 理事 2010-2019

（財）大阪バイオサイエンス研究所 理事 2007-2012

5-1 寄附研究部門教授

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

【14. 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）

【15-1: 国際会議の開催】

1. International Symposium on Neuro-Vascular Wiring, November 12-13, 2012, Nara, Japan; 組織委員
2. 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
3. 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
4. The 11th International Symposium on Basement Membranes, March 6-7, 2003, Chiba, Japan; 組織委員
5. 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

【15-2: 国内会議の開催】

1. 「幹細胞の培養法・培養工学のためのコンソーシアム」、第1回シンポジウム、副会長、大阪、2016年10月15日
2. 「幹細胞の培養法・培養工学のためのコンソーシアム」、第2回シンポジウム、副会長、大阪、2017年10月14日

学内、所内活動 - 関口清俊 -

【16: 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（2012-2015）、臨床医工学融合教育研究センター戦略会議委員（2012-2015）、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（2007-2010）、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）

【17: その他、特筆すべき活動】

1. 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（2000～2006）
2. 大阪大学発ベンチャー ㈱マトリクスームを設立（2015年12月）

大学間共同研究の実施

1. ヒト iPS 細胞由来腎臓系譜細胞の分化誘導、純化、拡大培養に有効な培養基質の探索、京都大学・iPS細胞研究所、2017-2018年度
2. 心筋細胞の成熟を促進する培養基質の探索、自治医科大学、2017-2018年度
3. SVEP1 ヘテロノックアウトマウスを用いた敗血症における SVEP1 の機能解析、千葉大学医学研究院、2017-2019年度
4. 歯肉の角化・非角化を制御する基底膜分子の探索ならびに基底膜分子を基盤とした歯の発生メカニズムの解明、岡山大学・医歯薬研究科、2016-2017年度
5. IgG4 関連疾患の自己抗原の探索、京都大学・医学部附属病院、2016年度
6. 骨格筋幹細胞の培養法の開発、東京医科歯科大学・保健衛生学研究科、2015年度
7. 骨格筋幹細胞の分化誘導および移植に有効な培養基質の探索、京都府立医科大学・医学部、2015年度
8. 骨格筋幹細胞の分化誘導および移植に有効な培養基質の探索、京都大学・iPS細胞研究所、2015-2016年度
9. 角膜内皮細胞の移植治療に有効な細胞接着基質の開発、京都府立医科大学・医学研究科 2014-2015年度

5-1 寄附研究部門教授

10. 神経提細胞の機能維持に有効な培養基質の探索、京都大学・iPS細胞研究所、2014-2015年度
11. 腸上皮幹細胞の増殖に好適な3次元培養基材の開発、東京医科歯科大学・医歯学総合研究科、2014-2015年度
12. ラミニンに着目した多能性幹細胞からの内耳組織分化誘導法の検討、京都大学・医学部附属病院、2014-2015年度
13. ヒト iPS 細胞由来巨核球からの血小板産生を推進する細胞外基質の同定と評価に関する研究、京都大学・iPS細胞研究所、2014-2015年度
14. 神経分化誘導に有効なラミニンアイソフォームの探索、慶応大学・医学部、2013-2014年度
15. 始原生殖細胞用フィーダーフリー培養基質の開発、京都大学・医学部、2013-2014年度
16. 腸管上皮幹細胞のオルガノイド形成を促進する細胞外基質の探索、慶応大学・医学部、2013年
17. 多能性幹細胞の未分化および分化状態に対するラミニン E8 フラグメントの影響、理化学研究所、2013年度
18. iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞の臨床応用における細胞外マトリックスの利用可能性の検討、理化学研究所・(株)ヘリオス、2013-2014年度
19. ヒト iPS 細胞から神経細胞への分化誘導において有効な培養基質の探索、京都大学・iPS細胞研究所、2014-2015年度
20. ヒト iPS 細胞から血球、内皮などの中胚葉系細胞への分化誘導におけるヒトラミニン E8 fragment の有用性の検討、京都大学・iPS細胞研究所、2014-2015年度
21. iPS 細胞樹立におけるヒトラミニン E8 fragment および fragment-plus の効果の検討、京都大学・iPS細胞研究所、2010-2014年度

5. 寄附研究部門教員の活動 (平成29年度在籍者)

5-2 寄附研究部門准教授

5-2 寄附研究部門准教授

5-2-1 川端 猛

職位：寄附研究部門准教授

所属：蛋白質研究所 マルチスケール構造生物学（日本電子） 寄附研究部門、多階層蛋白質統合研究部門 多階層構造生命科学研究室（兼任）

【研究課題】 タンパク質複合体のモデリング手法の開発

【研究内容】

他の分子と結合している、複合体の状態のタンパク質の立体構造は、その分子機能のメカニズムを考える手がかりとして大変重要である。しかし、13 万件を超える立体構造データが蓄積されている PDB でも、複合体の立体構造データ数は、相互作用が報告されている分子の組み合わせに比べて、圧倒的に少ない。そこで、理論的・情報科学的な手法で、複合体のモデリングを行うことが必要となる。精確に複合体モデルを作成するために、大きく二つのアプローチをとる。一つは、既知の複合体立体構造データの活用である。単量体のホモロジー・モデリングと同じように、鋳型となる類似した分子の複合体の立体構造データがあれば、鋳型ベースの複合体モデリングを行うことができる。この方法は、タンパク質-タンパク質複合体だけではなく、タンパク質-化合物、タンパク質-核酸複合体にも適用することができる。この手法を効率的に実行するためにこれまでいくつかの技術開発を行ってきた。一つは、タンパク質-化合物複合体のモデリングを目指した化合物の検索・重ね合わせのプログラムの開発である。最大共通部分構造(MCS)を組み上げ法で近似的に求めるプログラム *kcombu* を開発した(Kawabata, 2011)。また、MCS で求めた原子対応に基づき、標的化合物を鋳型化合物にフレキシブルに重ねるプログラム *fkcombu* (Kawabata and Nakamura, 2014)も開発した。鋳型ベースのモデリングには、最新の複合体立体構造データを検索するデータベースの整備が必須である。この目的のために HOMCOS というサーバを開発・公開した。もう一つのアプローチは、電子顕微鏡の3次元密度マップデータの活用である。低温電子顕微鏡では、結晶化が困難な巨大複合体や膜タンパク質複合体の3次元密度マップが得られ、そのマップにサブユニットの原子モデルなどを重ねて複合体の原子モデルを得る試みが多く行われている。サブユニットや密度マップを、混合正規分布モデル(Gaussian Mixture Model; GMM)で近似することで、高速にフィッティングを行う計算手法 *gmfit* を、2008 年に提案している(Kawabata, 2008)。この手法を発展させ、様々な実験データによる拘束の取り込み、マップの一部への部分フィットの算法の開発、近原子レベルの高解像度マップを対象としたデノボモデリングへの適用などを試みている。

【2016-2017 年度の成果】

1. プログラム *fkcombu* 等を用いたクチナーゼ様酵素 Cut190 の基質立体構造のモデリング：京都工芸繊維大 河合富佐子教授、京都市立大 織田昌幸教授の依頼により、酵素 Cut190 と基質との複合体構造を予測する計算を行った。Cut190 は微生物から単離された PET を分解する酵素であり、そのアポ状態の X 線結晶構造は決定されていたものの、基質との複合体構造は不明であった。そこで、プログラム *ghecom* でポケット球を発生させたあと、*fkcombu* で活性部位との距離拘束を満たすようにポケット球を重ねることで、基質立体構造を作成した。予測構造を参考にして変異を導入したところ、活性を向上させる変異を二つ発見した。また、Ca²⁺イオン有無の2種のアポの立体構造のうち、Ca²⁺があるほうが変異実験との整合性があり、Ca²⁺存在下で活性が向上するという実験事実と符合した(Kawabata et al. 2017)。
2. WEB サーバ HOMCOS 等を用いた立体構造モデルを用いたアミノ酸変異の影響評価：名古屋大 尾崎紀夫教授の依頼で、精神疾患との関連が予想されるアミノ酸変異の影響を、立体構造モデルを構築し考察した。統合失調症および自閉症スペクトラムの患者と健常者のエクソンを比較したところ、GPCR 族の CX3CR1 の A55T の変異が P 値 0.02 で関連すること、Reticulon 4 受容体 RTN4R の R292H の変異が P 値 0.048 で関連するとの結果を得た。CX3CR1 の立体構造モデルを HOMCOS 等を用いてホモロジーモデリング法で構築した。CX3CR1 の A55 の部位は細胞質側の第8ヘリックスに接しており、変異により G タンパク質との相互作用に影響を及ぼす可能性が示唆された(Ishizuka et al. 2017)。また、RTN4R については、LINGO1 との複合体モデルを類似性ベースの手法で構築し、R292 の部位が LINGO1 との相互作用部位に相当し、変異により LINGO1 との相互作用に影響を及ぼす可能性が示唆された(Kimura et al. 2017)。

【今後の展望と自己評価】

今年度は、これまで進めてきた複合体サーバ HOMCOS を利用した実験研究者との共同（支援）研究を論文として出版することができた。また、GMM による電顕密度マップの重ね合わせ計算についても、原子や格子の大きさを考慮した GMM の構築法は論文の投稿を終了し、改訂中である。GMM による α ヘリックスの認識法、複数のサブユニットをマップの一部に効率的に重ね合わせる方法は、算法はほぼ構築できており、これらの内容も早急に執筆したい。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Kinjo AR, Bekker GJ, Wako H, Endo S, Tsuchiya Y, Sato H, Nishi H, Kinoshita K, Suzuki H, Kawabata T, Yokochi M, Iwata T, Kobayashi N, Fujiwara T, Kurisu G, Nakamura H. New tools and functions in data-out activities at Protein Data Bank Japan (PDBj). **Protein Sci.** ,doi: 10.1002/pro.3273. 2017
2. Kimura H, Fujita Y, Kawabata T, Ishizuka K, Wang C, Iwayama Y, Okahisa Y, Kushima I, Morikawa M, Uno Y, Okada T, Ikeda M, Inada T, Branko A, Mori D, Yoshikawa T, Iwata N, Nakamura H, Yamashita T, Ozaki N. A novel rare variant R292H in RTN4R affects growth cone formation and possibly contributes to schizophrenia susceptibility. **Transl Psychiatry**, Aug 22;7(8):e1214. doi: 10.1038/tp.2017.170, 2017
3. Ishizuka K, Fujita Y, Kawabata T, Kimura H, Iwayama Y, Inada T, Okahisa Y, Egawa J, Usami M, Kushima I, Uno Y, Okada T, Ikeda M, Aleksic B, Mori D, Someya T, Yoshikawa T, Iwata N, Nakamura H, Yamashita T, Ozaki N. Rare genetic variants in CX3CR1 and their contribution to the increased risk of schizophrenia and autism spectrum disorders. **Transl Psychiatry**, Aug 1;7(8):e1184. doi: 10.1038/tp.2017.173, 2017
4. Kawabata T, Oda M, Kawai F. Mutational analysis of cutinase-like enzyme, Cut190, based on the 3D docking structure with model compounds of polyethylene terephthalate. **Journal of Bioscience and Bioengineering**, 124:28-35, 2017
5. Kinjo AR, Bekker, GJ, Suzuki H, Tsuchiya Y, Kawabata T, Ikegawa Y, Nakamura H, Protein Data Bank Japan (PDBj): updated user interfaces, resource description framework, analysis tools for large structures. **Nucleic Acids Research**, 45(D1):D282-D288, 2017
6. Gokobori T, Ikeo K, Katayama Y, Kawabata T, Kinjo AR, Kinoshita K, Kwon Y, Migita O, Mizutani H, Muraoka M, Nagata K, Omori S, Sugawara H, Yamada D, Yura K. VaProS: a database-integration approach for protein/genome information retrieval. **J. Struct. Funct. Genomics**. 17:69-81, 2016
7. Kawabata T, HOMCOS: an update server to search and model complex 3D structures. **J. Struct. Funct. Genomics**. 17:83-99, 2016
8. Nagata K, Katayama Y, Sato T, Kwon Y, Kawabata T. Toward the next step in G protein-coupled receptor research: a knowledge-driven analysis for the next potential targets in drug discovery. **J. Struct. Funct. Genomics**. 17:111-133, 2016
9. Kukita Y, Okami J, Yoneda-Kato N, Nakamae I, Kawabata T, Higashiyama M, Kato J, Kodama K, Kato K, Homozygous inactivation of CHEK2 is linked to a familial case of multiple primary lung cancer with accompanying cancers in other organs. **Molecular Case Studies**, 2, a001032, 2016.
10. Suzuki H, Kawabata T, Nakamura H, Omokage search: shape similarity search service for biomolecular structures in both the PDB and EMD. **Bioinformatics** 32, 619-20, 2016
11. Kawabata T, Nakamura, H, 3D flexible alignment using 2D maximum common substructure: dependence of prediction accuracy on target-reference chemical similarity. **J. Chem. Info. Model.**, 54, 1850-1863, 2014
12. Kawabata T, Sugihara, Y, Fukunishi, Y, Nakamura, H, LigandBox : a database for 3D structures of chemical compounds. **BIOPHYSICS**, 9, 113-121, 2013
13. Liu X, Ohta T, Kawabata T, Kawai F, Catalytic Mechanism of Short Ethoxy Chain Nonylphenol Dehydrogenase Belonging to a Polyethylene Glycol Dehydrogenase Group in the GMC Oxidoreductase Family. **Int. J. Mol. Sci.**, 14, 1218-1231, 2013
14. Thumarat U, Nakamura R, Kawabata T, Suzuki H, Kawai F, Biochemical and genetic analysis of a cutinase-type polyesterase from a thermophilic *Thermobifida alba* AHK119. **Appl Microbiol Biotechnol**. 95,419-30,2012

【1-2:代表的な論文】

1. Kawabata T, Build-up algorithm for atomic correspondence between chemical structures. **J.Chem.Info.Model.**, 51, 1775-1787, 2011
2. Kawabata T, Detection of multi-scale pockets on protein surfaces using mathematical morphology. **Proteins**, 78,1195-211, 2010
3. Kawabata T, Multiple subunit fitting into a low-resolution density map of a macromolecular complex using Gaussian mixture model. **Biophysical Journal**, 95,4643-4658, 2008
4. Kawabata T, Fukuchi S, Homma K, Ota M, Araki J, Ito T, Ichiyoshi N, Nishikawa K, GTOP:a database of protein structures predicted from genome sequences. **Nucl. Acids Res.**, 30, 294-298, 2002
5. Kawabata T, Nishikawa K. Protein structure comparison using the Markov transition model of evolution. **Proteins**, 41, 108-122, 2000

【1-3:英文総説】

なし

5-2 寄附研究部門准教授

【1-4:邦文総説】

1. 川端 猛 KCOMBU を用いた低分子構造比較と予測. 生物物理 Vol. 54, No. 3 通巻 313 号, 2014
2. 川端 猛 書評: 生物記号論 - 主体性の生物学 (川出由己 著) 生物物理 2012 年 2 月 Vol 2. No.1

【1-5:著書】

1. 川端 猛 第 0 章 基本的な分子グラフィックソフトの操作法、第 1 章 カルモジュリン、第 6 章 プロテイン・キナーゼ、第 7 章 G タンパク質共役受容体. 見てわかる構造生物科学 (中村春木 編). 2014 年. 化学同人.

【2:受賞歴】

1. 第 6 回 (2017)Biophysics and Physicobiology 論文賞 Takeshi Kawabata, Yusuke Sugihara, Yoshifumi Fukunishi, Haruki Nakamura "LigandBox: A database for 3D structures of chemical compounds" BIOPHYSICS Vol.9 pp.113-121 (2013)

【3:招待講演】

1. 川端 猛、第 6 回 (2017)Biophysics and Physicobiology 論文賞受賞講演会 LigandBox: 化合物立体構造のデータベース、第 55 回日本生物物理学会年会、2017 年 9 月 19 日、熊本大学 黒髪北地区
2. HOMCOS: a server to search and model complex 3D structures. International Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins – Bilateral Symposium between SNU and IPR. 2015 年 12 月 4 日、Seoul National University.
3. Omokage search and gmfit : shape similarity search and superposition among models and maps. The wwPDB Foundation 主催国際シンポジウム “Integrative Structural Biology with Hybrid Methods” 大阪大学会館 2015 年 10 月 3 日 招待講演
4. 電子顕微鏡による三次元密度マップを用いた生体高分子複合体の比較モデリングー混合正規分布モデルによる近似形状表現の適用ー.統計研共同利用「物理計測とベイズ統計的方法」統計数理研究所 2013 年 1 月 16 日 招待講演

【3-1:講演-国際学会、外国でのセミナー】

1. Kawabata T, Nakamura H. Helix detection and subunit fitting using Gaussian mixture model. CryoEM Structure Challenges Workshop, 2017 年 10 月 7 日, SLAC Campus, Stanford University, California

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 川端 猛、中村春木、金城玲、HOMCOS: 複合体立体構造の検索・モデリングサーバ、日本農芸化学会 2014 年度大会、2014 年 3 月 30 日、明治大学生田キャンパス

【3-2a:海外、国内の学会、シンポ、WS など 自身のポスター発表】

1. 川端 猛、中村春木、ガウス関数入力型混合正規分布モデルによる 3 次元密度マップの近似表現、第 55 回日本生物物理学会年会、2017 年 9 月 21 日、熊本大学 黒髪北地区
2. Kawabata T, Suzuki H, Nakamura H. gmfit : an approximated 3D shape for atomic model and density map using Gaussian Mixture model. IUPAB & EBSA 2017, 2017 年 7 月 18 日, Edinburgh International Conference Centre, UK.
3. 川端 猛、織田冒幸、河合富佐子、予測ドッキング構造を用いた PET 分解クチナーゼ様酵素 Cut190 の変異体解析、第 17 回日本蛋白質科学会年会、2017 年 6 月 21 日、仙台国際センター
4. 川端 猛、中村春木、電顕 3 次元密度マップから α -ヘリックスを認識する混合正規分布モデルの開発、第 54 回日本生物物理学会年会、2016 年 11 月 27 日、つくば
5. 川端 猛、中村春木、金城玲、HOMCOS サーバを用いた複合体立体構造の進化的保存性の解析、第 16 回日本蛋白質科学会年会、2016 年 6 月 9 日、福岡
6. Kawabata T, Suzuki H, Nakamura H, Omokage search and gmfit : shape similarity search and superposition among models and maps. Biophysical Society 60-th Annual Meeting、2016 年 2 月 28 日、Los Angeles
7. 川端 猛、中村春木、低解像度密度マップへの複数のサブユニットのあてはめ計算 - 実験情報による拘束の利用 -, 2015 年 9 月 15 日、第 53 回日本生物物理学会年会、2015 年 11 月 27 日、金沢
8. 川端 猛、中村春木、金城玲、HOMCOS: 複合体立体構造の検索・モデリングサーバ、日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 27 日、神戸
9. Kawabata T, Suzuki H, Nakamura H, Omokage search : A rapid shape similarity search and superposition of biological assemblies. Biophysical Society 59-th Annual Meeting、2015 年 2 月 19 日、Baltimore

5-2 寄附研究部門准教授

10. 川端 猛、鈴木博文、中村春木、セグメンテーション&フィッティング -低解像度密度マップへの複数のサブユニットのあてはめ計算法 -、第 52 回日本生物物理学会年会、2014 年 9 月 27 日、札幌
11. Kawabata T, Kinjo A, Nakamura H, Similarity-based 3D Modeling of Compound-Protein Complexes. Biophysical society thematic meeting - Modeling of Biomolecular Systems Interactions, Dynamics, and Allosteric: Bridging Experiments and Computations, 2014 年 9 月 13 日、Istanbul
12. 川端 猛、中村春木、fkcombu: 2D-MCS を用いた鋳型ベースの低分子化合物ドッキング法の開発、第 14 回日本蛋白質科学会年会、2014 年 6 月 27 日、横浜
13. Kawabata T, Nakamura H, Kinjo A, HOMCOS: A server to search and model 3D structures of protein-protein and compound-protein complexes. Biophysical Society 58-th Annual Meeting, 2014 年 2 月 16 日、San Francisco
14. 川端 猛、中村春木、金城玲、HOMCOS: 複合体立体構造の検索・モデリングサーバ、第 36 回日本分子生物学会年会、2013 年 12 月 5 日、神戸
15. 川端 猛、鈴木博文、金城玲、中村春木、高分子複合体の密度マップ・原子モデルの混合正規分布モデルを用いた重ね合わせ計算、第 51 回日本生物物理学会年会、2013 年 10 月 28 日、京都
16. Kawabata T, Nakamura H, Similarity-based docking using atomic correspondence of maximum common substructure: dependence of prediction accuracy on target-template similarity. 21st Annual International Conference on Intelligent System for Molecular Biology, 2013 年 7 月 23 日、Berlin
17. 川端 猛、中村春木、金城玲、HOMCOS2: 複合体立体構造の検索・モデリングサーバ、第 13 回日本蛋白質科学会年会、2013 年 6 月 13 日、鳥取
18. Kawabata T, Multiple subunit fitting into a low-resolution density map of a macromolecular complex using Gaussian mixture model. Biophysical Society 57-th Annual Meeting, 2013 年 2 月 4 日、Philadelphia
19. 川端 猛、杉原裕介、福西快文、中村春木、LigandBox: a database for 3D structures of chemical compounds、生命医薬情報学連合大会 2012、2012 年 10 月 15 日、東京
20. 川端 猛、中村春木、金城玲、進化的に保存された蛋白質間相互作用の複合体立体構造の予測、日本生物物理学会第 50 回年会、2012 年 9 月 23 日、名古屋
21. 川端 猛、中村春木、リガンド結合構造の比較モデリング - リガンド類似性・蛋白質相同性の予測精度への影響、第 12 回日本蛋白質科学会年会、2012 年 6 月 21 日、名古屋

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2017 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：3 件
2016 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件
2015 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件
2014 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件
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：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】

科研費

1. 科学研究費助成事業（基盤研究（C））「混合正規分布を用いた電顕密度マップからのマルチスケール原子モデル構築法の開発」代表、2017-2019 年度
2. 科学研究費助成事業（基盤研究（C））「混合正規分布モデルを用いた低解像度密度マップ・原子モデルの重ね合わせ比較法の開発」代表、2014-2016 年度
3. 科学研究費助成事業（基盤研究（C））「複合体立体構造データを利用した標的蛋白質に結合する化合物群の探索法開発」代表、2010-2012 年度

教育活動

【8:担当授業】

大学院（生命機能研究科）：基礎化学Ⅱ(2012. 分担)

大学院（生命機能研究科）：基礎生物学Ⅲ(2014. 分担)

大学院（基礎工学研究科）：蛋白質計算科学(2014, 2015, 2016, 2017. 分担)

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. 計算生命科学の基礎Ⅳ.計算科学と生命科学の融合:基礎から医療・創薬・人工知能への応用まで[全15回]. 第3回「電子顕微鏡解析」(担当:川端 猛)、2017年10月25日、神戸大学計算科学教育センター
2. 一般講習会:構造生命科学データクラウド VaProS 第8回利用講習会「立体構造データを用いた多型情報の解析」、講演者、2016年11月11日、東京大・農
3. 一般講習会:構造生命科学データクラウド VaProS 第7回利用講習会「VaProSを用いた立体構造モデリング入門」、講演者、2016年9月1日、愛媛大・プロテオサイエンスセンター
4. 一般講習会:All-in-one 合同講習会 2016～バイオビッグデータ解析入門～、講演者、2016年7月23日、グランフロント大阪
5. 一般講習会:構造生命科学データクラウド VaProS 第6回利用講習会「VaProSを用いたバイオビッグデータ解析入門」、講演者、2016年6月10日、九州大・馬出病院キャンパス
6. 一般講習会: H27年度 PDBj & 創薬等 PF 情報拠点 VaProS 第4回利用講習会「生命科学のための立体構造データ・ビッグデータの使い方入門」、2016年03月15日、大阪大・蛋白研
7. セミナー:生命医薬情報学連合大会 2015年大会 PDBj&創薬等ランチョンセミナー「生体高分子の立体構造データをめぐる最近の動向」 2015年10月29日、京都大学黄檗キャンパス
8. 一般講習会:構造生命科学データクラウド VaProS 第3回利用講習会、講演者、2015年10月14日、東京大・農
9. 一般講習会:初めてのAll-in-one 合同講習会、講演者、2015年7月18日、大阪大学中之島センター
10. 一般講習会:H27年 PDBj & 創薬等情報拠点講習会「見てわかるタンパク質ー生命科学のための立体構造データの利用法」、講演者、2015年6月13日、科学技術振興機構 東京本部別館
11. セミナー:第15回日本蛋白質科学会年会・PDBj&創薬等支援技術基盤プラットフォームランチョンセミナー、講演者、2015年6月24日、徳島あわぎんホール
12. 一般講習会:SLS-DC 構造生命科学データクラウド第2回利用講習会、講演者、2015年2月3日、東京大・農
13. セミナー:PDBj & 創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業・情報拠点 ランチョンセミナー「ビッグデータ時代における構造生命科学:ゲノム情報の蛋白質構造によるアノテーション」、講演者、2014年10月3日、仙台国際センター
14. 一般講習会 H26 年度 講習会「見てわかるタンパク質ー 生命科学における立体構造データの利用法」、講演者、2014年10月1日、東北大
15. 一般講習会:構造生命科学データクラウド (SLS-DC) 利用講習会、講演者、2014年7月11日、東京大・
16. 一般講習会:統合データベース講習会:AJACS 肥後、講演者、2014年1月22日、化血研

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動

【10-5:データベース等の運営】

HOMCOS (<http://homcos.pdbj.org>)

Pairwise gmfit (<http://www.pdbj.org/gmfit>)

gmfit (<http://strcomp.protein.osaka-u.ac.jp/gmfit>)

KCOMBU (<http://strcomp.protein.osaka-u.ac.jp/kcombu>)

LigandBox (<http://ligandbox.protein.osaka-u.ac.jp>)

GHECOM (<http://strcomp.protein.osaka-u.ac.jp/ghecom>)

MATRAS (<http://strcomp.protein.osaka-u.ac.jp/matras>)

社会貢献

【11-1:論文査読】

Biophysics and Physicobiology(2016), IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics(2015), SpringerPlus(2015), Journal of Molecular Modeling(2015), BioMed Research International(2015, 2016), Mathematical Biosciences(2014), The Journal of Biochemistry(2014), Journal of Cheminformatics(2014), Biomolecules(2013), Nucleic Acids Research(2013), Journal of Chemical Information and Modeling(2012), 日本データベース学会論文誌 (2015), Journal of Structural and Functional Genomics(2016), Bioinformatics(2017), GigaScience(2017), ChemMedChem(2017), DATABASE(2017), International Journal of Molecular Science(2017)

【12-1:所属学会】

日本生物物理学会、日本蛋白質科学会、日本バイオインフォマティクス学会

【12-2:学会の役員、委員】

日本生物物理学会分野別専門委員 (2016)

【14: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. HOMCOS (<http://homcos.pdbj.org>) データアクセス数+検索依頼件数 HOMCOS 単体: 2015 年:2311、2016 年:3706、2017 年:2299, VaProS を通じたアクセス: 2015 年:7891, 2016 年:7790, 2017 年:4441
2. Pairwise gmfit (<http://www.pdbj.org/gmfit>) 計算回数 2014 年:15708, 2015 年:124331, 2016 年:447317, 2017 年:293961 (※これらの数字は検索ロボットのアクセスが多数含まれてしまっている...)
3. gmfit (<http://strcomp.protein.osaka-u.ac.jp/gmfit>) ソースのダウンロード回数 2013 年:13, 2014 年:12, 2015 年:37, 2016 年:25, 2017 年:17
4. KCOMBU (<http://strcomp.protein.osaka-u.ac.jp/kcombu>) ソースのダウンロード回数 2012 年:17, 2013 年:8, 2014 年:36, 2015 年:38, 2016 年:36, 2017 年:51
5. LigandBox (<http://ligandbox.protein.osaka-u.ac.jp>) 検索件数 2012 年:368, 2013 年:2214, 2014 年:1594, 2015 年:2637, 2016 年:980, 2017 年:3050, ダウンロード件数 2012 年:251, 2013 年:565, 2014 年:607, 2015 年:675, 2016 年:257, 2017 年:340
6. GHECOM (<http://strcomp.protein.osaka-u.ac.jp/ghecom>) 計算件数 2012 年:708, 2013 年:846, 2014 年:866, 2015 年:11300, 2016 年:1654, 2017 年:917
7. MATRAS (<http://strcomp.protein.osaka-u.ac.jp/matras>) 計算件数 2012 年:5466, 2013 年:5772, 2014 年:5110, 2015 年:5164, 2016 年:4005, 2017 年:3522

学内、所内活動

【16:学内、所内委員など】

リトリート委員 (2014)

5. 寄附研究部門教員の活動 (平成 29 年度在籍者)

5-3 寄附研究部門助教

5-3 寄附研究部門助教

5-3-1 藤田 和将

職位：寄附研究部門助教

所属：蛋白質研究所 マトリクソーム科学（ニッピ）寄附研究部門

【研究課題】 幹細胞のための臨床用培養基材の産生株開発

【研究内容】

多能性幹細胞を利用した再生医療を実現するためには、安全面に配慮しながら、多能性幹細胞を効率的に維持培養や分化誘導させることが必要不可欠である。現在に至るまで、多能性幹細胞の培養には、マウス由来のフィーダー細胞や、マウス腫瘍の粗抽出物であるマトリゲルが主に使用されているが、種々の感染源となり得るため、医療応用には適していない。当研究室では、マウスの初期発生における細胞外マトリックスの発現パターンを詳細に調べたマトリクソーム解析によって、ラミニンが多能性幹細胞や分化誘導させた細胞に適した足場材であることを推察して、その有効性を実証している。加えて、ラミニンは12種類のアイソフォームが存在するヘテロ3量体の巨大な糖タンパク質であるが、細胞接着活性に重要なE8断片領域を用いることで、足場材としての有効性が最大限活かされることを見出している。

これらのラミニンE8断片を医療分野で利用するためには、あらゆる感染リスクを抑えた安全な組換えタンパク質として製造されなければならない。具体的には、各種ウイルスやマイコプラズマなどに汚染されないように樹立された安定発現株を用いて、目的の組換えタンパク質を純度高く精製できる頑強な製造態勢の整備が求められる。そこで、本研究では、抗体などのバイオ医薬品製造に広く用いられているCHO細胞（Chinese hamster ovary cell）を用いて、ラミニンE8断片を安定的に高発現する細胞株を樹立することを目的とする。

【2016-2017年度の成果】

昨年度は遺伝子導入法や単クローン取得法を改良することで、ラミニンE8断片の安定高発現クローンを高効率に取得可能なプロトコルを確立した。そこで、2016-2017年度は当プロトコルを用いて、ラミニンアイソフォームのE8断片を安定的に高発現する細胞株の取得を推し進めた。安定発現株の取得は、再生医療実現拠点ネットワークプログラム（国立研究開発法人日本医療研究開発機構）における共同研究の進捗状況を踏まえ、iPS細胞の分化誘導系での有用性が見込まれるラミニン111E8/221E8/332E8などを対象とした。アイソフォームや遺伝子導入のロットの違いにより、単クローンの取得効率や発現細胞の陽性率の差異が見られたが、いずれのアイソフォームでもラミニンE8断片を高発現するクローンを数多く取得できた。これらの候補クローンからラミニンE8断片の製造に利用する細胞株を選定するために、各クローンの最大発現量や発現の長期安定性を精査した。最大発現量は、ラミニン111E8が50 mg/Lでやや低めの発現量であったが、ラミニン221E8や332E8、521E8では100~200 mg/Lであり、非常に高い発現量が示された。加えて、いずれのアイソフォームでも、少なくとも2ヶ月間は顕著な発現低下が見られず、十二分に製造に利用可能な高発現クローンを選別できた。以上により、本年度までに取得できたラミニンアイソフォームは7種類（評価中の1種類含む）となり、ラミニン α 鎖5種類（ $\alpha 1/\alpha 2/\alpha 3/\alpha 4/\alpha 5$ ）を有するアイソフォームを揃えることができた。

【今後の展望と自己評価】

生体におけるラミニンの発現分布は α 鎖5種類の違いに依存するように、iPS細胞の分化誘導系における有用性（分化誘導効率や細胞接着性など）もまた α 鎖の種類に大きく左右されることが示されている。本年度までにすべての α 鎖を有するアイソフォームのE8断片を高発現するクローンを取得できたことは、様々な分化誘導系で臨床用培養基材を供給するための種ができたことを意味する。現在安定高発現株を用いて、株式会社ニッピと協同して種々のラミニンE8の試験製造を実施している。製造/供給態勢をより迅速に整備することで、いち早く幹細胞のための臨床用培養基材を世界に広く普及させ、再生医療の発展に貢献したい。

研究活動 ー藤田 和将ー

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Ochiai, H., Sakamoto, N., Fujita, K., Nishikawa, M., Suzuki, K., Matsuura, S., Miyamoto, T., Sakuma, T., Shibata, T., Yamamoto, T., Zinc-finger nuclease-mediated targeted insertion of reporter genes for quantitative imaging of gene expression in sea urchin embryos. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 109(27), 10915-10920, 2012.
2. Ogawa-Goto, K., Ueno, T., Oshima, K., Yamamoto, H., Sasaki, J., Fujita, K., Sata, T., Taniguchi, S., Kanda, Y., Katano, H., Detection of active human cytomegalovirus by the promyelocytic leukemia body assay in cultures of PBMCs from patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. **J. Med. Virol.** 84(3), 479-486, 2012.

【1-2:代表的な論文】

1. Fujita, K., Takechi, E., Sakamoto, N., Sumiyoshi, N., Izumi, S., Miyamoto, T., Matsuura, S., Tsurugaya, T., Akasaka, K., Yamamoto, T., HpSulf, a heparan sulfate 6-O-endosulfatase, is involved in the regulation of VEGF signaling during sea urchin development. **Mech. Dev.** 127(3-4), 235-245, 2010.
2. Fujita, K., Teramura, N., Hattori, S., Irie, S., Mitsunaga-Nakatsubo, K., Akimoto, Y., Sakamoto, N., Yamamoto, T., Akasaka, K., Mammalian arylsulfatase A functions as a novel component of the extracellular matrix. **Connect. Tissue Res.**, 51(5), 388-396, 2010.

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

1. ラミニンおよびその E8 フラグメントの再生医療応用への可能性, 水野一乗, 藤田和将, 山本卓司, 服部俊治, バイオインダストリー 32, 10, 54-59, 2015.
2. II. 臨床応用を目指した基礎研究 再生医療を進めるための技術開発 幹細胞培養用基質の開発, 藤田和将, 関口清俊, 日本臨牀 再生医療ー新たな医療を求めてー, 73, 増刊号 5, 342-346, 2015.
3. 医療応用に適したフィーダー細胞フリーのヒト多能性幹細胞用培養基質の開発, 山本卓司, 藤田和将, 服部俊治, 関口清俊, バイオサイエンスとインダストリー 73, 1, 20-23, 2015.

【1-5:著書】

1. (分担執筆)「再生医療用足場材料の開発と市場 Development and Market of Scaffolds for Tissue Engineering and Regenerative Medicine」水野一乗, 藤田和将, 山本卓司, 服部俊治他 27 名, シーエムシー出版, 2016.

【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】

なし

【3-2a:海外, 国内の学会, シンポ, WS など 自身のポスター発表】

1. 藤田和将, 上野智規, 片野晴隆, 後藤希代子, リアルタイム PCR 法を用いた HCMV UL144 遺伝子の遺伝子型識別および定量法の開発, 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 2012.11.14, 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)】

2017 年度 口頭発表件数:0 件, ポスター発表件数:0 件
 2016 年度 口頭発表件数:0 件, ポスター発表件数:0 件
 2015 年度 口頭発表件数:0 件, ポスター発表件数:0 件
 2014 年度 口頭発表件数:0 件, ポスター発表件数:0 件
 2013 年度 口頭発表件数:0 件, ポスター発表件数:0 件
 2012 年度 口頭発表件数:0 件, ポスター発表件数:0 件

5－3 寄附研究部門助教

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

1. 特許名「細胞の形態及び機能の調節活性を有するアリールスルファターゼタンパク質」、発明者：赤坂甲治、服部俊治、磯部直子、入江伸吉、藤田和将、特許番号：特許第 5236313 号、登録日：2013 年 4 月 5 日、出願国：日本

【6:取得研究費】

なし

教育活動、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動、社会貢献、学内、所内活動、その他
-藤田 和将-

社会貢献 -藤田 和将-

【12-1:所属学会】

日本結合組織学会、日本再生医療学会

学内、所内活動 -藤田 和将-

【16:学内、所内委員など】

所内安全衛生委員(17.8-)

6. 資料

6. 資料

6-1 部局の平成 28 年度計画と達成状況評価（教育・研究・社会貢献）

【部局の強み・特色をどのような方針で活かすかの基本理念】

1. 教育

蛋白質研究所は、生物学、化学、物理学、情報学、医学などを専門とする多様な教員・研究者によって最先端の蛋白質科学研究が推進される一方、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点として学際色豊かな国内外の研究者が集い、SPring-8 シンクロトロン・ビームラインや超高磁場 NMR、超高解像クライオ電子顕微鏡等の大型装置利用を供する研究所である。この特色を活かし、学内だけでなく、大学の枠を超えて国内外の若手研究者や大学院学生に対する on-the-job training による学際的な蛋白質科学・生命科学の教育・人材育成を実施する。海外からの教員・研究者の受け入れも従来に増して積極的に行い、配属されている学生・大学院生の海外への派遣や留学生の受け入れを拡充する。また、学内の学術研究機構活動として、これまでの学問の枠を超えた超域的な高度教養教育の一端を担う。

2. 研究

蛋白質研究所が持つ多様な最先端技術や研究分野を融合し発展させることによって、広汎な生命活動を担う主役である蛋白質やその複合体を極限の分解能レベルで解き明かし、細胞・組織内でそれらを観て、さらには生体機能を自在に制御するといった多階層の研究を有機的に連結し、蛋白質を核とした新たな学術領域の創成をはかる。そのため、本研究所の強みである構造生物学をさらに発展させ、各階層の構造の統合化により高次な生命機能を解明する生命科学の新たな潮流である「マルチスケール構造生命科学」を推進するとともに、最新の研究手法・技術の開発・導入を常にはかり、最先端の蛋白質科学研究を推進する。

研究所の 4 部門（蛋白質化学研究部門、蛋白質構造生物科学研究部門、蛋白質高次機能学研究部門、多階層蛋白質統合研究部門）では蛋白質科学の基礎研究を推進する一方、附属蛋白質解析先端研究センターでは革新的な蛋白質研究の手法や装置を開発し、その応用による独創的な研究を進める。これらの部門で行われる世界トップレベルの技術開発と、多様な研究分野に立脚する研究者が集結する蛋白質研究所の特長を生かし、個別研究の単なる集積では得られない融合的かつ創造的な新世代蛋白質科学研究の学術基盤を作り、優れた研究成果を創出する。また、寄附研究部門等の設置により産業界との連携を図り、基礎研究から生まれるイノベーションの創出にも寄与する。

共同利用・共同研究拠点活動においては、第 2 期で進めてきた「大型設備利用」、「研究資料提供」、「人材育成を含んだ共同研究」の 3 つの柱に基づく拠点活動を継続して実施し、国内外の蛋白質研究コミュニティに対する貢献を一層高める。また、蛋白質構造データバンクの構築・公開を継続し、大学共同利用機関法人情報・システム研究機構と連携して、我が国のライフサイエンスの基盤的データベースの統合的な運用を目指す。さらに、拠点活動を通じた国内外の学生・大学院生および若手研究者の人材育成にも努める。

3. 社会貢献

蛋白質研究所が強みとする先端大型機器の共同利用や企業等への先端研究施設共用促進事業、蛋白質構造データバンクの編集・配布活動を中心に、産官学の戦略的な連携を強化・推進していくことで、我が国の生命科学・分子科学研究コミュニティに貢献する。蛋白質研究所の分野横断的な研究成果を社会に発信し、学術・文化・教育などの分野に広く還元していく。さらに、蛋白質科学を広く一般社会人や高校生等に身近に理解してもらえるように、啓発・広報活動にも積極的に注力する。学内の学術研究機構活動の一環としてのアウトリーチ活動も実施する。

4. グローバル化

海外の研究組織との連携や、大学の海外拠点をはじめとする種々のネットワークを活用して国際的な研究・教育を推し進め、世界展開力を強化する。これまでに締結してきた部局間および大学間学術交流協定等に基づき、海外の大学・研究所との合同学術集会を国内外で開催する一方、外国人研究者の招へいや留学生の受入とともに研究所の若手教員・研究者・学生・大学院生を海外へ派遣してグローバル化を推進する。第 2 期においては個別の国際共同研究やアジア・オセアニアを中心とする部局間国際交流協定を推進してきたが、第 3 期においてはこれらの連携を発展させつつ、さらに欧米の複数の大学・研究所との新たな研究ネットワークを形成して蛋白質研究の世界拠点を形成する。

【平成28年度年度計画】

項目	平成28年度計画	年度計画に係る 部局独自の成果指標	自己 評価	自己評価Ⅲ以外の場合の理由
1. 教育	1-1. 次世代ライフサイエンス研究の新しいコア領域になると考えられるマルチスケール構造生命科学を実践出来る人材を育成することを旨とする。特に分野横断的な基礎学力を持ち、それに基づいた論理的思考力、展開力、デザイン力、国際的な感覚を身につけた学生・大学院生や若手研究者を国内外から受け入れ、人材育成を行う教育プログラムに積極的に参画するとともに、自ら企画実施・展開する。	・博士号取得者数（日本人・外国人） ・海外学会派遣した学生・大学院生（若手研究者）の数 ・受け入れた留学生（若手研究者）の数 ・大学院生の論文発表数・学会発表数 ・外国人教員数 ・外国の大学や研究機関への学生の派遣者数	Ⅲ	
2. 研究	2-1. 第2期までに完成した蛋白質の構造機能解析技術群を国内外の研究者に広く普及させ、さらなる高度化を図ると共に、新たな技術分野へ参入して研究領域を広げ、先駆的な研究開発を行うことで研究コミュニティへの還元を図る。マルチスケール構造生命科学を強力に推進するとともに、再生医療に役立つ幹細胞研究、植物のエネルギー変換反応の解明、および脳・視覚神経回路の分子的理解、等を重点的に進める。	・論文数、論文の被引用数 ・受賞件数 ・国内・国際学会発表件数 ・科学研究費助成事業等の競争的資金の採択件数	Ⅳ	・所内の研究者が主たる研究者として発表した査読付き国際論文の中でIF（インパクトファクター）が5以上の論文が合計6報あった。 ・関口清俊寄附研究部門教授が平成28年度科学技術分野・文部科学大臣表彰・科学技術賞（開発部門）を、栗栖源嗣教授が日本結晶学会学術賞を受賞した
	2-2. 部局間および大学間学術交流協定や、本研究所教員の個人的な海外との研究ネットワークを活用し、世界トップレベルの大学から優秀な外国人研究者を招へいするとともに本学からも教員・研究者・大学院生を海外へ派遣し、国際ジョイントラボ等の国際共同研究拠点を形成する。こうして国際競争力を備えた世界最先端の融合研究を振興するとともに、外国人・若手研究者を含めた人材育成にも努める。	・国際共著論文数 ・国内外の研究者との共同研究プロジェクト数 ・国際会議・国際学会・国際シンポジウムなどの開催件数 ・外国人研究者の招へい者数 ・国際ジョイントラボ等の国際共同研究の数	Ⅳ	教員の人材の多様化を図るため、ゼロだった女性教授を新たに2名採用した結果、教授における女性の比率は15%(13名中2名)となり、大きな改善を図った。テニュアアトラック制の下で、任期付き准教授の審査を行った結果、任期無しの独立准教授を1名認めた。この教員は女性である。

(共同利用・共同研究拠点)	2-3. 「大型設備利用」、「研究資料提供」、「人材育成を含んだ共同研究」の3つの柱を担う拠点7事業(共同研究員、国際共同研究、NMR 共同利用研究課題、ビームライン共同利用研究課題、クライオ電顕共同利用研究課題、蛋白質研究所セミナー、客員フェロー)を推進する。これらの事業の計画・公募・採択・実施・評価は、専門委員会のもとで行い、常に研究コミュニティの動向や要望を取り入れると共に、人材育成に貢献する。研究資料提供としては、日本蛋白質構造データバンク(PDBj)等の活動により、研究コミュニティへの資料提供を拡充する。	・拠点7事業(共同研究員、国際共同研究、NMR 共同利用研究課題、ビームライン共同利用研究課題、クライオ電顕共同利用研究課題、蛋白質研究所セミナー、客員フェロー)の実施件数。 ・国際蛋白質研究所セミナーの開催件数。 ・300万円以上の共同研究・受託研究の実施件数。 ・国際共同利用の成果論文数 ・PDBjにおける登録処理件数、構造データのダウンロード数	IV	平成28年4月より第2期目の蛋白質研究共同利用・共同研究拠点として継続認定を受け、拠点活動を実施している。特に「マルチスケール構造生命科学の国際拠点形成事業」のプロジェクトも同時に実施している。新設部門として「多階層蛋白質統合研究部門」を発足し、平成27年度末に導入した最新鋭のクライオ電子顕微鏡を利用した新しい構造生命科学のために研究体制の変革を行った。 産学連携活動として、平成28年4月に(株)ニッピによる寄附研究部門「マトリクスーム科学(ニッピ)」が発足したのに加えて、平成28年6月より、日本電子(株)および(株)JOEL Resonanceの寄附により「マルチスケール構造生物学(日本電子)」寄附研究部門を設立し、上記、電子顕微鏡の共同利用の産学連携を深めた。 研究所が運営しているPDBjの構造データファイルのダウンロード数は75,859,672件、データ登録数は2,387件であり、27年度比でそれぞれ6%, 15%の増加になっている。
3. 社会貢献	3-1. 共同利用・共同研究拠点、先端研究基盤共用プラットフォーム事業、創薬等基盤技術プラットフォーム事業を通じて、先端機器を共同利用・共用利用に供するとともに、企業との共同研究を促進する。 3-2. 蛋白質立体構造データベース 国際組織 worldwide PDB のメンバーとしてPDBjの活動を継続的に推進し、企業を含む研究コミュニティだけでなく、広く社会へ蛋白質構造情報の資料を提供する。 3-3. 研究者の研究成果公開を積極的に進めるとともに、出前講義や公開講座、サイエンスカフェなどを通じて大学知を広く一般に還元する。	・共同利用・共同研究の件数 ・プラットフォーム事業等における利用件数 ・知的財産の実用化件数、企業等との特許の共同出願件数 ・PDBjにおける登録処理件数、構造データのダウンロード数 ・学外へのアウトリーチ活動、公開講座、模擬講義等の件数	III III III	

4. グローバル化	4-1. 部局間および大学間 学術交流協定を提携している 海外の大学・研究組織との 連携を通じて、研究活動 および共同利用・共同研究 拠点活動をさらに活性化す る。	・外国の大学や研究機関等との共同研究件数 ・ビームラインの海外利用グループの数 ・国際共同利用の成果論文数	IV	「多階層蛋白質統合研究部門」に、クロス・アポイントメント制度を用いて外国人特任准教授（常勤）を1名、大阪大学の支援を活用して外国人特任助教（常勤）を1名、それぞれ雇用し、研究および大学院学生の教育に従事させることで、教育のグローバル化に対応した。中国、韓国、英国、オーストラリアの研究機関5つと学術交流、国際シンポジウムを開催した。
	4-2. 国際的な研究・教育 ネットワークを活用した国 際共同研究（国際ジョイント ラボ等を含む）の推進と、 学生・研究者の海外派遣、受 入を進める。	・国際共著論文数 ・国際会議・国際学会・国際シンポジウムなどの開催件数 ・外国人留学生・研究者の受入者数、研究者・学生の海外への派遣数 ・国際ジョイントラボ等の国際共同研究の数	III	

【特記事項】

(2-3)平成28年4月より第2期目の蛋白質研究共同利用・共同研究拠点として継続認定を受け、拠点活動を実施している。特に「マルチスケール構造生命科学の国際拠点形成事業」のプロジェクトも同時に実施している。新設部門として「多階層蛋白質統合研究部門」を発足し、平成27年度末に導入した最新鋭のクライオ電子顕微鏡を利用した新しい構造生命科学のために研究体制の変革を行った。

産学連携活動として、平成28年4月に（株）ニッピによる寄附研究部門「マトリクスーム科学（ニッピ）」が発足したのに加えて、平成28年6月より、日本電子（株）および（株）JOEL Resonanceの寄附により「マルチスケール構造生物学（日本電子）」寄附研究部門を設立し、上記、電子顕微鏡の共同利用の産学連携を深めた。

(4-1)「多階層蛋白質統合研究部門」に、クロス・アポイントメント制度を用いて外国人特任准教授（常勤）を1名、大阪大学の補助を活用して外国人特任助教（常勤）を1名、それぞれ雇用し、研究および大学院学生の教育に従事させることで、教育のグローバル化に対応した。中国（北京大学および国立蛋白質科学センター上海）、韓国（ソウル国立大学）、英国（リーズ大学）、オーストラリア（オーストラリア国立大学）の研究機関5つと学術交流を行い、研究者の交流（38名）や当該機関との合同シンポジウム（3件）を開催した。

6-2 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 28 年度実施状況報告書からの抜粋)

◆ 平成 28 年度における実施計画

①共同利用・共同研究の実施

1) 大型設備利用型、2) 研究資料提供型、3) 共同研究型の 3 つの種類の拠点活動を、以下の公募 7 事業を中心に行う。
(1) 共同研究員 (2) 国際共同研究 (3) 生体超分子複合体構造解析ビームライン共同利用研究課題 (4) 超高磁場 NMR 共同利用研究課題 (5) クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題 (6) 蛋白質研究所セミナー (7) 客員フェロー

②共同利用・共同研究の環境整備

平成 27 年度に実施された期末評価において、「拠点としての活動は概ね順調に行われている」とされ、A 評価を受けた。一方、(1) 運営委員会における学外委員の増員、(2) 女性研究者の積極的な登用の推進、および(3) 学内での部局の壁を越えた人材交流 の 3 点の改善点が指摘された。これを踏まえ、運営委員会の構成の見直し、女性教員のさらなる登用促進、他部局研究者との分野を超えた共同研究の推進、を行う。

③新たなプロジェクトの実施

新たな事業として、「マルチスケール構造生命科学の国際拠点形成事業—グローバルなアプローチと研究ネットワークの構築—」を計画し、概算要求の結果、採択された。このプロジェクトを通じて “スピード感ある国際的拠点構築” を達成するため、所内に「多階層蛋白質統合研究部門」を新設し、クロス・アポイントメント制度も活用した外国人研究者、若手研究者の雇用を実施する。

◆ 平成 28 年度における実施状況

①共同利用・共同研究の実施

1) 大型設備利用型、2) 研究資料提供型、3) 共同研究型の 3 つの形態で行った共同利用・共同研究拠点活動の状況は以下の通りである。

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、そして最新性能のクライオ電子顕微鏡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 4,152 時間の内、2,592 時間を、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、実質稼働時間 8,568 時間の内、2,184 時間を共同利用研究課題に提供した。また、生体超分子構造解析装置については、実質稼働時間 3,768 時間の内、192 時間を共同利用に提供した。無染色細胞組織イメージング装置 (クライオ電子顕微鏡) については、実質稼働時間 682.4 時間の内、297.1 時間を共同利用に提供した。

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、2016 年度 (2016 年 4 月-2017 年 3 月) において 2,389 件であり、世界全体の約 18.3% 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 を維持・整備した。特に、PDBj の中に設けた電子顕微鏡構造データベース (EMDB) の充実化と、その検索・可視化ツールである「EM Navigator」の公開を達成した。

3) 共同研究型: 上記の大型設備利用型を含む拠点公募 7 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。7 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。12 月 1 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。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。7 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 80 [内 15] 件 (参加者は研究協力者を含め 202 名)
- (2) 国際共同研究 19 [内 7] 件 (参加者は研究協力者を含め 61 名)
- (3) 生体超分子複合体構造解析ビームライン共同利用研究課題 64 [内 3] 件 (参加者は研究協力者を含め 253 名)
- (4) 超高磁場 NMR 共同利用研究課題 13 [内 4] 件 (参加者は研究協力者を含め 61 名)
- (5) クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題 7 [内 3] 件 (参加者は研究協力者を含め 24 名)

(6) 蛋白質研究所セミナー 21[内5]件

(7) 客員フェロー 2件（招へい教授1名、招へい准教授1名）であった。

②共同利用・共同研究の環境整備

運営委員会等規程改正を行い、運営委員会の構成を「所長＋学内委員5名＋学外委員8名」に改め、この体制で平成28年度の事業を行った。この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りながらも、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、コミュニティの要望に合わせた迅速で円滑な拠点運営を行うため、「共同利用・共同研究」委員会を毎月1回の頻度で開催して必要な事項の決議を行った。女性研究者の積極的な登用の推進に関しては、最上位教員職である教授ポストのうち2つで女性研究者を新規に採用し、教員の多様性の増大を達成するとともに女性若手研究者に対してのロールモデルの提供を図った。部局の壁を越える努力に関しては、工学研究科との合同セミナーの実施や、医学研究科教員との共同研究を新たに複数実施するなど、学生を含めた他部局との人材交流をこれまで以上に進めた。

③新たなプロジェクトの実施

概算要求事業「マルチスケール構造生命科学の国際拠点形成事業－グローバルなアプローチと研究ネットワークの構築－」を推進するため、所内に「多階層蛋白質統合研究部門」を新設し、クロス・アポイントメント制度により外国人研究者1名を特任准教授として雇用するとともに、3名の若手研究者を特任助教（兼任）として配置した。同部門内の多階層構造生命科学研究室では、特に計算機シミュレーションとクライオ電子顕微鏡画像から得られるデータの統合を通して新学術領域の創成に資するような研究と技術開発を進めた。

6－3 大阪大学蛋白質研究所規程

大阪大学蛋白質研究所規程

第1条 この規程は、国立大学法人大阪大学組織規程第21条第5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2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2条の2 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3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

多階層蛋白質統合

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4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5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6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ものとする。

2 前項の利用に関することは、別に定める。

第7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8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9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10条 研究所の教育研究に関し、必要な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11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12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42年9月20日から施行し、昭和42年6月1日から適用する。

附 則

この改正は、昭和52年5月18日から施行し、昭和52年4月18日から適用する。

附 則

この改正は、昭和53年5月24日から施行し、昭和53年4月1日から適用する。

附 則

この改正は、昭和63年5月18日から施行し、昭和63年4月8日から適用する。

附 則

1 この改正は、平成10年4月1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63年5月20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63年5月20日制定)

附 則

この改正は、平成10年4月9日から施行する。

附 則

1 この改正は、平成14年4月1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34年2月1日制定) は、廃止する。

附 則

この改正は、平成16年4月1日から施行する。

附 則

この改正は、平成17年4月1日から施行する。

附 則

この改正は、平成18年9月20日から施行する。

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24年4月1日から施行する。

附 則

この改正は、平成27年4月1日から施行する。

附 則

この改正は、平成28年4月1日から施行する。

6-4 大阪大学蛋白質研究所運営協議会規程

第1条 蛋白質研究所（以下「研究所」という。）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、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2条 協議会は、次の委員をもって組織する。

（1）所長

（2）研究所以外の大阪大学の専任の教授又は准教授 5名

（3）学外の学識経験者 8名

2 委員は、所長が委嘱する。

3 委員の任期は、2年とする。但し、重任を妨げない。

第3条 協議会に議長を置く。

2 議長は、所長をもって充てる。但し、所長に事故があるときは、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4条 協議会は、委員の過半数の出席によって成立する。但し、必要があるときは、所長は書面をもって委員の意見を求めて協議会に代えることができる。

第5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6条 協議会に関する事務は、研究所事務部で行う。

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。

附 則

この改正は、平成27年4月1日から施行する。

附 則

この改正は、平成28年4月1日から施行する。

6-5 大阪大学蛋白質研究所専門委員会規程

第1条 蛋白質研究所（以下「研究所」という。）に、専門委員会（以下「委員会」という。）を置く。

第2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、研究所の共同研究に関する次の事項を審議する。

- （1）客員教員の募集及び選考に関すること。
- （2）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。
- （3）その他共同利用・共同研究に関する重要事項。

第3条 委員会は、次の各号に掲げる委員をもって組織する。

- （1）所長
- （2）研究所の専任の教授又は准教授 3名
- （3）研究所以外の大阪大学の専任の教授又は准教授 2名
- （4）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4条 委員会に委員長を置き、委員のうちから互選する。

第5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6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 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7条 委員会において審議された重要事項については、協議会及び研究所教授会に報告することとする。

第8条 委員会に関する事務は、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。

附 則

この改正は、平成２７年４月１日から施行する。

６－６ 大阪大学蛋白質研究所教授会規程

第１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。）の専任教授をもって組織する。

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。

（１）研究所の専任准教授

（２）前号以外の者

第２条 所長は、教授会を招集し、その議長となる。

２ 所長に事故があるときは、筆頭副所長が代行する。

第３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２名以上の要求があるときに開く。

第４条 教授会は、教授の３分の２以上出席しなければ議事を開くことができない。

第５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って決する。

第６条 所長が必要と認めるときは、教授会の議を経て教授会構成員以外の者を教授会に出席させ、議事に参加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７条 教授会は、教育研究に関し必要な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って構成される代議員会を置き、代議員会の議決をもって、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８条 教授会の議事については、議事録を作成し、次回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３４年７月８日から施行する。

附 則

この改正は、平成１６年４月２２日から施行し、平成１６年４月１日から適用する。

附 則

この改正は、平成１７年３月１７日から施行する。

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27年4月1日から施行する。

6-7 大阪大学蛋白質研究所長選考規程

第1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2条 所長候補者の選考は、次の場合に行う。

- （1） 所長の任期が満了するとき。
- （2） 所長が辞任を申し出たとき。
- （3） 所長が欠員となったとき。

2 前項第1号の場合は、任期満了の2か月以前に行い、同項第2号及び第3号の場合は速やかに行う。

第3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4条 委員会は、教授、准教授、講師及び助教をもって構成する。

第5条 委員会は、委員総数の3分の2以上出席しなければ開くことができない。

第6条 予備選考は、単記無記名投票によって行い、2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7条 協議会は、委員会から報告のあった予備候補者について、意見書を教授会に提出する。

第8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、上位3名を候補者とする。

ただし、得票者が3名未満の場合は、その人数とする。

2 前項の投票において得票数が同数であるときは、年長者を先順位とする。

第9条 教授会は、選考された候補者の承諾を得たうえ、得票数及び協議会の意見を添えて総長に推薦する。

第10条 前条の規定により推薦した候補者について総長から差し戻しを受けた場合は、第3条から第8条までの規定にかかわらず、教授会は、当該候補者を除き、新たに所長が指名する候補者を、協議会の意見を尊重し、総長に推薦するものとする。

第11条 所長の任期は、2年とする。ただし、再任することができる。

附 則

この規程は、昭和35年1月27日から施行する。

附 則

この改正は、昭和50年12月17日から施行する。

附 則(抄)

この改正は、平成2年9月19日から施行する。

附 則

この改正は、平成17年7月13日から施行する。

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27年4月2日から施行する。ただし、第2条第1項第2号の改正規定及び第11条を削る改正規定は、平成27年4月1日から施行する。

附 則

この改正は、平成29年7月1日から施行する。

6－8 大阪大学蛋白質研究所共同研究員規程

第1条 この規程は、大阪大学蛋白質研究所規程第7条第2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2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3条 研究員の研究期間は、毎年4月1日から翌年3月31日までとする。

第4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5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6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7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8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9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10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35年4月1日から施行する。

附 則

この改正は、平成元年7月6日から施行する。

附 則

この改正は、平成9年4月16日から施行する。

附 則

この改正は、平成14年4月1日から施行する。

6－9 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つたときは、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。

6-10 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1条 この規程は、大阪大学蛋白質研究所規程第4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2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指すとする。

(研究室)

第3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4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、引き続く再任は、1回限りとする。

(研究室主任)

第5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6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7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8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。

6-1-1 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1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2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) 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3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4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5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。

(教授会の報告)

第6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することとする。

(委員以外の出席)

第7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8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9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10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。

附 則

この改正は、平成27年4月1日から施行する。

6-1-2 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

研究支援係

(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こと。
- (3) 中期目標、中期計画及び年度計画に関すること。
- (4) 評価及び広報に関すること。
- (5) 教授会、運営協議会その他会議に関すること。
- (6) 職員の雇用等、懲戒その他人事に関すること。
- (7) 職員の給与、共済組合、退職手当及び労働者災害補償に関すること。
- (8) 職員の福利厚生、健康管理及び勤務評価に関すること。
- (9) 職員の出張、休暇、兼業、勤務時間その他服務に関すること。
- (10) 職員の各種証明書発行に関すること。
- (11) 文書の接受、発送及び整理保存に関すること。
- (12) 動物実験及び遺伝子組換え実験に関すること。
- (13) 国際交流に関すること。
- (14) 発明及び特許等に関すること。
- (15) 所内の保安警備及び清掃に関すること。
- (16) 情報公開及び個人情報保護に関すること。
- (17) 消防に関すること。
- (18) 安全保障輸出管理に関すること。
- (19) 卒業生担当室に関すること。
- (20) 所掌事務に関する調査及び報告に関すること。
- (21) 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こと。

(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こと。
- (2) 債権及び債務（研究支援係の所掌に係るものを除く。）の管理に関すること。
- (3) 物品の管理及び使用に関すること。
- (4) 運営費交付金、間接経費及び奨学寄附金に係る物品の購入等（財務部契約課の所掌に係るものを除く。）に関すること。
- (5) 寄附物品に関すること。
- (6) 物品の不用処分に関すること。
- (7) 職員の給与の支払に関すること。
- (8) 授業料その他の収入に関すること。
- (9) 金銭の出納及び保管に関すること。
- (10) 研究助成の申請に関すること。
- (11) 職員宿舎に関すること。
- (12) 安全衛生管理に関すること。
- (13) 土地建物等資産に関すること。
- (14) 営繕に関すること。
- (15) 共同利用・共同研究拠点に関すること。
- (16) 共同研究員に関すること。
- (17) 所掌事務に関する調査及び報告に関すること。
- (18) 前各号に掲げるもののほか会計（研究支援係の所掌に係るものを除く。）に関すること。

(研究支援係)

第5条 研究支援係においては、次の事務をつかさどる。

- (1) 科学研究費補助金、受託研究費、共同研究費及びその他補助金（財務部契約課の所掌に係るものを除く。）に関すること。
- (2) 所掌事務の債権及び債務の管理に関すること。
- (3) 大学院生、研究生及び受託研究員等に関すること。
- (4) 核燃料物質及び放射性同位元素等の取扱いに関すること。
- (5) 独立行政法人日本学術振興会等の各種事業に関すること。
- (6) 所掌事務に関する調査及び報告に関すること。
- (7) 前各号に掲げるもののほか外部資金に関すること。

附 則

この内規は、平成19年12月1日から施行する。

附 則

この改正は、平成28年4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 28-29 年度

発行年月日：平成 30（2018）年 2 月

発行者：大阪大学蛋白質研究所広報室

〒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>

印刷所：株式会社セイエイ印刷

