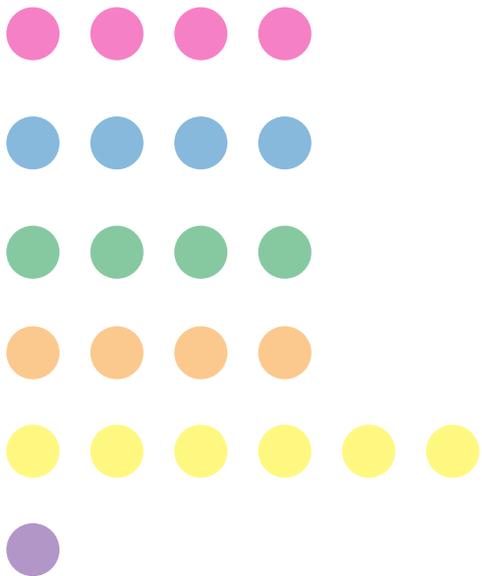


大阪大学蛋白質研究所レポート

2021



「2021年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	蛋白質研究共同利用・共同研究拠点事業.....	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	
	1-7-7 国際共同研究員	
1-8	研究所の国際交流と国際貢献.....	33
	1-8-1 研究所に招へいした外国人研究員	
	1-8-2 研究所に招へいして行われた拠点の国際共同研究	
	1-8-3 国際シンポジウムの開催	
	1-8-4 蛋白質構造データバンク	
1-9	代表的なプロジェクト研究.....	37
1-10	教育.....	41
	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.....	45
1-12	その他の社会との連携.....	47
1-13	受賞.....	47

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
 - 2-1-2 蛋白質ナノ科学研究室
 - 2-1-3 分子創製学研究室
 - 2-1-4 機能・発現プロテオミクス研究室
- 2-2 蛋白質構造生物学研究部門
 - 2-2-1 機能構造計測学研究室
 - 2-2-2 蛋白質結晶学研究室
 - 2-2-3 電子線構造生物学研究室
 - 2-2-4 超分子構造解析学研究室
- 2-3 蛋白質高次機能学研究部門
 - 2-3-1 分子発生学研究室
 - 2-3-2 ゲノム-染色体機能研究室
 - 2-3-3 高次脳機能学研究室
 - 2-3-4 オルガネラバイオロジー研究室
- 2-4 蛋白質ネットワーク生物学研究部門
 - 2-4-1 細胞システム研究室
 - 2-4-2 計算生物学研究室
 - 2-4-3 感染病態システム研究室
- 2-5 附属蛋白質次世代構造解析センター
 - 2-5-1 プロテインデータバンク研究室
 - 2-5-2 高磁場NMR分光学研究室
 - 2-5-3 高輝度放射光結晶解析研究室
 - 2-5-4 高分解能クライオ電子顕微鏡研究室
 - 2-5-5 生体分子解析研究室
- 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

3. 常勤教員の活動（2021年度在籍者）

3-1 教授

- 3-1-1 岡田眞里子
- 3-1-2 加藤 貴之
- 3-1-3 栗栖 源嗣
- 3-1-4 篠原 彰
- 3-1-5 高尾 敏文
- 3-1-6 高木 淳一
- 3-1-7 中川 敦史
- 3-1-8 原田 慶恵
- 3-1-9 疋田 貴俊
- 3-1-10 藤原 敏道
- 3-1-11 古川 貴久
- 3-1-12 北條 裕信
- 3-1-13 水口 賢司

3-2 准教授・講師

- 3-2-1 有森 貴夫
- 3-2-2 奥村 宣明
- 3-2-3 川上 徹
- 3-2-4 鈴木 守
- 3-2-5 田中 秀明
- 3-2-6 茶屋 太郎
- 3-2-7 中井 正人
- 3-2-8 橋本 浩介
- 3-2-9 古郡 麻子
- 3-2-10 松木 陽
- 3-2-11 宮ノ入洋平
- 3-2-12 山下 栄樹
- 3-2-13 鈴木 団

3-3 助教

- 3-3-1 朝比奈雄也
- 3-3-2 飯田 溪太
- 3-3-3 市川 彩花
- 3-3-4 伊藤 将
- 3-3-5 江川 文子
- 3-3-6 小澤 貴明
- 3-3-7 川本 晃大
- 3-3-8 岸川 淳一
- 3-3-9 外間 進悟
- 3-3-10 高崎 寛子
- 3-3-11 武居 俊樹
- 3-3-12 長尾知生子
- 3-3-13 藤田侑里香
- 3-3-14 Macpherson Tom
- 3-3-15 Tu Hung-Ya

4. 特任教員の活動（2021年度在籍者）

- 4-1 特任教授
 - 4-1-1 今井由美子
 - 4-1-2 永野 隆
- 4-2 特任准教授・特任講師
 - 4-2-1 西嶋 雅彦
 - 4-2-2 田畑 祥
 - 4-2-3 中根 崇智
- 4-3 特任助教
 - 4-3-1 小手石泰康
 - 4-3-2 杉木 俊彦
 - 4-3-3 杉田 祐子
 - 4-3-4 渡邊 哲史
 - 4-3-5 Gert-Jan Bekker
 - 4-3-6 Ulrike Tatjana Elisabeth Münzner
 - 4-3-7 Wang Qiuyi

5. 寄附研究部門教員の活動（2021年度在籍者）

- 5-1 寄附研究部門教授
 - 5-1-1 関口 清俊
- 5-2 寄附研究部門講師
 - 5-2-1 谿口 征雅

6. 資料

- 6-1 部局の令和2年度計画と達成状況評価（教育・研究・社会貢献）..... 51
- 6-2 共同利用・共同研究拠点に関する取り組みや昨日の状況に関する資料..... 64
- 6-3 大阪大学蛋白質研究所規程 66
- 6-4 大阪大学蛋白質研究所運営協議会規程 67
- 6-5 大阪大学蛋白質研究所専門委員会規程 68
- 6-6 大阪大学蛋白質研究所教授会規程 69
- 6-7 大阪大学蛋白質研究所長選考規程 70
- 6-8 大阪大学蛋白質研究所共同研究員規程 71
- 6-9 大阪大学蛋白質研究所受託試験等取扱規程 71
- 6-10 大阪大学蛋白質研究所附属次世代構造解析センター規程 72
- 6-11 大阪大学蛋白質研究所附属次世代構造解析センター運営委員会規程 73
- 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 74

序言

2021 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、2004 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。

現在は、4 研究部門 16 研究室に加え、附属蛋白質次世代構造解析センター6 研究室、寄附研究部門 1 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、工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、工学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と考えております。

2010 年からは共同利用・共同研究拠点として文部科学省から認定され、蛋白質の構造解析のための大型機器利用の提供とそれらを活用した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、さらに多角的な研究手法を組み合わせた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を進めてきました。2021 年には、共同利用・共同研究拠点の第 3 期中期目標期間における期末評価が行われ、蛋白質科学に関する中核的拠点として、世界最高性能のクライオ電子顕微鏡をはじめ蛋白質の構造解析に不可欠な装置や蛋白質に関するデータベースの運用等、施設、設備、資料及びデータを共同利用に供し、活発に共同利用・共同利用活動を行うとともに、多数の論文発表等優れた研究成果を上げ、分野融合研究の推進や研究組織の改組、国際ジョイントラボの形成に向けた取組を実施するなど、中間評価結果への対応を通じた拠点としての中核性を更に向上するための取り組みが非常に高く評価され、S の評価を頂きました。本研究所のこれまでの拠点活動が高く評価されたことは大変うれしいことで、ひとえに国内外の関連研究者の方々からのご支援の賜物であると感謝しております。一方で、これまでの活動を継続していくことに加えて、特定の領域にフォーカスするなど研究施設の特色を出すような活動や、立体構造の予測等の計算科学やデータサイエンスの活用による先端的な蛋白質科学の研究に向けた更なる取組を期待するという宿題も出されています。第 4 期中期目標期間においても、引き続き、すべての生命反応の実行主体であり、生命科学研究の大きな部分を占める蛋白質研究の世界的な拠点としての責を担って行く所存です。

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。

2022 年 1 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 中川 敦史

1. 蛋白質研究所の概要

1-1 理念と展望

現在の蛋白質を対象とする研究は、生命科学や物質科学の基礎から応用分野まで多方面で行われるようになった。これらの研究を進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、医学など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た。

蛋白質研究所が1958年に全国共同利用研究所として創設されて以降の蛋白質研究の発展は著しく、構造解析手法や化学合成法の飛躍的な進歩によって蛋白質やその複合体の機能・構造に基づく高次生命機能の解明が進みつつあるが、創立以来の蛋白質研究所の理念はほぼ変わることなく、次の3点にまとめることができる。1) 化学、物理学、生物学、医学などの多様な研究者の密接な協力により、蛋白質の構造と機能の基礎的研究を行い、それらに立脚してさまざまな高次生命機能を分子及び原子レベルで明らかにする。2) 共同利用・共同研究拠点として、共同研究員、蛋白研セミナーなどを通して国内外の研究者に研究と交流の場を提供して共同研究を進め、SPRING-8の専用ビームライン、超高磁場（溶液および固体）NMR装置群、クライオ電子顕微鏡群などの大型機器の利用提供や、蛋白質構造データバンク（PDB）等のデータベースの開発・運営を行って、研究者コミュニティおよび社会に対して広く蛋白質科学の振興をはかる。3) 共同利用・共同研究拠点の仕組みを活かして、大学さらには国の枠を超えた学生・大学院生の教育および若手研究者の人材育成を実践する。

このような理念に基づいた研究所の活動により、2010年からは共同利用・共同研究拠点として文部科学省から認定され、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、研究者ネットワークづくりを進め、蛋白質研究を推進する国際拠点としての活動を続けている。

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16研究室と1センター6研究室および寄附研究部門1研究室からなる体制を整えるに到っている。また、2010年4月に第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・共同研究拠点活動が行われた。これらの成果が認められ、2022年度からも共同利用・共同研究拠点の継続が認められており、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。

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 m²）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 m²）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 m²）及び機械棟（644 m²）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 m²）及び超伝導核磁気共鳴装置棟（267 m²）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
- 2005 生体分子認識（タカラバイオ）寄附研究部門の設置
- 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
- 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 m²）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
マトリクソーム科学（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
- 2018 「マルチスケール構造生物学（日本電子）寄附研究部門」がより進んだ連携を行うために設置された「日本電子 YOKOGUSHI 協働研究所」に発展的解消
- 2020 多階層蛋白質統合研究部門を蛋白質ネットワーク生物学研究部門に改組
蛋白質次世代構造解析センター設置（蛋白質解析先端研究センターの改組）

歴代所長

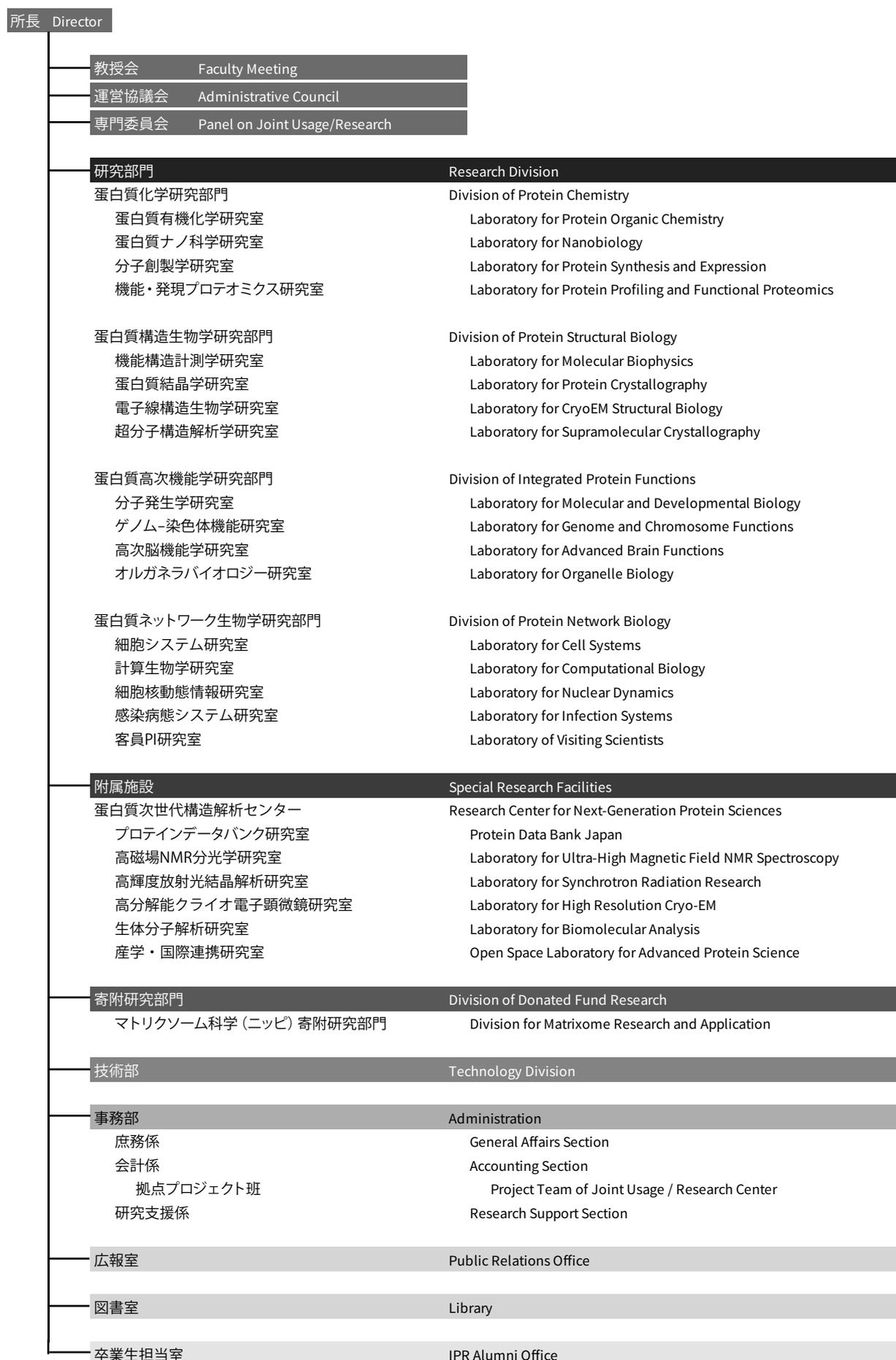
初代	赤堀 四郎	1958	年	4月 1日	～	1961	年	11月 30日
2代	伊勢村 寿三	1961	年	12月 1日	～	1965	年	11月 30日
3代	鈴木 友二	1965	年	12月 1日	～	1969	年	8月 14日
4代	成田 耕造	1969	年	8月 15日	～	1971	年	8月 14日
5代	角戸 正夫	1971	年	8月 15日	～	1982	年	4月 1日
6代	泉 美治	1982	年	4月 2日	～	1985	年	3月 31日
7代	佐藤 了	1985	年	4月 1日	～	1987	年	3月 31日
8代	堀尾 武一	1987	年	4月 1日	～	1989	年	3月 31日
9代	勝部 幸輝	1989	年	4月 1日	～	1993	年	3月 31日
10代	中川 八郎	1993	年	4月 1日	～	1995	年	3月 31日
11代	崎山 文夫	1995	年	4月 1日	～	1997	年	3月 31日
12代	京極 好正	1997	年	4月 1日	～	1999	年	3月 31日
13代	下西 康嗣	1999	年	4月 1日	～	2000	年	3月 31日
14代	永井 克也	2000	年	4月 1日	～	2004	年	3月 31日
15代	阿久津 秀雄	2004	年	4月 1日	～	2006	年	3月 31日
16代	月原 富武	2006	年	4月 1日	～	2008	年	3月 31日
17代	相本 三郎	2008	年	4月 1日	～	2010	年	3月 31日
18代	長谷 俊治	2010	年	4月 1日	～	2014	年	3月 31日
19代	中村 春木	2014	年	4月 1日	～	2018	年	3月 31日
20代	中川 敦史	2018	年	4月 1日	～			

名誉教授

浅野 朗
高木 俊夫
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
中村 春木
後藤 祐児

1-3 機構

機構図 (2021 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

2004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次世代構造解析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利用・共同研究専門部会」、「蛋白質立体構造データベース専門部会」、「超高磁場 NMR 共同利用・共同研究専門部会」および「クライオ電子顕微鏡共同利用・共同研究専門部会」を設けて、ビームライン、データベース、超高磁場 NMR、クライオ電子顕微鏡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

(2021年4月1日現在)

区分	氏名	所属	職名	任期
議長	中川 敦史	大阪大学蛋白質研究所	所長	2020.4.1 ~ 2022.3.31
学内委員	志賀 向子	大阪大学大学院理学研究科	教授	2021.4.1 ~ 2023.3.31
	河原 行郎	大阪大学大学院医学系研究科	教授	2021.4.1 ~ 2023.3.31
	村上 伸也	大阪大学大学院歯学研究科	教授	2021.4.1 ~ 2023.3.31
	三木 裕明	大阪大学微生物病研究所	教授	2020.4.1 ~ 2022.3.31
	辻川 和丈	大阪大学大学院薬学研究科	教授	2020.4.1 ~ 2022.3.31
学外委員	遠藤 求	奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 バイオサイエンス領域	教授	2020.4.1 ~ 2022.3.31
	小林 武彦	東京大学定量生命科学研究所	教授	2020.4.1 ~ 2022.3.31
	島田 美樹	鳥取大学医学部附属病院	教授/ 薬剤部長	2020.4.1 ~ 2022.3.31
	中山 潤一	大学共同利用機関法人 自然科学研究機構 基礎生物学研究所	教授	2020.4.1 ~ 2022.3.31

	福澤 秀哉	京都大学大学院生命科学研究所	教授	2020.4.1 ~ 2022.3.31
	上村 みどり	帝人ファーマ株式会社 生物医学総合研究所	上席研究員	2020.4.1 ~ 2022.3.31
	角田 達彦	東京大学大学院理学系研究科	教授	2020.4.1 ~ 2022.3.31
	清宮 啓之	公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 分子生物治療研究部	部長	2020.4.1 ~ 2022.3.31

大阪大学蛋白質研究所附属蛋白質次世代構造解析センター運営委員会名簿

(2021年4月1日現在)

区分	氏名	所属	職名	任期
委員長	中川 敦史	大阪大学蛋白質研究所	所長	2020.4.1 ~ 2022.3.31
所内委員	栗栖 源嗣	大阪大学蛋白質研究所	教授	2020.4.1 ~ 2022.3.31
	高木 淳一	大阪大学蛋白質研究所	教授	2020.4.1 ~ 2022.3.31
	加藤 貴之	大阪大学蛋白質研究所	教授	2021.4.1 ~ 2023.3.31
	宮ノ入 洋平	大阪大学蛋白質研究所	准教授	2021.4.1 ~ 2022.3.31
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	2021.4.1 ~ 2023.3.31
学外委員	樋口 芳樹	兵庫県立大学生命理学研究科	教授	2021.4.1 ~ 2023.3.31

大阪大学蛋白質研究所専門委員会委員名簿

(2021年4月1日現在)

区分	氏名	所属	職名	任期
委員長	豊島 文子	京都大学ウイルス・再生医科学研究所	教授	2020.4.1 ~ 2022.3.31
学外委員	南後 恵理子	東北大学多元物質科学研究所	教授	2021.4.1 ~ 2023.3.31
	本間 光貴	理化学研究所生命機能科学研究センター	チームリーダー	2021.4.1 ~ 2023.3.31
	河田 康志	鳥取大学	理事・副学長	2021.4.1 ~ 2023.3.31
	後藤 典子	金沢大学がん進展制御研究所	教授	2020.4.1 ~ 2022.3.31
	豊島 文子	京都大学ウイルス・再生医科学研究所	教授	2020.4.1 ~ 2022.3.31
	出村 誠	北海道大学 大学院先端生命科学研究院	教授	2020.4.1 ~ 2022.3.31
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	2021.4.1 ~ 2023.3.31
	甲斐 歳恵	大阪大学大学院生命機能研究科	教授	2020.4.1 ~ 2022.3.31

所内委員	中川 敦史	大阪大学蛋白質研究所 (所長)	教 授	2020.4.1 ~ 2022.3.31
	高木 淳一	大阪大学蛋白質研究所 分子創製学研究室	教 授	2020.4.1 ~ 2022.3.31
	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	2020.4.1 ~ 2022.3.31
	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	2021.4.1 ~ 2023.3.31

(注) 2015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

(2021年4月1日現在)

氏 名	所 属	職 名	備 考
高木 淳一	分子創製学研究室	教 授	委員長 (2020.4.1~2022.3.31)
原田 慶恵	蛋白質ナノ科学研究室	教 授	副委員長 (2020.4.1~2022.3.31)
藤原 敏道	機能構造計測学研究室	教 授	
栗栖 源嗣	蛋白質結晶学研究室	教 授	
篠原 彰	ゲノム-染色体機能研究室	教 授	
古川 貴久	分子発生学研究室	教 授	
高尾 敏文	機能・発現プロテオミクス研究室	教 授	
中川 敦史	超分子構造解析学研究室	教 授	
北條 裕信	蛋白質有機化学研究室	教 授	
岡田 眞里子	細胞システム研究室	教 授	
疋田 貴俊	高次脳機能学研究室	教 授	
加藤 貴之	電子線構造生物学研究室	教 授	
水口 賢司	計算生物学研究室	教 授	
中井 正人	オルガネラバイオロジー研究室	准教授	
宮ノ入 洋平	附属蛋白質次世代構造解析センター (高磁場 NMR 分光学研究室)	准教授	
山下 栄樹	附属蛋白質次世代構造解析センター (高輝度放射光結晶解析研究室)	准教授	

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

(2021年4月1日現在)

氏名	所属	職名	任期	備考
中川 敦史	大阪大学蛋白質研究所 超分子構造解析学研究室	教授	2020.4.1～2022.3.31	専門部会長 (2020.4.1～2022.3.31) 1号委員
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	2020.4.1～2022.3.31	1号委員
山下 栄樹	大阪大学蛋白質研究所 附属蛋白質次世代構造解析センター 高輝度放射光結晶解析研究室	准教授	2020.4.1～2022.3.31	1号委員
今田 勝巳	大阪大学大学院理学研究科	教授	2020.4.1～2022.3.31	2号委員
樋口 芳樹	兵庫県立大学大学院 生命理学研究科	教授	2020.4.1～2022.3.31	3号委員

蛋白質立体構造データベース専門部会委員名簿

(2021年4月1日現在)

氏名	所属	職名	任期	備考
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	2020.4.1～2022.3.31	専門部会長 (2020.4.1～2022.3.31) 第1号委員
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	2020.4.1～2022.3.31	第1号委員
光岡 薫	大阪大学超高压電子顕微鏡センター	教授	2020.4.1～2022.3.31	第2号委員
神田 大輔	九州大学生体防御医学研究所	教授	2020.4.1～2022.3.31	第3号委員
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	2020.4.1～2022.3.31	第3号委員
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	2020.4.1～2022.3.31	第3号委員
齋藤 純一	協和キリン株式会社 低分子医薬研究所	副研究所長	2020.4.1～2022.3.31	第3号委員
Bong-Jin Lee	Seoul National University College of Pharmacy (韓国)	Professor	2020.4.1～2022.3.31	第3号委員
Chwan-Deng Hsiao	Academia Sinica (台湾)	Professor and Research Fellow	2020.4.1～2022.3.31	第3号委員

超高磁場 NMR 共同利用・共同研究専門部会委員名簿

(2021年4月1日現在)

氏名	所属	職名	任期	備考
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	2020.4.1～2022.3.31	専門部会長 (2020.4.1～2022.3.31) 1号委員
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	2020.4.1～2022.3.31	1号委員
宮ノ入 洋平	大阪大学蛋白質研究所 附属蛋白質次世代構造解析センター (高磁場NMR分光光学研究室)	准教授	2020.4.1～2022.3.31	1号委員

大久保 忠恭	大阪大学大学院薬学研究科	教授	2020.4.1～2022.3.31	2号委員
片平 正人	京都大学エネルギー理工学研究所	教授	2020.4.1～2022.3.31	3号委員
加藤 晃一	自然科学研究機構 生命創成探究センター	教授	2020.4.1～2022.3.31	3号委員
廣明 秀一	名古屋大学大学院創薬科学研究科	教授	2020.4.1～2022.3.31	3号委員
児嶋 長次郎	横浜国立大学大学院工学研究院	教授	2020.4.1～2022.3.31	3号委員

クライオ電子顕微鏡共同利用・共同研究専門部会委員名簿

(2021年4月1日現在)

氏名	所属	職名	任期	備考
加藤 貴之	大阪大学蛋白質研究所 電子線構造生物学研究室	教授	2020.4.1～2022.3.31	専門部会長 (2020.4.1～2022.3.31) 1号委員
高木 淳一	大阪大学蛋白質研究所 分子創製学研究室	教授	2020.4.1～2022.3.31	1号委員
松木 陽	大阪大学蛋白質研究所 機能構造計測学研究室	准教授	2020.4.1～2022.3.31	1号委員
昆 隆英	大阪大学大学院理学研究科	教授	2020.4.1～2022.3.31	2号委員
大嶋 篤典	名古屋大学大学院創薬科学研究科	教授	2020.4.1～2022.3.31	3号委員
村田 和義	自然科学研究機構 生命創成探究センター	特任教授	2020.4.1～2022.3.31	3号委員
岩崎 憲治	筑波大学生存ダイナミクス研究センター	教授	2020.4.1～2022.3.31	3号委員

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。(2021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 中川 敦史
長期計画委員会	所長、副所長、センター長 教授会選出(研究室主任)	所長 中川 敦史
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(研究室主任)
長期計画委員会	研究分野・体制検討専門委員会	所長指名委員 古川 貴久
蛋白質研究所代議員会	所長、副所長、蛋白質化学研究部門・蛋白質構造生物学研究部門・蛋白質高次機能学研究部門・蛋白質ネットワーク生物学研究部門選出(教授各1名)、センター長	所長指名委員 篠原 彰
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)、その他委員会が必要と認めた者	所長指名委員 中川 敦史
		大阪大学評価委員会委員 北條 裕信

共通施設運営委員会	研究室主任	教授会指名委員 古川 貴久
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選出（教員各1名）、センター選出（教員2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室選出（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室選出（教員各1名）	互選 橋本 浩介
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（教職員各1名）、実験動物管理者	教授会選出委員 古川 貴久
兼業等委員会	所長、副所長、 共通施設運営委員会委員長	所長 中川 敦史
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	所長指名室員 古川 貴久
レクリエーション委員会	各研究室選出（教職員1名）、センター選出（教職員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教職員若干名	大阪大学人権問題 委員会委員 原田 慶恵
部局情報セキュリティ委員会	所長、部局情報システムセキュリティ責任者、 所長指名教員若干名	所長 中川 敦史
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）、各研究室選出（教員各1名）	教授会選出教員 田中 秀明
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若干名、人文・社会科学分野の専門的知識を有する者若干名、動物実験委員会委員長、学外有識者若干名	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 疋田 貴俊
卒業生担当室	卒業生担当者（教員1名、事務職員1名）、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	所長指名 北條 裕信
教員評価委員会	所長、副所長、各部門長、センター長、その他委員会が必要と認めた者	所長 中川 敦史
教務委員会	大阪大学全学教育推進機構会議委員、大阪大学国際交流委員会委員、理学研究科生物科学専攻の教務副委員長、関連研究科の協力講座教授及び准教授から所長選出（若干名）、その他委員会が必要と認めた者	所長指名 岡田 眞里子
バイオセーフティ委員会	病原体等安全管理主任者 遺伝子組換え実験安全主任者 生物試料を取り扱う各研究室から選ばれた教員	病原体安全管理主任者 篠原 彰

1-5 研究所構成員

(2021年12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

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 (工学博士) 外間 進悟

分子創製学研究室

教授 (理学博士) 高木 淳一 准教授 (薬学博士) 有森 貴夫 特任助教 (医科学博士) 渡邊 哲史

機能・発現プロテオミクス研究室

教授 (理学博士) 高尾 敏文 助教 (理学博士) 武居 俊樹 特任助教 (理学博士) WANG QUIYI

蛋白質構造生物学研究部門

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 准教授 (理学博士) 松木 陽
助教 (理学博士) 江川 文子 特任助教 (薬学博士) 杉木 俊彦

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 (工学博士) 西嶋 雅彦 (兼)
特任講師 (医学博士) 中根 崇智 (兼) 助教 (工学博士) 川本 晃大 特任助教 (化学博士) 小手石 泰康

電子線構造生物学研究室

教授 (理学博士) 加藤 貴之 特任准教授 (工学博士) 西嶋 雅彦 助教 (情報工学博士) 岸川 淳一
助教 (情報工学博士) 高崎 寛子

超分子構造解析学研究室

教授 (理学博士) 中川 敦史 准教授 (理学博士) 鈴木 守 准教授 (理学博士) 山下 栄樹 (兼)
特任准教授 (理学博士) 吉村 政人

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) 茶屋 太郎 助教 (分子医学博士) TU HUNG-YA
特任助教 (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 (学術博士) 伊藤 将
助教 (食品栄養科学博士) 藤田 侑里香

高次脳機能学研究室

教授 (医学博士) 疋田 貴俊 助教 (行動科学博士) 小澤 貴明
助教 (心理学博士) MACPHERSON, TOM

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

蛋白質ネットワーク生物学研究部門

細胞システム研究室

教授（農学博士） 岡田 眞里子 客員教授（理学博士） 粕川 雄也 特任講師（医学博士） 田畑 祥
助教（理学博士） 飯田 溪太 助教（農学博士） 市川 彩花
特任助教（理学博士） MÜNZNER ULRIKE TATJANA ELISABETH

計算生物学研究室

教授（理学博士） 水口 賢司 准教授（理学博士） 橋本 浩介 助教（理学博士） 長尾 知生子

感染病態システム研究室

教授（農学博士） 岡田 眞里子（兼） 特任教授（医学博士） 今井 由美子

客員PI研究室

招聘教員（理学博士） 竹田 哲也

附属蛋白質次世代構造解析センター

プロテインデータバンク研究室

教授（工学博士） 栗栖 源嗣（兼） 教授（理学博士） 藤原 敏道（兼） 特任講師（医学博士） 中根 崇智
特任助教（生命機能博士） BEKKER, GERT-JAN

高磁場 NMR 分光学研究室

准教授（工学博士） 宮ノ入 洋平 特任助教（薬学博士） 杉木 俊彦（兼）

高輝度放射光結晶解析研究室

教授（理学博士） 中川 敦史（兼） 准教授（理学博士） 山下 栄樹

高分解能クライオ電子顕微鏡研究室

教授（理学博士） 加藤 貴之（兼）

生体分子解析研究室

准教授（理学博士） 奥村 宣明

産学・国際連携研究室

客員教授（理学博士） 松本 和也

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 寄附研究部門講師（理学博士） 谿口 征雅

技術部

技術専門員 小佐田 高史 技術専門職員 川上 恵子 技術専門職員 山下 鈴子
技術職員 阿部 直行 技術職員 辻井 寿典 特例嘱託技術職員 乗岡 尚子

広報室

特任事務職員 田中 優子

図書室

特任事務職員 田中 優子

事務部

	事務長	田中 良和		
庶務係	係長	村上 康雄	主任	梅田 英明
	主任	和田 由美		
会計係	係長	今田 かをり	事務職員	仲川 遊子
	事務職員	小林 愛有美	技術職員	西田 琢磨
拠点プロジェクト班	嘱託職員	成尾 信之		
研究支援係	係長	池田 年秀	主任	秋本 真紀子
	主任	坂上 明弘	特任事務職員	吉田 悦子

現員数

(2021年12月1日現在)

教職員

教授	13	(人)	技術職員	6	(人)
准教授	12		事務職員	9	
講師	1		嘱託職員	3	
助教	15		特任事務職員	4	
寄附研究部門教授	1		技術補佐員	22	
寄附研究部門講師	1		事務補佐員	17	
特任教授	2				
特任准教授	2				
特任講師	2				
特任助教	7				
客員教授	3				
招へい教授	3				
招へい准教授	2				
招へい教員	2				
計					127

研究員

特任研究員 (常勤)	21	(人)	特別研究員	5	(人)
特任研究員	15		共同研究員	222	
招へい研究員	5		国際共同研究員	43	
			Beamline	180	
			NMR	53	
			クライオ	22	
計					566

1 - 6 予算

2020 年度決算額

2021 年 3 月 31 日

運営費交付金	人件費	50,825	(千円)
	物件費	366,217	
受託研究		320,721	
科学研究費補助金		185,518	
民間等との共同研究費		27,669	
奨学寄付金		61,268	
合計		1,012,218	

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

2021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、2020年度3名、2019年度3名、2018年度3名、2017年度3名、2016年度3名である。

2021年度

職名	氏名	所属	研究課題
客員教授	松本 和也	三井化学株式会社	蛋白質研究の産業応用
客員フェロー	竹田 哲也	岡山大学	クライオ電子顕微鏡構造解析で紐解く膜リモデリング分子の作動原理とその破綻に起因する難治性疾患の発症機序
客員フェロー	篠原 美紀	近畿大学	減数分裂期染色体軸構造と遺伝的組換え制御のメカニズム

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、2020年度は12件の蛋白質研究所セミナーを実施した。

過去8年間の蛋白研セミナー開催数

年度	件数
2020年度	12
2019年度	12
2018年度	18
2017年度	20
2016年度	20
2015年度	18
2014年度	16
2013年度	15

2020年度開催の蛋白研セミナー

	タイトル	開催日	開催場所
1	生体超分子構造解析ビームラインワークショップ (2020年度)	2020/10/22 2020/10/30 2020/11/6	SPring-8
2	第4回 感覚研究フロンティア シンポジウム —感覚器から統合機構までの総合的理解と臨床医学への展望—	2020/10/31	オンライン開催
3	生体系NMR法の最前線:基礎から学ぶ最新NMR解析法—構造解析の自動化	2020/11/5-6	オンライン開催
4	クロマチン生物学分野で活躍する女性研究者のための国際シンポジウム 2020	2020/12/5	オンライン開催
5	オミクス解析における実験と数理の協働	2021/1/15	オンライン開催

6	CiCLE 単粒子解析リモート講習会	2021/1/18-19	オンライン開催
7	PDBj データベース登録ノウハウ講習会	2021/1/20	オンライン開催
8	多角的な視点による蛋白質修飾の機能解明	2021/2/5	オンライン開催
9	食行動の脳内基盤と分子機構	2021/2/22	オンライン開催
10	生体膜上の生物化学 —解析法の進展から細胞内オルガネラのバイオロジーまで—	2021/3/4-5	オンライン開催
11	基礎から学ぶ最新 NMR 解析法・リモート NMR 測定	2021/3/15-16	オンライン開催
12	第 59 回 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研究の現状と将来—	2021/3/23	オンライン開催

1-7-3 蛋白質研究所共同研究員

蛋白質研究所では、1959 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 2010 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、2020 年度には 155 件の研究課題が実施され、のべ 504 名の研究者が参画した。

2010 年以降の共同研究員数

年度	一般		SPring-8 ビームライン		超高磁場 NMR		クライオ電子顕微鏡		国際共同研究員	
	人数	課題数	人数	課題数	人数	課題数	人数	課題数	人数	課題数
2010	152	57	48	53	15	15			11	11
2011	142	51	48	52	15	15			9	9
2012	127	59	52	59	12	12			15	15
2013	159	69	58	63	14	14			11	11
2014	174	79	1,350	65	74	12			40	18
2015	174	76	845	59	58	9			41	15
2016	202	80	683	64	61	13	24	7	61	19
2017	179	69	735	76	72	15	25	9	73	23
2018	213	69	643	70	66	16	32	7	47	15
2019	213	71	526	67	73	17	27	5	34	9
2020	199	67	220	65	66	17	19	6	42	13
2021 (2021 年 12 月 31 日現在)	222	67	180	56	53	14	22	7	43	13

※2014 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。

SPring-8 ビームライン、超高磁場 NMR、クライオ電子顕微鏡、国際共同研究員について、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 (2013 年度までは研究代表者のみの数を計上)。

2021 年度の共同研究員と研究課題

	研究代表者名	職名	所属機関名	研究課題名	受入研究室
1	佐藤 毅	教授	京都薬科大学	1 回膜貫通型受容体膜貫通一膜近傍部位の構造解析	蛋白質有機化学
2	末武 勲	教授	中村学園大学	エピ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	蛋白質有機化学
3	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	蛋白質有機化学
4	白崎 善隆	特任助教	東京大学	一細胞粒度での分泌機能活性動態の解明	蛋白質ナノ科学
5	山下 敦子	教授	岡山大学	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
6	禾 晃和	准教授	横浜市立大学	抗体標識技術の一般化に向けた抗原・抗体の最適化	分子創製学
7	安東 友繁	助教	京都薬科大学	ペプチドホルモンの未知受容体の検出・同定法の開発	機能・発現プロテオミクス
8	和田 聡	教授	昭和大学	免疫チェックポイント分子 PD-L1 の翻訳後修飾と免疫抑制における機能解析	機能・発現プロテオミクス
9	広常 真治	教授	大阪市立大学	ルファシヌクレイン、PP4 の翻訳後修飾部位と形状の解析	機能・発現プロテオミクス
10	西河 淳	教授	東京農工大学	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
11	荒田 敏昭	特任教授	大阪市立大学	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
12	朽尾 豪人	教授	京都大学	シグナル伝達タンパク質の動的構造解析	機能構造計測学
13	内藤 晶	名誉教授	横浜国立大学	In-situ 照射固体 NMR による光受容膜タンパク質の光反応過程に現れる光中間体の定常捕捉と構造解析	機能構造計測学
14	島 扶美	教授	神戸大学	固体 NMR による低分子量 G 蛋白質 Ras の微結晶中での GTP 分解反応過程の反応速度論解析並びに構造解析	機能構造計測学
15	児嶋 長次郎	教授	横浜国立大学	超高感度 NMR を用いた生細胞内蛋白質の構造・機能解析	機能構造計測学
16	本郷 やよい	リサーチユニットディレクション	沖縄科学技術大学院大学	タンパクアミノ酸の起源	機能構造計測学
17	後藤 祐児	特任教授	大阪大学	アミロイド原性蛋白質を用いた蛋白質凝集機構の解明	機能構造計測学
18	三宅 英雄	准教授	三重大学	微生物が生産する糖質関連酵素の構造と機能解析	蛋白質結晶学
19	大山 拓次	准教授	山梨大学	古細胞および植物 DNA 複製に関わるタンパク質群の精密構造解析	蛋白質結晶学
20	藤井 律子	准教授	大阪市立大学	海洋性藻類の新規光合成アンテナ蛋白質と色素の相互作用の解明	蛋白質結晶学
21	藤枝 伸宇	准教授	大阪府立大学	新規な銅タンパク質の構造研究	蛋白質結晶学
22	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	蛋白質結晶学
23	橋爪 大輔	チームリーダー	理化学研究所	Micro-ED による高精度測定法および試料加工法の最適化	蛋白質結晶学
24	伊藤 寿	助教	北海道大学	クロロフィルのマグネシウム脱離酵素の構造解析	蛋白質結晶学
25	神谷 成敏	特任教授	兵庫県立大学	分子動力学シミュレーションによる、蛋白質とリガンドの分子間相互作用や自由エネルギー地形の算出に関する研究	プロテインデータバンク
26	山本 幸治	助教	九州大学	殺虫剤代謝酵素群の X 線結晶構造解析	超分子構造解析学

27	織田 昌幸	教授	京都府立大学	各種結合に伴い構造変化する蛋白質の構造および熱力学的解析	超分子構造解析学
28	東浦 彰史	助教	広島大学	ウイルス形成場バイロプラズマにおけるウイルス粒子形成機構解明を目指した構造生物学的研究	超分子構造解析学
29	白土 優	准教授	大阪大学	<i>Pycococcus furiosus</i> 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	超分子構造解析学
30	中道 優介	研究員	産業技術総合研究所	結晶形成ペプチドの立体構造解析	超分子構造解析学
31	松村 浩由	教授	立命館大学	二酸化炭素固定酵素の触媒速度上昇の構造的要因の解明	超分子構造解析学
32	阪本 泰光	准教授	岩手医科大学	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
33	鷹野 優	教授	広島市立大学	電位センサータンパク質群の動作機構の解明に向けた計算科学アプローチ	超分子構造解析学
34	上西 達也	助教	大阪大学	オートファジー抑制因子 Rubicon の機能発現機構の解明	超分子構造解析学
35	西野 達哉	准教授	東京理科大学	植物 RNA サイレンシング機構に関与するタンパク質複合体の構造解析	超分子構造解析学
36	岡田 雅人	教授	大阪大学	膜糖タンパク質 CDCP1 を介するがん進展制御の分子基盤	超分子構造解析学
37	筒井 秀和	准教授	北陸先端科学技術大学院大学	蛍光蛋白質 XPA の細胞内結晶化現象の解析	超分子構造解析学
38	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	超分子構造解析学
39	滝川 正春	教授 (特任)	岡山大学	CCN タンパク質 2 の立体構造の決定	超分子構造解析学
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	超分子構造解析学
41	門脇 知子	准教授	長崎大学	高分子量 G タンパク質 Rab44 の構造解析を基盤とするアレルギー反応制御の探索	超分子構造解析学
42	村川 武志	助教	大阪医科大学	中性子および X 線自由電子レーザーを用いた結晶構造解析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
43	佐藤 啓子	助教	長崎大学	歯周病細菌の病原性制御に向けた試み	超分子構造解析学
44	高橋 雄介	講師	大阪大学	歯髄創傷治癒を促進するペプチド医薬品の開発	超分子構造解析学
45	小林 弘子	教授	日本大学	キノコ由来リボヌクレアーゼの抗ヒト腫瘍細胞活性の作用機序の解明と応用	超分子構造解析学
46	小川 志帆	助教	高知工科大学	染色体全体の時空間的制御機構に対するテロメアの役割	ゲノム-染色体機能
47	山田 雅己	教授	福井大学	病因・病態の理解に向けた KPNA1 の神経細胞遊走における役割の解明	高次脳機能学
48	花田 礼子	教授	大分大学	摂食関連神経ペプチドの脳内高次機能における役割の解明	高次脳機能学
49	中村 渉	教授	長崎大学	神経毒素発現による体内時計神経回路の可逆的操作	高次脳機能学
50	和田 正三	客員教授	東京都立大学	葉緑体光定位運動に関わる信号伝達系因子の探索	オルガネラバイオロジー
51	中井 由実	講師	大阪医科大学	生物に普遍的に存在する tRNA 硫黄修飾および硫黄代謝動態に関する研究	オルガネラバイオロジー
52	木村 周平	教授	鳥取大学	ランダムフォレストを用いた遺伝子ネットワーク同定法の性能改善: データのクラスタ性を考慮して学習を行うランダムフォレストの利用	細胞システム
53	衣斐 寛倫	分野長	愛知県がんセンター	BRAF 変異腫瘍に対する個別化治療のための変異タンパク機能予測モデルの開発	計算生物学

54	村上 洋一	准教授	東京情報大学	ゲノムスケールでの蛋白質間相互作用予測	計算生物学
55	小沼 剛	助教	横浜市立大学	がん細胞における e-Mye の液-液相分離による異常な転写制御機構の解明	高磁場 NMR 分光学
56	藤井 順逸	教授	山形大学	ジペプチダーゼ CNDP2 による酸化ストレスを起因とする新規細胞死・フェロトーシスからの保護機構の解明	生体分子解析
57	河野 正規	教授	東京工業大学	中分子医薬品包摂を志向した巨大細孔を有する細孔性ネットワーク錯体の構造解析	蛋白質結晶学
58	松崎 健一郎	助教	近畿大学	自然免疫応答によるゲノム不安定化制御機構の解明	ゲノム-染色体機能
59	池田 恵介	准教授	富山大学	固体 NMR 法とシミュレーションによる膜タンパク質・ペプチド・リン脂質自己集合体形成の理解	機能構造計測学
60	中谷 和彦	教授	大阪大学	In-cell NMR による核酸-低分子間の相互作用解析	機能構造計測学
61	日比野 浩	教授	大阪大学	アルツハイマー型認知症を発症する遺伝子組換えマウスを用いた聴覚機能の測定と解析	分子発生学
62	加藤 君子	研究員	愛知県医療療育総合センター	X 連鎖性疾患に着目した X 染色体不活性化および神経発生過程におけるクロマチントポロジーの意義の解明	分子発生学
63	岩崎 憲治	教授	筑波大学	滑膜肉腫における TLE1 の機能構造解析	分子創製学
64	八木 健	教授	大阪大学	クラスター型プロトカドヘリン γ C4 のタンパク質構造解析	超分子構造解析学
65	大長 一帆	学振特別研究員	東京大学	セルロースナノファイバーの精密構造解析	機能構造計測学
66	吉羽 永子	講師	新潟大学	マクロファージの表現型に影響する細胞外基質ラミニンの機能解析	マトリクス科学 (ニッピ)
67	宮本 昌明	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による細胞骨格および細胞内輸送制御機構	ゲノム-染色体機能

2020 年度の共同研究員と研究課題

	研究代表者名	職名	所属機関名	研究課題名	受入研究室
1	末武 勲	教授	中村学園大学	エピ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	蛋白質有機化学
2	佐藤 毅	教授	京都薬科大学	1 回膜貫通型受容体膜貫通一膜近傍部位の構造解析	蛋白質有機化学
3	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	蛋白質有機化学
4	木村 周平	教授	鳥取大学	時系列データも定常状態データも解析可能な高精度遺伝子ネットワーク同定法の開発	細胞システム
5	久保 允人	教授	東京理科大学	IgE 抗体の親和性成熟を制御する IL-4/IL-13 シグナル依存性転写ネットワークの解明	細胞システム
6	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の探索	オルガネラバイオロジー
7	中井 由実	講師	大阪医科大学	生物に普遍的に存在する tRNA 硫黄修飾および硫黄代謝動態に関する研究	オルガネラバイオロジー
8	荒田 敏昭	特任教授	大阪市立大学	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

9	内藤 晶	名誉教授	横浜国立大学	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に現れる光中間体の定常捕捉と構造解析	機能構造計測学
10	小橋川敬博	准教授	熊本大学	トランスサイレチン単量体の構造動態の制御によるアミロイド形成阻害剤の創製	機能構造計測学
11	児嶋 長次郎	教授	横浜国立大学	超高感度 NMR を用いた生細胞内蛋白質の構造・機能解析	機能構造計測学
12	朽尾 豪人	教授	京都大学	シグナル伝達タンパク質の動的構造解析	機能構造計測学
13	池田 恵介	准教授	富山大学	固体 NMR 法とシミュレーションによる膜タンパク質・ペプチド・リン脂質自己集合体形成の理解	機能構造計測学
14	島 扶美	教授	神戸大学	固体 NMR による低分子量 G 蛋白質 Ras の微結晶中での GTP 分解反応過程の反応速度論解析並びに構造解析	機能構造計測学
15	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
16	本郷 やよい	リサーチユニットディレクション	沖縄科学技術大学院大学	タンパクアミノ酸の起源	機能構造計測学
17	藤枝 伸宇	准教授	大阪府立大学	新規な銅タンパク質の構造研究	蛋白質結晶学
18	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	蛋白質結晶学
19	大山 拓次	准教授	山梨大学	古細胞および植物 DNA 複製に関わるタンパク質群の精密構造解析	蛋白質結晶学
20	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	蛋白質結晶学
21	藤井 律子	准教授	大阪市立大学	海洋性藻類の新規光合成アンテナ蛋白質と色素の相互作用の解明	蛋白質結晶学
22	三宅 英雄	准教授	三重大学	微生物が生産する糖質関連酵素の構造と機能解析	蛋白質結晶学
23	伊藤 寿	助教	北海道大学	クロロフィルのマグネシウム脱離酵素の構造解析	蛋白質結晶学
24	神谷 成敏	特任教授	兵庫県立大学	分子動力学シミュレーションによる、蛋白質とリガンドの分子間相互作用や自由エネルギー地形の算出に関する研究	データベース開発
25	大森 義裕	教授	長浜バイオ大学	キンギョ品種のゲノム解析による表現型多様性発現機構の解明	分子発生学
26	篠原 美紀	教授	近畿大学	減数分裂期染色体軸構造と遺伝的組換え制御のメカニズム	ゲノム-染色体機能
27	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
28	宮本 昌明	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による細胞骨格および細胞内輸送制御機構	ゲノム-染色体機能
29	山田 雅己	教授	福井大学	核移行因子 KPNAI による軸索輸送制御メカニズムとその生理的意義の解明	高次脳機能学
30	梶 正幸	教授	筑波大学	ヘパラン硫酸脱硫酸化酵素による高次脳機能制御機構の解明	高次脳機能学
31	花田 礼子	教授	大分大学	摂食関連神経ペプチドの脳内高次機能における役割の解明	高次脳機能学
32	中村 渉	教授	長崎大学	神経回路特異的神経毒素発現による体内時計機能可逆的加齢マウスの作出	高次脳機能学
33	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
34	富田 毅	准教授	信州大学	炎症状態における細胞内情報伝達に関わる RNA 結合蛋白質の解析	機能・発現プロテオミクス
35	西河 淳	教授	東京農工大学	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	ジペプチダーゼ CNDP2 による酸化ストレスを起因とする新規細胞死・フェロトーシスからの保護機構の解明	機能・発現プロテオミクス
37	広常 真治	教授	大阪市立大学	アルファシヌクレイン、PP4 の翻訳後修飾部位と形状の解析	機能・発現プロテオミクス
38	山下 敦子	教授	岡山大学	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
39	禾 晃和	准教授	横浜市立大学	抗体標識技術を活用した難解析性膜タンパク質の構造解析	分子創製学
40	花島 慎弥	講師	大阪大学	種々のエクソソーム膜を構成する微量なリン脂質分子種の同定と半定量的な解析	先端計測
41	山本 幸治	助教	九州大学	殺虫剤代謝酵素群の基質認識機構	超分子構造解析学
42	織田 昌幸	教授	京都府立大学	金属イオン結合に伴い構造変化する蛋白質の構造および熱力学的解析	超分子構造解析学
43	白土 優	准教授	大阪大学	<i>Pycococcus furiosus</i> 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	超分子構造解析学
44	東浦 彰史	助教	広島大学	ウイルス形成場バイロプラズマにおけるウイルス粒子形成機構解明を目指した構造生物学的研究	超分子構造解析学
45	中道 優介	研究員	産業技術総合研究所	結晶形成ペプチドの立体構造解析	超分子構造解析学
46	阪本 泰光	准教授	岩手医科大学	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
47	松村 浩由	教授	立命館大学	エラストマー合成酵素の分子機構の解明	超分子構造解析学
48	筒井 秀和	准教授	北陸先端科学技術大学院大学	蛍光蛋白質 XPA の細胞内結晶化現象の解析	超分子構造解析学
49	鷹野 優	教授	広島市立大学	電位センサータンパク質群の動作機構の解明に向けた計算科学アプローチ	超分子構造解析学
50	岡田 雅人	教授	大阪大学	膜糖タンパク質 CDCP1 を介するがん進展制御の分子基盤	超分子構造解析学
51	上西 達也	助教	大阪大学	オートファジー抑制因子 Rubicon の機能発現機構の解明	超分子構造解析学
52	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	超分子構造解析学
53	佐藤 啓子	助教	長崎大学	歯周病細菌の病原因子分泌機構の分泌装置および分泌タンパク質の構造を明らかにする	超分子構造解析学
54	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抗ヒト腫瘍細胞活性の作用機序の解明と応用	超分子構造解析学
55	高橋 雄介	講師	大阪大学	歯髄創傷治癒を促進するペプチド医薬品の開発	超分子構造解析学
56	滝川 正春	教授 (特任)	岡山大学	CCN タンパク質 2 の立体構造の決定	超分子構造解析学
57	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作用機序に係る高分解能構造解析	超分子構造解析学
58	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	超分子構造解析学
59	鶴澤 成一	教授	大阪大学	立体構造情報に基づいた、結合置換法による次世代抗体医薬品の創薬デザイン開発	超分子構造解析学
60	村川 武志	助教	大阪医科大学	中性子および X 線自由電子レーザーを用いた結晶構造解析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
61	藤原 芳江	研究員	京都大学	RNA 脱メチル化酵素を阻害する化合物の作用機序の解明	超分子構造解析学
62	後藤 祐児	特任教授	大阪大学	組み換え蛋白質を用いた蛋白質凝集体形成機構の解明	機能構造計測学

63	衣斐 寛倫	分野長	愛知県がんセンター	BRAF 変異腫瘍に対する個別化治療のための変異タンパク機能予測モデルの開発	計算生物学
64	村上 洋一	准教授	東京情報大学	ゲノムスケールでの蛋白質間相互作用予測	計算生物学
65	和田 聡	教授	昭和大学	免疫チェックポイント分子 PD-L1 の翻訳後修飾と免疫抑制における機能解析	機能・発現プロテオミクス
66	安東 友繁	助教	京都薬科大学	ペプチドホルモンの未知受容体の検出・同定法の開発	機能・発現プロテオミクス
67	岩崎 憲治	教授	筑波大学	滑膜肉腫における TLE1 の機能構造解析	分子創製学

1-7-4 超高磁場 NMR 共同利用研究員

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

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

2021 年度の共同利用研究員と研究課題

	実験責任者名	職名	所属機関名	実験課題名
1	北原 亮	教授	立命館大学	生体高分子を対象とした超高磁場 NMR 装置を用いた高圧力 NMR 研究
2	池ノ上 達哉	特別研究員	東京大学	人工ペプチドによる蛋白質の液・液相分離誘導における相互作用・ダイナミクスの解析
3	廣明 秀一	教授	名古屋大学	¹⁹ F-フラグメントライブラリを活用した新規抗コロナウイルス薬シーズのスクリーニング
4	武藤 梨沙	助教	福岡大学	時計タンパク質複合体の複合体解析
5	宇田 亮子	教授	奈良工業高等専門学校	光応答性高分子とグアニン四重鎖錯体の構造解析
6	星野 大	准教授	京都大学	低酸素ストレス応答を引き起こす Mint3-FIH1 相互作用の NMR 解析
7	前仲 勝実	教授	北海道大学	免疫制御分子のリガンド認識機構の解明とその応用
8	織田 昌幸	教授	京都府立大学	PET 分解酵素 Cut190 の Ca ²⁺ 結合に伴う動的構造解析
9	加藤 晃一	教授	自然科学研究機構	抗体の動的構造および相互作用の <i>in situ</i> 解析
10	長尾 聡	特任助教	兵庫県立大学	脂質膜や金属が関与するタンパク質構造形成の溶液 NMR 解析
11	齋尾 智英	教授	徳島大学	細胞内恒常性維持を担う動的シャペロン複合体の構造解析
12	三島 正規	准教授	東京都立大学	光受容体蛋白質におけるプロトン化状態の観測
13	森田 勇人	教授	城西大学	半好熱性藍色細菌 <i>Anabaena variabilis</i> で発現する RRM モチーフを持つ RNA 結合タンパク質の多様性の生理学的意義に関する構造研究
14	永田 崇	准教授	京都大学	疾患関連蛋白質、機能性核酸、草本バイオマス抽出物の構造・機能・分子運動相関解析

2020 年度の共同利用研究員と研究課題

	実験責任者名	職名	所属機関名	実験課題名
1	星野 大	准教授	京都大学	逆ミセル封入法によるアミロイドβオリゴマーのNMR構造解析
2	日比野 絵美	特任助教	名古屋大学	アミロイドβタンパク質の産生を抑制するタンパク質ILEIのNMRによる溶液構造解析
3	宇田 亮子	准教授	奈良工業高等専門学校	光応答性高分子とグアニン四重鎖錯体の構造解析
4	加藤 晃一	教授	自然科学研究機構	超高磁場 NMR を利用した糖鎖修飾に依存した抗体の構造ダイナミクスの解明および抗体医薬のレギュレトリーサイエンスの展開に向けた技術基盤構築
5	北原 亮	教授	立命館大学	極限環境における生物時計
6	織田 昌幸	教授	京都府立大学	CD28 ファミリー分子結合に伴う PI3K nSH2 の構造変化
7	永田 崇	准教授	京都大学	疾患関連蛋白質、機能性核酸、草木バイオマス抽出物の構造・機能・分子運動相関解析
8	武藤 梨沙	助教	福岡大学	藍色細菌時計タンパク質複合体の経時的構造変化の解析
9	菅瀬 謙治	准教授	京都大学	Rheo-NMR による生体高分子の動的構造解析
10	前仲 勝実	教授	北海道大学	免疫制御受容体のリガンド認識機構の解明
11	島本 茂	講師	近畿大学	フォールディング中間体の分子認識から紐解くタンパク質品質管理機構
12	石森 浩一郎	教授	北海道大学	常磁性効果を用いた高分子量タンパク質複合体の立体構造解析
13	河合 剛太	教授	千葉工業大学	新しい核酸標的創薬手法の創出に向けた核酸と低分子化合物との相互作用解析のための測定手法の検証
14	三島 正規	准教授	首都大学東京	蛋白質とリン酸基との間の水素結合の、スピン結合や残余双極子相互作用による効率的な観測
15	櫻井 一正	准教授	近畿大学	新規シャペロンによるアミロイド線維解離機構の解明
16	森田 勇人	教授	城西大学	好冷性細菌 <i>Anabaena variabilis</i> 由来 RNA 結合タンパク質 RbpD の溶液構造研究
17	廣明 秀一	教授	名古屋大学	¹⁹ F-フラグメントライブラリを活用した新規抗コロナウイルス薬シーズのスクリーニング

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。2021 年度は 56 課題 (2021 年 12 月 31 日現在) が採択、利用された。2020 年度ビームラインの稼働時間は合計 3,840 時間であり、使用内訳は、蛋白質研究所 1,524 時間 (39.7%)、大阪大学他部局 192 時間 (5.0%)、国内他大学・研究機関 772 時間 (20.1%)、海外研究機関 48 時間 (1.3%)、台湾グループ 288 時間 (7.5%)、創薬等支援技術基盤プラットフォーム支援枠 312 時間 (8.1%)、ビームラインワークショップ 32 時間 (0.8%)、ビームライン立ち上げ・メンテナンス 672 時間 (17.5%) であった。

2021 年度の共同利用研究員と研究課題

	実験責任者名	職名	所属機関名	実験課題名
1	青山 浩	准教授	大阪大学	二重鎖人工核酸の X 線結晶構造解析
2	小森 博文	准教授	香川大学	医薬開発や産業応用に関わるタンパク質の構造解析
3	廣田 毅	特任准教授	名古屋大学	哺乳類の概日時計機構の構造生物学的研究
4	杉山 成	教授	高知大学	織毛虫ゾウリムシ由来アルギニンキナーゼの基質阻害機構の解明
5	森本 幸生	教授	京都大学	ヒト 20S プロテアソーム・阻害剤複合体の結晶構造解析
6	小田 康祐	助教	広島大学	センダイウイルス C 蛋白質とその新規標的因子が形成する複合体の結晶構造解析
7	志波 智生	教授	京都工芸繊維大学	抗寄生虫治療薬および抗菌剤の実用化を目指した薬剤標的タンパク質の X 線解析
8	木下 誉富	教授	大阪府立大学	病原キナーゼの活性制御メカニズムの分子基盤と創薬への応用
9	永田 宏次	教授	東京大学	健康増進に資する膜蛋白質および蛋白質複合体の結晶構造解析
10	村本 和優	准教授	兵庫県立大学	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
11	山本 幸治	助教	九州大学	殺虫剤代謝酵素群の X 線結晶構造解析
12	峯 昇平	主任研究員	産業技術総合研究所	エステラーゼの構造・機能解析
13	藤城 貴史	准教授	埼玉大学	補酵素 F430 生合成系の金属クラスター酵素 CfbD の X 線結晶構造解析
14	裏出 令子	特任教授	京都大学	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
15	LEE BONG-JIN	Professor	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(Phase VI)
16	CHEN CHUN-JUNG	Professor	National Synchrotron Radiation Research Center	Complex structures of α -galactosidase with substrates and products
17	中村 努	研究グループ長	産業技術総合研究所	タンパク質の分子会合制御と人工金属酵素のデザイン
18	河合 聡人	助教	藤田医科大学	抗菌薬の適正使用を目指した抗菌薬とタンパク質複合体の構造解析
19	村木 則文	助教	自然科学研究機構	遷移金属が関与するセンサータンパク質とその関連タンパク質の結晶構造解析
20	岡島 俊英	准教授	大阪大学	銅アミン酸化酵素の補酵素形成および触媒反応中間体の構造解析
21	村上 聡	教授	東京工業大学	多剤排出トランスポーターの結晶構造解析
22	SONG HYUN KYU	Full Professor	Korea University	Structural study of two different types of dUMP hydroxymethylases
23	北所 健悟	准教授	京都工芸繊維大学	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
24	中村 照也	准教授	熊本大学	精密構造解析による酸化ヌクレオチド加水分解酵素の反応機構の解明
25	西川 幸志	助教	兵庫県立大学	[NiFe] ヒドロゲナーゼの酸素耐性に関する構造化学
26	水島 恒裕	教授	兵庫県立大学	ユビキチン修飾経路関連因子の構造生物学的解析

27	東浦 彰史	助教	広島大学	ウイルス様粒子の X 線結晶構造解析手法の開発
28	東浦 彰史	助教	広島大学	イネ萎縮ウイルス由来バイロプラズマ蛋白質の構造学的研究
29	平野 優	主幹研究員	量子科学技術研究開発機構	酸化還元タンパク質の高分解能 X 線結晶構造解析
30	中道 優介	研究員	産業技術総合研究所	糸状菌に由来する植物表皮及び細胞壁分解酵素の X 線結晶構造解析
31	飯島 洋	教授	日本大学	化合物による酵素の生成物阻害の解除機構の解明
32	有竹 浩介	教授	第一薬科大学	プロスタグランジン D 合成酵素の超分解能構造解析に基づく酵素反応機構の解明とオーファンドラックの開発基盤の確立
33	吉澤 拓也	助教	立命館大学	核内輸送受容体に結合する毒性繰り返し配列の構造解析
34	福田 庸太	助教	大阪大学	乾燥耐性を持つクマムシに固有なタンパク質の構造解析
35	中島 良介	特任准教授	大阪大学	異物排出輸送の構造的基盤解明と阻害剤の開発
36	菅 倫寛	准教授	岡山大学	光合成に関わる巨大な膜タンパク質複合体の結晶構造
37	秋山 修志	教授	自然科学研究機構	概日時計システムの構造生物学
38	片柳 克夫	准教授	広島大学	アトピー性皮膚炎より得られた新規エンテロトキシンの結晶構造
39	杉島 正一	准教授	久留米大学	ポルフィリン合成酵素 HMBS 酵素反応中間体の構造決定
40	平 大輔	准教授	崇城大学	anamnox 菌由来の機能未知ドメイン融合エンカプスリンの構造解析
41	鈴木 俊治	特任教授	東京工業大学	F1-ATPase 及び FOF1-ATP 合成酵素の回転力発生と調節の分子機構の解明
42	加藤 晃一	教授	名古屋市立大学	糖タンパク質の成熟と分解に関わる糖鎖修飾メカニズムの構造基盤
43	山口 宏	教授	関西学院大学	タンパク質の品質管理の構造生物学
44	昆 隆英	教授	大阪大学	巨大モーター蛋白質複合体『ダイニン』の構造基盤解明
45	六本木 沙織	助教	岩手医科大学	コロナウイルス感染におけるヒト TMPRSS2 の分子機構解明
46	KIM HYOUN SOOK	Senior Scientist	National Cancer Center	Crystallographic fragment screening and structure determination for anticancer target proteins (Phase III)
47	島田 敦広	助教	岐阜大学	シトクロム酸化酵素反応中間体の超高分解能結晶構造解析
48	鈴木 良尚	准教授	徳島大学	常温における調湿条件下保存グルコースイソメラーゼ結晶の品質評価
49	阪本 泰光	准教授	岩手医科大学	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
50	野尻 正樹	講師	大阪大学	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
51	藤枝 伸宇	准教授	大阪府立大学	タイプ 3 銅タンパク質の構造研究
52	和田 啓	准教授	宮崎大学	鉄硫黄クラスター生合成に関与する多成分複合体の X 線結晶構造解析
53	西野 達哉	准教授	東京理科大学	植物 RNA サイレンシング機構に関与するタンパク質複合体の構造解析
54	田中 俊一	准教授	京都府立大学	生体必須金属セレンの動態の鍵を握るセレノプロテイン P の構造機能相関解析

55	東浦 彰史	助教	広島大学	新型コロナウイルス由来ヌクレオキャプシドを中心とした構造生物学的研究
56	生城 浩子	講師	大阪医科大学	スフィンゴ脂質合成に関連する酵素タンパク質群の立体構造解析
57	青山 浩	准教授	大阪大学	二重鎖人工核酸の X 線結晶構造解析
58	小森 博文	准教授	香川大学	医薬開発や産業応用に関わるタンパク質の構造解析
59	廣田 毅	特任准教授	名古屋大学	哺乳類の概日時計機構の構造生物学的研究
60	杉山 成	教授	高知大学	織毛虫ゾウリムシ由来アルギニンキナーゼの基質阻害機構の解明
61	森本 幸生	教授	京都大学	ヒト 20S プロテアソーム・阻害剤複合体の結晶構造解析
62	小田 康祐	助教	広島大学	センダイウイルス C 蛋白質とその新規標的因子が形成する複合体の結晶構造解析
63	志波 智生	教授	京都工芸繊維大学	抗寄生虫治療薬および抗菌剤の実用化を目指した薬剤標的タンパク質の X 線解析
64	木下 誉富	教授	大阪府立大学	病原キナーゼの活性制御メカニズムの分子基盤と創薬への応用
65	永田 宏次	教授	東京大学	健康増進に資する膜蛋白質および蛋白質複合体の結晶構造解析
66	村本 和優	准教授	兵庫県立大学	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
67	山本 幸治	助教	九州大学	殺虫剤代謝酵素群の X 線結晶構造解析

2020 年度の共同利用研究員と研究課題

	実験責任者名	職名	所属機関名	実験課題名
1	小森 博文	准教授	香川大学	医薬開発や産業応用に関わるタンパク質の構造解析
2	志波 智生	教授	京都工芸繊維大学	抗寄生虫治療薬および抗菌剤の実用化を目指した創薬標的タンパク質の X 線解析
3	廣田 毅	特任准教授	名古屋大学	哺乳類の概日時計機構の構造生物学的研究
4	水島 恒裕	教授	兵庫県立大学	ユビキチン修飾経路関連因子の構造生物学的解析
5	北所 健悟	准教授	京都工芸繊維大学	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
6	青山 浩	准教授	大阪大学	二重鎖人工核酸の X 線結晶構造解析
7	村本 和優	准教授	兵庫県立大学	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
8	木下 誉富	教授	大阪府立大学	病原キナーゼの活性制御メカニズムの構造基盤と創薬への応用
9	森本 幸生	教授	京都大学	ヒト 20S プロテアソーム・阻害剤複合体の結晶構造解析
10	SONG HYUN KYU	Full Professor	Korea University	Structural study of dUMP hydroxymethylases from bacteriophage
11	裏出 令子	特任教授	京都大学	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
12	杉山 成	教授	高知大学	織毛虫ゾウリムシ由来アルギニンキナーゼの基質阻害機構の解明
13	峯 昇平	主任研究員	産業技術総合研究所	希少糖生産酵素の構造・機能解析

14	和田 啓	准教授	宮崎大学	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
15	河合 聡人	助教	藤田医科大学	抗菌薬の適正使用を目指した抗菌薬とタンパク質複合体の構造解析
16	小田 康祐	助教	広島大学	抗生物質 D-サイクロセリン生合成に関与する酵素群の X 線結晶構造解析
17	中村 照也	准教授	熊本大学	酸化スクレオチド加水分解酵素の超高分解能 X 線構造解析
18	藤城 貴史	助教	埼玉大学	嫌氣的 NO 代謝を行う多元素種金属クラスター酵素複合体の X 線結晶構造解析
19	山本 幸治	助教	九州大学	殺虫剤代謝酵素群の基質認識機構
20	LEE BONG-JIN	Professor	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(Phase V)
21	新山 真由美	特任研究員	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所	ウテログロビンを構造基盤とした新規二重特異性抗体の作製
22	藤橋 雅宏	助教	京都大学	酵素活性中心における構造歪みと静電的相互作用の解析
23	野尻 正樹	講師	大阪大学	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
24	大友 征宇	教授	茨城大学	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
25	秋山 修志	教授	自然科学研究機構	概日時計システムの構造生物学
26	飯島 洋	教授	日本大学	化合物による酵素生成物阻害の解除機構
27	加藤 晃一	教授	名古屋市立大学	タンパク質の糖鎖修飾の特異性を決定する分子機構の解明
28	神田 大輔	教授	九州大学	Tom20 蛋白質によるプレ配列認識の機構の構造・動的基盤の解明
29	鈴木 良尚	准教授	徳島大学	不純物としてのリゾチームを含有する溶液から成長したグルコースイソメラーゼ結晶の品質評価
30	波多江 日成子	助教	長崎国際大学	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
31	東浦 彰史	助教	広島大学	イネ萎縮ウイルス由来バイロプラズマ蛋白質の構造学的研究
32	東浦 彰史	助教	広島大学	ウイルス様粒子の X 線結晶構造解析手法の開発
33	榊田 哲哉	助教	京都大学	室温条件下での食品タンパク質の作用機序に係る高分解能構造解析
34	阪本 泰光	准教授	岩手医科大学	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
35	杉島 正一	准教授	久留米大学	ポルフィリン合成酵素 HMBS 酵素反応中間体の構造決定
36	田中 俊一	准教授	京都府立大学	人工結合分子によるオリゴ糖合成酵素の基質特異性の改変
37	西谷 直之	教授	岩手医科大学	EGFR CDK 阻害剤複合体の結晶構造解析
38	中村 努	研究グループ長	産業技術総合研究所	タンパク質の作用機序、分子会合、および人工金属酵素のデザイン
39	中道 優介	研究員	産業技術総合研究所	高機能化学品合成酵素の X 線結晶構造解析
40	藤枝 伸宇	准教授	大阪府立大学	タイプ 3 銅タンパク質の構造研究
41	岡島 俊英	准教授	大阪大学	銅アミン酸化酵素の補酵素形成および触媒反応中間体の構造解析

42	中島 良介	特任准教授	大阪大学	多剤排出タンパクの構造機能解析
43	片柳 克夫	准教授	広島大学	アトピー性皮膚炎より得られた新規エンテロトキシンの結晶構造
44	藤間 祥子	准教授	奈良先端科学技術大学院大学	蛋白質ヒスチジンメチル基転移酵素の構造研究
45	吉澤 拓也	助教	立命館大学	多系統蛋白質症に関わる毒性繰り返し配列の構造解析
46	有竹 浩介	教授	第一薬科大学	プロスタグランジン D 合成酵素の超分解能構造解析に基づく酵素反応機構の解明とオーファンドラッグの開発
47	鈴木 俊治	特任教授	東京工業大学	F ₁ 及び F ₀ F ₁ モーターの回転力発生と調節の分子機構の解明
48	福田 庸太	助教	大阪大学	乾燥耐性を持つクマムシに固有なタンパク質の構造解析
49	平 大輔	准教授	崇城大学	ヘム結合ドメイン融合型エンカプスリンの構造解析
50	西野 達哉	准教授	東京理科大学	CENP-SX 複合体による DNA 認識機構解析
51	平野 優	主幹研究員	量子科学技術研究開発機構	NADH・シトクロム b5 還元酵素反応系の高分解能 X 線結晶構造解析
52	三上 文三	研究員	京都大学	食品加工酵素の構造と機能
53	渡部 聡	助教	東北大学	小胞体局在新規分子シャペロン群によるタンパク質品質管理機構の構造生物学
54	菅 倫寛	准教授	岡山大学	光合成に関わる巨大膜蛋白質複合体の結晶構造解析
55	永田 宏次	准教授	東京大学	健康増進に資する膜蛋白質および蛋白質複合体の結晶構造解析
56	島田 敦広	助教	岐阜大学	チトクロム酸化酵素反応中間体の超高分解能結晶構造解析
57	森 智行	助教	奈良先端科学技術大学院大学	セレブロンによる新規免疫調節薬と基質タンパク質の分子認識の解明
58	KIM HYOUN SOOK	Senior Scientist	National Cancer Center	Crystallographic fragment screening and structure determination for anticancer target proteins (Phase II)
59	CHEN CHUN-JUNG	Professor	National Synchrotron Radiation Research Center	Structures of Hpt and the C-terminal receiver domain of <i>P. aeruginosa</i>
60	HWANG KWANG YEON	Professor	Korea University	Structural analysis of human pattern recognition receptors
61	西川 幸志	助教	兵庫県立大学	[NiFe] ヒドロゲナーゼの酸素耐性に関する構造学的研究
62	村木 則文	助教	自然科学研究機構	金属酵素の成熟化機構の構造研究
63	昆 隆英	教授	大阪大学	巨大モーター蛋白質複合体『ダイニン』の構造基盤解明
64	姚 閃	教授	北海道大学	バクテリアセルロース合成酵素構成因子膜タンパク質 BcsC の構造生物学の研究
65	東浦 彰史	助教	広島大学	新型コロナウイルス由来ヌクレオキャプシドを中心とした構造生物学的研究

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。

2021年度の共同利用研究員と研究課題

	実験責任者名	職名	所属機関名	実験課題名
1	西野 邦彦	教授	大阪大学	深層学習による多剤耐性菌の画像判別法の開発
2	竹田 哲也	助教	岡山大学	クライオ電子顕微鏡解析で紐解くダイナミンおよび BAR ドメイン蛋白質の膜リモデリング機構とその破綻に起因する難治性疾患の発症機序
3	成田 哲博	准教授	名古屋大学	アクチン線維端およびバクテリア、アーケア細胞骨格の高分解能構造解析
4	昆 隆英	教授	大阪大学	クライオ電子顕微鏡・単粒子解析によるダイニンと微小管の構造解析
5	田村 厚夫	准教授	神戸大学	人工設計ペプチドナノファイバーのクライオ電顕による観測
6	村木 則文	助教	自然科学研究機構 生命創成探究センター	クライオ電子顕微鏡による新規光センサータンパク質の構造解析
7	浅田 秀基	特定准教授	京都大学	スフィンゴシン・1・リン酸受容体 3(S1PR3)の構造解析

2020年度の共同利用研究員と研究課題

	実験責任者名	職名	所属機関名	実験課題名
1	中村 修一	助教	東北大学	スピロヘータベリプラズムべん毛フィラメントおよびフックの構造解析
2	田村 厚夫	准教授	神戸大学	人工設計ペプチドナノファイバーのクライオ電顕による観測
3	竹田 哲也	助教	岡山大学	クライオ電子顕微鏡解析で紐解くダイナミンの膜リモデリング機構とその破綻に起因する難治性疾患の発症機序
4	西野 邦彦	教授	大阪大学	深層学習による多剤耐性菌の画像判別法の開発
5	成田 哲博	准教授	名古屋大学	アクチン線維端および ParM 線維高分解能構造解析
6	昆 隆英	教授	大阪大学	クライオ電子顕微鏡・単粒子解析によるダイニンの構造解析

1-7-7 国際共同研究員

拠点事業として国際共同研究課題を受け入れており、2020年度には13課題を実施した。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。

	研究代表者名	国名	職名	所属機関名	研究課題名	受入研究室名
1	GARAY-PEREZ HILDA ELISA	Cuba	Head of Synthetic Peptides Group	Center for Genetic Engineering and Biotechnology	Development of a new method to conjugate the defensin peptide to the carrier protein P64K using a MeOGly strategy	蛋白質有機化学
2	SHARMA ROHIT KUMAR	India	Assistant Professor	Panjab University	Peptide Quantum Dot conjugate as new-age theranostics	蛋白質有機化学
3	SAMPSON IOSIFINA	United Kingdom	Postdoctoral Research	University of Leeds	Computational modelling of EML4-ALK signaling pathway	細胞システム研究室
4	KHOLODENKO BORIS	Ireland	Full Professor	University College Dublin	Analysis of cell cycle dynamics by integration of mathematical-experimental approach	細胞システム研究室
5	CHUGH JEETENDER	India	Assistant Professor	Indian Institute of Science Education & Research	Structure and Dynamics of Musashi 2 protein in apo and RNA-bound form	機能構造計測学
6	BUDIMAN CAHYO	Malaysia	Senior lecturer	Universiti Malaysia Sabah	Structural insight into cold adaptation mechanism of FK506-binding protein from psychrophilic bacteria	機能構造計測学
7	RAMAMOORTHY AYYALUSAMY	USA	Professor	University of Michigan	Solid-state NMR Studies on bone and other nanomaterials	機能構造計測学
8	SONG HYUN KYU	Korea	Full Professor	Korea University	Structural study of dUMP hydroxymethylases from bacteriophage	超分子構造解析学
9	LEE BONG-JIN	Korea	Professor	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 (phaseV)	超分子構造解析学
10	KIM HYOUN SOOK	Korea	Senior Scientist	National Cancer Center	Crystallographic fragment screening and structure determination for anticancer target proteins (phase II)	超分子構造解析学
11	CHEN CHUN-JUNG	Taiwan	Professor	National Synchrotron Radiation Research Center	Structures of Hpt and the C-terminal receiver domain of P. aeruginosa	超分子構造解析学
12	HWANG KWANG YEON	Korea	Professor	Korea University	Structural analysis of human pattern recognition receptors	超分子構造解析学
13	SAQIB UZMA	India	Woman Scientist	Indian Institute of Technology Indore	Drug screen strategy targeting RpoS against bacterial antibiotic resistance	計算生物学

1-8 研究所の国際交流と国際貢献

本研究所では外国人招へい研究者・外国人特別研究員（日本学術振興会）、その他の資金により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2020年度末までに合計250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、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）

国立化学生物学研究所（インド2009年）、北京大学蛋白質科学センター（中国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定量生命医学研究所（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）、国立イタリア技術研究所（イタリア2018年）、

オーストラリア国立大学理学研究科化学専攻（豪州2020年）、

アイルランガ大学生体分子工学研究センター（インドネシア2020年）

1-8-1 研究所に招へいした外国人研究員

※外国人招へい研究員規程の2018年3月31日付廃止のため、2018年4月1日からは蛋白質研究所招へい教員等の受入れ基準により招へい教員として受入れた。

2021年度

所属	氏名	受入身分	滞在期間
Lund 大学 Researcher	Hasan Mahmudul	招へい研究員	2021.11.1- 2022.10.31
Lagos 大学 Lectuer/Researcher	Aigbe Flora Ruth	招へい研究員	2021.9.1- 2022.8.31
理化学研究所放射光科学研究センター 研究員	Gerle, Christoph	招へい准教授	2021.4.1- 2022.3.31
ミュンスター大学 chair professor	Hippler Michael	招へい教授	2021.4.1- 2022.3.31

2020年度まで

所属	氏名	研究課題	滞在期間
ミュンスター大学 chair professor	Hippler Michael	招へい教授	2020.4.1- 2021.3.31
ミュンスター大学 chair professor	Hippler Michael	招へい教授	2019.9.1- 2020.3.31
オーストラリア国立大学・ senior research fellow	Damien R. Hall	招へい准教授	2019.4.1- 2020.3.31
メキシコ国立自治大学 研究員	Elisa Dominguez HUETTINGER	招へい研究員	2019.3.30- 2019.4.29
ルール大学ボーフム（ドイツ）・ シニア教授	Matthias Rögner	招へい教授	2019.2.28- 2019.3.31

オーストラリア国立大学・ senior research fellow	Damien R. Hall	招へい准教授	2018.4.1- 2019.3.31
台湾清華大学・准教授	Lee Wei Yang	招へい准教授	2018.8.13- 2018.10.20
ルール大学ボーフム（ドイツ）・ 主席教授	Matthias Rögner	招へい教授	2018.3.6- 2018.4.3
National Cancer Institute（米国）・ 主任研究員	Michael Lichten	招へい教授	2018.3.17- 2018.4.17
ルール大学ボーフム 教授	Matthias Rögner	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	2017.2.22- 2017.3.12
メキシコ国立自治大学 外国人特別研究員	Cesar Aguirre Martinez	蛋白質のアミロイド線維形成機構の解 明	2016.11.27- 2018.11.26
Center for Genetic Engineering and Biotechnology Senior Researcher	Jorge Fernández de Cossio	新規蛋白質同定技術の開発研究	2014.6.4- 2014.7.18
メリーランド大学 助教	Tugarinov Vitali	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	2013.7.1- 2013.7.31
エトバス・ローランド大学 教授	Kristof Perczel Andras	NMR によるミニ蛋白質の構造形成と集 合の研究	2013.5.1- 2013.5.31
国立精華大学 教授	Yin-Chang Liu	酸化ストレスおよび DNA 損傷の修復に おける PCNA と腫瘍抑制因子 p53 の それぞれの役割	2013.1.4- 2013.3.29
CSIR-Indian Institute 教授	Roy Siddhartha	遺伝子調節ネットワークとその制御	2012.9.21- 2012.10.22
国立台湾大学 准教授	Nei-Li Chen	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	2012.8.20- 2012.9.19
ウディネ大学 准教授	Gennaro Esposito	$\beta 2$ 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	2012.5.22- 2012.6.22

1-8-2 研究所に招へいして行われた拠点の国際共同研究

2021 年度

新型コロナウイルス感染拡大の為、国際共同研究員の来所はなし

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。2015 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
2021 年度	PDB アジア地区 50 周年記念シンポジウム～アジア 地区構造生物学の最先端と Protein Data Bank 50 年の 歩み～	オンライン開催	2021.11.24
2019 年度	6th International Symposium on Diffraction Structural Biology (ISDSB2019)	大阪大学会館	2019.10.17-10.20
2018 年度	大阪大学蛋白質研究所創設 60 周年記念国際シンポ ジウム Pioneer the Future of Protein Research	千里阪急ホテル	2018.11.16
2018 年度	Frontiers of Multiscale Structural Biology: Order-disorder transitions and dynamic membrane interactions	大阪大学銀杏会館	2018.5.9

2018 年度	Bilateral Symposium between Astbury Center of Leeds and IPR, Osaka Univ.	蛋白質研究所 1 階講堂	2018.5.10
2017 年度	Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins	ソウル国立大学	2018.1.5
2017 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
2017 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
2017 年度	Integrative Structural and Chemical Biology	リーズ大学	2017.6.8- 6.9
2016 年度	Astbury-IPR Young Scientists Symposium	リーズ大学	2017.1.17-18
2015 年度	Trilateral Workshop on Protein Science	北京大学	2015.4.23-4.25
2015 年度	International Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins	ソウル国立大学	2015.12.5-12.6

1-8-4 蛋白質構造データバンク

アジア拠点としての日本蛋白質構造データバンク (PDBj: Protein Data Bank Japan) の運営と国際連携組織である国際蛋白質構造データバンク (wwPDB: worldwide PDB) について

PDBj 統括責任者 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、蛋白質の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。これらの蛋白質構造データは、蛋白質構造データバンク (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。2021 年 12 月末には 185,541 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「蛋白質構造データバンクの国際的な構築と高度化」の課題名称で、蛋白質立体構造データベースの構築と高度化を、日本蛋白質構造データバンク (PDBj: PDB Japan) を組織して進めてきた。2011 年度からは、新たに JST 内に設立されたバイオサイエンス・データベースセンター (NBDC: National Bioscience Database Center) と強く連携した PDBj データベース事業を開始した。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「蛋白質構造データバンク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「蛋白質構造データバンク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。2020 年度からはセンター改組に伴って新たに附属蛋白質次世代構造解析センター・プロテインデータバンク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。

一方、このデータベース事業では、国際蛋白質構造データバンク (worldwide PDB: wwPDB) という組織のもと、国際協力により蛋白質構造データベースの登録・維持・管理を進めている。今年度、新たに EMBL 内の電子顕微鏡データバンク (EMDB: the Electron Microscopy Data Bank) が加わり、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 Europe - 欧州バイオインフォマティクス研究所 (PDBe-EBI)、米国コネチカット大学の生体核磁気共鳴データバンク (BMRB: Biological Magnetic Resonance data Bank) と合わせて 5 つが正式なパートナーとなっている。この wwPDB 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。2021 年 10 月 19 日には、EMBL-PDBe がホストとなりオンラインで wwPDBAC 会議が開催され、PDBj 統括責任者である栗栖 源嗣 教授と、PDBj の国内諮問委員である神田 大輔 教授 (九大生体防御医学研究所) および 千田 俊哉センター長 (高エネルギー加速器研究機構 物質構造化学研究所 構造生物学研究センター) が参加した。

アジア・中東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 PDB の登録処理件数は、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 2,798 件、2018 年 2,897 件、2019 年 3,356 件、2020 年 3,438 件、2021 年 4160 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 28% の寄与をしている。2016 年度から wwPDB 全サイトで共通な「OneDep システム」による登録を新たに開始し、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が登録される際、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・中東であれば、自動的に PDBj の OneDep サイトにリダイレクトされ、PDBj にて登録処理が行われる。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 のサイトで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、韓国語 (朝鮮語)、簡体字中国語、繁体字中国語によるトップページとヘルプページを作成・公開し、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、日本語のキーワードでも検索ができるようにしている。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、2017 年度 70,187,534 件、2018 年度 69,732,015 件、2019 年度 128,135,982 件、2020 年度 124,563,464 件、2021 年度 (4 月~12 月末) 132,474,687 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。2021 年には 89 件 (BMRB 全体では 911 件) の登録を実施した。2021 年の PDBj-BMRBj へのアクセス数は 23,322,242 件であった。

PDBj では、wwPDB の国際連携の枠組みの下で RCSB-PDB, EMBL-PDBe, BMRB, および EMDB 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, BMRB/XML, および BMRB/RDF) と、表示・検索ツール (PDBj Mine)、および Web ベースのプログラムでタブレットでも高速の表示が可能な 3D 分子ビューア 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の高度化を推進している。さらに wwPDB では、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マップ (クーロンポテンシャル) を EMDB (Electron Microscopy Data Bank) に収集しており、PDBj では「EM Navigator」という名称で閲覧サービスを提供している。これは分子構造を閲覧するための枠組み「万見」 (Yorodumi) の上で提供されており、PDB との対応があるものについては電子密度と原子座標による分子構造を同時に表示することができる。また万見は小角散乱データベース SASBDB に登録された分子の「かたち」にも対応し、これらのデータベースを横断して類似した「かたち」を検索できる Omokage 検索のサービスも提供している。

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) の日本語訳を事前に作成して日米同時に一般公開している (2021 年 12 月末までに 264 件を公開)。

2004 年度から毎年、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。2021 年実施のものを下記に示す。

- 蛋白研セミナー: BINDS-PDBj 「データベース登録ノウハウ講習会」: 2021 年 1 月 20 日 (水): オンライン
講演者: 栗栖 源嗣、川端 猛、Gert-Jan Bekker

- PDB50: A Special Symposium Celebrating the 50th Anniversary of the Protein Data Bank (PDB50 周年記念シンポジウム) ポスター発表：2021年5月6日(木)：オンライン
発表者：横地 政志、川端 猛、栗栖 源嗣
- 第21回日本蛋白質科学会 ランチタイムセミナー：2021年6月16日(水)：オンライン
講演者：栗栖 源嗣、Gert-Jan Bekker
- 第30回 青少年のための科学の祭典 大阪大会 2021 (サイエンス・フェスタ)：2021/08/21(土)-2022/08/20(土)：オンライン：オンラインブースでの展示(動画による活動紹介)
- ISMAR-APNMR-NRMSJ-SEST 2021 合同会議(第22回国際磁気共鳴会議ほか合同会議)：2021年8月22日(日)-27日(金)：オンライン：プログラムブックにおける研究成果の公表
- BINDS-PDBj 講習会「PDB から見てわかるタンパク質の最新研究」：2021年9月30日(木)：オンライン
講演者：栗栖 源嗣、川端 猛
- トーゴの日シンポジウム 2021：2021年10月5日(水)：オンライン：ポスター発表
発表者：池川 恭代、岩田 武史
- CBI 学会(情報計算化学生物)学会 2021年大会：2021年10月26日(火)：オンライン：スポンサーセッション
講演者：栗栖 源嗣、中川 敦史
- 第94回日本生化学会大会：2021年11月3日(水)-5日(金)：オンライン：ポスター発表
発表者：栗栖 源嗣
- IPR リトリート：2021年11月15日(月)：オンライン：ポスター発表
発表者：Gert-Jan Bekker、横地 政志
- 日本結晶学会 令和3年(2021年)度年会：2021年11月19日(金)：オンライン：企業セミナー
講演者：栗栖 源嗣
- 国際蛋白研セミナー：PDB アジア地区 50 周年記念シンポジウム：ポスターセッション：2021年11月24日(水)：オンライン
発表者：川端 猛
- PDB アジア地区 50 周年記念シンポジウム(第59回 日本生物物理学会年会 サテライトシンポジウム)：2021年11月24日(水)：オンライン
講演者：栗栖 源嗣
- 第59回 日本生物物理学会年会 バイオフィジックスセミナー：2021年11月26日(金)：オンライン
講演者：栗栖 源嗣、Gert-Jan Bekker、鈴木博文
- 第44回日本分子生物学会年会 フォーラム：2021年12月2日(木)：オンライン
講演者：横地 政志

1-9 代表的なプロジェクト研究

※2017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。

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	2017-2021
	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)	
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	2017-2021
	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	
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	2017-2021
	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	

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 基盤研究 (A)	2020 - 2022
	ケミカルバイオロジーツールを利用した Wnt シグナル伝達機構の構造的解明	
2	独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 学術変革領域研究 (B)	2020 - 2022
	細胞内局所パラメトリック翻訳における物理化学的調節機構の解明	
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)	2019 - 2021
	RAD51/DMC1-DNA 複合体の動的変化による組換え反応制御のメカニズム	
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	2019 - 2023
	複製サイクルにおけるエピゲノム情報と高次クロマチン構造との連携の解明	
5	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	2017 - 2018
	1 細胞熱力学の確立と応用の上下展開	
6	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	2017 - 2018
	新規創薬を目指したアルツハイマー病危険因子 sorLA に対する低分子バインダー探索	
7	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)	2017 - 2019
	Wnt リガンド-受容体相互作用の構造メカニズム	
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	2017 - 2021
	炎症疾患の代謝アダプテーション	
9	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	2016 - 2020
	構造を基盤としたプロトン排出の戦略的分子設計	
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	2016 - 2020
	報酬/目的指向行動の神経回路機構	
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	2015 - 2019
	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	
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	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	

受託研究

1	国立研究開発法人科学技術振興機構 ムーンショット型研究開発事業	2021 - 2025
	臓器関連の包括的理解に基づく認知症関連疾患の克服に向けて	
2	国立研究開発法人日本医療研究開発機構 国家課題対応型研究開発推進事業	2021 - 2024
	精神疾患横断的なひきこもり病理における意思決定行動異常とその脳回路・分子ネットワークの解明	
3	国立研究開発法人理化学研究所 NMR プラットフォーム	2021 - 2025
	NMR プラットフォーム	
4	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	2021 - 2026
	網膜神経回路機能に着目した脳-感覚ネットワークの統合的理解に基づく発達障害の治療戦略の構築	
5	国立研究開発法人日本医療研究開発機構	2021
	高親和性 ACE2 による逃避変異を克服する COVID-19 治療薬の開発	
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	2021 - 2025
	III型分泌系の細胞内機能構造の高分解能構造解析	
7	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	2021 - 2026
	自然言語処理とシミュレーションによる細胞制御探索法の構築	

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 光合成オルガネラ間コミュニケーションの動的分子基盤	2020-2025
9	国立研究開発法人科学技術振興機構 研究成果展開事業 細胞内直接構造解析のための次世代型高感度個体 NMR 装置の開発	2020-2024
10	国立研究開発法人日本医療研究開発機構 再生医療実現拠点ネットワークプログラム 再構成基底膜ゲルを用いる移植心筋細胞の生着・成熟促進技術の開発	2020-2021
11	国立研究開発法人日本医療研究開発機構 再生医療実現拠点ネットワークプログラム 次世代型マトリックスによる高効率骨格筋幹細胞分化誘導法の開発	2020-2022
12	東京大学 革新的先端研究開発支援事業インキュベータータイプ (LEAP) 難治性神経筋疾患の画期的治療に向けた筋特異的受容体チロシンキナーゼ活性化剤の開発	2020-2024
13	京都府立医科大学 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 高親和性改変 ACE2 によるウイルス変異抵抗性 SARS-CoV-2 中和製剤の開発	2020
14	国立研究開発法人科学技術振興機構 未来社会創造事業 創薬を加速する細胞モデリング基盤の構築	2019-2021
15	国立研究開発法人日本医療研究開発機構 創薬支援推進事業・創薬総合支援事業 網膜におけるエピジェネティック機構の制御による新規網膜保護剤の探索	2018-2021
16	日本電子株式会社 医療研究開発革新基盤創成事業 タンパク質構造解析のハイスループット化に向けた装置開発	2018-2021
17	大阪大学 再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業 腸肝循環の薬物動態を再現可能なデバイスの開発/凍結ヒト iPS 細胞由来肝細胞の供給	2017-2021
18	名古屋大学 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 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	2017-2021
19	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 蛋白質構造データバンクのデータ検証高度化と統合化	2017-2021
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) 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	2017-2019
21	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 超音波を応用した神経変性疾患の低侵襲診断機器開発	2016-2019
22	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) 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	2016-2018
23	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 ゲノム編集効率向上の為の細胞環境とゲノム編集ベクター改良のトータルパッケージ開発	2016-2017
24	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 超高感度スピン相関高分解能 NMR 装置開発	2015-2020
25	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	2015-2017
26	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	2014-2019
27	国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 ヒト多能性幹細胞由来の再生医療製品製造システムの開発	2014-2018
28	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 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	2014-2017
29	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

30	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）	2013－2018
	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	
31	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	2013－2020
	NMR 共用プラットフォーム	
32	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	2013－2017
	幹細胞培養用基材の開発	

企業等との共同研究

1	株式会社マトリクソーム	2021
2	旭化成ファーマ株式会社	2020－2021
3	森下仁丹株式会社	2020－2022
4	ロート製薬株式会社	2020－2022
5	富士フイルム株式会社	2019－2021
6	三井化学株式会社、宮崎大学	2019－2021
7	株式会社マトリクソーム	2019－2021
8	日本電子株式会社	2018－2023
9	DIC 株式会社	2018－2019
10	創薬コンソーシアム	2017－2019
11	ロート製薬株式会社	2017－2018
12	塩野義製薬株式会社	2017－2018
13	株式会社東ソー分析センター	2017
14	株式会社マトリクソーム	2017－2019
15	第一三共株式会社	2016－2019
16	味の素株式会社	2016－2019
17	花王株式会社	2016－2020
18	日本合成化学工業株式会社	2016－2017
19	株式会社マンダム	2013－2021
20	次世代天然物化学技術研究組合	2013－2017

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	2001～2021

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。

理学研究科化学専攻

蛋白質有機化学（北條研）
機能・発現プロテオミクス（高尾研）
機能構造計測学（藤原研）
計算生物学（水口研）

理学研究科生物科学専攻

蛋白質有機化学（北條研）
蛋白質ナノ科学（原田研）
分子創製学（高木研）
機能・発現プロテオミクス（高尾研）
機能構造計測学（藤原研）
蛋白質結晶学（栗栖研）
電子線構造生物学（加藤研）
超分子構造解析学（中川研）

分子発生学（古川研）
ゲノム-染色体機能（篠原研）
高次脳機能学（疋田研）
オルガネラバイオロジー（中井研）
細胞システム（岡田研）
計算生物学（水口研）
生体分子解析（奥村研）

理学研究科高分子科学専攻

蛋白質結晶学（栗栖研）
電子線構造生物学（加藤研）
超分子構造解析学（中川研）

医学系研究科

分子発生学（古川研）
高次脳機能学（疋田研）

生命機能研究科

分子創製学（高木研）
機能・発現プロテオミクス（高尾研）
電子線構造生物学（加藤研）
超分子構造解析学（中川研）

分子発生学（古川研）
高次脳機能学（疋田研）
高磁場 NMR 分光學（宮ノ入研）

工学研究科生物学専攻

蛋白質結晶学（栗栖研）

2021年度、本研究所には117名の大学院生、学生が在籍している。

2021年度在籍者（2021.12月現在）

理学研究科	博士前期（修士課程）	博士後期課程	合計
	56	36	92
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
	0	7	7
工学研究科	博士前期（修士課程）	博士後期課程	合計
	3	0	3

	学部学生
理学部	11
医学部	0
工学部	2

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。2021 年度に受入れた RA は、19 名であった。また、科研費等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（2021 年 11 月 15 日）を設けた。また、18 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。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、6 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。

2017 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行っている。また 2019 年度より、新たな少人数セミナー型初年次導入科目「学問への扉（マチカネゼミ）」が全学必修科目として新設された。蛋白質科学の入門講座として 2019 年度は「蛋白質のフォールディングとミスフォールディング、病気」、「タンパク質と遺伝子から見た、体の仕組みを議論する」、「生命の仕組みを考える」、「形を知る」、2020 年度は「その働きと形を見る」、「蛋白質を知ろう」「形を知る」「百聞は一見に如かず」、2021 年度は「脳ではたらく蛋白質」、「生命はシステムなのか?」、「形が重要!」、「タンパク質とからだ」、「病気のメカニズムを蛋白質から読み解く」を開講した。

1 - 1 0 - 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、基礎教養教育科目「現代生命科学の基礎」、専門基礎教育科目「化学基礎概論 I」、「化学基礎概論 II」、「基礎生化学」基礎実習を担当した。また、理学部生物学科の専門科目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 2019 年度に 12 名、2020 年度に 12 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（2020 年度 22 名、2021 年度 19 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、2020 年度は 1 名、2021 年度は 1 名の学生が海外派遣された。学位取得者や後期課程在学の学生を各種予算による特任研究員として採用し（2020 年度は 35 名、2021 年度は 34 名）、実践的教育や訓練を行なった。

1 - 1 0 - 3 博士学位を授与された学生

2021 年度

神田 泰治（機能構造計測学研究室）

「Application of Dynamic-Nuclear-Polarization NMR to Structural Analysis of Synthetic Polymer, and ESR Study of the Polarizing Agents (動的核分極-核磁気共鳴分光法の合成高分子の構造解析への応用とその分極剤に関する研究)」

2020 年度

中村 希（分子創製学研究室）

「Elucidation of the Signal Transduction Mechanism of Homodimeric Plexin B1 Studied by Engineered Dimer-inducing Proteins (Plexin B1 の二量体化によるシグナル伝達機構の構造的原理の解明)」

Coruh Mehmet Orkun（蛋白質結晶学研究室）

「3.2 Å Cryo-EM Structure of Cyanobacterial Monomeric Photosystem

I: Monomerization Unravels the Red Chlorophylls (シアノバクテリアのモノマー光化学系 I の 3.2Å クライオ EM 構造：モノマー化によって明らかになった長波長クロロフィルの構造)」

東田 怜 (蛋白質結晶学研究室)

「Structural study on higher plant type heme oxygenase-1 (高等植物型ヘムオキシゲナーゼ-1の構造学的研究)」

山本 悠 (分子発生学研究室)

「Functional diversification and evolutionary origin of Otx family genes in the vertebrate retina (脊椎動物の網膜における Otx ファミリー遺伝子の機能的多様化と進化的起源)」

Hana Subhan Memon Sakurai

「A new role of Srs2 DNA helicase, anti-recombinase, during meiosis (減数分裂における DNA ヘリケース、Srs2,の新しい機能)」

杉下 友晃 (機能構造計測学研究室)

「Space Selective Spin-Correlated Polarization Components Observed by Solid-State NMR with High-Field Dynamic Nuclear Polarization and Magic-Angle Spinning (高磁場動的核分極法およびマジック角試料回転を利用した固体 NMR により観測される空間選択的なスピン相関偏極成分)」

Linda, Juniar (蛋白質結晶学研究室)

「Structural Analysis of the Electron Transfer Complex Between Ferredoxin-Thioredoxin Reductase and Thioredoxin (フェレドキシン-チオレドキシン還元酵素とチオレドキシンが形成する電子伝達複合体の構造研究)」

今 鉄男 (分子発生学研究室)

「Origin and evolution of the Rax homeobox gene by comprehensive evolutionary analysis (眼の発生をつかさどるホメオボックス転写因子 Rax の起源と進化の分子進化解析)」

2019 年度

Wang Qiuyi (機能・発現プロテオミクス研究室)

「Lithium ion adduction enables UPLC-MS/MS based analysis of multi-class, 3-hydroxyl group containing keto-steroids.」

大西 裕介 (蛋白質結晶学研究室)

「Redox-Dependent Conformational Change of the [2Fe-2S] Ferredoxin Revealed by Ultra-high Resolution X-ray Crystallography (超高分解能 X 線結晶解析による[2Fe-2S]型フェレドキシンの酸化還元反応に関する構造基盤の解明)」

戸田 暁之 (蛋白質結晶学研究室)

「Structural study on the microtubule-binding domain of axonemal dynein (軸糸ダイニンの微小管結合部位における構造研究)」

久保 峻 (分子発生学研究室)

「Samd7, a photoreceptor-specific PRC1 component, regulates terminal differentiation of retinal photoreceptor cells (視細胞特異的な PRC1 構成因子である Samd7 は網膜視細胞の最終分化を制御する)」

上野 明希子 (分子発生学研究室)

「Lrit1, a retinal transmembrane protein, regulates selective synapse formation in cone photoreceptor cells and visual acuity (膜蛋白質 Lrit1 は錐体視細胞選択的なシナプス形成に必須である)」

2018 年度

山田 和哉 (機能構造計測学研究室)

「Multiscale and quantitative analysis of intact Escherichia coli cells by solid-state NMR combined with optical and electron microscopy (固体 NMR と光学・電子顕微鏡を組み合わせた大腸菌生細胞の多階層定量解析法に関する研究)」

Nat Sakol (機能構造計測学研究室)

「NMR study of biomolecular localization in cells by the paramagnetic relaxation (常磁性緩和を用いた NMR による生体分子の細胞内局在の研究)」

Jagadeeswara Rao Bommi (ゲノム-染色体機能研究室)

「SUN domain protein, Mps3 localization and regulation on nuclear envelope (NE) of Yeast Meiosis (酵母減数分裂期における SUN ドメインタンパク質, Mps3 の核膜上での局在と制御)」

堤 研太 (超分子構造解析学研究室)

「Structural studies of macromolecular assemblies using Cryo-Electron Microscopy – Hierarchical assembly of the virus and the drug efflux mechanism of the multidrug efflux pump – (クライオ電子顕微鏡による生体超分子の構造研究: 階層的なウイルスの形成機構と多剤排出ポンプの薬剤排出機構)」

小澤 明央 (マトリクソーム科学 (ニッピ) 寄附研究部門)

「Molecular basis of the ligand-binding specificity of $\alpha v \beta 8$ integrin. ($\alpha v \beta 8$ インテグリンのリガンド結合特異性の分子基盤)」

2017 年度

武居 俊樹 (蛋白質有機化学研究室)

「Synthetic study of protein and selenoprotein based on selenium chemistry (セレンを用いたタンパク質とセレノタンパク質の合成研究)」

Ratana Charoenwattanasatien (蛋白質結晶学研究室)

「Structural Study on the Novel Calcium-dependent Redox-protein, Calredoxin, and its Partner Protein, Peroxiredoxin1, from *Chlamydomonas reinhardtii*.」

小塚 孝司 (分子発生学研究室)

「Role of TRPM1 channel in retinal circuit development (網膜神経回路形成における TRPM1 チャネルの役割)」

Meriam Boubakri (分子発生学研究室)

「Functional role of intraflagellar transport protein ift122 in opsin transport and its effect on photoreceptor degeneration (鞭毛内輸送タンパク質 ift122 のオプシン輸送機構における役割と視細胞変性への影響)」

安東 友繁 (機能・発現プロテオミクス研究室)

「Analysis of a Metallo-protein, Ribonuclease HI by Native Mass Spectrometry (ネイティブマスマスペクトロメトリーによる金属タンパク質リボヌクレアーゼ HI の分析)」

Zuben Patrick Brown (分子創製学研究室)

「Development of a versatile domain mapping system for intermediate-resolution electron microscopy using a portable peptide tag (電子顕微鏡観察における新規蛋白質ラベリングシステムの開発)」

金田 健作 (超分子構造解析学研究室)

「Correlation between structural stability and substrate specificity of DNMT1 (DNMT1 の構造安定性と基質特異性との相関)」

諸岡 七美 (マトリクス科学 (ニッピ) 寄附研究部門)

「Studies on Physiological roles of the extracellular matrix protein polydom in lymphatic vessel development. (細胞外マトリクス蛋白質 polydom のリンパ管発生における生理機能解析)」

瀧沢 士 (マトリクス科学 (ニッピ) 寄附研究部門)

「Mechanistic basis for the recognition of laminin-511 by $\alpha 6 \beta 1$ integrin. ($\alpha 6 \beta 1$ インテグリンによるラミニン-511 の認識機構)」

2016 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」

2015 年度

倉田 隆一郎 (細胞外マトリクス研究室)

「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 Berkyurek (エピジェネティクス研究室)

「Interacction 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 necdin-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)」

1-1-1 蛋白質研究所の自己評価活動

蛋白研では、毎年春に安全講習会、秋に防災講習会を開催し、研究や通常の所内活動における安全意識の向上を図っている。2021年度は、2020年度に引き続き、新型コロナウイルスの感染防止の観点から、春の防災講習会はweb研修に変更し、秋の防災講習会については、web講習とともに少人数での避難訓練を行うべく計画を進めている。

また2ヶ月に一度、所内の若手教員による講演会「蛋白研コロキウム」を所内教員・大学院生に向けて開催した。この講演会についても、新型コロナウイルスの感染防止のため、webと講堂での同時開催の形で進めた。

コロキウムを開催しない月は、FD講演会を開催しているが、これもwebでの開催とした。

FD講習会

実施日	内容	実施場所	講師
2021/2/18	大阪大学オープンアクセス方針の説明について	オンライン (Webex)	附属図書館 北村照夫事務部長
2021/6/10	遺伝子組換え実験の安全確保 ～遺伝子組換え体の拡散防止～	オンライン (Webex)	蛋白質研究所 篠原彰教授
2021/6/17	研究の公正性と不正	オンライン (Webex)	蛋白質研究所 篠原彰教授
2021/6/1~6/24	蛋白研安全講習会 ①実験安全の基本 ②化学物質を使った実験 ③遺伝子組換え ④バイオセーフティ ⑤AEDの使い方について	e-learning	
2021/7/8	科学研究費の基本的考え方と2022年度応募について	オンライン (Webex)	蛋白質研究所 原田慶恵教授

蛋白研コロキウム

実施日	内容	実施場所	講演者
2021/1/21	①トランスクリプトームデータから生物学的意味の体系を抽出する理論と実践 ②クライオ電顕を用いて膜蛋白質複合体の分解能はどこまでいけるのか?	講堂 Webex	蛋白質研究所 ①飯田溪太助教 ②川本晃大助教
2021/3/18	Four years at IPR: adventures in protein science & more	講堂 Webex	蛋白質研究所 Christoph Gerle 特任准教授
2021/4/15	ゲノムDNAは細胞核内にどう収まるか ～1細胞解析の現在とこれから～	講堂 Webex	蛋白質研究所 永野隆特任教授
2021/7/15	① Biochemical analysis of the laminin-integrin interaction (ラミニン-インテグリン間相互作用の生化学的解析) ②抗体を応用したインテグリン-ラミニンの構造生物学的研究	講堂 Webex	蛋白質研究所 ①谿口征雅寄附研究部門講師 ②有森貴夫准教授
2021/10/21	①Does stem cell-based retinal cell transplantation work? ②Intracellular nanothermometry using crystal defect in diamond	講堂 Webex	蛋白質研究所 ①TU HUNG-YA 助教 ②外間進悟助教
2021/12/16	① Single-cell transcriptome analysis of human immune cells and early embryos. ②回転分子モーターV型ATPaseの構造解析	講堂 Webex	蛋白質研究所 ①橋本浩介准教授 ②岸川淳一助教

蛋白研リトリート

2021年11月15日に、研究所主催の研究報告会（第19回蛋白研リトリート）を、オンライン開催した。大学院生、若手研究者を中心に、51件のポスター発表が行われた。そのうち、学生による発表について、参加者全員が審査し、特に優れた発表について5件のポスター賞を授与した。ポスター発表のほかに、特別講演として蛋白質研究所電子線構造生物学研究室の加藤貴之教授に研究分野の最新の研究成果や情報提供を行って頂いた。また、ワークショップとして、AlphaFold2の紹介、蛋白研の共通機器室の紹介が行われた。オンラインであったが、研究室の垣根を超えた学生と教職員間の自由な対話や、普段交流の少ない研究室間の研究に関する議論、意見交換が活発に行われた、貴重な機会となった。

実施日	内容	実施場所
2021/11/15	2021年度第19回蛋白質研究所報告会 IPR Retreat2021	オンライン(Webex および Remo)

Program

	9:30 ~ 9:35	Opening remarks by Director (Atsushi Nakagawa)
	9:35 ~ 10:05	L1: Structural analysis of protein complex by cryo-EM Takayuki Kato
	10:05 ~ 10:15	Break
Webex	10:15 ~ 11:00	WS1: AlphaFold2, an introduction Kenji Mizuguchi
	11:00 ~ 11:12	WS2-1: Using Instruments in Room 509 and 510 Nobuaki Okumura
	11:12 ~ 11:25	WS2-2: Introduction to surface plasmon resonance and flow cytometry Takao Arimori
	11:25 ~ 11:30	The release of a new IPR mascot by Takahisa Furukawa
	11:30 ~ 11:45	Break
Remo-1	11:45 ~ 12:05	Poster Flash Talk (A)
	12:05 ~ 12:10	Break
	12:10 ~ 13:10	Poster Presentation (A)
	13:10 ~ 14:05	Break
Remo-2	14:05 ~ 14:25	Poster Flash Talk (B)
	14:25 ~ 14:30	Break
	14:30 ~ 15:30	Poster Presentation (B)
	15:30 ~ 15:45	Break
	15:45 ~ 16:05	Poster Flash Talk (C)
	16:05 ~ 16:10	Break
	16:10 ~ 17:10	Poster Presentation (C)
	17:10 ~ 17:40	Social gathering
	17:40 ~ 17:45	Poster Awards
	17:45 ~ 17:50	Closing remarks by Vice Director (Takahisa Furukawa)
17:50 ~ 17:55	Closing remarks by Takatoshi Hikida	

1-12 その他の社会との連携

例年、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、施設見学の受入を実施しているが、新型コロナウイルス感染防止の観点から 2020 年度と 2021 年度は実施しなかった。

1-13 受賞

Fellow of International Society of Magnetic Resonance (ISMAR)

December 2021. Toshimichi Fujiwara was elected as a fellow of ISMAR, outstanding scientist who have made novel and impactful contributions to magnetic resonance.

令和 3 年度大阪大学賞（若手教員部門）

2021 年 11 月 25 日、大阪大学に勤務する教員のうち、若手教員部門において業績が特に顕著であると認められ、川本晃大助教に令和 3 年度大阪大学賞が授与された。

日本遺伝子細胞治療学会 2021 年度学会賞

2021 年 9 月 9 日、研究課題「LassoGraft Technology® allows rapid and simple generation of engineered AAV vectors with defined receptor dependency」の業績により、高木淳一教授に 2021 年度学会賞が授与された。

JST および NEDO 主催の大学発ベンチャー表彰 2021 日本ベンチャー学会会長賞

2021 年 8 月 10 日、JST および NEDO 主催の大学発ベンチャー表彰 2021 において、蛋白質研究所の研究成果を基盤として設立された株式会社マトリクソームの成長に寄与したことが認められ、関口清俊寄附研究部門教授に日本ベンチャー学会会長賞が授与された。

2021 第 69 回質量分析総合討論会ベストプレゼンテーション賞優秀賞

2021 年 5 月、研究課題「Lithium ion adduction-based UPLC-MS/MS analysis of multi-class ketolic steroid hormones containing a 3-hydroxyl group」の業績により、Qiuyi Wang 特任助教に第 69 回質量分析総合討論会、ベストプレゼンテーション賞優秀賞（口頭発表部門）が授与された。

令和 3 年度「科学技術分野の文部科学大臣表彰」

2021 年 4 月、研究分野における業績が特に顕著であると認められ、篠原彰教授に令和 3 年度文部科学大臣表彰科学技術賞（研究部門）が授与された。業績名「相同組換えの分子メカニズムの解明研究」

令和 2 年度日本結晶学会進歩賞

2020 年 11 月 27 日、研究課題「タンパク質結晶化に応用可能な新規小型抗体フォーマット Fv-clasp の開発」の業績により、有森貴夫特任助教に令和 2 年度日本結晶学会進歩賞が授与された。

2020 年日本核磁気共鳴学会進歩賞

2020 年 11 月 18 日、「高磁場・極低温 DNP 用装置、方法論の開発と応用」の研究業績により、松木陽准教授に 2020 年日本核磁気共鳴学会進歩賞が授与された。

2020 年未来創造発明賞

2020 年 10 月 2 日 「令和 2 年度全国発明表彰」（公益社団法人発明協会主催）において、関口清俊 寄附研究部門教授らの「再生医療用多能性幹細胞の培養基材の発明」に「未来創造発明賞」が授与された。

2020 年度日本遺伝学会奨励賞

2020 年 9 月 18 日、「ゲノム安定維持に関わる酵素複合体の構造と機能に関する研究／Studies of enzyme complexes working for genome maintenance」の研究業績により、古郡麻子准教授に 2020 年度日本遺伝学会奨励賞が授与された。

2020 年日本生化学会奨励賞

2020 年 7 月、「繊毛内におけるタンパク質輸送制御のメカニズムと生理的意義の解明」の研究業績により、茶屋太郎准教授に 2020 年日本生化学会奨励賞が授与された。

令和 2 年度「科学技術分野の文部科学大臣表彰」

2020 年 4 月、科学技術の振興に寄与する活動が認められ、中村春木名誉教授および栗栖源嗣教授に令和 2 年度文部科学大臣表彰科学技術賞（科学技術振興部門）が授与された。

第 2 回 日本オープンイノベーション大賞 厚生労働大臣賞

2020 年 2 月 27 日、内閣府より、水口賢司教授が副代表を務める「ライフインテリジェンスコンソーシアム（LINC）」に第 2 回日本オープンイノベーション大賞 厚生労働大臣賞が授与された。

2019 年度日本数学会 応用数学研究奨励賞

2020 年 2 月 17 日、「真核生物遺伝子発現の確率モデル Probabilistic model of eukaryotic gene expressions」の研究業績により、飯田溪太助教に令和 1 年度日本数学会 応用数学研究奨励賞が授与された。

令和元年度大阪大学賞（若手教員部門）

2019 年 11 月 21 日、大阪大学の教職員のうち、研究上の業績が社会的に高い評価を受けたことが認められ、杉田征彦特任助教（常勤）に令和元年度大阪大学賞（若手教員部門）が授与された。

第 37 回 (2019 年度) 大阪科学賞

2019 年 11 月 13 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」の研究業績により、栗栖源嗣教授に第 37 回 (2019 年度) 大阪科学賞が授与された。

令和元年 (2019 年) 度電子スピサイエンス学会学会賞

2019 年 11 月 8 日、「電子スピン分極を利用する高磁場動的核分極による高感度高分解能固体核磁気共鳴実験法の開発」の研究業績により、藤原敏道教授に電子スピサイエンス学会学会賞が授与された。

日本生物物理学会第 15 回 2019 年第 57 回年会若手招待講演賞

2019 年 9 月 24 日、第 57 回日本生物物理学会年会若手招待講演に選ばれた優秀な若手研究者に送られる若手研究賞が、堤研太特任研究員に授与された。

日本結合組織学会 Young Investigator Award

2019 年 5 月 31 日、日本結合組織学会より、研究課題「Ventricular-subventricular zone fractones are speckled basement membranes that function as a neural stem cell niche.」に対し、佐藤祐哉特任研究員 (6 月 1 日より神戸大学大学院医学研究科・講師) に Young Investigator Award が授与された。

大隅基礎科学創成財団 酵母コンソーシアムフェロー 称号付与

2019 年 4 月 19 日、大隅基礎科学創成財団より加納純子准教授に酵母コンソーシアムフェローの称号が授与された。

第 37 回日本糖質学会ポスター賞

2018 年 8 月、第 37 回日本糖質学会において、「4-メチルベンジル保護とワンポットペプチドライゲーションを利用した糖付きヒストン H2A の化学合成」というタイトルで朝比奈雄也助教がポスター発表し、ポスター賞を受賞した。

平成 30 年度第 6 回日本アミロイドーシス研究会学術集会 優秀ポスター賞

2018 年 8 月 25 日、宗正智助教に第 6 回日本アミロイドーシス研究会学術集会 優秀ポスター賞が授与された。

平成 30 年日本結合組織学会大高賞

2018 年 6 月 30 日、日本結合組織学会より、研究課題「Recombinant laminin fragments endowed with collagen-binding activity: a tool for conferring laminin-like cell-adhesive activity to collagen matrices」に対し、佐藤 (西内) 涼子日本学術振興会特別研究員に平成 30 年度日本結合組織学会大高賞が授与された。

平成 30 年度日本蛋白質科学会若手奨励賞

2018 年 6 月 28 日、「リソソームにおける mTORC1 活性化の足場を提供する Ragulator-Rag GTPase 複合体の構造基盤」の研究成果が認められ、米原涼特任研究員に日本蛋白質科学会若手奨励賞が授与された。

平成 30 年度科学技術分野の文部科学大臣表彰科学技術賞 研究部門

2018 年 4 月、研究課題名「実験と数理モデルの融合による細胞メカニズムの研究」の業績により、岡田真里子教授に平成 30 年度科学技術分野の文部科学大臣表彰科学技術賞 (研究部門) が授与された。

平成 30 年度大阪大学賞 (若手教員部門)

2018 年、若手教員のうち、「電子顕微鏡による多階層生命科学の研究」の業績により、宮崎直幸助教に大阪大学賞 (若手教員部門) が授与された。

平成 29 年度長瀬研究振興賞

2017 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」に対し岡田真里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

2017 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 2017 年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

2017 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 2017 年度日本結合組織学会学術賞が授与された。

平成 29 年大阪大学栄誉教授 称号付与

2017 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

2016 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

2016 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

2016 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

2016 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）

2016 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

2015 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 年大阪大学総長顕彰

2015 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、2015 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

2015 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。

平成 27 年大阪大学総長奨励賞

2015 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

2015 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。

- 
2. 研究室の構成員と研究課題
 3. 常勤教員の活動（2021年度在籍者）
 4. 特任教員の活動（2021年度在籍者）
 5. 寄附研究部門教員の活動（2021年度在籍者）

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	弓崎 由有子
共同研究員	西浦 弘志(兵庫医科大学)、佐藤 毅(京都薬科大学)、末武 勲(中村学園大学)
大学院学生	伊藤 駿(化学 D3)、谷口 稔明(化学 D1)、安藤 達也 (化学 M2)、松井 由美 (化学 M2)、中谷 文香(生物 M2) 荒川 絢未(生物 M2)、赤井 康人(化学 M1)、市橋 和輝(化学 M1)、三村 桃葉(生物 M1) 山田 明菜(理 化学 B4)

【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. 糖タンパク質合成法に関する研究：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。種々検討の結果、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の有用性を見出している。近年は、この方法を、シアル酸を持つ糖タンパク質への合成研究へと展開している。シアル酸は、糖鎖の非還元末端に存在し、血中寿命の制御や、ウイルス感染の標的となる等、生体にとって重要な糖鎖である。しかし、 α -シアリル結合は、酸に対する安定性が低いため、シアル酸含有タンパク質の合成には多くの困難が伴う。一般には、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る手法が取られる。しかし、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、その際多くの副反応が懸念されていた。我々が開発しているベンジル保護基を用いる方法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た。そこで、ベンジル基に適宜置換基を導入することにより、酸に対する安定性を変化させ、固相合成後の弱い酸によるペプチド脱保護時に糖鎖水酸基も同時に脱保護する戦略を立てた。その結果、期待通り、シアリル結合を安定に保ちつつ脱保護することが可能となった。これまで、シアル酸を含む2糖ペプチドの合成に成功していたが、ようやく天然タンパク質中に見られるジシアリル4糖の化学合成ルートを確立することができた。今後、この方法を用いてジシアリル4糖を持つ糖蛋白質の合成を行う予定である。

フコースは蛋白質の持つ糖鎖の還元末端に存在し、糖蛋白質の生物活性発現に重要である。フコースの持つ α -フコシド結合もシアリル結合と同様、酸に対する安定性が低く、フコースを持つペプチドの合成も困難であった。そこで、現在、ベンジル保護法の利点を生かしつつ、フコースを持つペプチドを効率的に合成する方法の確立を目指して研究を進めている。

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、かねてからエンドサイトーシスの一端を担う膜タンパク質、カベオリンの全合成を進めてきた。その全合成の達成とともに、バイセル中でのフォールディングに成功した。今後、組換え DNA 法も組み合わせ、カベオリンの機能解析を進める予定である。
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、修飾ヒストン及びヒストン結合タンパク質の合成を行っている。H4 の Ser47 に見出されたパルミトイル修飾の機能を解明するため、パルミトイル化 H4 の化学合成を達成した。現在、その機能解析を進めているところである。また、H3K9me を認識して結合する HP1 のもつ N 末端付近のリン酸化修飾の機能解析を目指して、N 末端の修飾ペプチドと C 末端側の発現タンパク質を化学選択的に縮合することにより、部位特異的にリン酸化修飾された HP1 の合成を達成した。現在、スピララベルを指標に合成 HP1 の運動性解析を行っている。

2-1 蛋白質化学研究部門

2-1-2 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	外間 進悟
特任研究員	大喜多 弘隆
事務補佐員	岡本 理紗
共同研究員	白崎 善隆(東京大学)、谷 知己(産業技術総合研究所)、波多野 睦子(東京工業大学)、岡部 弘基(東京大学)
大学院学生	福本 紘大(理生物 D2)、中馬 俊祐(理生物 D1)、劉 楚傑(理生物 M1)

【研究課題】

1. 細胞内局所温度計測技術の開発
2. 蛍光性ナノダイヤモンドによる細胞の量子センシング
3. 1 細胞分泌実時間イメージングを使った免疫応答の解析

【研究の現状と展望】

1. 細胞内局所温度計測技術の開発： 温度は私たちの体にとって重要な生理的パラメータであり、体内におけるあらゆる反応を支配している。我々は、個々の細胞の温度変化に着目し、それが細胞の機能や、臓器から個体まで、より高次の生命現象に与える意義の解明を目指している。そのために、各種の細胞用の温度計を新規に開発し、様々な蛍光イメージング技術を組み合わせて、細胞の温度変化を測定する“細胞内温度イメージング法”を開発してきた。これまでに細胞内温度イメージング法を用いることで、細胞内の核の温度が細胞質の温度より高いことや一部のミトコンドリアの温度が高いことを示唆する結果を報告してきた。これらの結果から、細胞内の局所温度と細胞機能の関連性が伺える。また細胞内温度イメージング法を活用して、温熱療法の細胞レベルでの評価といったバイオメディカル分野への応用も進めている。
2. 蛍光性ナノダイヤモンドによる細胞の量子センシング： 細胞内ナノ領域の環境(温度・磁場・電場など)が生命現象に与える影響を知るためには、それらを計測するセンサーの開発が不可欠である。そのようなセンサーとして、蛍光性ナノダイヤモンド(FND: Fluorescent nanodiamond)が近年注目されている。FND 内部に存在する格子欠陥の一種である窒素空孔中心(NVC: Nitrogen-vacancy center)は、退色しない安定な蛍光を発する。また、NVC 内部の電子スピンの量子状態は NVC 周囲の環境を鋭敏に反映し蛍光信号へと投影する。このような性質を利用することで、FND は細胞内ナノ領域の物理量を定量的に計測可能な“量子センサー”として応用することが可能である。我々はこれまで、FND の量子状態を計測可能な光検出磁気共鳴(ODMR: Optically detected magnetic resonance)顕微鏡を開発し、細胞内ナノ領域の温度計測および熱伝導計測に成功している。現在は、FND の表面を化学的にコントロールすることによってその機能を精密に制御し、細胞の熱感受システムを解明する研究を進めている。
3. 1 細胞分泌実時間イメージングを使った免疫応答の解析： 細胞が分泌するホルモン、サイトカイン細胞外小胞などの細胞間メッセージ物質は、細胞が情報をやり取りし、協働的に生体システムを制御していく上で重要な役割を果たしている。近年、微細加工技術・マイクロ流体技術の発展に伴って細胞分泌を 1 細胞単位で定量解析する技術の開発が世界中で進められている。その結果、同じように刺激した同じ種類の細胞でも分泌するかしらないか、また、分泌するとしてもその量やタイミング、リズムが異なっているなどの個性が見られることがわかってきた。我々は、このような細胞分泌のありのままの姿を可視化する“1 細胞分泌実時間イメージングプラットフォーム”を蛍光サンドイッチ免疫染色法と全反射蛍光顕微鏡技術を融合することによって開発した。例えば、炎症やアレルギーを誘導するサイトカインが活性化された免疫細胞から盛んに分泌される様子を観察することができる。このプラットフォームは、マウスから採取した細胞やヒト臨床検体細胞、ES 細胞、iPS 細胞などに応用できることから、精密医療における機能的血液診、創薬における表現型スクリーニングや毒性評価、再生医療における細胞製剤の品質管理や効率的な分化制御の評価など様々な応用が期待される。本研究室は 1 細胞分泌実時間イメージングプラットフォームの共同利用を提供している。また、本技術の社会実装の試みも行っている。

2-1 蛋白質化学研究部門

2-1-3 分子創製学研究室

【メンバー】

教授	高木 淳一
准教授	有森 貴夫
助教	北郷 悠
特任助教	渡邊 哲史
技術専門職員	川上 恵子
事務補佐員	境 美絵
特任研究員	三原 恵美子、的場 京子、中村 希
技術補佐員	竹村 幸子
大学院学生	(生命 D5) Kevin Stapleton、(生物 M2) Sarina Ando、米川 季実果、水谷 文哉、塚本 賢汰、名和 真衣佳 (生物 M1) 家森 健輔、佐野 結実
学部学生	(生物 B4) 佐々木 優奈、人見 菜月、Ngoc Tu Luong

【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. 蛋白質工学による新しいバイオ医薬モダリティの開発
4. ウイルス感染機構の構造レベルでの解明とその医薬開発への応用

【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。当研究グループでは、構造解析による受容体シグナリング機構解明という理学的目標と、構造情報を利用した蛋白質医薬の開発という医学的・産業的目標の達成を並行して目指している。とくに新型コロナウイルス感染拡大を受けたタンパク質ベースの COVID-19 治療薬の開発や、革新的な遺伝子治療ベクターのエンジニアリングに注力している。主な成果は以下の通り。

1. 細胞接着因子や神経系の分化・形態形成因子、及びそのレセプター細胞外領域の構造・機能解析：様々な幹細胞の生存に必須な足場依存性を司る $\alpha 6 \beta 1$ インテグリンについて、そのリガンドであるラミニンとの複合体の立体構造を、クライオ電子顕微鏡を用いて 3.9Å 分解能で決定し、有森准教授を筆頭著者として Nature Commun 誌に発表した。また、博士後期課程の学生を中心におこなった研究により、神経ガイダンスや骨芽細胞の分化で重要な役割を果たすプレキシシン B1 について、複数の 2 量体コンフォーメーションの構造解析を行い、論文投稿中である。さらに、血液脳関門の細胞間密着結合の形成に関わる接着分子様受容体 LSR について、その細胞外領域の結晶構造解析に成功した。新規構造のため位相決定が難航したが、本年 7 月に発表され世界中の話題をさらった AlphaFold2 サーバーを使った予想構造を使う事で分子置換法が成功し、構造決定に至った。
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：偶然から TEV プロテアーゼ配列を認識する新しいモノクローナル抗体を単離し、その構造解析を行うとともに既存のアフィニティタグシステムを組み合わせた汎用性の高い検出・定量系を確立した。これは学部 4 年生が有森准教授の指導の元におこなったもので、現在論文執筆中である。このほかにも複数の抗体を抗原との複合体の形で結晶構造解析した。
3. 蛋白質工学による新しいバイオ医薬モダリティの開発：高木が東京大の菅教授と共同で開発した LassoGraft Technology®により多重特異性抗体や抗体代替物の迅速取得を可能になり、この技術を用いて多数の有用蛋白質(受容体アゴニストやアンタゴニスト、新規の細胞特異性を獲得した改変型アデノ随伴ウイルス(AAV)など)の開発が進んだ。同法の最初の論文を Nature Commun 誌に発表したほか、すでに複数の続報を投稿中である。また、AAV の改変について渡邊特任助教を中心に in vitro, in vivo の検証を行い、これまでの常識を破るような性質を有するベクターを得ることに成功した。
4. ウイルス感染機構の構造レベルでの解明とその医薬開発への応用：COVID-19 の世界的拡大に対して医薬品開発を目指す活動に蛋白質科学の立場から協力するため、新型コロナウイルス(nCoV)のスパイク(S)蛋白質の組み換え生産と構造機能解析をおこなった。特に、京都府立医大の星野博士との共同研究により、nCoV-S 受容体である ACE2 の超高親和性受容体を創成し、このタンパク質をベースとして COVID-19 治療薬候補を開発して、動物での評価を含めて Nature Commun 誌に発表した。このバイオ医薬は武漢株だけでなくデルタ株やオミクロン株に対しても高い有効性を示し、現在サルを用いた効果検証を行っている。

2-1 蛋白質化学研究部門

2-1-4 機能・発現プロテオミクス研究室

【メンバー】

教授	高尾 敏文
助教	武居 俊樹
特任助教	汪 秋益
客員教授	松本 和也 (三井化学株式会社)、中里 雅光 (宮崎大学)
特任研究員	中島 悦子
共同研究員	藤井 順逸 (山形大)、西河 淳 (農工大)、家口 勝昭 (昭和大学医学部)、広常 真治 (大阪市立大学医学部)、 安東 友繁 (京都薬科大学)
大学院学生	化学(D4) 朱 慧彬 生物科学(D1) 潘 越(Pan Yue) 生物科学(M2) 汪 念 (Wang Nian) 化学(M1) 林 潤美 生物科学(M1) 陳 蒙瑶 (Chen Mengyao)

【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、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、血液等の体液に存在する蛋白質・ペプチド、及び、脂質を効率よく単離、同定するための方法、それら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を行っている。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 ESI-MS による RNase H の 2 価金属イオン結合特性の解析 (2021)
 - ② Li イオン添加によるステロイド高感度検出法の開発(2020)
 - ③ MALDI-MS によるペプチド C 末端の同定と新規蛋白質同定法の開発 (2020)
 - 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 “Isotopica” (2004、Web 公開、市販)、②モチーフ配列検索エンジン “MitiefSearch” (2005、Web 公開)、③頻度解析ソフトウェア “Freq” (2010)、④C 末端アミノ酸を利用した蛋白質同定用検索エンジン “iD-plus” (2020、Web 公開)
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脂質、糖鎖修飾様式の解析(2006, 2013, 2015, 2016)
 - ② 概日リズムに関わる蛋白質(KaiC)のリン酸化部位(Ser-431 と Thr-432)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の解析(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(1991, 1992);C 末端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(2006, 2013)

展望：質量分析を中心とする分析法を確立することにより蛋白質や関連物質の構造解析、特に、蛋白質翻訳後修飾の解析を勢力的に行っていききたい。また、これまで見出してきた肺腺がん (PCT 出願 3 件、内 1 件は企業との共同出願)、及び、すい臓がん尿中バイオマーカー (特願 1 件) の実用化に向けた開発研究を企業と共同で行っていききたい。

2-2 蛋白質構造生物学研究部門

2-2-1 機能構造計測学研究室

【メンバー】

教授	藤原 敏道
准教授	松木 陽
客員教授	児嶋 長次郎
助教	宗 正智、江川 文子
特任助教	杉木 俊彦、原田 健一
特任研究員	岩田 武史、杉下友晃、田巻 初、加藤 賢、児玉 高志、深澤 隼、横地 政志 (兼任)
学振特別研究員	古板 恭子
技術職員	阿部 直行
事務補佐員	岡本 亮子
共同研究員	荒田 敏昭 (大阪市立大学)、島 扶美 (神戸大学)、児嶋 長次郎 (横浜国立大学) 後藤 祐児 (大阪大学)、栃尾 豪人 (京都大学)、内藤 晶 (横浜国立大学)、 本郷 やよい (沖縄科学技術大学院大学)、池田 恵介 (富山大学)、亀田 倫史 (産総研)、 小橋川 敬博 (熊本大学)、大長 一帆(東京大学)、中谷 和彦(大阪大学)
招聘研究員	宗 正智 (Univ. Leeds)
国際共同研究員	Ayyalusamy Ramamoorthy (Univ. Michigan)、Chugh Jeetender (Indian Inst. Sci. Edu. Res., Pune)、 Cahyo Budiman (Univ. Malaysia Sabah)
大学院生	(理化学 D3) 張 仲良、(理生物 D3) 張 欣、(理化学 D1) 櫻林 修平 (理生物 M2) 高椋 巳佳、張 心瑜、戴 文歌、蔡 文越、董 玲桜子、幡野 陽大

【研究課題】

1. 蛋白質の構造と機能の NMR 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 NMR 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 NMR と顕微鏡を用いる方法として開発し、HeLa 細胞や大腸菌内の定量的な構造と代謝の動態解明に応用した。これは杉木俊彦(特任助教)、児玉高志(特任研究員)、江川文子(助教)らが実施した。また、高感度な溶液多次元 ^{13}C -NMR 測定法開発とその応用や、蛋白質や DNA 薬物複合体を対象に相互作用解析を行った。これは、学振特別研究員の古板恭子が実施した。ディープラーニングを用いた蛋白質の NMR 自動決定法を約 10 個の人工蛋白質の構造決定に応用し、蛋白質のコア領域の安定化機構を解析した。さらに、フッ素を含む化合物ライブラリを開発して、キナーゼなど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、創薬で重要なリガンドスクリーニングと蛋白質相互作用部位解析へ応用した。不均一データ取得法による多次元固体 NMR 法開発やアミロイドタンパク質 βIIm の解析を行い重要な残基の NMR 信号帰属と距離情報の解析に成功し、クライオ EM と組み合わせて線維状態構造を決定した。
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 20K 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。循環式 He ガスを用いて、低コストで長期の極低温 DNP-NMR 高感度実験法は、これまでの DNP-NMR 法の高感度が性能をさらに 200 倍程度向上させることを明らかにした。また、極低温を利用することで感度が 70 倍向上することを示した。また、極低温は蛋白質の運動性を低下させて動的構造を調べるのに役立つことをモデル蛋白質 GB1 の解析に応用した。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力学プログラムを開発した。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実用性の高い段階に達し、 α シンヌクレインやモデル膜蛋白質について応用した。

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 : 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、客員教授の児嶋長次郎、特任研究員の横地政志、岩田武史が実施した。

2-2 蛋白質構造生物学研究部門

2-2-2 蛋白質結晶学研究室

【メンバー】

教授	栗栖 源嗣
准教授	田中 秀明
特任准教授	西嶋 雅彦(兼任)
特任講師	中根 崇智(兼任)
助教	川本 晃大
特任助教	小手石 泰康
技術職員	乗岡 尚子
研究員	三角 裕子(特任)
技術補佐員	Neumann, Jennifer
特任事務職員	富田 里江
共同研究員	伊藤 寿(北大)、宮原 郁子(大阪市大)、藤井 律子(大阪市大)、藤枝 伸宇(大阪府大)、 大山 拓次(山梨大)、三宅 英雄(三重大)、橋爪 大輔(国立研究開発法人理化学研究所)、 河野 正規(東京工業大学)
大学院学生	(生物 D3)Jian Nan Li、Seolmin Ko(高分子 D1)濱岡 紀之、Nawee Jantarit (高分子 M2)道本 優(生物 M2)上中 みどり、西嶋 眞祥 (高分子 M1)大政 壮平(生物工学 M1)田邊 初希、根来 宙利、福澤 大喜
学部学生	(理学部化学科 B4)田中 恵理 (工学部応用自然科学科 B4)下柿元 廉士、福島 加苗

【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
4. ケンブリッジ結晶データベース(CSD)の配布

【研究の現状と展望】

我々は、機能している蛋白質を立体構造に基づいて理解しようという研究室である。「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立体構造を基に理解することができる。我々の研究室では、「光合成」「分子モーター」「精密構造解析」をキーワードに、以下の研究プロジェクトを進めている。

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 *b₆f* 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る。
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る。ダイニンの立体構造をベースに、分子動力学計算や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る。
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ある。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、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る。
4. 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。阪大だけでなく全ての国内の利用者に対する宣伝し、広くユーザの利用に応えている。

2-2 蛋白質構造生物学研究部門

2-2-3 電子線構造生物学研究室

【メンバー】

教授	加藤 貴之
特任准教授	西嶋 雅彦
助教	岸川 淳一、高崎 寛子
特任研究員	常住 規代
事務補佐員	久武 瞳
客員フェロー	竹田 哲也 (岡山大学)
大学院学生	尾上 さくら (生命・博士課程4年)、橋尾 和希(理学部高分子・修士課程1年)

【研究課題】

1. 分子モーターの機能解析および立体構造解析
2. 嗅覚受容体の機能解析および構造解析
3. クライオ電子顕微鏡によるタンパク質の運動性解析技術の確立

【研究の現状と展望】

1. ベン毛モーターや ATP 分解酵素は、電気化学エネルギーを回転運動エネルギーに変換する機能性タンパク質で、省スペース、省エネルギーでありながら、極めて性能の高い分子モーターである。ベン毛モーターは約 30 種類からなる複合体で、その個々のタンパク質の構造解析はこれまでに X 線結晶構造解析によって明らかにされた。しかし、複合体としての高分解能な構造解析はまだ達成されておらず、分子レベルでの回転メカニズムについてはまだ明らかにされていない。また、V 型 ATP 分解酵素は ATP の加水分解エネルギーを利用して、プロトンの輸送を担っている。どちらの分子モーターも、安定な 1 状態の構造解析に成功しているが、遷移の過程やその中間構造の解析には至っていない。我々はこれら分子モーターのメカニズムを解明するために構造解析を行っている。
2. 嗅覚受容体は GPCR に分類される受容体で、人の場合は 300 種類が存在しているといわれている。この嗅覚受容体の数は視覚受容体や味覚受容体に比べても桁違いに多いが、わずか 300 種類だけで 10,000 を超える匂いをかぎ分けることができることからその数はむしろ少ないといえる。このように嗅覚受容体の数が識別するべきリガンドの数に対して著しく少ないにも関わらず、その受容体としての機能が達成できている理由は、他の受容体と違って 1 つの受容体が複数のリガンドと結合すると考えられている。これまで結晶化が困難なためになかなか構造解析が進まなかった GPCR だが、クライオ電子顕微鏡による解析と相性が非常によく、近年飛躍的にその構造解析が進んでいる。それにもかかわらず、嗅覚受容体の構造解析は未だ一つも成功されていない。我々はこの最後に残された未知の GPCR である嗅覚受容体の立体構造解析に挑戦している。
3. タンパク質はモータータンパク質など人工的な機械とよく似た機能を発揮するものが多く、両者は比較されることが多いが、その動作メカニズムは全く異なる。人工的な機械は精密に設計され、揺らぎがほとんど出ないように作られており、例えば熱による部品の膨張はエラーの原因にしかない。しかし、タンパク質は柔軟に構造変化を繰り返しながらその機能を発揮する。特に熱によるブラウン運動がその動作のエネルギーとして利用しているといわれており、人工機械と違ってその熱エネルギーを効率的に使っている。X 線結晶構造解析では結晶化という操作によって同じコンフォメーションを持つ分子だけを自然の力を使って選択し、クライオ電子顕微鏡の単粒子解析は画像解析によって同じコンフォメーションを持つものをコンピューターの中で選択している。どちらの技術も同じコンフォメーションを持つ分子だけを使うことで高分解能な解析を可能にしている。高分解能な構造解析というのは柔軟に構造変化をするタンパク質の本質から目を背けることで達成しているといえる。我々はクライオ電子顕微鏡で撮影される分子像からそのわずかなコンフォメーションの違いを解析し、溶液中で柔軟に構造変化するタンパク質の運動性を解析する技術の確立を目指している。

2-2 蛋白質構造生物学研究部門

2-2-4 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)
特任准教授	吉村 政人
特任助教	松田 真
技術補佐員	原 由美子、篠原 恵子
事務補佐員	河合 未奈子
特任研究員	櫻井 啓介、堤 研太
共同研究員	岡田 雅人 (大阪大学)、阪本 泰光 (岩手医科大学)、山本 幸治 (九州大学)、松村 浩由 (立命館大学)、 上西 達也 (大阪大学)、織田 昌幸 (京都府立大学)、西野 達哉 (東京理科大学)、鷹野 優 (広島市立大学)、 中道 優介 (産業総合研究所)、東浦 彰史 (広島大学)、白土 優 (大阪大学)、武田 茂樹 (群馬大学)、 八木 健 (大阪大学)、筒井 秀和 (北陸先端科学技術大学院大学)、滝川 正春 (岡山大学)、 飯島 洋 (日本大学)、門脇知子 (長崎大学)、村川 武志 (大阪医科大学)、佐藤 啓子 (長崎大学)、 高橋 雄介 (大阪大学)、小林 弘子 (日本大学)
国際共同研究員	Hyun Kyu SONG (Korea University、韓国)、Bong-Jin LEE (Seoul National University、韓国)、 Hyouon Sook KIM (National Cancer Center、韓国)、 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)
大学院学生	(高分子 M2) 河野 圭汰、(生物 M2) 上田 雄士 (高分子 M1) 白井 利奈、(生物 M2) 石田 瑞生、永野 皓太、(生命 D1) 王継業

【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、薬剤排出蛋白質複合体、各種ウイルスなどである。これらのプロジェクトのうち、膜電位センサー蛋白質に関しては中川敦史教授が、薬剤排出蛋白質複合体については山下栄樹准教授と堤研太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ー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、櫻井啓介特任研究員、吉村政人特任准教授が中心となって行った。この他、X線結晶解析での構造精密化パイプラインの開発を進めており、煩雑で時間のかかる精密化のステップを省力化できるとともに、得られ

た構造について、個人のスキルに関係なく精度の高い結果が得られることが期待される。

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

2-3 蛋白質高次機能学研究部門

2-3-1 分子発生学研究室

【メンバー】

教授	古川 貴久
准教授	茶屋 太郎
助教	Hung-Ya. Tu
特任助教	杉田 祐子
技術職員	辻井 寿典
技術補佐員	谷 昭子、門脇 美輝子、祇園 さとみ、若林 みどり、山口 良子、中山 珠緒、中村 智子、加藤 弓恵
事務補佐員	中村 素子、吉田 敬子
大学院生	堤 峻太郎 (理生物・博士後期課程 3 年)、吉本 拓矢 (医・博士課程 3 年) Leah Rie Varner (理 SISC 博士後期課程 3 年)、行天 大智 (理生物・博士後期課程 2 年)、 前田 和 (理生物・博士後期課程 1 年)、安井 俊貴 (理生物・博士前期課程 2 年)、 小林 康暉 (理生物・博士前期課程 2 年)、宮之原 由己 (理生物・博士前期課程 2 年)、 西 将希(理生物・博士前期課程 1 年)、慕 書縁(理生物・博士前期課程 1 年)、 佐藤 歩美(生命・博士 1 年)、韓 宇(生命・1 年)
学部生	炭廣 仁志(理生物・4 年)

【研究課題】

1. 網膜神経回路形成の分子機構の解明
2. 網膜をモデルとした中枢神経系の発生と神経変性メカニズムの解明
3. 網膜 ON・OFF 神経回路の機能メカニズムの解析
4. マイクロ RNA による中枢神経系の制御メカニズムの解析
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る。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る。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る。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」を目指している。

2-3 蛋白質高次機能学研究部門

2-3-2 ゲノム-染色体機能研究室

【メンバー】

教授	篠原 彰
准教授	古郡 麻子
助教	伊藤 将、藤田 侑里香
事務補佐員	鎌田 淑子、ウィング 一恵、大霜 小百合
技術補佐員	渡邊 智英、橋本 紗英子、青山 佐知子、安村 麻矢、加藤 奈美、前田 在由子
大学院学生	(生物 D3) Ghanim Fajish V, Li Ke, Priyanka Sawant, Arivarasan Sampath (生物 D1) Stephen Wangui, Liu Sijia (生物 M2) Yuting Tang, Shuangping Cheng (生物 M1) 中島 弘喜、谷口 彩花、Ruihao Zhag, Ranmuni Bhagya Lakshani Dharmawickreme
学部学生	(生物 B4) 岡本 実、小野 大樹
研究生	Qingyang Chen

【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. ヒトの組換え、マウスの減数分裂期組換え反応の解析
4. DNA 複製・修復に関わる蛋白質の生化学・構造機能解析

【研究の現状と展望】

2020-21 年度は、真核生物の組換えや DNA2 重鎖切断修復の分子機構の目的に、以下の成果を上げている。

1. ヒトやマウスの相同組換えに関わる因子 SWSAP1 と結合する新規の因子 FIGNL1 の生体内での機能を解明するため、ノックアウトマウスを用いて解析したところ、FIGNL1 が胚発生の初期に必要なこと、コンディショナルノックアウトマウスの雄の減数分裂に必須であることを示すことができた。
2. ユビキチン化酵素 SCF(Cdc4)が酵母の減数分裂期特異的染色体構造シナプトネマ複合体の形成に必要で、その Pch2 AAA+ ATPase と協調的に働くことで減数分裂期の染色体構造形成を制御することを明らかにした。
3. 減数分裂期の酵母細胞の核内の構造を、電子顕微鏡を用いて解析したところ、これまで同定できていなかった、核内のバンドル構造を見出し、その構造物にはアクチンが含まれる、新しいタイプの核骨格であることを見出した。
4. 相同組換えで働く蛋白質構造・機能を明らかにするため、生化学的解析や、DNA 上の高次複合体の立体構造解析を進めている。今後は原子間力顕微鏡や一分子イメージングなどの様々な手法や電子顕微鏡による単粒子解析や結晶構造解析などによる立体構造解析を進め、これらの蛋白質の構造と機能の役割を分子レベルで明らかにすることを目指す。
5. ヒト DNA 二重鎖切断修復機構で働く MRE11-RAD50-NBS1(MRN)複合体の蛋白質構造変化について、高速原子間力顕微鏡による解析を進め、MRN 複合体のリング構造の開裂様式を明らかにした。また MRN 複合体の二量体形成ドメインである Zinc hook の生体内での働きが、染色体構造形成に関わる SMC ファミリー蛋白質の二量体形成ドメインと共通することを明らかにした。今後は MRN 複合体と共に働く他の相同組換え蛋白質群との協調的な働きについて明らかにすることを目指す。

本研究室では、体細胞分裂期や減数分裂期の組換えや DNA 複製の分子メカニズムの解明に取り組んでいる。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、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としている。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 修復や減数分裂期組換えの解析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

2-3-3 高次脳機能学研究室

【メンバー】

教授	疋田 貴俊
助教	小澤 貴明、Macpherson Tom
特任研究員	西岡 忠昭
技術補佐員	尾谷 典子
事務補佐員	田淵 文美
大学院学生	大田 絢斗 (医 D4)、櫻井 航輝 (理生物 D3)、水谷 晃大 (理生物 D2)、片山 和希 (理生物 D2)、 Li Siyao (生命 D4)、 Attachaipanich Suthinee (理 SISC D2)、中川 一生(理生物 D1)、 小林 健寧(理 SISC M2)、青峰 良淳 (理生物 M2)、柴田 智弘 (理生物 M2)、中村 萌 (理生物 M2)、 Daudelin Monica (理 SISC M2)、米丸 ひなの (生命 D1)、松本 悠真 (理生物 M1)、 志茂 優斗 (理生物 M1)
学部学生	岩本 涼太郎 (理生物 B4)、尾山 賀信 (理生物 B4)
研究生	Zhao Tianchang

【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。また、脳深部イメージング手法を確立し、特定神経細胞のカルシウムイメージングによる神経活動の可視化やドーパミンイメージングによる脳内神経伝達可視化により、認知行動における脳内基盤の解明に取り組んでいる。また、食行動や食嗜好における神経回路機構を解析している。このように、神経回路活動制御法や脳深部イメージング手法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。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。
3. 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。2021年度より、AMED 脳とこころの研究推進プログラム(精神・神経疾患メカニズム解明プロジェクト)「精神疾患横断的なひきこもり病理における意思決定行動異常とその脳回路・分子ネットワークの解明」を開始しており、ひきこもり病理に着目したトランスレーショナルリサーチをすすめる。

2-3 蛋白質高次機能学研究部門

2-3-4 オルガネラバイオロジー研究室

【メンバー】

准教授	中井 正人
技術補佐員	三木 恵理子
共同研究員	和田 正三 (首都大学東京)、中井 由実 (大阪医科大学)
大学院生	白 尚勲 (SISC D3)、趙 雪洋 (生物 D3)、何 一帆 (SISC M2)、Sen Lata Prianshika (SISC D1)、 Huang Jingwen (SISC D1)、Mengyi Li (SISC D1)

【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とその進化
2. 高等植物葉緑体機能発現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とその進化: 植物や藻類の葉緑体は光合成により光エネルギーを化学エネルギーに変換することで、地球上の生命活動を支えている。葉緑体は、10 億年以上前に酸素発生型光合成を営むシアノバクテリアのような原核生物が祖先となる真核細胞に内共生したことに由来する。内共生成立後、多くの内共生ゲノム由来の遺伝子はホストの核ゲノムへと移行し、核で発現制御を受けることになる。この過程は、核コードの葉緑体蛋白質はサイトゾルすなわち葉緑体の外で合成されるために、これらをいかに葉緑体内に輸送して機能させるか、という分子メカニズムの確立と並行して進んでいったと考えられる。そもそも、蛋白質のような高分子が生体膜を一方的に通過するには、特別な膜透過装置が必要である。実際、生命は進化の過程でごく限られた数のこうした蛋白質膜透過装置(トランスロコン)を生み出してきた。葉緑体外包膜のトランスロコン TOC も内包膜 TIC もそれぞれが 1 メガダルトンものサイズを持っている。さらに、2 重膜透過の過程には ATP 水解エネルギーが必要だが、それが TIC 複合体と相互作用する 2 メガダルトンの Ycf2 モーター複合体の働きによることが、我々の研究で明らかになっている。Ycf2 モーターは AAA-ATPase に属し、本来は FtsH という不要な膜蛋白質を引きずりだし分解する役目を持っていたものが、分解活性を失い膜から引き摺り出すモーター活性が TIC と結びつくことで蛋白質輸送に使われるようになったと理解できる。この TOC-TIC-Ycf2 複合体が実際に葉緑体包膜においては物理的に結合したスーパーコンプレックスとして機能しており、最終的には 3 者の複合体の分子構造レベルの作動原理解明が必須である。最近、TIC の中核として Tic20 蛋白質と共に機能する新たなコンポーネントの同定に成功している。また、葉緑体進化の異なる段階に位置する、様々な藻類や植物を材料に、輸送機構の分子進化的理解も重要である。緑藻においては、植物で見出した TIC やモーター複合体にあたるものが、同様に機能していることを報告している。この点に関しては、緑藻や植物とは進化の早い段階で分岐した紅藻においては、葉緑体蛋白質輸送に関与するまったく新規な因子も、最近見出している。これらの解析を構造解析や分子進化的解析と組み合わせることで、光合成真核生物全体の進化の謎の解明や、蛋白質を二重膜を隔てて運び入れるという真核細胞オルガネラ構築の基本原理解明に貢献できると考えている。
2. 高等植物葉緑体機能発現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、葉緑体翻訳制御や、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る。私たちの研究室では、葉緑体運動に関して、この分野で世界をリードする首都大学東京の和田正三博士、比嘉毅研究員との共同研究として進めている。特に、Phot2 や Chup といった葉緑体運動に必須の因子と直接作用して、光シグナルなどの環境シグナルと葉緑体運動を結びつける中間因子の生化学的同定とその遺伝学的解析を進めている。また、葉緑体 tRNA を介する翻訳制御を大阪医科大学中井博士との共同研究として進めている。この他、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、アメリカオレゴン大学バーカン博士との国際共同研究として進めている。

2-4 蛋白質ネットワーク生物学研究部門

2-4-1 細胞システム研究室

【メンバー】

教授	岡田 真里子
助教	飯田 溪太、市川 彩花
特任講師	田畑 祥
特任助教	Münzner Ulrike
特任研究員	張 素香
客員教授	粕川 雄也
事務補佐員	松月 文子
大学院生	安藤 美波 (生物 D3)、井元 宏明 (生物 D2)、羽賀 雅俊 (生物 D1)、村上 賢 (医学部血液腫瘍内科 D1)、 石原 明莉 (生物 M2)、山城 紗和 (生物 M2)、王 梓 (生物 M2)、Wibisana Johannes Nicolaus (生物 M2)、 溝口 亜紀美 (生物 M2)、伊藤 夏穂 (生物 M1)、永井 賢史郎 (生物 M1)
学部学生	高岸 隼風 (生物 B4)

【研究課題】

1. がんシグナルネットワークの数理モデリング
2. NF- κ B 転写因子の動態と細胞制御
3. 細胞接着における代謝制御
4. 神経細胞の転写制御とモデリングおよびデータ駆動型研究のアプローチ開発

【研究の現状と展望】

1. がんシグナルネットワークの数理モデリング：当研究室では、乳がんの増殖メカニズムに深く関与する ErbB 受容体シグナルを対象とした早期転写制御機構(Magi et al. J. Biol. Chem. 2018)と細胞周期のエントリーに関するモデル(Imoto & Okada, Curr. Opin. Syst. Biol. 2019)を構築し、乳がんサブタイプのシグナル応答の強度と持続性の違いについて数理解析することで、各サブタイプの増殖シグナルの特徴を明らかにしている(Imoto et al. Cancers 2020)。この研究の過程で、これまでにがんネットワークの統合数理モデリングと利便性の高い解析を可能にする数理基盤(<https://github.com/okadalabipr>)を発展させてきたが、今年度はこのモデル構築を加速させるため遺伝子制御を記述するテキストファイルから実行可能な数理モデルの変換を行う計算フレームワーク Pasmopy (Patient-Specific Modeling in Python)を開発した(<https://github.com/okadalabipr/pasmopy>)。さらにバイオインフォマティクスと組み合わせることにより、臨床の乳がん患者がんデータから各患者の腫瘍マーカーの同定および応答薬剤予測に成功した(Yamashiro & Imoto et al. SSRN 2021, Ebata et al. FEBS J 2021)。現在、他種のがんにも応用できるような汎用性を高めるためのシステム構築を行なっている。さらに、これらの詳細な分子メカニズムを明らかにすることを目的として、細胞周期プローブを用いたライブセルイメージング解析により経時的な定量データの取得を進めている。これらの実験と数理解析の基盤を利用し、ErbB シグナル経路と代謝制御とのクロストーク、および ErbB 受容体と細胞接着シグナルのクロストークについても数理モデルを構築し、シミュレーション解析を進め、検証のための実験解析を進めている。
2. 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る。その中で特に注目されるのは NF- κ B 転写因子による遺伝子発現制御機構である。NF- κ B では細胞質・核内移行の閾値応答や振動を介した遺伝子の発現誘導が知られる。しかし、この NF- κ B 動態による詳細な遺伝子発現機構は明らかではないため、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 による遺伝子発現における制御原理を調べている。これまで、数理モデルを用いた理論的解析を行い、IKK-NF- κ B シグナル伝達系による転写の増幅制御(Inoue et al. npj Syst. Biol. Appl. 2016)、IKK と ERK 経路の組み合わせによる柔軟な遺伝子発現制御 (Cheng et al. FEBS Lett. 2020)を明らかにしている。本年度はさらに、NF- κ B 活性制御を担う I κ B α の機能に着目し、ネットワークモチーフのモデルを組み込んだ早期転写応答制御についてその過程の一端を明らかにした(Ando et al. npj Syst. Biol. Appl. 2021)。また、NF- κ B による遺伝子発現およびエピゲノム制御の情報解析と NF- κ B 核内動態のイメージング解析を進め、核内移行した NF- κ B によるスーパーエンハンサー形成が、定量的な遺伝子の発現制御に重要であることを明らかにした(Michida et al. Cell Rep. 2020,

Wibisana et al. bioRxiv. 2021)。一方で、NF- κ B シグナル経路にも関与する SARS-CoV-2 の細胞への侵入と炎症経路の活性化を記述する ODE モデル(Nagai et al, in prep)の構築も進め、炎症応答に関与するシグナル伝達系の数理モデルの構築が進んでいる状況である。細胞老化は炎症応答シグナルにも深く関与しており、現在 NF- κ B 動態変化による細胞老化の研究を進めており(Haga et al. Biochemical Journal. 2021)、マルチオミクス解析により代謝系との関連も新たに明らかになりつつある。

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う。当研究室では、多様なシグナル伝達系のハブとして働くアダプタータンパク CRK 遺伝子ファミリーに注目し、細胞形態と代謝の関係を明らかにしている(Imamoto et al. Life Science Alliance 2020)。また、心形成に関わる TGF β シグナルに対する CRK の関与も明らかになりつつある状況であり、エピジェネティクス制御を含め解析を進めている(Zhang et al. in prep)。これらの知見をもとに、細胞形態を指標に薬剤スクリーニング解析を進め、Src と ROCK に加え、ヒストン 3 のエピゲノム修飾が CRK による細胞形態制御に重要な働きを担うことが明らかになった(Kanazawa et al. FEBS J. 2021)。
4. 神経細胞の転写制御とモデリングおよびデータ駆動型研究のアプローチ開発：シグナルに応答する早期転写制御は細胞種の違いに関わらず、保存されていることが多い。また、転写制御のネットワークは、次世代シーケンスデータをもとに、精度良く予測できることがこれまでの当研究室の研究によりわかってきた。よって、これらの細胞制御機構の普遍性と細胞特異性を理解するために、近年公共データが蓄積される脳由来細胞の転写制御解析を 2020 年度より開始した。これまで行った一細胞 RNA シーケンスの結果からは、胎生期のヒト脳における細胞集団の分布、時間変化、マーカー遺伝子が明らかになり、その遷移のトラジェクトリーを追跡することができた。また、マウスの神経細胞で化学刺激により変動する主要な遺伝子とその背後にあるクロマチン構造変化との関係、ヒストン修飾に伴うエンハンサー制御の関係を定量的に明らかにした。これらの結果から、神経細胞のマスター制御因子が刺激依存的な転写制御に大きく関与することがデータ駆動的に明らかになった。一方、データ駆動型研究のためのシステム構築も同時に進めている状況にある。近年、特に一細胞のシングル細胞研究の発展と共に進む一細胞シーケンス解析だが、その解釈についてはその多くが議論の最中にある。現在の研究の潮流にさきがけ、一細胞シーケンス解析の結果の解釈を進めるツールとして ASURAT(<https://github.com/okadalabipr/ASURAT>)を開発(Iida et al. bioRxiv. 2021)した他、論文のテキストファイルから細胞のシステム動態を記述できるツールも開発し、データ駆動型研究のアプローチ法の開発も進めている状況にある。

2-4 蛋白質ネットワーク生物学研究部門

2-4-2 計算生物学研究室

【メンバー】

教授	水口 賢司
准教授	橋本 浩介
助教	長尾 知生子
技術専門職員	小佐田 高史
事務補佐員	米光 菜生
共同研究員	村上 洋一 (東京情報大学)、衣斐 寛倫 (愛知県がんセンター)
国際共同研究員	Saquib Uzma (Indian Institute of Technology Indore)

【研究課題】

1. 分子と高次の生命現象を繋げるためのデータ統合
2. 蛋白質を介する相互作用の理解・予測と生体反応のモデル化
3. ヒトの初期胚におけるレトロトランスポゾン活性化メカニズムの解明

【研究の現状と展望】

1. 統合データウェアハウスシステム「TargetMine」の高度化：これまでに、創薬研究のプラットフォームとして活用することを目的に、30以上の公共データベースを統合したデータウェアハウス TargetMine (<https://targetmine.mizuguchilab.org/>)の開発を行ってきた。このシステムは、対話的あるいは Application Programming Interface を通して提供され、遺伝子リストから相互作用する蛋白質や疾患・医薬品の情報を抽出する等の機能を持つ。システム高度化の一環として、多階層オミックスデータなどへの対応と可視化機能の強化を行っている。近年、ゲノムやトランスクリプトームだけでなく、メタボローム、プロテオームを組み合わせた解析が増加しているが、多階層、多種類のデータを統合的に解析するのは容易ではない。各層において有意な差のある分子(遺伝子・蛋白質・代謝物)を入力として、関連するパスウェイなどの情報を抽出しネットワークを可視化できる機能を追加し、プラットフォームの拡張を行っている。さらに、TargetMine を用いて機械学習用データセットを自動生成する枠組みの構築を目指す。
2. 蛋白質を介する相互作用の理解・予測と生体反応のモデル化：核酸アプタマーは、抗体のようにタンパク質や化合物を特異的に認識する機能を持ち、製造の容易さや保存性に優れた特徴があるため、新しい創薬モダリティとして注目されている。我々は、核酸アプタマーの一般的なデザイン手法の確立に向けて、特に人工核酸アプタマーの立体構造予測パイプラインの構築を進めてきた。現在、予測された核酸アプタマーと標的タンパク質の複合体構造について、実験による検証を進めている。また、標的タンパク質特異的な人工核酸アプタマーを効率的に取得するためのライブラリデザインに関する研究も開始した。核酸アプタマーの研究に加え、タンパク質の機能や相互作用についても解析を進め、深層学習を用いた予測モデルの構築も進めたい。
3. ヒト初期胚のトランスクリプトーム解析：ヒトの初期胚は、3日目に起こるゲノム活性化を通して転写が開始し、新たな蛋白質を作って細胞の分化を進めていく。最近の研究で、DUX4 という転写因子がゲノム活性化の最初期に発現し、様々な遺伝子やレトロトランスポゾンの発現を制御することが明らかになってきた。しかし、初期胚におけるレトロトランスポゾンの転写制御メカニズムや転写の意義は不明である。本研究では、1細胞レベルのトランスクリプトームデータを用いて、MLT2A1 と MLT2A2 という2種類のLTR型レトロトランスポゾンファミリーが初期胚で活性化することを明らかにした。ATAC-Seq と ChIP-Seq のデータ解析により、これらのLTRはDUX4が直接結合することによって発現することが示された。これらのレトロトランスポゾンは、初期胚においてDUX4に活性化されることでコピー数を増やした可能性が高い。それではDUX4が発現していない他の組織では完全に抑制されているのであろうか。この疑問に答えるために、ヒトの様々な組織についての発現データを公開しているFANTOM5データセットを用いてMLT2A1 と MLT2A2 の発現を調べた。その結果、脳の一部である松果体において、他の組織に比べて高い発現が見られた。これらの結果を Genome Research に投稿し受理された (Hashimoto et. al 2021)。今後の解析でレトロトランスポゾンが生殖系列で挿入され、生殖系列以外で活性化するメカニズムとその意義を明らかにしていきたい。また、上記プロジェクトに加えて、免疫老化を理解するためのシングルセルトランスクリプトーム解析を開始しており、並行して進めていきたい。

2-4 蛋白質ネットワーク生物学研究部門

2-4-3 感染病態システム研究室

【メンバー】

特任教授 今井 由美子

教授 (兼) 岡田 眞里子

【研究課題】

1. 呼吸器ウイルス感染症の病態解明と治療法開発
2. 重症呼吸不全・敗血症における気道・腸管マイクロバイオーーム
3. COVID-19 の病態解明
4. サルコペニアの病態解明

【研究の現状と展望】

肺は気道を介して外界とつながっているため、病原体(ウイルスなど)環境物質に生涯にわたって曝露される。このような外的要因に対する肺の応答システムや病態の形成メカニズムを解明し、それに基づいたデータを基に、外的要因に対する肺の応答システムの解明、さらにこれに基づいた創薬、診断法、先制医療の確立を目指している。

1. 呼吸器ウイルス感染症の病態解明と治療法開発

呼吸器ウイルス感染によってウイルスの増殖に必須の宿主遺伝子のクロマチン領域がオープンクロマチンの構造に変化して転写活性化状態になることを見出した。さらにここにかかわるメカニズムを明らかにした。

2. 重症呼吸不全・敗血症における気道・腸管マイクロバイオーーム

ICU 入院中の重症呼吸不全・敗血症患者の気道液に加え、糞便を用いた細菌叢のマイクロバイオーーム解析を行った。

3. COVID-19 の病態解明

患者肺組織検体を用いて、シングルセル解析を含むオミクス解析を進めた。この結果は、COVID-19 に対する先制医療、創薬の達成につながるものである。

4. サルコペニアの病態解明

ユビキチン化に関わる遺伝子改変マウスモデルを用いて、同分子が ICU 重症患者のサルコペニアに関与している可能性が示唆された。

2-5 附属蛋白質次世代構造解析センター

2-5-1 プロテインデータバンク研究室

【メンバー】

教授	栗栖 源嗣 (兼任)、藤原 敏道 (兼任)
特任講師	中根 崇智
特任助教	Gert-Jan Bekker
技術専門職員	山下 鈴子
特任事務職員	佐久間 量子
特任研究員	五十嵐 令子、池川 恭代、岩田 武史 (兼任)、金 宙妍、工藤 高裕、見学 有美子、佐藤 純子、陳 旻瑜 (張 羽澄)、 常住 規代 (兼任)、横地 政志
共同研究員	神谷 成敏 (兵庫県立大学)

【研究課題】

1. 国際的な蛋白質構造データ拠点 (PDBj) の構築と運営
2. 国際的な NMR 実験情報データ拠点 (BMRBj) の構築と運営

【研究の現状と展望】

1. 国際的な蛋白質構造データ拠点(PDBj)の構築と運営：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 の活動は 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、2019 年 10 月には PDBj がホストとなり大阪大学蛋白質研究所で wwPDB の諮問会議 (wwPDB AC) を開催した。2020 年 10 月には BMRB が、2021 年には EMDB (EBML-EBI) がそれぞれホストとなり、オンラインで wwPDB AC を開催した。wwPDB としては、結晶解析法で解かれた構造の登録フォーマットを PDBx/mmCIF に統一し、データ検証レポートの内容を強化して、それらの普及・宣伝活動を行った。また、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。
2. 国際的なNMR実験情報データ拠点 (BMRBj) の構築と運営：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の一つである。このNMR法のデータベースBMRBを米国BMRB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。BMRBの登録システムBMRBdepの開発と並行して、wwPDBの登録システムOneDepの開発にも協力し、両登録システムの連携を進めている。

2-5 附属蛋白質次世代構造解析センター

2-5-2 高磁場 NMR 分光学研究室

【メンバー】

准教授 宮ノ入 洋平
特任助教 杉木 俊彦 (兼)

【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高分解能観測を可能にする in-cell NMR 測定法の基盤技術開発も進めている。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、学内外の研究者に遠隔操作を含めた装置利用ならびに測定支援を進めつつ、最先端 NMR 法の発展・応用性の拡大を推進している。

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、核緩和機構を最適化した新しい SAIL アミノ酸の改良を進め、100–1000 kDa 以上の蛋白質複合体についても高感度かつ先鋭的に NMR 信号をとらえ、相互作用解析や動態解析への応用を進めている。本年度は、分子量 500-1000 kDa の蛋白質複合体について SAIL 法を適用することで芳香族アミノ酸残基の NMR シグナルを高感度かつ短時間に観測することで新しい動態解析手法を確立し成果を報告してきた。また ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , ^{31}P 等の多核直接観測 NMR 実験法も新たに開発し論文発表を行った。
2. **新しい安定同位体標識手法の開発**：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、汎用性の高い大腸菌蛋白質発現系を改良し、安価かつ高効率に安定同位体標識試料を調製する手法を開発してきた。これまでに様々なアミノ酸要求性大腸菌を利用することで、簡便かつ安価に SAIL 標識蛋白質を調製する技術を確立してきた。今年度は、核緩和過程を究極的に排除した新しい SAIL アミノ酸を開発し、高分子量蛋白質への導入を進めてきた。また、所内外での共同研究で ^{19}F , ^{31}P 標識ペプチドの化学合成や環状ペプチドの合成手法の確立、 ^{19}F 標識 RNA の調製も進めてきた。
3. **分子間相互作用に伴う蛋白質の動態変化の解析**：SAIL 法を駆使して開発してきた新しい動態解析法について、様々な蛋白質への適用を進めている。これまでに、細菌のべん毛モーター蛋白質や抗体分子、がんの浸潤・転移に関わる蛋白質などの創薬ターゲットを対象に分子間相互作用に伴う構造動態変化を解析してきた。本年度は、高圧 NMR 法等を駆使することで、べん毛モーター蛋白質や PI3K 蛋白質の準安定構造の解析や、光受容蛋白質やアクチン蛋白質ならびに α シヌクレインの構造動態を実時間解析することに成功してきた。更には、 ^{31}P , ^{19}F NMR 信号をプローブとした相互作用解析法の開発、新型コロナウイルス蛋白質を対象としたリード化合物との相互作用解析を推進した。これらの成果は、超高磁場 NMR 共同利用事業を起点として、共同研究へと発展したものである。今後も共同利用事業等をもとに、溶液 NMR 研究の発展に貢献していく。

4. **in-cell/in vivo NMR 測定のための基盤技術開発**： in-cell NMR 法は、生きた細胞の中の目的蛋白質の“生きた姿”を原子レベルで解明可能にする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、質の高い in-cell NMR スペクトルを得るには実験上の難点が多いため、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 実験のプロトコールやパラメータを網羅的に検討し、質の高い in-cell NMR 実験を高い再現性で可能にする基盤技術を開発している。今年度は、in-cell NMR 実験に特化したフローセルシステムの開発を推進してきた。今後、この技術を共同利用事業等に還元し、生細胞内での生体高分子の立体構造・動的揺らぎ・分子間相互作用の解明および新規モダリティの細胞膜透過や細胞内代謝機構および細胞内における安全性評価法の確立に向けた in-cell NMR 実験を内外の共同研究者とともに進める。

2-5 附属蛋白質次世代構造解析センター

2-5-3 高輝度放射光結晶解析研究室

【メンバー】

教授 (兼任)	中川 敦史
准教授	山下 栄樹
客員准教授	吉村 政人
特任研究員	櫻井 啓介

【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(大阪大学)(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合体のX線結晶構造解析法の開発
2. 蛋白研ビームラインの高度化ならびに維持・管理
3. 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】

本研究室では、SPring-8 BL44XU に設置した「生体超分子構造解析ビームライン(大阪大学)」(通称:蛋白研ビームライン)の運営を行っている。蛋白研ビームラインは、SPring-8 のアンジュレタ光の特長である高輝度・低発散角性を活かし、特に巨大な生体超分子複合体や不安定な膜蛋白質からの微弱な回折強度データを高精度に測定することが可能となっている。1999 年の設置以来、文部科学省やAMED を中心とした各種外部資金の援助を受け、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や巨大な結晶格子からのデータ収集法など、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。これまでに、本ビームラインを利用して、薬剤排出蛋白質複合体、ウイルス、膜電位センサー蛋白質、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など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、全ビームタイムの約半分の時間を共同利用に供し、国内外の研究者に対する利用支援も行っている。2021 年度は、56 件(国外 4 件含む)の共同利用課題を受け入れた。また、利用経験が無い共同研究員でも本ビームラインを利用できることを目的としたビームラインでの測定方法から構造解析法までを行うワークショップを開催し、7 名の共同研究員が参加した。さらに、台湾・国立放射光科学研究センター(NSRRC)との間で共同研究協定を結び、本ビームラインと台湾放射光施設との相互利用や技術交換を行っている。

2017 年度からは創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム参画し、放射光技術の整備・高度化、ビームタイムの提供と構造生物学研究支援を進めている。

2021 年度は、前年度に引き続いて新型コロナウイルス感染拡大防止の観点から、国外・国内の研究者から凍結保存された状態で送られた結晶の回折強度データ収集を行う代行測定を継続した。さらに共同研究員が SPring-8 への来所を必要としないリモート測定システムを整備した。

2021 年 11 月に、高輝度光科学研究センターの専用施設審査委員会により本ビームラインについての中間評価を受けた。

大阪大学が世界をリードしている生体超分子複合体の構造生物学の分野をさらに発展させるために、正確な生体超分子複合体の構造が得られるよう本ビームラインを世界最先端の設備として整備・高度化を進め、利用しやすく安定したビームタイムの提供を行い、蛋白質結晶学の分野に寄与していく。

2-5 蛋白質次世代構造解析センター

2-5-4 高分解能クライオ電子顕微鏡研究室

【メンバー】

教授 加藤 貴之 (兼)
特任研究員 廣瀬 未果、丹澤 豪人

【研究課題】

1. クライオ電子顕微鏡による単粒子解析のハイスループット化
2. クライオ電子顕微鏡による高分解能の試料作製方法の作成

【研究の現状と展望】

1. 電子直接検出型カメラ(ダイレクトディテクター)の実用化によってクライオ電子顕微鏡による構造解析の分解能は飛躍的に改善し、現在では 1.2Å での構造解析に成功しており、X 線結晶構造解析による構造解析に匹敵するまでになっている。初期のダイレクトディテクターはその画像の取り込み速度や書き込み速度が十分ではなかったため、1 日に撮影できる写真の枚数は 400 枚程度に限られており、1 つのタンパク質複合体の構造解析のためには数日の撮影時間を要した。新型のダイレクトディテクター Bioquantam K3 カメラは 1 秒間に 1,500 フレームでの撮影が可能であり、飛躍的に撮影枚数を増やすことができる。このカメラは 2018 年に蛋白研の Titan Krios に導入された。東大の Radostin Danev 教授の協力のもと、自動データ取得プログラム SerialEM を導入することで、1 日に 6,000 枚の画像取得が可能となり、それまで使っていた FalconIII に比べて 5-10 倍を超えるスループットを達成した。また、スクリーニング用として位置づけられている 200kV クライオ電子顕微鏡である Talos Arctica にはこれまで FalconIII が導入されており、200kV としては優れた性能を発揮するものの、撮影速度が遅く、スクリーニングに時間がかかるという欠点があった。本年度に JEM-2200FS に装備されていた K2 カメラを Talos Arctica に移設し、従来の 10 倍以上の速度で撮影できる環境を整えることに成功し、今後よりスムーズなスクリーニングが可能となった。また、Talos Arctica で撮影されたデータは On-the fly system によってリアルタイムでのデータ解析がなされ、その場でグリッド、あるいは試料の質を評価することができる。また、Titan Krios 及び Talos Arctica の試料交換装置には 12 個のグリッドを導入することができ、コンピューター制御によって人の手が介在することなく試料交換が可能である。この機能を利用すれば、複数のグリッドを数日の撮影期間中に数回交換し、完全自動で複数試料を撮影することができる。また、自動撮影が進むにしたがって撮影場所の設定にかかる時間の相対的な割合は増える。これらの問題点を解決するべく、技術開発を行う。
2. クライオ電子顕微鏡による構造解析は X 線結晶構造解析のように試料を結晶化する必要がないために、試料に対する制限が非常に緩い。理屈の上では精製できた試料はすべて構造解析できるべきであるが現実にはそれほど万能ではなく、精製できた試料の 3-4 割程度が構造解析に成功するに過ぎない。これは現在使われている、グリッドに載せた溶液試料の余分な水分をろ紙で吸い取る手法に大きな問題があることが知られており、優れたグリッド作製技術の開発は急務である。そのため 2020 年度に、新しい手法であるナノサイズの微小液滴を、極小のペンでグリッド上に塗布し、ろ紙を使わずに氷の厚さをコントロールする手法を採用している VitroJet を導入した。この新しい技術によって氷の厚さの再現性はかなり改善し、全く電子線が通らないほど厚い氷であったり、ほとんど氷が張っていないようなグリッドは限りなく少なくすることに成功した。現在より高分解能な解析が可能となる条件について検討して、ユーザーに還元していく。

2-5 附属蛋白質次世代構造解析センター

2-5-5 生体分子解析研究室

【メンバー】

准教授	奥村 宣明
技術専門職員	川上 恵子 (兼)
特例嘱託技術職員	乗岡 尚子 (兼)
共同研究員	藤井 順逸 (東北大学)

【研究課題】

1. タンパク質の一次構造に基づく解析技術の開発とその応用
2. プロテインシーケンサーを用いたタンパク質の一次構造解析による研究支援とその高度化
3. ジペプチド分解酵素の機能解析

【研究の現状と展望】

1. タンパク質の一次構造に基づく解析においては、近年、MS、MS/MS、LC-MS/MS など質量分析の多様な解析技術の開発によって大きく進歩してきた。特にプロテオミクスの分野では非常に高感度で大規模なデータ収集が行われるが、本研究室は、比較的シンプルなMSによる解析手法を中心にして、他の手法とも組み合わせ、たとえばリコンビナントタンパク質の配列の確認や性状の解析、あるいは簡単なタンパク質同定をするための環境を整える。そのために、質量分析装置、ならびにプロテインシーケンサー、DNA シーケンサーなどの蛋白研共通機器の維持管理とそれによる研究支援を行っている。さらに、質量分析によるタンパク質の同定や修飾の解析、定量解析などを行っており、それを通して、新たな技術の開発とその応用につなげたいと考えている。
2. 本研究室は2020年度より、蛋白質研究所で以前より行ってきたプロテインシーケンサーによるタンパク質N末端配列の受託解析を担当することになった。エドマン分解は90年代までは新規タンパク質のクローニングやタンパク質の同定に必須の技術で、質量分析がタンパク質同定法の主流となった現在でも、アミノ酸配列を末端から一個ずつ予備的情報なしに読む方法としては唯一の現実的な方法である。そのため、プロテアーゼで切断されたタンパク質のN末端を決める場合や、タンパク質データベースの整っていない生物種のタンパク質の同定やクローニングに欠かすことができない。古典的な技術ではあるが、質量分析などの分析技術を取り入れたり、また新たな用途を開拓するといった取り組みによって、これを継続、発展させたいと考えている。
3. 生体内にはジペプチド、トリペプチドなどの短鎖のペプチドが存在する。多くはタンパク質の分解過程で生じるが、グルタチオンやカルノシンのように細胞内に安定に存在し、生理機能を持つものも存在する。これらは通常のジペプチドと異なり多くのペプチダーゼに耐性であるが、これらを分解する酵素も存在する。われわれはこれまで、ジペプチドを分解する酵素の同定、構造、反応機構、基質特異性、金属依存性、生理的機能などについて解析を行ってきたが、ジペプチドの分解系の全体像は未だ不明の点が多い。タンパク質やペプチドの分解機構の解析には、タンパク質、ペプチド、あるいはアミノ酸そのものを取り扱う解析技術が必須であり、これらの技術開発も行いながら、タンパク質代謝の生理機能の一端を明らかにしたいと考えている。

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)
講師	谿口 征雅 (寄附研究部門講師)
事務補佐員	藤田 佳代子
技術補佐員	國枝 泰子
特任研究員	土井口 真康、清水 泰博、佐藤 涼子、河内 悠華子 (派遣)、羽田 彩夏 (派遣)
招聘研究員	戎 富美
研究従事	石丸彩乃、美濃部 晃平

【研究課題】

1. 細胞外マトリックスによる細胞機能制御の分子機構
2. インテグリンによるリガンド識別機構
3. 間葉系細胞が発現するマトリックス分子 **polydom** の機能解析
4. 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. 再生医療用 3 次元ゲル基材の開発： 多能性幹細胞用培養基材として有効なラミニン E8 断片を組み込んだ再生医療用 3 次元ゲル基材の開発を進めた。具体的には、組織接着剤として臨床で使われているフィブリンゲルに着目し、ラミニン活性を組み込んだフィブリンゲルを作製した。フィブリンゲルをつくるフィブリノゲンは、ラミニンと同様、 $\alpha\beta\gamma$ 鎖が **coiled-coil** で会合したヘテロ三量体分子である。この構造上の類似性に着目し、フィブリノゲンの N 末端側自己会合領域とラミニンの C 末端側 E8 領域を **coiled-coil** 領域で組み換えたキメラ蛋白質を作製した。このキメラ蛋白質をフィブリノゲンと混合してトロンビン処理すると、キメラ蛋白質を組み込んだフィブリンゲルが生成し、このゲル内に **iPS** 細胞を包埋して培養すると、細胞は増殖して大きな集塊を形成した。現在、このラミニン E8 断片を担持したフィブリンゲルの再生医療用 3 次元ゲル基材としての有用性の確認を進めている。
2. 高機能化ラミニン E8 断片の作製とその有用性の検討： ラミニンからインテグリンを介して入力されるシグナルは増殖因子からその受容体を介して入力されるシグナルと協調し、相互に増幅し合うことにより、細胞の増殖を制御することが知られている。基底膜ではパールカンなどのヘパラン硫酸プロテオグリカンが様々な増殖因子を捕捉し、ラミニンシグナルと増殖因子シグナルの協調入力を制御する役割を担う。このヘパラン硫酸プロテオグリカンの役割に着目し、パールカンとラミニン E8 断片のキメラ蛋白質(P-ラミニン E8 断片)を作製し、その培養基材としての有用性を検証した。これまでに **iPS** 細胞から骨格筋幹細胞や真皮幹細胞への分化誘導効率が P-ラミニン E8 断片により増加すること、また、**iPS** 細胞から誘導した神経前駆細胞をパーキンソン病モデル動物に移植する際、P-ラミニン E8 断片で細胞を前処理すると、移植細胞の成熟が促進されることを見いだしている。
3. 新規細胞外マトリックス蛋白質 **polydom** の機能解明： インテグリン $\alpha9\beta1$ の新規リガンドとして同定された **polydom** の機能解明を進めている。**polydom** ノックアウトマウスは集合リンパ管の形成不全により出生直後に死亡する。この点に着目し、**polydom** がリンパ管内皮細胞(LEC)の遊走に及ぼす影響を検討した。その結果、**polydom** は走化性因子として LEC の遊走を強く促進すること、この遊走は **Rac** 阻害剤および **PI3K** 阻害剤で阻害されることを見いだした。現在、**polydom** による **Rac** 活性化の検証を進めている。また、**polydom** の発現が脂肪組織で高いことに着目し、脂肪幹細胞(ASC)が **polydom** を高発現していることを見いだした。**polydom** の発現を siRNA により抑制すると、ASC の増殖が **in vitro** で抑制される。現在、**PDGFR α** 陽性細胞特異的に **polydom** 遺伝子を欠失させたマウスを作製し、このマウスを用いて **polydom** による ASC の増殖制御の検証を進めている。
4. ヒト肝細胞の基質接着応答の解析： 私たちはヒト肝細胞で発現するインテグリンを網羅的に解析し、コラーゲン結合型 $\alpha1\beta1$ インテグリンが有意に高発現していることを見いだしている。本年度は各種コラーゲン(I 型～VI 型・XV 型・XVIII 型)に対するインテグリン $\alpha1\beta1$ の結合活性を精査し、IV 型コラーゲンが最も高親和性(Kd 0.8±0.1 nM)に結合することを明らかにした。この結果はヒト肝細胞の接着基質として IV 型コラーゲンが最も有効であることを示している。

3-1 教授

3-1-1 岡田 眞里子

職位：教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質ネットワーク生物学研究部門 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：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、がんや免疫応答を含む細胞制御の規則性を明らかにする。2. 数理モデルを用いた炎症疾患の発症機構の解明：疾患に重要な役割を担う転写因子の予測や遺伝子のネットワークを遺伝子発現データから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：トランスクリプトーム、メタボロームを含む網羅的計測データを情報学的に統合し、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。

【2021年の成果】

1. 患者層別化のための計算フレームワーク Pasmopy (Patient-Specific Modeling in Python)を開発し (<https://github.com/okadalabipr/pasmopy>)、各乳がん患者の腫瘍マーカーの同定や応答薬剤予測を容易にするシステムを構築した(Yamashiro and Imoto et al. SSRN 2021, Ebata et al. FEBS J 2021)。また、数理情報解析により、炎症反応に関与する NF- κ B 依存的な早期転写応答制御(Ando et al. NPJ Syst Biol Appl. 2021)および核内移行した NF- κ B によるスーパーエンハンサー形成が、定量的な遺伝子の発現制御に重要であることを明らかにした(Wibisana et al. bioRxiv. 2021)。その他、ErbB シグナル伝達系のアダプター蛋白質 SHC を介した ERK の時間-空間的な活性化機序(Yoshizawa et al. Mol Biol Cell. 2021)やヒートショック転写因子の転写調節機構(Srivastava et al. FEBS Lett. 2021)の解明に貢献した。シグナル伝達経路に共通するネットワークモチーフについて、その規則性における見解と今後の展望について示した(Kholodenko and Okada et al. Science 2021)。
2. 数理情報アプローチを用いることで SARS-CoV-2 の細胞への侵入と炎症経路の活性化を記述する ODE モデル(Nagai et al, in prep)を構築した。その他、アトピー性皮膚炎の悪化に関わる免疫細胞と環境因子との相互作用(Miyaichi et al. Frontiers in Immunology. 2021)解明に貢献した。
3. 一細胞シーケンス解析における結果の解釈を進めるツールとして ASURAT(<https://github.com/okadalabipr/ASURAT>)を開発した(Iida et al. bioRxiv. 2021)。細胞接着とエピゲノム制御の機構および代謝系との関連を見出した(Kanazawa et al. FEBS J. 2021)。また、マルチオミクス解析を進め、細胞老化における代謝系と NF- κ B の関与を解明しつつある(Haga et al. Biochemical Journal. 2021, Tabata et al. in prep)。また、乳がんの薬剤耐性獲得における一細胞レベルでの変化とそれに関わる分子の同定を行った(Magi et al. Scientific Reports. 2021)。

【今後の展望と自己評価】

構築してきた数理モデルの解析基盤 BioMASS を応用させ、臨床オミクスデータを組み合わせ患者固有モデルの構築を行なった。現在、各乳がん患者の予後予測と薬剤の応答性予測に利用可能であるが、これを他種のがんにも応用できるよう汎用性を高める。今年度は、SARS-CoV-2 に感染した患者の遺伝子発現データ (公共データ) を使用しモデル構築を進めたことで、炎症応答におけるシグナル伝達系の数理モデルの構築が進んだ。また、時間-空間的情報を含む定量データを基に、炎症に深く関与する転写制御の詳細についても多くの知見を得た。これらの知見と解析パイプラインを今後、代謝、細胞周期、老化シグナルパスウェイまで拡張した研究に盛り込み、さまざまな細胞動態を包括的に説明するモデル構築を加速させる。データ駆動型研究に関しては、胎生期におけるヒト脳の成長過程を示す細胞集団の遷移のトラジェクトリーを追跡することができた他、神経細胞の転写制御を担うマスター制御因子を明らかにすることができた。さらに、一細胞シーケンス解析の解釈を提示できるツールを新たに開発した他、現在、論文のテキストファイルから細胞のシステム動態を記述できるツールを開発しており、データ駆動型研究のシステム構築も同時に進める。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. A Text-Based Computational Framework for Patient-Specific Modeling for Classification of Cancers. *SSRN*. doi: <https://ssrn.com/abstract=3965951>, 2021.
2. Ando M, Magi S, Seki M, Suzuki Y, Kasukawa T, Lefaudeux D, Hoffmann A, Okada M. IκBα is required for full transcriptional induction of some NFκB-regulated genes in response to TNF in MCF-7 cells. *NPJ Syst Biol Appl*. 1, 7(1), 42. 2021.
3. Miyauchi K, Ki S, Ukai M, Suzuki Y, Inoue K, Suda W, Matsui T, Ito Y, Honda K, Koseki H, Ohara O, Tanaka R. J, Okada M, Kubo M. Essential Role of STAT3 Signaling in Hair Follicle Homeostasis. *Frontiers in Immunology*. 2021.
4. Srivastava P, Takii R, Okada M, Fujimoto M, Nakai A. MED12 interacts with the heat-shock transcription factor HSF1 and recruits CDK8 to promote the heat-shock response in mammalian cells. *FEBS Lett*. 595(14), 1933-1948, 2021.
5. Yoshizawa R, Umeki N, Yamamoto A, Okada M, Murata M, Sako Y. p52Shc regulates the sustainability of ERK activation in a RAF-independent manner. *Mol Biol Cell*. 1, 32(19), 1838-1848. 2021.
6. Wibisana J. N, Inaba T, Shinohara H, Yumoto N, Hayashi T, Umeda M, Ebisawa M, Nikaido I, Sako Y, Okada M. Enhanced transcriptional heterogeneity mediated by NF-κB super-enhancers. *bioRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.13.452147>, 2021.
7. Kholodenko BN, Okada M. Reengineering protein-phosphorylation switches. *Science*. 2, 373(6550), 25-26, 2021.
8. Iida K, Kondo J, Wibisana J. N, Inoue M, Okada M. ASURAT: functional annotation-driven unsupervised clustering of single-cell transcriptomes. *bioRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.09.447731>, 2021.
9. Kanazawa T, Michida H, Uchino Y, Ishihara A, Zhang S, Tabata S, Suzuki Y, Imamoto A, Okada M. Cell shape-based chemical screening reveals an epigenetic network mediated by focal adhesions. *FEBS J*. 288(19), 5613-5628. 2021.
10. Magi S, Ki S, Ukai M, Naito A, Suzuki Y, Okada M. A combination approach of pseudotime analysis and mathematical modeling for understanding drug-resistant mechanisms. *Scientific Reports*. 16, 11(1), 18511. 2021.
11. Kimura S, Fukutomi R, Tokuhisa M, Okada M. Inference of genetic networks from time-series and static gene expression data: combining a random-forest-based inference method with feature selection methods. *Frontiers in Genetics*. 11(595912), 2020.
12. Imoto H, Zhang S, Okada M. A Computational Framework for Prediction and Analysis of Cancer Signaling Dynamics from RNA Sequencing Data—Application to the ErbB Receptor Signaling Pathway. *Cancers*. 12(10), 2878. 2020.
13. Michida H, Imoto H, Shinohara H, Yumoto N, Seki M, Umeda M, Hayashi T, Nikaido I, Kasukawa T, Suzuki Y, Okada-Hatakeyama M. The Number of Transcription Factors at an Enhancer Determines Switch-like Gene Expression. *Cell Rep*. 31, 9, 107724, 2020.
14. Kimura S, Tokuhisa M, Uemura A, Okada M. Selection based on random forests and its application to a modeling of sewage treatment plant. *Proc. of the 2019 International Conference on Technologies and Applications of Artificial Intelligence*. 2020.
15. Chiang S, Huang JH, Tsai HK, Okada M. Inferring the transcriptional regulatory mechanism of signal-dependent gene expression via an integrative computational approach. *FEBS Letters*. 594(10), 1477-1496. 2020.
16. Imamoto A, Ki S, Li L, Iwamoto K, Maruthamuthu V, Devany J, Lu O, Kanazawa T, Zhang S, Yamada T, Hirayama A, Fukuda S, Suzuki Y, Okada M. Essential role of the Crk family-dosage in DiGeorge-like anomaly and metabolic homeostasis. *Life Science Alliance*. 10, 3(2), 2020.
17. Yoshida K, Maekawa T, Ly NH, Fujita S, Muratani M, Ando M, Katou Y, Araki H, Miura F, Shirahige K, Okada M, Ito T, Chatton B, Ishii S. ATF7-Dependent Epigenetic Changes Are Required for the Intergenerational Effect of a Paternal Low-Protein Diet. *Molecular Cell*. 20, 30148-30149, 2020.
18. Mino T, Iwai N, Endo M, Inoue K, Akaki K, Hia F, Uehata T, Emura T, Hidaka K, Suzuki Y, Standley DM, Okada-Hatakeyama M, Ohno S, Sugiyama H, Yamashita A, Takeuchi O. Translation-dependent unwinding of stem-loops by UPF1 licenses Regnase-1 to degrade inflammatory mRNAs. *Nucleic Acids Res*. 47(16) 8838-8859, 2019.
19. Kimura S, Tokuhisa M, Okada M. Inference of genetic networks using random forests: Assigning different weights for gene expression data. *J Bioinform. Comput. Biol*. 17(4):1950015, 2019.
20. Morita M, Siddiqui N, Katsumura S, Rouya C, Larsson O, Nagashima T, Hekmatnejad B, Takahashi A, Kiyonari H, Zang M, St-Arnaud R, Oike Y, Giguère V, Topisirovic I, Okada-Hatakeyama M, Yamamoto T, Sonenberg N. Hepatic posttranscriptional network comprised of CCR4-NOT deadenylase and FGF21 maintains systemic metabolic homeostasis. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 116 (16), 7973- 7981, 2019.
21. Suzuki T, Kikuguchi C, Nishijima S, Nagashima T, Takahashi A, Okada M, Yamamoto T. *Development*.

- 146: dev168146, 2019.
22. Fujiwara S, Hoshizaki M, Ichida Y, Lex D, Kuroda E, Ishii K, Magi S, Okada M, Takao H, Gandou M, Imai H, Hara R, Herzog H, Yoshimura A, Okamura H, Penninger J, Slutsky A, Uhlig S, Kuba K, Imai Y. Pulmonary phagocyte-derived NPY controls the pathology of severe influenza virus infection. *Nat Microbiol.* 4, 258–268, 2019.
 23. Cortes E, Lachowski D, Robinson B, Sarper M, Teppo J, Thorpe S, Lieberthal T, Iwamoto K, Lee D, Okada-Hatakeyama M, Varjosalo M, del Rio Hernandez A. Tamoxifen reprograms the tumor microenvironment and the survival of cancer cells via HIF-1A. *EMBO Reports.* 20: e46557, 2019.
 24. Liu R, Wang J, Ukai M, Sewon K, Chen P, Suzuki Y, Wang H, Aihara K, Okada-Hatakeyama M, Chen L. Hunt for the tipping point during endocrine resistance process in breast cancer by dynamic network biomarkers. *J Mol. Cell Biol.* 11(8):649-664, 2019.
 25. Ishiguro S, Galipon J, Ishii R, Suzuki Y, Kondo S, Okada-Hatakeyama M, Tomita M, Ui-Tei K. Base-pairing probability in the microRNA stem region affects the binding and editing specificity of human A-to-I editing enzymes ADAR1-p110 and ADAR2. *RNA Biol.* 15(7):976-989, 2018.
 26. Kimura S, Tokuhisa M, Okada-Hatakeyama M. Inference of Genetic Networks Using Random Forests: Use of Different Weights for Time-series and Static Gene Expression Data. Proc of the 18th IEEE International Conference on Bioinformatics and Bioengineering, pp. 98-103, 2018.
 27. 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 Pleckstrin homology-like domain, family A, member 1, attenuates ErbB receptor activity by inhibiting receptor oligomerization. *J Biol Chem.* 9;293(6):2206-2218, Feb 2018.
 28. Galipon J, Ishii R, Ishiguro S, Suzuki Y, Kondo S, Okada-Hatakeyama M, Tomita M, Ui-Tei K. High-Quality Overlapping Paired-End Reads for the Detection of A-to-I Editing on Small RNA. *Methods Mol Biol.* 1823:167-183, 2018.
 29. 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, Schmidl 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-Mizuoichi 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 M, 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.* 29;4:170112, Aug 2017. doi: 10.1038/sdata.2017.112.
 30. 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, Roudnický F, Sætrom 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.* 35(9):872-878, Aug 2017.
 31. 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 J.* Vol.17, pp.53-71, 2017.
 32. 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.* 33(23):3696-3700, August 2017.

3-1 教授

33. 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*. 293(6):2206-2218, Feb 2018.
34. 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.
35. 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*. 139(6):1861-1872, Jun 2017.
36. 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.
37. 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 and Applications*. vol. 2, article no. 16024, 2016.
38. 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*. 113(45):12739-12744, Nov 2016.
39. Kawasaki Y, Komiyama 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.
40. 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.
41. 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.
42. Kimura S, Masato Tokuhisa M, Okada-Hatakeyama M. Genetic network inference using hierarchical structure. *Front Phys*. 7:57, 2016.
43. 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.
44. 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.

【1-2:代表的な論文】

1. Imoto H, Zhang S, Okada M. A Computational Framework for Prediction and Analysis of Cancer Signaling Dynamics from RNA Sequencing Data—Application to the ErbB Receptor Signaling Pathway. *Cancers*. 12(10), 2878, 2020.
2. Michida H, Imoto H, Shinohara H, Yumoto N, Seki M, Umeda M, Hayashi T, Nikaido I, Kasukawa T, Suzuki Y, Okada-Hatakeyama M. The Number of Transcription Factors at an Enhancer Determines Switch-like Gene Expression. *Cell Rep*. 31, 9, 107724, 2020.
3. 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.
4. Nakakuki T, Birtwistle MR, Saeki Y, Yumoto N, Ide K, Nagashima T, Bruschi 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.
5. 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.

【1-3:英文総説】

1. Haga M, Okada M. Systems approaches to investigate the role of NF- κ B signaling in aging. *Biochemical Journal*. (in press) 2021.
2. Ebata K, Yamashiro S, Iida K, Okada M. Building patient-specific models for receptor tyrosine kinase signaling networks. *FEBS J*. 2021.

3-1 教授

3. Okada M, Bamba T. 2SBP: overview of the trans-omics session-measure × analyze metabolic adaptation of biological systems-at the 2019 BSJ Meeting in Miyazaki. *Biophysical Reviews*. 2020.
4. Okada M, Kuroda S. Editorial overview: regulatory mechanism from multiomic data. *Current Opinion in Systems Biology*. 15, 4-6, 2019.
5. Imoto H, Okada M. Signal-dependent regulation of early-response genes and cell cycle: a quantitative view. *Current Opinion in Systems Biology*. 15, 100-108, 2019.
6. 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. Johannes Nicolaus Wibisana, 飯田溪太, 岡田真里子. 免疫系の1細胞解析による転写制御機構の予測. 医学のあゆみ 1細胞解析・技術と応用(菅野純夫編集), 276(10) 983-988, 2021.
2. 岡田真里子, 井元宏明. 細胞制御メカニズム理解のための数理モデル構築とツール開発. 京都大学数理解析研究所 講究録「第16回 生物数学の理論とその応用 -生命現象の定量的理解に向けて-」, No.2166, 7-11, 2020.
3. 岩本一成, 岡田真里子. 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.
4. 岩本一成, 間木重行, 岡田真里子. 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.
5. 久保允人, 岡田真里子, 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.

【1-5:著書】

1. 岡田真里子(分担執筆)「タンパク質と細胞」 どうして心臓は動き続けるの? 生命をささえるタンパク質のなごにせまる, 大阪大学蛋白質研究所編, 化学同人 (2018).

【2:受賞歴】

2018年度 平成30年度科学技術分野の文部科学大臣表彰科学技術賞 研究部門
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. A computational platform for mathematical modeling of cancer networks. The international Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PacifiChem) 2021, Dec 21, 2021
2. Prediction and validation of NF- κ B mediated gene expression mechanisms in B cells using bulk and single cell sequencing data. 8th Annual Meeting of the International Cytokine & Interferon Society (online). November 1-4, 2020.
3. Reclassification of cancer subtypes based on the dynamic behaviors. The 1st International Symposium on Human InformatiX, Kyoto, February 27, 2020.
4. Quantitative analysis of immune response using Omics and imaging. 1st International Symposium on Inflammation Cellular Society, Tokyo, November 26-27, 2019
5. Quantitative analysis of transcription using Omics and imaging. Trans-Omics workshop – The 3rd International Symposium for Trans-Omics –, International Conference of Systems Biology, Okinawa, October, 31, 2019.
6. The 9th International Congress on Industrial and Applied Mathematics (ICIAM 2019) The CJK-SIAMs joint mini-symposium on Mathematical Biology - Valencia, Spain, July15-19, 2019.
7. Quantitative analysis of biological networks using mathematical models, Osaka University.
8. Signal-dependent transcriptional regulation for cell fate control. 4th Symposium on Complex Biodynamics & Networks, Matrix Building, Biopolis, Singapore, December 10-12, 2018.
9. DYNAMICS AND REGULATORY PRINCIPLES OF BIOLOGICAL NETWORKS. International Symposium for the 60th Anniversary of the Institute for Protein Research Nov 16, 2018.
10. Quantitative Transcription Control Mediated by Signaling Network. The 19th International Conference on Systems Biology (ICSB 2018), Lyon, France, October 28-November 1, 2018.
11. Quantitative analysis of transcriptional regulation. Seminar at Chinese Academy of Sciences, Shanghai, China, October 17-19, 2018.
12. Data-driven modelling of cellular network. The 2018 International Conference on Computational Systems B Biology (ISB 2018), Guiyang, China, August 18-21, 2018.

3-1 教授

13. Modeling of signal-transcriptional network, 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018 Kyoto), Kyoto, July 1-6, 2018.
14. Integrative analysis to reveal transcriptional regulation of NF- κ B. IMS-JSI International Symposium on Immunology 2018 "Checkpoint in medical science and its technology," Tokyo, June 7-8, 2018.
15. 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, November 21-22, 2017.
16. Mathematical modeling of cancer signaling network. The Third Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies 2017, NCPSS, Shanghai, Aug. 31-Sept. 2, 2017.
17. Analysis of Omics data using kinetic model. Imperial College London. South Kensington Campus, London, May 18, 2017 (Seminar at Dept. of Bioengineering)
18. Mathematical modeling for quantitative understanding of cellular network. Japan Korea Bilateral Symposium on Multi-scale Structural Biology, December 22, 2016.
19. Multiple-scale cooperativity in signal-transcription network for cellular commitment. Trans-Omics:
20. New Approaches in Biology and Medicine 2016, Kyusyu University, Fukuoka, November 2, 2016.
21. 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.
22. Experimental and mathematical analysis of signaling network. Lecture at National Taiwan University, April 14, 2016.
23. Switch-like activation of transcription factors in cell decision program. Lecture at Academia Sinica, Taiwan, April 13, 2016.
24. 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.

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 細胞シミュレーションによる患者固有モデルの構築 . 岡田眞里子. 医学研究における数理的手法, 大阪大学数理・データ科学教育研究センター (MMDS) 2021 年 2 月 24 日
2. 個別化医療に向けた臨床オミクスデータの数理モデルへの適用. 第 47 回東北眼疾患病態研究会 2021 年 1 月 8 日
3. 細胞制御メカニズム理解のための数理モデル構築とツール開発. 第 16 回 生物数学の理論とその応用 ~ 命現象の定量的理解に向けて~, 京都大学 数理解析研究所, 2020 年 1 月 27 日-31 日.
4. Model-based understanding of cell proliferation. 第 42 回日本分子生物学会年会, 福岡, 2019 年 12 月 3 日-6 日.
5. Analyze Omics data using kinetic model. 第 57 回日本生物物理学会年会, 宮崎, 2019 年 9 月 24 日-26 日.
6. Quantitative evaluation of kinase activities and transcriptional regulation using mathematical model. 第 92 回日本薬理学会年会, 大阪, 2019 年 3 月 14 日-16 日.
7. 細胞システム解析の考え方と基礎・応用. 第 16 回日本糖鎖科学コンソーシアム シンポジウム, 東京, 2018 年 11 月 26 日-27 日.
8. Mechanisms of biphasic transcriptional responses in cell fate regulation. RIKEN Center for Sustainable Resource Science (CSRS) Seminar, 横浜, 2018 年 9 月 21 日.
9. Dynamics and regulatory principles of biological networks. 蛋白研 60 周年記念講演会, 大阪, 2018 年 11 月 16 日.
10. 疾患システム科学の考え方とデータ解析への応用. 第 43 回東北眼疾患病態研究会, 東北大学医学部・仙台, 2018 年 7 月 23 日.
11. 細胞ネットワークの数理モデリングと疾患研究への応用. 公開シンポジウム「医療情報分析の実際」, 大阪, 2018 年 5 月 28 日.
12. 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. 長瀬科学技術振興財団平成 29 年度研究成果発表会, 大阪, 2018 年 4 月 26 日.
13. Modeling and Omics analysis of NF- κ B system. IPR Seminar on BioNetworks in Health and Diseases, 大阪, 2018 年 4 月 18 日-19 日.
14. Classic yet unique dynamic properties of NF- κ B gene regulation. OIST-JST Joint Seminar, 沖縄, 2017 年 11 月 28 日.
15. 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, 大阪, 2017 年 11 月 14 日.
16. 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, JST 東京本部, 2017 年 11 月 13 日.
17. 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, 東京丸の内 日本工業倶楽部, 2017 年 10 月 21 日.
18. 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, 福岡, 2017 年 8 月 10 日.
19. 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, 静岡・修善寺, 2017 年 8 月 7 日.

3-1 教授

20. 「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～, 大阪・梅田, 2017年05月27日.
21. 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, パシフィコ横浜, 2016年11月30日.
22. 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」, 早稲田大学・東京, 2016年11月21日.
23. 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」, 仙台国際センター, 2016年9月27日.
24. 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, 東京大学山上会館・東京, 2016年5月24日.
25. 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」, 東京大学本郷キャンパス・東京, 2016年3月3-4日.
26. 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, グランフロント大阪, 2016年1月22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)】

- 2021年度 口頭発表件数：3件、ポスター発表件数：8件
2020年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：8件
2019年度 口頭発表件数：4件、ポスター発表件数：8件
2018年度 口頭発表件数：12件、ポスター発表件数：7件
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

【4:新聞報道】

1. 「がんゲノム情報×細胞シミュレーションで個別化医療へ大きく前進— 誰にでも使える創薬支援解析ツールを開発・公開！」大阪大学—JST 合同プレスリリース 2020年10月2日
2. 「免疫の初期防御応答における閾値(いきち)機構の解明」大阪大学プレスリリース 2020年6月2日
3. 「22番目の染色体欠失による指定難病「22q11.2欠失症候群」に糖代謝制御異常が関与する可能性を発見」大阪大学プレスリリース 2020年2月6日(日本経済新聞掲載 2020年2月10日, 日経バイオテク掲載 2月14日)
4. 「神経ペプチドがインフルエンザ重症化に関わっていることを発見」医薬基盤・健康・栄養研究所今井由美子グループリーダーとの合同プレスリリース 2018年11月20日、オミクス解析からの知見
5. 「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
6. 「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

【5:特許】

1. 生体数理モデルの生成方法および生体シミュレーション方法, 羽賀雅俊, 岡田眞里子, 2020年9月11日, 出願番号(2020-152856)ロート製薬、国立大学法人大阪大学
2. 腫瘍のサブタイプ決定方法及びその応用、並びにサブタイプ決定のための方法, 井元宏明、山城紗和、岡田眞里子, 2021年8月5日, 出願番号(特願 2021-128753) 国立大学法人大阪大学

【6:取得研究費】

科研費

1. CREST データ駆動・AI を中心としてデジタルトランスフォーメーションによる生命科学研究の革新「自然言語処理とシミュレーションによる細胞制御探索法の構築」代表、2021-2026年度.
2. 科学研究費補助金 基盤研究 C「統合解析を用いた網膜神経節細胞別の脆弱性に関わる緑内障障害シグナル伝達経路の探索」分担 (代表 面高宗子)2021-2023年度.
3. 科学研究費補助金 基盤研究 B「歯周病進行の細菌・分子間ダイナミクス制御に基づく歯周病重症化予測診断法の開発」分担 (代表 藤原千春) 2020-2022年度.

3-1 教授

4. 科学研究費補助金 基盤研究 A「疾病機序理解のための遺伝子ネットワーク数理モデル基盤の構築」代表、2018-2022 年度.
5. 科学研究費補助金 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の総括」分担(代表 黒田真也)2017-2022 年度.
6. 科学研究費補助金 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.
7. 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: JST 未来社会創造事業 探索加速型 共通基盤 「創薬を加速する細胞モデリング基盤の構築」代表、2019-2021 年度.
2. 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: 野田哲生(公益財団法人がん研究会 がん研究所)、分担: 岡田真里子、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.

その他民間等との共同研究、研究助成金

1. 研究題目: 皮膚老化の経時オミクス解析からのモデル化に関する研究、研究代表者、相手機関: ロート製薬 2019 年度~
2. 研究題目: 情報統合解析による細胞時間発展の分子機序の解明、研究代表者、相手機関: 上原記念生命科学財団・助成金、2018 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
5. 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
6. 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

教育活動 - 岡田 真里子 -

【7-1:現在指導している学生数(2021 年度)】

博士課程: 4 名(うち外国人留学生 0 名)
修士課程: 7 名(うち外国人留学生 2 名)
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】

2020 年度 博士課程: 2 名(うち外国人留学生 0 名)、修士課程: 8 名(うち外国人留学生 3 名)
2019 年度 博士課程: 1 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)
2018 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)
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)
2016 年度 博士課程: 0 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)

【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: 2021 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】

2021 年度 1 名
2020 年度 1 名
2019 年度 1 名
2018 年度 0 名
2017 年度 2 名
2016 年度 4 名

【8:担当授業】

現代ゲノム研究概説 (理学部)

教員の活動

3-1 教授

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)
学問への扉 (全学)
蛋白質解析先端研究特論 A (高度副プログラム)

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. 京都大学 化学研究所附属バイオインフォマティクスセンター 2020年4月～2021年3月(客員教授)
2. 上海科技大学 2020年11月, 2021年12月(特別講義)
3. 東京大学 医科学研究所 2020年10月, 2021年12月(非常勤講師)
4. 国立台湾大学 2019年11月 (特別講義)
5. 医薬基盤・健康・栄養研究所 創薬デザインセンター 2018年4月～ (グループリーダー(クロスアポイントメント))
6. 理化学研究所 統合生命医科学研究センター 2016年7月～2020年6月(チームリーダー(非常勤))
7. 理化学研究所 生命システム研究センター 2016年9月～2020年6月(客員研究員)
8. 国立台湾大学 2016年7月～2017年3月(客員教授)
9. 横浜市立大学 2013年4月～2016年7月(客員教授)

その他の学外での教育活動

1. Asia Pacific Women in Leadership (APWiL) Program 2020年～2021年 メンター

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】

2021年度 1 課題
2020年度 2 課題
2019年度 1 課題
2018年度 1 課題
2017年度 1 課題

【10-2:国際共同研究の実施】

2021年度 3 課題 (イギリス、アメリカ、アイルランド)
2020年度 3 課題 (イギリス、アメリカ、アイルランド)
2019年度 3 課題 (イギリス、アメリカ、アイルランド)
2018年度 5 課題 (イギリス、アメリカ、アイルランド、中国、台湾)
2017年度 5 課題 (イギリス、アメリカ、アイルランド、中国、台湾)

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

蛋白質研究所セミナー, オミクス解析における実験と数理の協働, 2021年1月15日
蛋白質研究所セミナー, がん研究の新機軸, 2019年7月4日-5日
蛋白質研究所セミナー, BioNetworks in Health and Diseases, 2018年4月18日-19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

【11-1:論文査読】

Science, Science Signaling, Science Advances, Nature Biomedical Engineering, Nature Communication, PNAS, 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, Current Opinion in Systems Biology, BBRC, Open Biology, Biophysics

【11-2:雑誌の編集者等】

npj Systems Biology and Application (Editorial board member 19-, Academic Editor 15-19) ; Current Opinion in Systems Biology (Associate editor 2020-, Section editor 18-19); PLoS One (Academic editor) (06-); 生物物理 (編集委員) (16-17)

【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、日本免疫学会、日本バイオインフォマティクス学会、International Society of Systems Biology (ISSB) (Committee Member)

【12-2:学会の役員、委員】

日本生物物理学会(理事 19-20, 会誌編集委員 16-17), 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】

文部科学省 次世代計算基盤に係るシステム検討ワーキンググループ (21-)
農業・食品産業技術総合研究機構 生物系特定産業技術研究支援センター 評議委員 (20-)
JST 創発的研究支援事業アドバイザー (20-)
JSPS 世界トップレベル研究拠点プログラム委員会拠点作業部会委員 (19-)
大学共同利用機関法人情報・システム研究機構 データサイエンス共同利用基盤施設 公募型共同研究 書類審査委員(19-)
JST バイオサイエンスデータベースセンター(NBDC)運営委員会、基盤技術分科会委員(17-)
JST 戦略的創造研究推進事業(CREST)統合1細胞解析のための革新的技術基盤 領域アドバイザー (14-)
AMED 革新的先端研究開発支援事業 科学技術調査員(19-20)
JST 戦略的創造研究推進事業(CREST)追跡評価委員(18-19)
AMED 創薬基盤推進研究事業 課題評価委員(16-19)
科研費審査委員 新学術研究(公募研究)、基盤B、国際共同研究強化B、等
JST 知財活用促進ハイウェイ外部専門家(査読委員), 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

なし

【15-1:国際会議の開催】

1. The 20th International Conference of Systems Biology (ICSB2019), Local organizing committee member, Nov 1-5, 2019, Okinawa.
2. Trans-Omics workshop – The 3rd International Symposium for Trans-Omics –, The 20th International Conference of Systems Biology (ICSB2019), Co-organizer, October 31, 2019, Okinawa.
3. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018), Systems Pharmacology session, Co-organizer, July 1-6 Kyoto
4. 3rd Symposium on Complex Biodynamics & Networks (cBio), Co-organizer, December 10-12, 2018, Singapore

【15-2:国内会議の開催】

1. 第57回日本生物物理学会年会, 2019年9月24日-26日, 年会実行委員、宮崎シーガイア
2. 第57回日本生物物理学会年会 新学術「代謝オミクス」共催シンポ 読むX解く、代謝のアダプテーション Measure X Analyze Metabolic Adaptation of Biological Systems, 2019年9月24日-26日, オーガナイザー

3-1 教授

3. 第42回 日本分子生物学会年会, 2019年12月3日-6日, 年会実行委員, 福岡国際会議場
4. 第91回日本生化学会大会「多次元速度論からの生物の理解」, 2018年9月24日-26日, メインオーガナイザー
5. 公開シンポジウム「新たな発見をもたらす科学における計測と予知・予測」, 日本学術会議 講堂, 2018年8月31日, メインオーガナイザー
6. 蛋白質研究所セミナー, BioNetworks in Health and Diseases, 2018年4月18日-19日, 主催者
7. 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, オーガナイザー
8. 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学の未来～人工知能はビッグデータ時代に新しい生命医学を生み出せるか?～」, 2016年2月2日, 産業技術総合研究所 つくばセンター, オーガナイザー

学内、所内活動 - 岡田 真里子 -

【16:学内、所内委員など】

理学部生物科学専攻教務委員(20-)

ファカルティ・ディベロップメント委員(20-)

大阪大学国際交流委員(17-)

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-1 教授

3-1-2 加藤 貴之

職位：教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質構造生物学研究部門 電子線構造生物学研究室

蛋白質次世代構造解析センター 高分解能クライオ電子顕微鏡研究室 (兼任)

理学研究科・高分子科学専攻 (協力)、生物科学専攻 (兼任)

生命機能研究科 (兼任)、阪大先端的学際研究機構 (兼任)

【研究課題】 クライオ電子顕微鏡による生体高分子の立体構造解析

【研究内容】

クライオ電子顕微鏡による構造解析は近年飛躍的な進歩を遂げ、構造生物学の分野において欠かさざる技術となった。特に結晶化が困難な超分子複合体や、フレキシブルに構造変化をする分子や膜タンパク質にその進化を發揮する。

私は分子モーターや受容体の動作メカニズムを明らかにするために、クライオ電子顕微鏡による蛋白質複合体の構造解析を行っている。べん毛モーターや ATP 合成酵素などに代表される分子モーターは電気化学エネルギーを連続的な構造変化に伴って、運動エネルギーに変換する高性能な分子機械である。そのメカニズムを解明するためには構造変化の前後あるいはその途中過程の構造を解析する必要がある。この連像的な構造変化を解析するにはクライオ電子顕微鏡が最も適しており、それによって分子モーターが持つ高いエネルギー変換効率のメカニズムを明らかにすることを目的としている。

また、クライオ電子顕微鏡は X 線結晶構造解析に比べて結晶化を必要としないため汎用性が高く、様々な分子の構造解析に適応可能である。しかし、必ずしも万能ではなく、すべての分子の解析ができるようになるまでにはまだ様々な改善が必要である。我々は、試料調製方法の開発と画像解析技術の開発も行っている。

【2021 年の成果】

べん毛モーターは人工のモーターよく似た構造をしているが、人工モーターに比べて非常に高性能な分子モーターである。トルクを生み出すべん毛基部体にはベアリングに相当する LP ring と呼ばれるリング状の複合体があり、回転軸となるロッドを支えながらもスムーズな回転を実現している。そのスムーズな回転メカニズムを明らかにするために LP ring の構造解析を行ったところ、3.5Å での解析に成功し、強 LP ring の強固な構造と、モーターとしてのスムーズな回転メカニズムだけでなく、LP ring の構築メカニズムを明らかにすることに成功した (英文論文 1)。また、べん毛基部体にはべん毛構成タンパク質輸送のプラットフォームであり、回転軸であるロッドを支える土台となる MS ring と呼ばれる構造体が存在する。これまで MS ring の構造は明らかにされておらず、その構成タンパク質の化学量論比等の詳細な情報は存在していなかった。そこで MS ring の構造をクライオ電子顕微鏡で解析したところ、分解能 3.7Å での解析に成功し、FliF という 1 つのタンパク質 34 個がリング状に配列した構造であり、その一部は、11 と 23 という異なった対称性を持つサブドメインを形成していることが明らかとなった (英文論文 2)。

今般の新型コロナウイルス COVID-19 のパンデミックは世界中で甚大な被害を及ぼしている。コロナウイルスの表面に突き出したスパイクタンパク質について調査したところ、COVID-19 感染者から抽出した抗体のほとんどは中和抗体として働いたが、一部は感染作用を増強する増強抗体として働くことが明らかになった。そのメカニズムを明らかにするべくクライオ電子顕微鏡による構造解析を行ったところ、スパイクタンパク質上での感染増強抗体の結合領域が明らかとなり、生化学的な実験結果と合わせることで感染増強のメカニズムを解き明かす重要な情報を得ることができた。

【今後の展望と自己評価】

電子顕微鏡画像には非常に多くのコンフォーメーションを持つ分子像が撮影されている。現在の構造解析は其中で最もポピュレーションが高いものを選択し、高分解能な構造解析に成功している。しかしこの方法では、蛋白質の本質である運動性の解析は解析できない。このようなコンフォーメーションの違いを解析し、分子の熱揺らぎを解析する手法を確立していきたい。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Yamaguchi T, Makino F, Miyata T, Minamino T, Kato T, Namba K. Structure of the molecular bushing of the bacterial flagellar motor. *Nat. commun.* 12, 4469 (2021)
2. Toyonaga T, Kato T, Kawamoto A, Kodera N, Hamaguchi T, Tahara YO, Ando T, Namba K, Miyata M. Chained structure of dimeric F1-like ATPase in Mycoplasma mobile gliding machinery. *mBio* 12(4), e01414-21 (2021)
3. Kawamoto A, Miyata T, Makino F, Kinoshita M, Minamino T, Imada K, Kato T, Namba K. Native flagellar MS ring is formed by 34 subunits with 23-fold and 11-fold subsymmetries. *Nat. Commun.* 12, 4223 (2021)
4. Liu Y, Soh WT, Kishikawa J, Hirose M, Nakayama EE, Li S, Sasai M, Suzuki T, Tada A, Arakawa A, Matsuoka S, Akamatsu K, Matsuda M, Ono C, Torii S, Kishida K, Jin H, Nakai W, Arase N, Nakagawa A, Matsumoto M, Nakazaki Y, Shindo Y, Kohyama M, Tomii K, Ohmura K, Oshima S, Okamoto T, Yamamoto M, Nakagami H, Matsuura H, Nakagawa A, Kato T, Okada M, Standley DM, Shioda T, Arase H. An infectivity-enhancing site on the SARS-CoV-2 spike protein targeted by COVID-19 patient antibodies. *Cell* 184(13), 3452 (2021)
5. Çoruh O, Frank A, Tanaka H, Kawamoto A, El-Mohsawy E, Kato T, Namba K, Gerle C, Nowaczyk MM, Kurisu G. Cryo-EM structure of a functional monomeric Photosystem I from Thermosynechococcus elongatus reveals red chlorophyll cluster. *Commun Biol.* 4(1), 304 (2021)
6. Takekawa N, Kawamoto A, Sakuma M, Kato T, Kojima S, Kinoshita M, Minamino T, Namba K, Homma M, Imada K. Two Distinct Conformations in 34 FliF Subunits Generate Three Different Symmetries within the Flagellar MS-Ring. *mBio* 12(2), e03199-20 (2021)
7. Ariyoshi M, Makino F, Watanabe R, Nakagawa R, Kato T, Namba K, Arimura Y, Fujita R, Kurumizaka H, Okumura EI, Hara M, Fukagawa T. Cryo-EM structure of the CENP-A nucleosome in complex with phosphorylated CENP-C. *EMBO J.* 40(5), e105671 (2021)
8. Matsumoto S, Ishida S, Araki M, Kato T, Terayama K, Okuno Y. Extraction of protein dynamics information from cryo-EM maps using deep learning. *Nat. Mach. Intell.* 3, 153-160 (2021)
9. Vizarraga D, Kawamoto A, Matsumoto U, Illanes R, Pérez-Luque R, Martín J, Mazzolini R, Bierge P, Pich O. Q, Espasa M, Sanfeliu I, Esperalba J, Fernández-Huerta M, Scheffer M. P, Pinyol J, Frangakis A. S, Lluch-Senar M, Mori S, Shibayama K, Kenri T, Kato T, Namba K, Fita I, Miyata M, Aparicio D. Immunodominant proteins P1 and P40/P90 from human pathogen Mycoplasma pneumoniae. *Nature Communications* 11(1), 2020
10. Terashima H, Hirano K, Inoue Y, Tokano T, Kawamoto A, Kato T, Yamaguchi E, Namba K, Uchihashi T, Kojima S, Homma M. Assembly mechanism of a supramolecular MS-ring complex to initiate bacterial flagellar biogenesis in Vibrio species. *J. Bacteriol.* JB.00236-20, 2020
11. Yamaguchi T, Toma S, Terahara N, Miyata T, Ashihara M, Minamino T, Namba K, Kato T. Structural and Functional Comparison of Salmonella Flagellar Filaments Composed of FljB and FliC. *Biomolecules*, 10(2), 2020.
12. Oide M, Kato T, Oroguchi T, Nakasako M. Energy landscape of domain motion in glutamate dehydrogenase deduced from cryo-electron microscopy. *FEBS J.*, 2020
13. Nishikawa M.S., Nakane D., Toyonaga T., Kawamoto A., Kato T, Namba K. & Miyata M. Refined mechanism of Mycoplasma mobile gliding based on structure, ATPase activity, and sialic acid binding of machinery. *mBio*, 10, e02846-19, 2019.
14. Kato T, Makino F, Miyata T, Horváth P, Namba K. Structure of the native supercoiled flagellar hook as a universal joint. *Nat. Comm.*, 10(1), 5295, 2019.
15. Horváth P, Kato T, Miyata T, Namba K. Structure of Salmonella flagellar hook reveals intermolecular domain interactions for the universal joint function. *Biomolecules*, 9(9), 2019.
16. Kato T, Makino F, Nakane T, Terahara N, Kaneko T, Shimizu Y, Motoki S, Ishikawa I, Yonekura K. & Namba K. CryoTEM with a cold emission gun that moves structural biology into a new stage. *Microsc. Microanal.*, 25, 998-999, 2019.
17. Sakai T, Miyata T, Terahara N, Mori K, Inoue Y, Morimoto Y.V., Kato T, Namba K. & Minamino T. Novel insights into conformational rearrangements of the bacterial flagellar switch complex. *mBio*, 10, e00079-19, 2019.
18. Nishiyama M, Juanfang R, Kato T, Minamino T, Namba K, Seiyama A, Wu L. -F., Harada Y. Pressure-induced activation of the swimming motility of magnetotactic bacterium. *Biophysical Journal*, 114, 324a, 2018.
19. Oide M, Okajima K, Nakagami H, Kato T, Sekiguchi Y, Oroguchi T, Hikima T, Yamamoto M, Nakasako M. Blue light-excited LOV1 and LOV2 domains cooperatively regulate the kinase activity of full-length phototropin2 from Arabidopsis. *J. Biol. Chem.*, 293(3), 963-972, 2018.

3-1 教授

20. Fukumura, T., Makino, F., Dietsche, T., Kinoshita, M., Kato, T., Wagner, S., Namba, K., Imada, K., Minamino, T. Assembly and stoichiometry of the core structure of the bacterial flagellar type III export gate complex. *PLOS Biol.* 15(8): e2002281(22pp), 2017.
21. Fujii, T., Kato, T., Hiraoka, K.D., Miyata, T., Minamino, T., Chevance, F., Hughes, K. & Namba, K. Identical folds used for distinct mechanical functions of the bacterial flagellar rod and hook. *Nat. Commun.* 8:14276 (10pp), 2017.
22. Morimoto, Y.V., Kami-ike, N., Miyata, T., Kawamoto, A., Kato, T., Namba, K. & Minamino, T. High-resolution pH imaging of living bacterial cell to detect local pH differences. *mBio*, 7, e01911-16, 2016.
23. Takekawa, N.†, Terahara, N.†, Kato, T.†, Gohara, M., Mayanagi, K., Hijikata, A., Onoue, Y., Kojima, S., Shirai, T., Namba, K., Homma, M., The tetrameric MotA complex as the core of the flagellar motor stator from hyperthermophilic bacterium. *Scientific Reports*, 6, 31526-30, 2016
24. Kawamoto, A., Matsuo, L., Kato, T., Yamamoto, H., Namba, K., Miyata, M. Periodicity in attachment organelle revealed by electron cryotomography suggests conformational changes in gliding mechanism of *Mycoplasma pneumoniae*. *mBio*, 7, e00243-16, 2016.

【1-2:代表的な論文】

1. Yamaguchi T, Makino F, Miyata T, Minamino T, Kato T, Namba K. Structure of the molecular bushing of the bacterial flagellar motor. *Nat. commun.* 12, 4469 (2021)_
2. Kawamoto A, Miyata T, Makino F, Kinoshita M, Minamino T, Imada K, Kato T, Namba K. Native flagellar MS ring is formed by 34 subunits with 23-fold and 11-fold subsymmetries. *Nat. Commun.* 12, 4223 (2021)
3. Kato, T., Makino, F., Miyata, T., Horváth, P., Namba, K. Structure of the native supercoiled flagellar hook as a universal joint. *Nat. Comm.*, 10(1), 5295, 2019.
4. Ruan, J., Kato, T., Santini, C.-L., Miyata, T., Kawamoto, A., Zhang, W.-J., Bernadac, A., Wu, L.-F. and Namba, K. Architecture of a flagellar apparatus in the fast-swimming magnetotactic bacterium MO-1. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 109, 20643-20648, 2012.
5. Kato, T., Goodman, R.P., Erben, C.M., Turberfield, A.J. & Namba, K. High-resolution structural analysis of a DNA nanostructure by cryoEM. *NANO Letters*, 9(7), 2747-2750, 2009.

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

1. 加藤貴之, 難波啓一. 生命を解き明かすクライオ電子顕微鏡法の新時代 最新クライオ電子顕微鏡 CRYO ARM の開発. 顕微鏡, Vol. 53 No.1, 13-17, 2018.
2. 加藤貴之, 難波啓一. 2017年ノーベル化学賞 クライオ電子顕微鏡法の開発. 現代化学, 2017年12月, 40-44.

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

1. 2015年 大阪大学総長顕彰
2. 2014年 大阪大学総長顕彰
3. ポスター賞: 39th National Institute for Physiological Sciences International Symposium., Kato, T., Goodman, R. P., Erben, C. M., Turberfield A. J., Namba, K. (2009)

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. OIST Cryo-Electron Microscopy Course at OIST: Hardware for cryoEM, OIST, 4th Feb, 2020
2. OIST Cryo-Electron Microscopy Course at OIST: Hardware for cryoEM, OIST, 18th Feb, 2019
3. Academia Sinica CryoEM Grand Opening symposium TAIWAN: On the fly analysis for screening thin ice samples, Institute of Biological Chemistry Academia Sinica, 7th Sep, 2018
4. OIST Cryo-Electron Microscopy Course at OIST: Hardware for cryoEM, OIST, 14th Feb, 2018

3-1 教授

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. Sysmex 学術セミナー：クライオ電子顕微鏡による構造解析の原理と最前線、Online、2020年11月27日
2. Sysmex 学術セミナー：クライオ電子顕微鏡による構造解析の原理と最前線、シスメックス第一会議室、2019年3月27日
3. JASRI ワークショップ「高分解能イメージング技術」：新型クライオ電子顕微鏡開発とその発展、Spring-8 普及棟中講堂、2018年9月18日
4. 京都大学医学研究科セミナー：クライオ電子顕微鏡による構造解析の原理と最前線、京都大学先端医療開発・臨床センター、2018年6月28日
5. 日本顕微鏡学会 第74回学術講演会：新型クライオ電子顕微鏡“CryoARM”の開発、久留米シティープラザ、2018年5月30日
6. Gatan 製品技術セミナー：最新クライオ電子顕微鏡の開発と応用、TKP 東京駅大手町カンファレンスセンター、2018年2月28日
7. 生理研研究会：最新クライオ電子顕微鏡 CryoARM の性能評価と構造解析、岡崎カンファレンスセンター、2017年11月28日
8. Sysmex 学術セミナー：クライオ電子顕微鏡の基礎から最新研究内容まで、シスメックス第一会議室、2017年2月10日
9. 岡山大学医歯薬学総合研究科コロキウム：クライオ電子顕微鏡を用いた生体超分子複合体の立体構造解析、岡山大学医歯薬学総合研究科、2016年3月16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)】

2021年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：5件
2020年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：2件
2019年度 口頭発表件数：4件、ポスター発表件数：8件
2018年度 口頭発表件数：7件、ポスター発表件数：5件
2017年度 口頭発表件数：3件、ポスター発表件数：9件
2016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】

日経BP「特集：クライオ電子顕微鏡で生体分子の3D構造解明が加速」2019年2月25日

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 学術変革領域研究(B)「過渡的タンパク質複合体の高速構造解析プラットフォームの構築」分担、2021年度
2. 科研費 基盤(B)「バイオイメーキングで解き明かす人獣共通感染症細菌の宿主依存的病原性発現」分担、2021年度
3. 創薬基盤推進研究事業「アプタマー情報をベースにした低分子医薬品創生プラットフォームの構築」分担、2020年度
4. 科研費 挑戦萌芽「籠目 DNA origami が叶える極小分子の高分解能立体構造解析法の開発」、代表、2016-2017年度
5. 科研費 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の総括」、分担、2012-2016年度
6. 科研費 新学術領域「べん毛超分子モーターの運動エネルギー変換メカニズム」、分担、2012-2016年度
7. 科研費 挑戦萌芽「GFP ラベルを用いた位置同定単粒子像解析法(GPS法)の開発」、代表 2014-2015年度

企業との共同研究

1. 旭化成ファーマ 2021年10月-2022年3月
2. 旭化成ファーマ 2020年10月-2021年3月

3-1 教授

教育活動 ー加藤 貴之一

【7-1:現在指導している学生数(2021 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)

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】

2020年度：1名

2019年度：0名

2018年度：0名

2017年度：0名

2016年度：0名

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

なし

【7-4:2021年度および過去5年間の博士研究員の数】

1名

【8:担当授業】

高度副プログラム「先端的研究法：低温電子顕微鏡」

大学院：情報高分子科学、生体高分子電子線構造解析学半期セミナー、生体高分子電子線構造解析学特別セミナー、蛋白質構造科学

学部：生命機能の最前線

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. 阪大リサーチクラウドカフェ「薬開発のためのタンパク質の立体構造解析」(2021)
2. 沖縄科学技術大学院大学クライオ電子顕微鏡ワークショップ「Cryo-Electron Microscopy」講師(2018-)
3. 阪大蛋白研セミナー CiCLE 単粒子解析ワークショップ講師(2018、2019、2020、2021)
4. 慶應大学応用物理学非常勤講師(2019)

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 ー加藤 貴之一

【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】

クライオ電子顕微鏡の運用

利用課題数：2019年 18件、2020年 16件(うち企業利用3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 ー加藤 貴之一

【11-1:論文査読】

Biomolecules

3-1 教授

【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、日本蛋白質科学会、日本顕微鏡学会

【12-2:学会の役員、委員】

日本生物物理学会(分野別専門委員 2012-2013、2017-2018)

量子構造生物学委員(2020-)

【13:科研等の審査委員】

さきがけ [高次構造体]細胞の動的・高次構造体 領域アドバイザー

【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)

なし

【15-1:国際会議の開催】

なし

【15-2:国内会議の開催】

「クライオ電子顕微鏡画像からの高度情報処理研究会」世話人、オンライン開催、2020年10月23日
生物物理学会シンポジウム「もっと面白くなる細菌べん毛研究～残された宿題への挑戦～」、2020年9月17日

学内、所内活動 ー加藤 貴之一

【16:学内、所内委員など】

クライオ電子顕微鏡共同利用・共同研究専門部会部会長 (2020-)

科学機器リノベーション・工作支援センター運営委員会委員 (2020-)

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-1 教授

3-1-3 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
蛋白質次世代構造解析センター プロテインデータバンク研究室 (兼任)
理学研究科・高分子科学専攻 (協力), 生物科学専攻 (兼任)
工学研究科・生物工学専攻 (協力)
先導的学際研究機構 産業バイオイニシアティブ 研究部門 (兼任)

【研究課題】 X線結晶構造解析法と電子顕微鏡を併用した蛋白質複合体の構造研究
日本蛋白質構造データバンク(PDBj)の運営

【研究内容】

生体内には蛋白質をはじめ数多くの生体物質が原子レベルの正確さで決まった構造をとり、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、構造解析可能なあらゆる生体物質の立体構造を原子レベルで高精度に決めることである。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。

蛋白質構造データバンク (Protein Data Bank : PDB) は、蛋白質、核酸、糖鎖など生体高分子の立体構造情報を集めたデータベースである。放射光施設の高度化、超高磁場 NMR 装置の普及や革新的な電子顕微鏡装置の開発により、PDB と BMRB, そして EMDB の登録件数は増加の一途をたどっている。PDBj (Protein Data Bank Japan) は、国際組織である Worldwide PDB の創設メンバーとして、国際基準の品質管理により PDB, BMRB, EMDB の各データ登録を行ってきた。今期プロジェクトでは、データベース利用者にデータの品質を保証するとともに、エントリーごとの品質を識別しながら利用することを促す目的で、PDB データの検証と検証レポートの利用拡大に力を入れている。

【2021 年の成果】

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、電子顕微鏡による精密構造解析を行った。Fd 依存性酵素の構造解析と物理化学測定を行い、Fd-NADP+還元酵素とシトクロム *b₆f* 複合体の相互作用を ITC により解析した。光合成循環電子伝達を司る光合型複合体 1 (NDH1) の精密構造解析をクライオ電子顕微鏡で進めた。
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、結晶化に用いたコンストラクトをベースに、軽鎖と微小管結合領域の複合体構造解析を進めた。また高分解能での微小管との複合体構造解析にむけて、 α レジストリーに固定した各種 MTBD を作成しその構造解析を先行して進めた。
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 X 線自由電子レーザーを用いた 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研究を

3-1 教授

進めた。フェレドキシン-NADP⁺還元酵素 (FNR) の大型結晶の作成に成功し、シンクロトロン放射光とパルス中性子線源を用いた回折実験を進めた。結晶凍結条件の最適化を進めて、中性子線構造解析により良質な回折イメージ収集の目処がたった。

蛋白質構造データバンクの活動として、以下の研究を行った。

1. PDB と BMRB アーカイブの高度化

これまで PDF フォーマットで提供してきた検証レポートを RDF 化し、データの質を機械的に評価できる仕組みを構築し運用を開始した。また、PDB 利用研究のうち、蛋白質の立体構造に基づいて創薬を加速させようとする創薬研究の割合が、年々大きくなっている。ユーザーからの声に対応して、PDBj では、PDB に含まれる低分子化合物情報の検索機能の高度化を進め、化学分野のデータベースである CSD (ケンブリッジ結晶構造データベース) との統合化を進めている。

2. EMDB アーカイブ, EMPIAR アーカイブの高度化と新規データベースの構築

Publication にひも付けされたクライオ電子顕微鏡画像データを蓄積し公開する試みは EMPIAR (Electron Microscopy Public Image Archive) として EBI (欧州バイオインフォマティクス研究所) において行われている。EBI と共同研究の提携を結び、大阪大学にミラーサイトを開設して、PDBj でのデータ登録補助を開始した (<https://empiar.pdbj.org>)。構造モデル (分子動力学シミュレーションやホモロジー・モデリング) のデータベース BSM-Arch (<https://bsma.pdbj.org/>)、さらに X線回折イメージのデータベース XRDa (<https://xrda.pdbj.org>) を開始し、論文発表とひもづいた構造モデルや回折イメージの登録サイトを構築してデータの登録と受付を進めている。

【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つのテーマを中心に研究に取り組んでいく。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光合成循環電子伝達を司る NDH1 の Fd, プラストキノンの相互作用解析、さらに Fd 依存性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 MTBD とチューブリン複合体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、 α レジストリーに固定した各種 MTBD の結晶化を継続して精力的に行う。

Protein Data Bank に関しては、PDB China のスタートアップに積極的に協力し、PDBj のグラント更新に最大限の努力をする。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Shao C, Feng Z, Westbrook D J, Peisach E, Berrisford J, Ikegawa Y, Kurisu G, Velankar S, Burley K S, Young Y J, Modernized Uniform Representation of Carbohydrate Molecules in the Protein Data Bank, **Glycobiology**, cwab039, 2021
2. Velankar S, Burley SK, Kurisu G, Hoch JC, Markley JL, The Protein Data Bank Archive, **Methods Mol Biol.**, 2305:3-21, 2021
3. Juniar L, Adlfar V, Hippler M, Tanaka H, Kurisu G, Crystallographic analysis and phasing of iron-assimilating protein 1 (FEA1) from *Chlamydomonas reinhardtii*, **Acta Crystallogr F Struct Biol Commun.**, 77(Pt 5):134-139, 2021
4. Tohda R, Tanaka H, Mutoh R, Zhang X, Lee Y, Konuma T, Ikegami T, Migita T C, Kurisu G, Crystal structure of higher plant heme oxygenase-1 and its mechanism of interaction with ferredoxin, **J Biol Chem.**, 296:100217, 2021
5. Çoruh O, Frank A, Tanaka H, Kawamoto A, El-Mohsnawy E, Kato T, Namba K, Gerle C, Nowaczyk M M, Kurisu G, Cryo-EM structure of a functional monomeric Photosystem I from *Thermosynechococcus elongatus* reveals red chlorophyll cluster, **Commun Biol.**, 8:4(1):304, 2021
6. Feng Z, Westbrook D J, Sala R, Smart S O, Bricogne G, Matsubara M, Yamada I, Tsuchiya S, Aoki-Kinoshita F K, Hoch C J, Kurisu G, Velankar S, Burley K S, Young Y J, Enhanced validation of small-molecule ligands and carbohydrates in the Protein Data Bank, **Structure**, 29(4):393-400.e1, 2021
7. Takei T, Ando T, Takao T, Ohnishi Y, Kurisu G, Iwaoka M, Hojo H, Chemical synthesis of ferredoxin with 4 selenocysteine residues using a segment condensation method, **Chem Commun (Camb).**, 56, 14239-14242, 2020
8. Juniar L, Tanaka H, Yoshida K, Hisabori T, Kurisu G, Structural basis for thioredoxin isoform-based fine-tuning of ferredoxin-thioredoxin reductase activity, **Protein Sci.**, 29, 2538-2545, 2020
9. Mizuno H, Hoshino J, So M, Kogure Y, Fujii T, Ubara Y, Takaichi K, Nakaniwa T, Tanaka H, Kurisu G, Kametani F, Nakagawa M, Yoshinaga T, Sekijima Y, Higuchi K, Goto Y, Yazaki M., Dialysis-related amyloidosis associated with a novel β 2-microglobulin variant, **Amyloid.**, 1, Online ahead of print., 2020
10. Fujieda N, Umakoshi K, Ochi Y, Nishikawa Y, Yanagisawa S, Kubo M, Kurisu G, Itoh S., Copper-Oxygen Dynamics in the Tyrosinase Mechanism, **Angew Chem Int Ed Engl.**, 59, 13385-13390, 2020
11. Kondo T, Mutoh R, Tabe H, Kurisu G, Oh-Oka H, Fujiyoshi S, Matsushita M., Cryogenic Single-Molecule Spectroscopy of the Primary Electron Acceptor in the Photosynthetic Reaction Center, **J Phys Chem Lett.**, 11, 3980-3986, 2020
12. Ohnishi Y, Muraki N, Kiyota D, Okumura H, Baba S, Kawano Y, Kumasaka T, Tanaka H, Kurisu G, X-ray dose-dependent structural changes of the [2Fe-2S] ferredoxin from *Chlamydomonas reinhardtii*, **J Biochem.**, 167, 549-555, 2020
13. Yamamoto H, Mizoguchi T, Tsukatani Y, Tamiaki H, Kurisu G, Fujita Y., Chlorophyllide a oxidoreductase Preferentially Catalyzes 8-Vinyl Reduction over B-Ring Reduction of 8-Vinyl Chlorophyllide a in the Late Steps of Bacteriochlorophyll Biosynthesis, **ChemBiochem.**, 21, 1760-1766, 2020
14. Fujieda N, Ichihashi H, Yuasa M, Nishikawa Y, Kurisu G, Itoh S., Cupin Variants as a Macromolecular Ligand Library for Stereoselective Michael Addition of Nitroalkanes, **Angew Chem Int Ed Engl.**, 59, 7717-7720, 2020
15. Toda A, Nishikawa Y, Tanaka H, Yagi T, Kurisu G, The complex of outer-arm dynein light chain-1 and the microtubule-binding domain of the γ heavy chain shows how axonemal dynein tunes ciliary beating, **J Biol Chem.**, 295, 3982-3989, 2020
16. Hanson BS, Iida S, Read DJ, Harlen OG, Kurisu G, Nakamura H, Harris SA., Continuum mechanical parameterisation of cytoplasmic dynein from atomistic simulation, **Methods.**, S1046-2023, 30244-0, 2020
17. Schuller JM, Saura P, Thiemann J, Schuller SK, Gamiz-Hernandez AP, Kurisu G, Nowaczyk MM, Kaila VRI., Redox-coupled proton pumping drives carbon concentration in the photosynthetic complex I, **Nat Commun.** 11, 494, 2020
18. Seo D, Muraki N, Kurisu G, Kinetic and structural insight into a role of the re-face Tyr328 residue of the homodimer type ferredoxin-NADP + oxidoreductase from *Rhodospseudomonas palustris* in the reaction with NADP +/NADPH, **Biochim Biophys Acta Bioenerg.**, 1861, 148140, 2019
19. Berman HM, Adams PD, Bonvin AA, Burley SK, Carragher B, Chiu W, DiMaio F, Ferrin TE, Gabanyi MJ, Goddard TD, Griffin PR, Haas J, Hanke CA, Hoch JC, Hummer G, Kurisu G, Lawson CL, Leitner A, Markley JL, Meiler J, Montelione GT, Phillips GN Jr, Prisner T, Rappsilber J, Schriemer DC, Schwede T, Seidel CAM, Strutzenberg TS, Svergun DI, Tajkhorshid E, Trewhella J, Vallat B, Velankar S, Vuister GW, Webb B, Westbrook JD, White KL, Sali A., Federating Structural Models and Data: Outcomes from A Workshop on Archiving Integrative Structures, **Structure.**, 27, 1745-1759, 2019
20. Charoenwattanasatien R, Zinzius K, Scholz M, Wicke S, Tanaka H, Brandenburg JS, Marchetti GM, Ikegami T, Matsumoto T, Oda T, Sato M, Hippler M, Kurisu G. Calcium sensing via EF-hand 4 enables thioredoxin activity in the sensor-responder protein calredoxin in the green alga *Chlamydomonas reinhardtii*, **J Biol Chem.**, 295, 170-180, 2020

21. Adams PD, Afonine PV, Baskaran K, Berman HM, Berrisford J, Bricogne G, Brown DG, Burley SK, Chen M, Feng Z, Flensburg C, Gutmanas A, Hoch JC, Ikegawa Y, Kengaku Y, Krissinel E, [Kurisu G](#), Liang Y, Liebschner D, Mak L, Markley JL, Moriarty NW, Murshudov GN, Noble M, Peisach E, Persikova I, Poon BK, Sobolev OV, Ulrich EL, Velankar S, Vonrhein C, Westbrook J, Wojdyr M, Yokochi M, Young JY., Announcing mandatory submission of PDBx/mmCIF format files for crystallographic depositions to the Protein Data Bank (PDB). **Acta Crystallogr D Struct Biol.**, D75, 451-454, 2019
22. Sugiura K, Tanaka H, [Kurisu G](#), Wakabayashi KI, Hisabori T., Multicolor redox sensor proteins can visualize redox changes in various compartments of the living cell. **Biochim Biophys Acta Gen Subj.** 1863, 1098-1107, 2019
23. Grabsztunowicz M, Mulo P, Baymann F, Mutoh R, [Kurisu G](#), Sétif P, Beyer P, Krieger-Liszkay A., Electron transport pathways in isolated chromoplasts from *Narcissus pseudonarcissus* L. **Plant J.**, 99, 245-256, 2019
24. Schuller JM, Birrell JA, Tanaka H, Konuma T, Wulfhorst H, Cox N, Schuller SK, Thiemann J, Lubitz W, Sétif P, Ikegami T, Engel BD, [Kurisu G](#), Nowaczyk MM., Structural adaptations of photosynthetic complex I enable ferredoxin-dependent electron transfer. *Science*, 363, 257-260, 2019
25. wwPDB consortium, Protein Data Bank: the single global archive for 3D macromolecular structure data. *Nucleic Acids Res.* 47, D520-D528, 2019
26. Young JY, Westbrook JD, Feng Z, Peisach E, Persikova I, Sala R, Sen S, Berrisford JM, Swaminathan GJ, Oldfield TJ, Gutmanas A, Igarashi R, Armstrong DR, Baskaran K, Chen L, Chen M, Clark AR, Di Costanzo L, Dimitropoulos D, Gao G, Ghosh S, Gore S, Guranovic V, Hendrickx PMS, Hudson BP, Ikegawa Y, Kengaku Y, Lawson CL, Liang Y, Mak L, Mukhopadhyay A, Narayanan B, Nishiyama K, Patwardhan A, Sahni G, Sanz-García E, Sato J, Sekharan MR, Shao C, Smart OS, Tan L, van Ginkel G, Yang H, Zhuravleva MA, Markley JL, Nakamura H, [Kurisu G](#), Kleywegt GJ, Velankar S, Berman HM, Burley SK., Worldwide Protein Data Bank biocuration supporting open access to high-quality 3D structural biology data. **Database (Oxford)**, Volume 2018, Issue 1, 2018
27. Kubota-Kawai H, Mutoh R, Shinmura K, Sétif P, Nowaczyk MM, Rögner M, Ikegami T, Tanaka H, [Kurisu G](#). X-ray structure of an asymmetrical trimeric ferredoxin-photosystem I complex. *Nat Plants.* 4, 218-224, 2018
28. Charoenwattanasatien R, Tanaka H, Zinzus K, Hochmal AK, Mutoh R, Yamamoto D, Hippler M, [Kurisu G](#). X-ray crystallographic and high-speed AFM studies of peroxiredoxin 1 from *Chlamydomonas reinhardtii*. *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun.*, F74, 86-91, 2018
29. Burley SK, [Kurisu G](#), Markley JL, Nakamura H, Velankar S, Berman HM, Sali A, Schwede T, Trewhella J., PDB-Dev: a Prototype System for Depositing Integrative/Hybrid Structural Models. *Structure*, 25, 1317-1318, 2017
30. 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.*, August 17, 2017
31. Mosebach L, Heilmann C, Mutoh R, Gäbelein P, Steinbeck J, Happe T, Ikegami T, Hanke G, [Kurisu G](#), Hippler M. Association of Ferredoxin:NADP⁺ oxidoreductase with the photosynthetic apparatus modulates electron transfer in *Chlamydomonas reinhardtii*. *Photosynth Res.*, 134, 291-306, 2017
32. Sétif P, Mutoh R, [Kurisu G](#). Dynamics and energetics of cyanobacterial photosystem I:ferredoxin complexes in different redox states. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1858, 483-496, 2017
33. Fujieda N, Nakano T, Taniguchi Y, Ichihashi H, Sugimoto H, Morimoto Y, Nishikawa Y, [Kurisu G](#), Itoh S. A Well-Defined Osmium-Cupin Complex: Hyperstable Artificial Osmium Peroxygenase. *J Am Chem Soc.*, 139, 5149-5155, 2017
34. Nagashima H, Kishimoto H, Mutoh R, Terashima N, Oh-Oka H, [Kurisu G](#), Mino H. 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
35. Migné C, Mutoh R, Krieger-Liszkay A, [Kurisu G](#), Sétif P. Gallium ferredoxin as a tool to study the effects of ferredoxin binding to photosystem I without ferredoxin reduction. **Photosynth Res.**, 134, 251-263, 2017
36. Shinohara F, [Kurisu G](#), Hanke G, Bowsler C, Hase T, Kimata-Arigo Y, 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
37. 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
38. 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
39. 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
40. Hochmal, A.K., Zinzus, K., Charoenwattanasatien, R., Gäbelein, P., Mutoh, R., Tanaka, H., Schulze, S., Liu, G., Scholz, M., Nordhues, A., Offenborn, J.N., Petroustos, 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

3-1 教授

41. Charoenwattanasatien, R., Pengthaisong, S., Breen, I., Mutoh, R., Sansenya, S., Hua, Y., Tankrathok, A., Wu, L., Songsiririthigul, 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

【1-2:代表的な論文】

1. Schuller JM, Birrell JA, Tanaka H, Konuma T, Wulfhorst H, Cox N, Schuller SK, Thiemann J, Lubitz W, Sétif P, Ikegami T, Engel BD, Kurisu G, Nowaczyk MM., Structural adaptations of photosynthetic complex I enable ferredoxin-dependent electron transfer. *Science*, 363, 257-260, 2019
2. Kubota-Kawai H, Mutoh R, Shinmura K, Sétif P, Nowaczyk MM, Rögner M, Ikegami T, Tanaka H, Kurisu G. X-ray structure of an asymmetrical trimeric ferredoxin-photosystem I complex. *Nat Plants*. 4, 218-224, 2018
3. 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
4. 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
5. 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
6. Kurisu, G., Kusunoki, M., Katoh, E., Yamazaki, T., Teshima, K., Onda, Y., Kimata-Arigo, Y. and Hase, T. Structure of the electron transfer complex between ferredoxin and ferredoxin-NADP (+) reductase. *Nature Struct. Biol.*, 8, 117-121, 2001

【1-3:英文総説】

1. Bekker GJ, Kawabata T, Kurisu G., The Biological Structure Model Archive (BSM-Arc): an archive for in silico models and simulations, *Biophys Rev.*, 12, 371-375, 2020
2. Toda A, Tanaka H, Kurisu G., Structural atlas of dynein motors at atomic resolution., *Biophys Rev.* 10, 677-686, 2018

【1-4:邦文総説】

1. 生体高分子の構造データ検索と解析なら PDBj, 栗栖源嗣, 実験医学, Vol 38 No.5 (増刊), 4, 224(890)-230(896), 2020
2. 環境変化に応じて光化学系 I が形成する様々な超複合体の構造, 田中秀明, 栗栖源嗣, 生体の科学, Vol.71, No4, 1-5, 2020
3. 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

【1-5:著書】

1. 由良敬, 鈴木博文, 栗栖源嗣, 川端猛, 木下賢吾, 白井剛, 土方敦司, 田之倉優 (担当:分担執筆, 範囲:第2章6, 創薬等に役立つインターネット上のデータベース), 実験医学別冊「創薬研究のための相互作用解析パーフェクト」, 羊土社 2021年12月15日 (ISBN: 9784758122566)
2. 栗栖源嗣 (担当:分担執筆, 範囲:第2部, 第7章, シトクロム *b₆f* 複合体 p60-63), 光合成, 朝倉書店 2021年12月 (ISBN: 9784254171761)
3. Velankar S, Burley K. S, Kurisu G, Hoch C. J, Markley L. J, Structural Proteomics, (担当:分担執筆, 範囲: Part I Structural Bioinformatics, Chapter 1, The Protein Data Bank Archive), Springer 2021年5月 (ISBN: 9781071614082)
4. 大西裕介, 栗栖源嗣 (担当:分担執筆, 範囲:第4章, 第4節, 鉄硫黄タンパク質と参加還元反応 p152-159) 生命金属ダイナミクス: 生体内における金属の挙動と制御, エヌ・ディー・エス 2021年1月 (ISBN: 9784860437060)
5. 栗栖源嗣 (担当:分担執筆) 化学便覧 基礎編 改訂6版, 丸善出版, 2020
6. 栗栖源嗣 (担当:分担執筆, 範囲:第4章4 生体高分子の構造データ検索と解析なら PDBj) イメージング時代の構造生命科学: 細胞の動態、膜のないオルガネラ、分子の構造変化をトランススケールに観る, 羊土社 2020年3月 (ISBN: 9784758103855)
7. 栗栖源嗣 (担当:分担執筆, 範囲:7章), どうして心臓は動き続けるの?:生命をささえるタンパク質のなぞにせまる, 大阪大学蛋白質研究所編, 化学同人 2018年
8. Kurisu, G. Structural Perspective of Ferredoxin NAD(P)H Reductase Reactions with Cytochrome *b₆f* 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】

文部科学省文部科学大臣表彰科学技術賞(2020)

3-1 教授

大阪科学賞 (2019)

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. Structural studies on the microtubule-binding domain of dynein (24th Korean Peptide and Protein Society Symposium), August 24, 2021
2. Federation of the Korean Societies for Biomolecular Sciences (FKSBS), Jan 10, 2020
3. Gordon Research Conference, July 21-26, 2019
4. International Symposium on Photosynthesis and Chloroplast Biogenesis 2018, Kurashiki, Nov 8, 2018
5. 20th European Bioenergetics Conference, Budapest, Hungary, August 25-30, 2018
6. RUB Japan Science Days, Ruhr University Bochum, July 20, 2018
7. Vrije Universiteit Brussel, Structural Biology Brussels, Brussel, Belgium, Oct 31, 2017
8. The 5th Asia Pacific Protein Association (APPA) Conference, July 13th, 2017

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 京都大学理学研究科生物科学専攻植物学系セミナー 2021年1月 京都 (オンライン)
2. Satellite symposium of JSPP Osaka 2020, 2020年12月 大阪 (オンライン)
3. COVID-19 パンデミックを契機として考える日本の結晶学の現状と今後, 日本学術会議主催シンポ, 2020年11月29日 筑波(オンライン)
4. 岡山大学異分野基礎科学研究所セミナー 2020年9月 岡山
5. 第411回 CBI(情報計算化学生物)学会講演会 2019年12月 東京
6. 日本コンピュータ化学会 2019年秋季年会公開イベント 招待講演 2019年10月 広島
7. 2019年度日本生化学会九州支部例会シンポジウム・特別講演 シンポ 2019年6月 長崎
8. 第10回日本光合成学会年会およびシンポジウム シンポ 2019年5月 京都
9. 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

【3-3:その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2021年度 口頭発表件数: 6件、ポスター発表件数: 7件
2020年度 口頭発表件数: 2件、ポスター発表件数: 3件
2019年度 口頭発表件数: 0件、ポスター発表件数: 12件
2018年度 口頭発表件数: 3件、ポスター発表件数: 15件
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

【4:報道】

1. 「新型コロナの創薬標的たんぱく質を紹介」, 日本経済新聞 電子版, 2020年3月
2. 「新型コロナの構造データ公開」, 朝日新聞, 2020年3月
3. 「新型コロナの創薬支援」, 日刊工業新聞, 2020年3月
4. 「新型コロナ、創薬標的候補公開」, 日経産業新聞, 2020年3月
5. 「『タンパク質』のデータバンクが“研究成果”を先駆け公開...新型コロナ治療薬開発には『タンパク質』がカギ!」, 株式会社毎日放送(MBS)News ミント!, 2020年3月
6. 「ウイルスの『たんぱく質構造』データベース化」, NHK 関西ローカルニュース, 2020年3月

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 基盤研究(B) 2021-2023年度 代表、酸化還元状態に厳密に留意した植物型 Fd と光合成蛋白質との複合体構造解析

3-1 教授

2. 基盤研究(B) 2018-2020 年度 代表、微小管結合によるダイニン・ダイナクチン複合体の活性化機構の解明
3. 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
4. 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
5. 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
それ以外の助成金
 1. 戦略的創造研究推進事業 CREST 2020-2026 代表、光合成オルガネラ間コミュニケーションの動的分子基盤
 2. 医療研究開発革新基盤創生事業 AMED-CiCLE 2018-2022 分担、タンパク質構造解析のハイスループット化へ向けた装置開発に係る人材育成
 3. 統合化推進プログラム JST-NBDC 2017-2022 代表、蛋白質構造データベースのデータ検証高度化と統合化
 4. 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 AMED-BINDS 2017-2022 代表、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
 5. 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
 6. 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
 7. 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
 8. 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

教育活動 一栗栖 源嗣一

【7-1:現在指導している学生数 (2021 年度)】

博士課程：4名(うち外国人留学生3名)

修士課程：7名(うち外国人留学生0名)

学部生：3名(うち外国人留学生0名)

研究生：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】

2020 年度 博士課程：5名(うち外国人留学生4名)、修士課程：6名(うち外国人留学生0名)

2019 年度 博士課程：7名(うち外国人留学生4名)、修士課程：7名(うち外国人留学生0名)

2018 年度 博士課程：6名(うち外国人留学生3名)、修士課程：10名(うち外国人留学生0名)

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)

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)

【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3名)、修士号：14名(うち外国人留学生0名)

【7-4:2021 年度および過去5年間の博士研究員の数】

2021 年度 0名(結晶学), 0名(データベース)

2020 年度 1名(結晶学), 0名(データベース)

2019 年度 0名(結晶学), 2名(データベース)

2018 年度 0名(結晶学), 1名(データベース)

2017 年度 3名(結晶学)

2016 年度 3名(結晶学)

【8:担当授業】

共通教育：放射光構造生物学特論(18, 20)、基礎セミナー(11-18)、現代生命科学の基礎(11, 13, 16)、分子化学 B(12, 13)

学部：化学文献調査, 高分子科学特別研究, 構造生物学(14-21), 生理物理学 II(21-)

大学院：応用生物工学 A(20-), 情報高分子科学, 情報高分子機能論半期セミナー, 情報高分子機能論特別セミナー, 蛋白質結晶学半期セミナー, 蛋白質結晶学特別セミナー, 高分子キャラクタリゼーション特論(16, 18, 20-), 生物科学特論 F2(12, 13, 16, 20), Advanced Macromolecular Science(16, 17, 19)

3-1 教授

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

情報・システム研究機構データサイエンス共同利用基盤施設ライフサイエンス統合データベースセンター客員教授(17-), 大阪サイエンスデイ第1部・第2部の審査ならびに指導助言(21), 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(15-21), 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), 京都大学大学院理学研究科非常勤講師(06, 09, 20)

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 一栗栖 源嗣一

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2021年度 8 課題
2020年度 8 課題
2019年度 10 課題
2018年度 9 課題
2017年度 8 課題

【10-2:国際共同研究の実施】

2021年度 0 課題
2020年度 0 課題
2019年度 0 課題
2018年度 2 課題(ドイツ、スリランカ)
2017年度 1 課題(スリランカ)

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

1. PDB アジア地区 50 周年記念シンポジウム～アジア地区構造生物学の最先端と Protein Data Bank 50 年の歩み～ 2021 年 11 月 24 日
2. BINDS-PDBj 講習会「データベース登録ノウハウ講習会」2021 年 1 月 20 日
3. ケンブリッジ構造データベース(CSD)および 蛋白質立体構造データベース(PDB)関連利用セミナー 2020 年 1 月 29 日—30 日
4. SPring-8 における蛋白質構造生物学研究の現状と将来 2019 年 9 月 9 日—10 日
5. 構造生物学と計算科学の融合による動的構造生物学の新しい展開 2018 年 9 月 26 日-27 日
6. 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
7. 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
8. 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】

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 一栗栖 源嗣一

【11-1:論文査読】

Nature Plants, IUCr Journal, Structure, Nature Communications, J. Mol. Biol., Biochem. Biophys. Acta, Acta Cryst., J. Biochem., Biochem. J., 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-)
The Journal of Biochemistry, Guest-editor (21)

3-1 教授

【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】

International Union of Crystallography, Committee Member of Biological Macromolecule (20-), Member of Committee on Data (21-), Asian Crystallographic Association (副会長 20-); 日本化学会(近畿支部幹事 17-21、代表正会員 21-23); 日本蛋白質科学会(監事 16-17; 執行役員 11-15,18-); 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 17-19); 日本光合成学会(幹事 12-); 日本結晶学会(監事 18-, 評議員 05-11, 15-16, 17-19, 20-21; 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】

高輝度光科学研究センター新分野開拓利用審査委員会委員(21-23), 高輝度光科学研究センター新分野創成利用審査委員会委員(19), 科学研究費助成事業(特別推進研究)審査委員(19), 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評価者(18), 日本医療研究開発機構科学技術調査員(18-), 日本学術振興会科学研究費委員会専門委員(16-17, 20-21, 21-22), JST さきがけ領域アドバイザー(12-17)

【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 113 件)・データ登録数:年間登録数 2017 年 1 件, 2018 年 3 件, 2019 年 4 件, 2020 年 7 件, 2021 年 3 件
2. world-wide PDB Foundation vice-president (17-)

【15-1:国際会議】

1. Asian Crystallographic Association 2022 国際プログラム委員副委員長 (22)
2. Asian Crystallographic Association 2019 国際プログラム委員 (19)
3. Asian Crystallographic Association 2018 国際プログラム委員 (18)
4. Asian Crystallographic Association 2016 国際プログラム委員 (16)

【15-2:国内会議】

1. 日本結晶学会設立 70 周年記念シンポジウム企画委員会委員長 (21)
2. 日本蛋白質科学会創立 20 周年記念シンポジウム運営委員 (21)
3. 日本結晶学会広島年会プログラム生物系委員長 (17)

学内、所内活動 一栗栖 源嗣一

【16:学内、所内委員など】

生物工学国際交流センター運営委員(20-); 教育室(オフィス)室員(16-19); PC 必携化実施検討 WG 主査(18-19); 学内連絡バス検討 WG 主査(18-19); 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(16-19); 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(16-19); 【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-); 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-); 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】

国立研究開発法人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(NDBC)Global Biodata Coalition(GBC)対応にかかる招へい有識者(21-), Asian Crystallographic Association, PDBj poster prize award presenter (18-19), 大阪府立千里高校 SSH 運営指導委員(11-), NHK スペシャル「人体」第 2 集作成協力(17)

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、姉妹染色体間ではなく、相同染色体間で起き、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老化・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、タンパク質や複合体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。

【2021年の成果】

真核生物の組換えや染色体の構造形成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. ヒトやマウスの相同組換えに関わる因子SWSAP1と結合する新規の因子FIGNL1の生体内での機能を解明するため、ノックアウトマウスを用いて解析したところ、FIGNL1が胚発生の初期に必要なこと、コンディショナルノックアウトマウスの雄の減数分裂に必須であることを示すことができた。
2. ユビキチン化酵素SCF(Cdc4)が酵母の減数分裂期特異的染色体構造シナプトネマ複合体の形成に必要で、そのPch2 AAA+ ATPaseと協調的に働くことで減数分裂期の染色体構造形成を制御することを明らかにした。
3. 減数分裂期の酵母細胞の核内の構造を電子顕微鏡を用いて解析したところ、これまで同定できていなかった、核内のバンドル構造を見出し、その構造物にはアクチンが含まれる、新しいタイプの核骨格であることを見出した。

【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している。酵母のみならず、ヒトやマウスの系での解析を進展させている。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、ゲノムワイドな解析系や超解像度蛍光顕微鏡解析法を導入し、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、新しい次元での組換えの制御様式を解明することを目指している。また、ヒトやマウスの高等真核生物の組換えの解析系も導入し、成果を上げつつある。2021年に7報の原著論文(4報は責任著者)を発表できた。今後は、論文の数を維持しつつ、論文の質の向上を目指すことを目標としている。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Rao, H.B.D.P., Sato, T., Challa, K., Shinohara M. and A. Shinohara. Phosphorylation of luminal region of the SUN-domain protein Mps3 promotes nuclear envelope localization during meiosis. *eLife*, 10, e63119, 2021. CI=0.
2. G.N. Krishnaprasada, Sager S., V.P. Ajith, Shinohara, M., Lin, G., Chakraborty, P., Farnaz, A., Steinmetz, L.M., Shinohara, A. and Nishant K.T. The baker's yeast Msh4-Msh5 binds to double-strand break hotspots distant to chromosome axis to promote crossovers. *Genetics*, 219, iyab102, 2021. CI=0.
3. Takagi, T., Osumi, M., and A. Shinohara. Ultrastructural analysis in yeast reveals a meiosis-specific actin-containing nuclear bundle. *Communications Biology*, 4, 1009, 2021. CI=0.
4. Lee, M.-S., Higashide, M., Kei, C., Li, K., Hong, S., Lee, K., Shinohara, A., Shinohara, M., and K.P. Kim. The Synaptonemal Complex Central Region Modulates Crossover Pathways and Feedback Control of Meiotic Double-Strand Break Formation. *Nuclei. Acids Res.* 49, 7537-7553, 2021. CI=1.
5. Suetake, I., Nakazawa, S., Sato, K., Mutoh, R., Mishima, Y., Kawakami, T., Takei T., Watanabe M., Sakai N., Fujiwara T., Takui T., Miyata M., Shinohara A., Hojo H., and T. Arata. Structural dynamics of the chromo-shadow domain and chromodomain of HP1 bound to histone H3K9 methylated peptide, as measured by site-directed spin-labeling EPR spectroscopy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 567, 42-48, 2021. CI=1.
6. Usui T., and A. Shinohara. Rad9, a 53BP1 ortholog of budding yeast, is insensitive to Spo11-induced double-strand breaks during meiosis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 635583, 2021. CI=1.
7. Zhu, Z., Bani, I., Shinohara, M. and A. Shinohara. SCF^{Cdc4} ubiquitin ligase regulates synaptonemal complex formation during meiosis. *Life Science Alliance*, 4, e202000933. 2021. CI=1.
8. Woo, T-T., Chuang, C-N., Higashide, M., Shinohara, A., and Ting-Fang Wang. Dual roles of yeast Rad51 N-terminal domain in repairing DNA double-strand breaks. *Nuclei. Acids Res.* 48, 8474-8489. 2020. CI=2.
9. Zhang Y., Suzuki T., Li K., Gothwal S.K., Shinohara M., and A. Shinohara. Genetic interactions of histone modification machinery, Set1 and PAF1C, with the recombination complex, Rec114-Mer2-Mei4, in the formation of meiotic DNA double-strand breaks. *International Journal of Molecular Sciences*. 21, 2679. 2020. CI=1.
10. Nouchi R. ...Shinohara, A. (20 authors), and K. Ichikawa. Toward Global Standardization of Conducting Fair Investigations of Allegations of Research Misconducts. *Accountability in Research: Policies and Quality Assurance*, 27, 327-346. 2020. CI=0
11. Tatebe, H., Lim, C.T., Konno, H., Shiozaki, K., Shinohara, A., Uchihashi, T. and Furukohri, A. Rad50 zinc hook functions as a constitutive dimerization module interchangeable with SMC hinge. *Nature Communications*, 11, 370, 2020. CI=11.
12. Mishima, Y., Brueckner, L., Takahashi, S., Kawakami, T., Otani, J., Shinohara, A., Takeshita, K., Garvilles, R., Watanabe, M., Sakai, N., Takeshima, H., Nishiyama, A., Nakanishi, M., Kyohei, A., Nakashima, K-I. Hojo, H., and I. Suetake. Enhanced processivity of Dnmt1 by mono-ubiquitinated histone H3. *Genes-to-Cells*, 25, 22-32. 2020. CI=1
13. Shinohara M., Bishop, D.K., and A. Shinohara. DNA damage response clamp loader Rad24(Rad17) and Mec1(ATR) kinase distinctly control meiotic crossover formation. *Genetics*, 113. 1255-1269. 2019. CI=0
14. Matsuzaki, K., Kondo, S., Ishikawa, T., and A. Shinohara. Human RAD51 paralogue, SWSAP1, fosters RAD51 filament by regulating the anti-recombinase, FIGNL1 AAA+ ATPase. *Nature Communications*, 10, 1407. 2019, CI=12.
15. Sasanuma, H., Sabhan, H.M.S., Furihata, Y., Challa, K., Palmer, L. Gasser, S.M., Shinohara, M., and A. Shinohara, Srs2 helicase prevents the formation of aberrant DNA damage during late prophase I of yeast meiosis. *Chromosoma*, 128, 453-471. 2019. CI=4.
16. Challa, K., Fajish G.V., Shinohara, M., Klein, F., Susan M. Gasser, S.M., and A. Shinohara. Meiosis-specific prophase-like pathway controls cleavage-independent release of cohesin by Wapl phosphorylation. *PLoS Genetics*, 15, e1007851. 2019. CI=13.
17. Bommi, J.R., Prasada Rao, HBDP., Challa, K., Higashide, M., Shinmyozu, K. Nakayama, J., Shinohara, M., and A. Shinohara. Meiosis-specific cohesin component, Rec8, promotes the localization of Mps3 SUN domain protein on the nuclear envelope. *Genes-to-Cells*, 24, 94-106, 2019. CI=2.
18. Tougan, T., Eudala, J., Takashima, E., Morita, M., Shinohara, M., Shinohara, A., Tsuboi, T. and T. Horii. Molecular Camouflage of Plasmodium falciparum Merozoites by Binding of Host Vitronectin to P47 Fragment of SERA5. *Scientific Reports*, 8, 5052, 2018. CI=7.
19. 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.* 284, 3455-3469. 2017. CI=2.
20. Chakraborty, P., Ajith, VP., 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. 2017. CI=15.
21. 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,

3-1 教授

789-797. 2016. CI=1.

22. 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=20.
23. 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=39.
24. 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=5.

【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=1049.
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=558.
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=449.
4. Shinohara, A. and T. Ogawa. Stimulation of Rad51-mediated recombination by Rad52 in *S. cerevisiae*. *Nature*, 391, 404-407. 1998, CI=369.
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=91.
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=128.
7. 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=62.

【1-3:英文総説】

1. Li W, Zhang L., Shinohara A., and S. Keeney. Editorial: Meiosis: From molecular basis to medicine. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 812292, 2021. CI=0.
2. Challa, K., Shinohara, M., and A. Shinohara. Meiotic prophase-like pathway for cleavage-independent removal of cohesin for chromosome morphogenesis. *Current Genetics*, 65, 817-827, 2020. CI=1.

【1-4:邦文総説】

1. 一般財団法人公正研究推進協会 医生命科学系分科会 研究不正調査標準化会議 研究不正調査に際しての着眼点および自己チェック項目 学術の動向 23, 80-82. 2018.

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

文部科学大臣表彰—科学技術賞 (研究部門) (2021 年)

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. Chromosome Biology at IISER, Thiruvananthapuram, India, January 10, 2020
2. EMBO workshop on meiosis, La Rochelle, France, August 25-30, 2019
3. FASEB meeting on recombination and genome arrangement, Steamboat, USA, July 14-19 2019
4. Seminar at IISER, Thiruvananthapuram, India, April 12, 2019
5. Seminar at UC Davis, USA, January 18, 2019
6. Keystone Symposia, Snowbird, USA, January 13-18, 2019
7. Chromosome stability meeting, Bangalore, India, December 14-18, 2018.
8. Mini-symposium on chromosome Biology, Taipei, Taiwan, December 11-12, 2018.
9. Genome biology 2018: Mechanisms in health and diseases. Bangalore, India, July 13-14, 2018
10. Abcam meeting on Mechanism of recombination, London UK, May 19-23, 2018
11. Gordon Research Conference on Meiosis, New London, USA. June 10-15, 2018

3-1 教授

12. Seminar at JNC Science Research Center, India, September 20, 2017
13. Seminar at Indian Institute for Science, Bangalore, India, September 20, 2017
14. Seminar at IISER, Thiruvananthapuram, India, September 19, 2017
15. FASEB meeting on recombination and genome arrangement, Steamboat, USA, July 16-20, 2017
16. Seminar at NIH/NCI, Bethesda, USA July 14, 2017
17. Chromosome stability meeting, Thiruvananthapuram, India, December 15-19, 2016.
18. Seminar at IISER, Thiruvananthapuram, India, December 14, 2016
19. Seminar at Shandong University, Jinan, China, October 24, 2016
20. Seminar at University of Vienna, Vienna, Austria, October 10, 2016
21. Abcam meeting on Recombination mechanisms, Alicante, Spain, May 19-23, 2016
22. GRC meeting on Meiosis, New London, NH, USA. June 26-July 1, 2016

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 九州大学医学部セミナー、2019年9月3日

【3-3: その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2021年度 口頭発表件数：4件、ポスター発表件数：2件
2020年度 口頭発表件数：4件、ポスター発表件数：2件
2019年度 口頭発表件数：4件、ポスター発表件数：3件
2018年度 口頭発表件数：4件、ポスター発表件数：3件
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

【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

【5: 特許】

なし

【6: 取得研究費】

科研費

1. 基盤研究(A) 2018-2019 Rad51/Dmc1-DNA 複合体の動的変化による組換え制御のメカニズム
2. 基盤研究(B) 2014-2017 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
3. 新学術領域 2015-2019 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

それ以外の助成金

なし

教育活動 一篠原 彰一

【7-1: 現在指導している学生数 (2021年度)】

博士課程：5名(うち外国人留学生 5名)
修士課程：4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)
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】

2020年度 博士課程：4名(うち外国人留学生 4名)、修士課程：4名(うち外国人留学生 2名)
2019年度 博士課程：5名(うち外国人留学生 5名)、修士課程：4名(うち外国人留学生 4名)
2018年度 博士課程：5名(うち外国人留学生 5名)、修士課程：4名(うち外国人留学生 1名)
2017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 2名)
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)

3-1 教授

【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 3名)、修士号：5名(うち外国人留学生 3名)

【7-4:2021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】

2021年度 0名
2020年度 1名
2019年度 0名
2018年度 0名
2017年度 1名
2016年度 1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、08-16)、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)】

大阪府立住吉高校 出張講義 (2021年11月18日)
長岡技術科学大学 研究倫理講演(オンライン) (2021年11月17日)
茨城県立水戸第一高等学校 出張講義 (2021年10月29日)
浜松学院大学 研究倫理講演 (2021年10月27日)
森林総合研究所 研究倫理講演 (2021年10月21日)
茨城県立水戸第一高等学校 出張講義(2020年10月29日)
滋賀県立農業技術振興センター 研究倫理講演(2020年2月27日)
大阪府立住吉高校 出張講義 (2019年12月19日)
神戸学院大学 経営研究科 研究倫理講演(2019年12月4日)
沼津高等専門学校 出張講義 (2019年11月18日)
大阪国際大和田高等学校 出張講義(2019年10月21日)
リサーチクラウドカフェ講演-大阪大学学術機構会議、なにわ橋駅 (2019年10月2日)
茨城県立水戸第一高等学校 出張講義(2019年9月26日)
兵庫県立大学理学研究科 研究倫理講演(2019年7月23日)
日本赤十字九州国際大学 研究倫理講演(2019年6月7日、8月9日)
高輝度光科学研究センター 研究倫理講演(2019年3月28日)
大阪府立住吉高校 出張講義 (2018年11月29日)
大阪府立天王寺高校 出張講義 (2018年11月26日)
茨城県立水戸第一高等学校 出張講義(2018年9月27日)
東京都立日比谷高校 出張講義 (2018年7月24日)
宮崎県立宮崎工業高校 出張講義 (2018年6月18日)
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)
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)

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 一篠原 彰一

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2021年度 4課題
2020年度 3課題
2019年度 4課題
2018年度 5課題
2017年度 5課題

3-1 教授

【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 一篠原 彰一

【11-1:論文査読】

Cell, Nature, Science, Nature Cell Biol., Nature Genet., Nature Comm., Mol. Cell, 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, Nucleic Acids Research, PLoS One, J. Biochem., FEBS. J., J. Mol. Evol., eLife, iScience, DNA Repair, BMC Molecular Biology, Current Biology, Cell Research

【11-2:雑誌の編集者等】

e-Life (BRE, 2020-), Genes-to-Cells (Associate Editor, 2009-)

【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); 研究公正推進協会(APRIN)理事(18-)

【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、Mini-symposium on Chromosome Dynamics, December 8-10, FMI, Basel, Switzerland. 主催者(新学術領域 染色体 OS)
2. 国際会議、The 8th 3R (replication, repair and recombination) meeting, Nov. 17-21, 2014, Tsumago, Japan. 組織委員
3. 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

学内、所内活動 一篠原 彰一

【16:学内、所内委員など】

筆頭副所長(16-18)、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; 16-19)

【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 蛋白質化学研究部門 機能・発現プロテオミクス研究室
生体分子解析研究室 (兼任)、理学研究科・化学専攻 (協力)、生物科学専攻 (兼任)、
附属基礎理学プロジェクト研究センター (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、及び、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、並びに、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、血液等の体液に存在する蛋白質・ペプチド、及び、脂質を効率よく単離、同定するための方法、それら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の探索を行っている。

【2021年の成果】

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

1. 次世代がん医療創生研究事業「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、国立がん研究センター東病院、国立宮崎東病院、和歌山医科大学医学部、九州大学医学部、鳥取大学医学部の6機関から肺がん、及び、膵臓癌の患者尿を受け、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4件を出願し、内1件については外国出願(米国、欧州)を行った。
2. ステロイド測定法の確立とマウス脳(1匹)から新規な神経ステロイドの検出に成功した。(文献8,10)
3. MALDI-MSによるペプチドC末端の同定とそれを利用した新規蛋白質同定法を開発した。また、この結果に基づくC末端アミノ酸を利用した新規蛋白質同定用検索エンジン”iD-plus”を開発、公開した⇒<http://coco.protein.osaka-u.ac.jp/iD-plus>。(文献9)
4. 同位体分布解析用ソフトウェア“*Isotopica*”の改良と整備を継続して行った。(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)との共同研究)⇒<http://coco.protein.osaka-u.ac.jp/Isotopica>にて公開⇒利用アクセス件数：5,556件(2020.10月～2021.12月)
5. ESI-MSにより、酵素(RNase H)/基質/金属イオンの3者複合体の検出に初めて成功した。RNase Hの2価金属イオンに対する結合特性を調べた結果、これまで報告のなかったZn²⁺イオンの新たな阻害機構を見出すことができた。(文献6)

【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に応用し、各種がんマーカーの探索を行った。その結果、新規疾患マーカーを肺腺がん、並びに、膵臓がん患者の尿から複数(蛋白質断片)見出すことができ、宮崎大学と共同で3件の特許出願を行うことができ、さらに、本年度は企業との共同出願も行うことができた。

研究成果5では、ネイティブな金属酵素と基質との複合体をMSにより初めて検出することに成功した。これにより、生体内に存在する金属イオン(Mg²⁺, Zn²⁺, Mn²⁺)との結合特性を解析することができ、今後、様々な金属必須酵素の活性発現における金属イオンの役割を調べていきたい。

質量分析を中心とする分析法の開発に今後も取り組み、蛋白質や関連物質の構造解析、特に、蛋白質翻訳後修飾の解析を共同研究等を通して勢力的に行っていきたい。また、これまで見出してきた肺癌、及び、すい臓がんの尿中バイオマーカーの実用化に向けた開発研究を企業と共同で行っていきたい。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

- González J, Guzmán P, Machado W, Pousa S, Leyva A, Arguelles A, Cabrera G, Espinosa L, Parra R, Hernández R, Soto Y, Ledesma F, Joglar M, Guirola O, Kurt L, Carvalho P, Cabrales A, Garay H, Besada V, Durán R, Takao T, Estrada, Rodríguez-Mallon A: Synthesis, LC-MS/MS analysis, and biological evaluation of two vaccine candidates against ticks based on the antigenic P0 peptide from *R. sanguineus* linked to the p64K carrier protein from *Neisseria meningitidis*. **Analytical and Bioanalytical Chemistry** 413(23) 5885-5900 2021年9月
- Kobayashi S, Homma T, Okumura N, Han J, Nagaoka K, Sato H, Konno H, Yamada S, Takao T, Fujii J: Synthesis, LC-MS/MS analysis, and biological evaluation of two vaccine candidates against ticks based on the antigenic P0 peptide from *R. sanguineus* linked to the p64K carrier protein from *Neisseria meningitidis*. **Free Radical Biology and Medicine** 2021年7月.
- Hojo H, Takei T, Asahina Y, Okumura N, Takao T, So M, Suetake I, Sato T, Kawamoto A, Hirabayashi Y: Total Synthesis and Structural Characterization of Caveolin-1. **Angewandte Chemie International Edition** 60(25) 13900-13905 2021年6月14日.
- Tomita T, Kato M, Mishima T, Matsunaga Y, Sanjo H, Ito KI, Minagawa K, Matsui T, Oikawa H, Takahashi S, Takao T, Iwai N, Mino T, Takeuchi O, Maru Y, Hiratsuka S: Extracellular mRNA transported to the nucleus exerts translation-independent function. **Nat Commun.** 12(1) 2021年6月
- Ieguchi K, Tomita T, Takao T, Omori T, Mishima T, Shimizu I, Tognolini M, Lodola A, Tsunoda T, Kobayashi S, Wada S, Maru Y: Analysis of ADAM12-Mediated Ephrin-A1 Cleavage and Its Biological Functions. *International Journal of Molecular Sciences* 22(5) 2021年3月
- Ando T, Jongruja N, Okumura N, Morikawa K, Kanaya S, Takao T: Identification of the ternary complex of ribonuclease HI:RNA/DNA hybrid:metal ions by ESI mass spectrometry. **J. Biol. Chem.** 100462-100462.DOI:10.1016/j.jbc.2021.100462
- Takei T, Ando T, Takao T, Ohnishi Y, Kurisu G, Iwaoka M, Hojo H: Chemical synthesis of ferredoxin with 4 selenocysteine residues using a segment condensation method. **Chem Commun (Camb)** 56(91):14239-14242. doi: 10.1039/d0cc06252 (2020).
- Maehata, K, Shimizu, K, Ikeno, T, Wang, Q, Sakurai, A, Wei, Z, Pan, Y, Takao, T, Fukada, Y: Hippocampal 7 α -Hydroxylated Neurosteroids Are Raised by Training and Bolster Remote Spatial Memory with Increase of the Spine Densities. **iScience** (2020).
- Wang Y, Nakajima E, Okamura Y, Wang D, Okumura N, Takao T: Metastable decomposition at the peptide C-terminus: Possible use in protein identification. **Rapid Communications in Mass Spectrometry** 34(9):e8734. doi: 10.1002/rcm.873 (2020).
- Wang Q, Shimizu K, Maehata K, Pan Y, Sakurai K, Hikida T, Fukada Y, Takao T: Lithium ion adduction enables UPLC-MS/MS-based analysis of multi-class 3-hydroxyl group-containing keto-steroids. **J. Lipid Res.** 61(4) 570 - 579 (2020).
- Itai N, Shimazu T, Kimura T, Ibe I, Yamashita R, Kaburagi Y, Dohi T, Tonozuka T, Takao T, Nishikawa A.: The phosphorylation of sorting nexin 5 at serine 226 regulates retrograde transport and macropinocytosis. **PLoS One.** 2018 Nov 12;13(11):e0207205. doi: 10.1371/journal.pone.0207205. eCollection 2018.
- Sawada S, Takao T, Kato N, Kaihatsu K: Design of Tail-Clamp Peptide Nucleic Acid Tethered with Azobenzene Linker for Sequence-Specific Detection of Homopurine DNA. **Molecules** 22(11) pii: E1840 (2017).
- 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).
- 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).
- 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).
- 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).
- 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).
- 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).
- 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:

3-1 教授

10.1002/pro.2842 (2016).

【1-2:代表的な論文】

1. Ando T, Jongruja N, Okumura N, Morikawa K, Kanaya S, Takao T: Identification of the ternary complex of ribonuclease HI:RNA/DNA hybrid:metal ions by ESI mass spectrometry. **J. Biol. Chem.** accepted (2021).
2. 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.
3. 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. *This work was selected as one of the key publications for Nobel Prize to Prof. Yoshinori Ohsumi at 2016.*
4. 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.
5. 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.
6. Takao T, Gonzalez, J., Yoshidome, K., Sato, K., Asada, T., Kammei, Y., and Shimonishi, Y.: Automatic Precursor-Ion Switching in a Four-Sector Tandem Mass Spectrometer and Its Application to Acquisition of the MS/MS Product Ions Derived from a Partially ^{18}O -Labeled Peptide for Their Facile Assignments. **Anal. Chem.** 65, 2394-2399, 1993.
7. 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、1994年9月
内藤記念科学奨励金・研究助成、1993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?"

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WSなど】

1. 第83回 知の拠点セミナー 「質量で探る生体分子」 2019年2月15日、東京大学地震研究所
2. 司会：セッション「質量分析に求める課題」、講演：「質量分析が切り拓く未来」、JASIS2018、2018年9月、東京
3. シンポジウム New Technology：「質量分析で探る新世界」、第91回日本内分泌学会学術総会、2018年4月、宮崎

【3-3:その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2021年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：1件
2020年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：2件
2019年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：4件
2018年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：2件
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

【4:新聞報道】

読売新聞“くらしサイエンス、Topics”(2019年3月10日)

3-1 教授

【5:特許】

1. Nakazato M, Tsubouchi H, Takao T, Okumura N, Takei T, Ishikawa K, Amano K: 腺癌の検出方法及び検査キット. PCT/JP2021/023578
2. Nakazato M, Matsumoto N, Yanagi, S, Tsubouchi H, Takao T, Okumura N, Mitsunaga S, Oono I: 膵臓がん、食道がん、乳がん、胃がん、大腸がん、胆道がん、肝臓がん又は胚細胞腫瘍の検出方法. 特願 P16412ZZ
3. Nakazato M, Matsumoto N, Tsubouchi H, Arimura Y, Yanagi, S, Takao T, Okumura N: 肺腺癌の検出方法. PCT/JP2018/21901
4. Nakazato M, Matsumoto N, Arimura Y, Tsubouchi H, Takao T, Okumura N, Fukuda M: 腺癌の検出法. PCT/JP2017/005729
5. 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 2017~2021 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)2010-2012 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) 2017-2019
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) 2016-2018, 2019-2021
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) 2014-2016
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)2011-2015

企業等との共同研究

1. 三井化学・宮崎大学 2018.1.31~ “肺腺がん検査システムに関する研究”
2. (学術相談)宮崎大学医学部 2020.7.1~ “ペプチド研究における学術支援”
3. (学術相談)(株)ファーマフーズ 2021.4.23~ “脱脂卵黄タンパク質の精製に関する相談”

教育活動 - 高尾 敏文 -

【7-1:現在指導している学生数(2021 年度)】

博士課程: 2 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 2 名)
研究生: 0 名(うち外国人留学生 0 名)
特別聴講学生: 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】

2020 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 4 名)
2019 年度 博士課程: 2 名(うち外国人留学生 2 名)、修士課程: 4 名(うち外国人留学生 3 名)
2018 年度 博士課程: 2 名(うち外国人留学生 2 名)、修士課程: 4 名(うち外国人留学生 3 名)
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)

【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 3 名)、修士号: 6 名(うち外国人留学生 3 名)

【7-4:2021 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2021 年度 0 名
2020 年度 0 名
2019 年度 0 名

3-1 教授

2018年度 1名
2017年度 0名
2016年度 1名

【8:担当授業】

待兼ゼミ、隔年(全学共通教育)
蛋白質分子化学 (Protein Chemistry)、毎年 (理学研究科)
大学院有機化学、隔年 (理学研究科)
生物科学特論 VII、毎年 (理学研究科)
生化学 I、毎年 (理学部)
基礎化学I、毎年 (生命機能研究科)
特別科目、～2016年度、隔年 (生命を担う物質—蛋白質—、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)】

和歌山医科大学 2018年度非常勤講師
山形大学医学部 2013,2018年度非常勤講師
近畿大学農学部 生命情報科学、2011,2012年度I Semester

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】

(2018-2021年度の課題数)7件

【10-2:国際共同研究の実施】

(2018-2020年度の課題数)1件(CIGB, キューバ)

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

1件:「質量分析オープンイノベーション協働ユニットキックオフシンポジウム・蛋白研セミナー」
“質量分析の未来”2018年3月9日-10日、南部陽一郎ホール、オーガナイザー:豊田 岐聡 (阪大院理)、高尾 敏文 (阪大蛋白研)

【10-4:大型機器の共同利用の実施】(2019-2021年度の実施状況)

部局外:7件、学内:3件、海外:1件、企業:3件

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, J. Anal. Sci. Tech.

【11-2:雑誌の編集者等】

Mass Spectrometry (Editor-in-Chief) (2019.4～)
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、日本ヒトプロテオーム学会理事、日本癌学会学術委員(2008,2010)、疾患関連創薬バイオマーカー探索研究班(厚生科研)技術顧問(2009～2013)

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, 2018-2019, 2020-2021)、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)

公開ソフトウェア:

1) <http://coco.protein.osaka-u.ac.jp/Isotopica> 利用アクセス件数: 5,556 件 (2020.10月～2021.12月)

2) <http://coco.protein.osaka-u.ac.jp/iD-plus>

【15-1:国際会議の開催】

なし

【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)

学内、所内活動 - 高尾 敏文 -

【16:学内、所内委員など】

研究公正委員会委員(2006～)、公正な研究活動の推進に係る調査委員会委員 (2017年～)、研究倫理審査委員会委員(2006～2016)、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 (2012-2015)、学内科研相談員(2009,2010)、学振特別研究員、および、さきがけ模擬面接審査員 (2015,2016, 2017, 2018)

【17:その他、特筆すべき活動】

第63日本生化学会 近畿支部例会実行委員

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：蛋白質研究所蛋白質化学研究部門 分子創製学研究室、
理学研究科・生物科学専攻 (協力講座)、生命機能研究科 (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。そしてそのような難度の高い構造解析プロジェクトを成功させるための基盤技術として、「構造解析品質の組換え蛋白質生産」のための様々なノウハウや技術開発をおこない、自らの研究のみならず国内外の研究者が抱える蛋白質生産上の困難を解決するエキスパートとしての責務を果たす。さらに、細胞による蛋白質合成メカニズムと蛋白質立体構造情報の深い理解に立脚した蛋白質工学やデザインを通して、社会に役立つ新しいバイオ医薬の創製に取り組む。

【2021年の成果】

構造解析プロジェクトとしては、長年取り組んできた基底膜ラミニンとインテグリン $\alpha 6\beta 1$ の複合体の立体構造解析を、クライオ電子顕微鏡と X 線結晶構造解析を併用することで達成し、Nature Commun 誌に発表することができた。海外研究者と共同で取り組んだ、フィブロネクチンとインテグリン $\alpha 5\beta 1$ の複合体の構造解析にも成功し、こちらは Science Adv 誌に掲載された。このほかにも大学院生を中心におこなった複数のプロジェクトで構造決定が相次ぎ、来年度以降の論文執筆を控えている。とくに、大学院生のテーマである血液脳関門接着タンパク質 LSR および AMED LEAP 関連プロジェクトである MuSK-L1 ペプチド複合体の 2 つの結晶構造については、ともに新規構造であるために、AlphaFold2 サーバによる予測構造を分子置換に用いることで達成でき、世界を揺るがしている同プログラムをいち早く利用して成果を上げることができた。タンパク質工学の成果としては、東京大の菅教授と共同で開発した LassoGraft Technology®を用いて多数の有用蛋白質(受容体アゴニストやアンタゴニスト、新規の細胞特異性を獲得した改変型アデノ随伴ウイルス(AAV)など)の開発を進め、Nature Commun 誌に発表した。2021 年度も前年度に引き続き新型コロナウイルス(nCoV)パンデミックの影響で様々な研究教育上の制約を受けたが、COVID-19 の世界的拡大に対して医薬品開発を目指す活動に蛋白質科学の立場から協力するため、新型コロナウイルス(nCoV)のスパイク(S)蛋白質の組み換え生産と構造機能解析をおこなった。特に、京都府立医大の星野博士との共同研究により、nCoV-S 受容体である ACE2 の超高親和性受容体を創成し、このタンパク質をベースとして COVID-19 治療薬候補を開発して、動物での評価を含めて Nature Commun 誌に発表した。このバイオ医薬は武漢株だけでなくデルタ株やオミクロン株に対しても高い有効性を示し、「エスケープが生じない治療薬」としての期待が高まっている。

【今後の展望と自己評価】

新型コロナウイルスパンデミックを受けて昨年度に開始した nCoV スパイクタンパク質の研究は、単なる研究論文発表にとどまらず、ワクチンや中和抗体製剤と違ってオミクロン株を含む様々な変異ウイルスに対して有効性が減弱しない治療薬として開発を進め、AMED 資金も得て非臨床試験に向けた準備を進めている。来年度はサルなどの動物試験の結果も得て、出願した特許を企業導出して実際に社会に還元する成果物にしていくことが目標である。また、LassoGraft Technology®を用いた有用蛋白質の創製、とくに遺伝子治療分野で大きなインパクトを持ち得る AAV ベクター改変への応用は、自らの研究人生の中でも最も重要な発見の一つと位置づけている。起業したベンチャー (ミラバイオロジクス株式会社)を通して新しいバイオ医薬の実用化を目指すとともに、アカデミアサイドでは AMED LEAP などの資金をベースにした基礎研究で難病・稀少疾患の治療薬開発につなげたい。研究室運営に関しては、2 月に着任した有森貴夫准教授らスタッフや研究員に助けられながら、困難なコロナ禍のさなかにも 10 数名の学部、大学院生を指導し、2 名の学位取得 (1 名は見込み)を達成するなど、教育と研究の両面で研究室運営を順調に進められていると自己評価する。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Yamashita C, Arase N, Higuchi S, Arase H, [Takagi J](#), Nojima S, Tanemura A, and Fujimoto M. (2022) Serum autoantibodies against the extracellular region of $\alpha 6\beta 4$ integrin in a patient with DPP-4 inhibitor-induced bullous pemphigoid. *JAAD Case Reports*, in press. doi: 10.1016/j.jdc.2021.12.021
2. Komatsu Y, Terasaka N, Sakai K, Mihara E, Wakabayashi R, Matsumoto K, Hilvert D, [Takagi J](#), Suga H. (2021) De novo peptide grafting to a self-assembling nanocapsule yields a hepatocyte growth factor receptor agonist. *iScience*, 24(11): 103302. doi: 10.1016/j.isci.2021.103302
3. Hasegawa K, Ikeda S, Yaga M, Watanabe K, Urakawa R, Iehara A, Iwai M, Hashiguchi S, Morimoto S, Fujiki F, Nakajima H, Nakata J, Nishida S, Tsuboi A, Oka Y, Yoshihara S, Manabe M, Ichihara H, Mugitani A, Aoyama Y, Nakao T, Hirose A, Hino M, Ueda S, Masuko T, Takenaka K, Akashi K, Maruno T, Uchiyama S, Takamatsu S, Wada N, Morii E, Nagamori S, Motooka D, Kanai Y, Oji Y, Nakagawa T, Kijima N, Kishima H, Ikeda A, Ogino T, Shintani Y, Kubo T, Mihara E, Yusa K, Sugiyama H, [Takagi J](#), Miyoshi E, Kumanogoh A, and Hoson N. (2021) Selective targeting of multiple myeloma cells with a monoclonal antibody recognizing the ubiquitous protein CD98hc/SLC3A2. *Science Transl. Med.* in press
4. Arimori T, Miyazaki N, Mihara E, Takizawa M, Taniguchi Y, Cabañas C, Sekiguchi K, [Takagi J](#)*. (2021) Structural mechanism of laminin recognition by integrin. *Nature Commun.* 12: 4012. doi: 10.1038/s41467-021-24184-8
5. Higuchi Y#, Suzuki T#, Arimori T#, Ikemura N, Mihara E, Kirita Y, Ohgitani E, Mazda O, Motooka D, Nakamura S, Matsuura Y, Matoba S, Okamoto T*, [Takagi J](#)*, and Hoshino A*. (2021) Engineered ACE2 receptor therapy overcomes mutational escape of SARS-CoV-2. *Nature Commun.* 12(1):3802. doi: 10.1038/s41467-021-24013-y
6. Stephanie Schumacher, Dirk Dedden, Roberto Vazquez Nunez, Kyoko Matoba, [Junichi Takagi](#)*, Christian Biertümpfel*, Naoko Mizuno* (2021) Structural insights into the integrin $\alpha 5\beta 1$ opening by fibronectin ligand. *Science Advances* 7(19): eabe9716. doi: 10.1126/sciadv.abe9716
7. Kobashigawa Y, Ohhara T, Morita K, Toyota Y, Nakamura T, Kotani S, Arimori T, Yamauchi S, Liu C, Kitazaki M, Suwa Y, Kamekura-Uchida M, Fukuda N, Sato T, Nakajima M, [Takagi J](#), Yamagata Y, and Morioka H. (2021) Molecular recognition of a single-chain Fv antibody elucidated using biophysical techniques and synthetic antigen analogues. *J. Biochem.* mvab056 doi: 10.1093/jb/mvab056
8. Mihara E, Watanabe S, Bashiruddin N, Nakamura N, Matoba K, Maini R, Yin Y, Sakai K, Arimori T, Matsumoto K, Suga H*, and [Takagi J](#)* (2021) Lasso-grafting of macrocyclic peptide pharmacophores yields multi-functional proteins. *Nature Commun.* 12: 1543. doi: 10.1038/s41467-021-21875-0
9. Sato N, Yogo R, Yanaka S, Marte Al, Porcar L, Morishima K, Inoue R, Tominaga T, Arimori T, [Takagi J](#), Sugiyama M, and Kato K. (2021) A feasibility study of inverse contrast-matching small-angle neutron scattering method combined with size exclusion chromatography using antibody interactions as model systems. *J. Biochem.* 169(6): 701-708. doi: 10.1093/jb/mvab012
10. Murashima-Suginami A, Kiso H, Tokita Y, Mihara E, Nambu Y, Uozumi R, Tabata Y, Bessho K, [Takagi J](#), Sugai M, and Takahashi K. (2021) Anti-USAG-1 therapy for teeth regeneration through enhanced BMP signalling. *Science Advances* 7(7): eabf1798. doi: 10.1126/sciadv.abf1798
11. Nagae M, Suzuki K, Yasui N, Nogi T, Kohno T, Hattori M and [Takagi J](#). (2021) Structural studies of reelin N-terminal region provides insights into a unique structural arrangement and functional multimerization. *J. Biochem.* 169(5): 555-564. doi: 10.1093/jb/mvaa144
12. Bashiruddin NK, Hayashi M, Nagano M, Wu Y, Matsunaga Y, [Takagi J](#), Nakashima T, Suga H. (2020) Development of cyclic peptides with potent in vivo osteogenic activity through RaPID-based affinity maturation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 117(49): 31070-31077.
13. Sato T, Ishihara S, Marui R, [Takagi J](#), Katagiri K. (2020) Dissection of $\alpha 4\beta 7$ integrin regulation by Rap1 using novel conformation-specific monoclonal anti- $\beta 7$ antibodies. *Sci Rep.* 10(1):13221.
14. Iwagishi R, Tanaka R, Seto M, Takagi T, Norioka N, Ueyama T, Kawamura T, [Takagi J](#), Ogawa Y, Shirakabe K. (2020) Negatively charged amino acids in the stalk region of membrane proteins reduce ectodomain shedding. *J Biol Chem.* 295(35), 12343-12352.
15. Wakasa A, Kaneko MK, Kato Y, [Takagi J](#), and Arimori T. (2020) Site-specific epitope insertion into recombinant proteins using the MAP tag system. *J. Biochem.* 168(4): 375-384.
16. Otero-Ramirez ME, Matoba K, Mihara E, Passioura T, [Takagi J](#), and Suga H. (2020) Macrocyclic Peptides that Inhibit Wnt Signalling via interaction with Wnt3a. *RSC Chemical Biol.* 1, 26-34.
17. Umitsu M, Sakai K, Tamura-Kawakami K, Matsumoto K, [Takagi J](#)*. (2020) The constitutive high affinity Met binding site in the kringle domain is dispensable for the signaling activity of hepatocyte growth factor. *J Biochem.* 167(6):577-586.
18. Li J, Fukase Y, Shang Y, Zou W, Muñoz-Félix JM, Buitrago L, van Agthoven J, Zhang Y, Hara R, Tanaka Y, Okamoto R, Yasui T, Nakahata T, Imaeda T, Aso K, Zhou Y, Locuson C, Nesci D, Duggan M, [Takagi J](#), Vaughan RD, Walz T, Hodivala-Dilke K, Teitelbaum SL, Arnaout MA, Filizola M, Foley MA, Coller BS. (2019) Novel Pure $\alpha V\beta 3$ Antagonists That Do Not Induce Receptor Extension, Prime the Receptor, or Enhance Angiogenesis at Low Concentrations. *ACS Pharmacol. Transl. Sci* 2, 387-401.

19. Miao W, Sakai K, Sato H, Imamura R, Jangphattananont N, Takagi J, Nishita M, Minami Y, Matsumoto K. (2019) Impaired ligand-dependent MET activation caused by an extracellular SEMA domain missense mutation in lung cancer. *Cancer Sci.* 110(10): 3340-3349.
20. Jangphattananont N, Sato H, Imamura R, Sakai K, Terakado Y, Murakami K, Barker N, Oshima H, Oshima M, Takagi J, Kato Y, Yano S, Matsumoto K. (2019) Distinct Localization of Mature HGF from its Precursor Form in Developing and Repairing the Stomach. *Int J Mol Sci.* 20(12). pii: E2955.
21. Sakai K, Passioura T, Sato H, Ito K, Furuhashi H, Umitsu M, Takagi J, Kato Y, Yano S, Shibata M, Suga H*, and Matsumoto K* (2019) Macrocyclic peptide-based inhibition and imaging of hepatocyte growth factor. *Nature Chem. Biol.* 15 (6):598-606.
22. Hirai H, Matoba K, Mihara E, Arimori T, and Takagi J* (2019) Crystal structure of mammalian Wnt-frizzled complex. *Nature Struct. Mol. Biol.* 26(5):372-379.
23. Inoue M, Sakuta N, Watanabe S, Yoshikaie K, Tanaka Y, Ushioda R, Kato Y, Takagi J, Tsukazaki T, Nagata K, and Inaba K* (2019) Structural basis of sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase 2b regulation via transmembrane helix interplay. *Cell Rep.* 27(4):1221-1230.e3.
24. Nagamura R, Fukuda M, Kawamoto A, Matoba K, Naoshi Dohmae N, Ishitani R, Takagi J, and Nureki O (2019) Structural basis for oligomerization of the prokaryotic peptide transporter PepTSo2. *Acta Crystallogr. F*, 75(Pt 5):348-358.
25. Miao W, Sakai K, Ozawa N, Nishiuchi T, Suzuki Y, Ito K, Morioka T, Umitsu M, Takagi J, Suga H, Matsumoto K. (2018) Cellular signaling and gene expression profiles evoked by a bivalent macrocyclic peptide that serves as an artificial MET receptor agonist. *Scientific Rep* 8(1):16492.
26. Tsunoda J, Song C, Imai FL, Takagi J, Ueno H, Murata T, Iino R, Murata K. (2018) Off-axis rotor in *Enterococcus hirae* V-ATPase visualized by Zernike phase plate single-particle cryo-electron microscopy. *Scientific Rep* . 8(1):15632.
27. Nagae M, Kizuka Y, Mihara E, Kitago Y, Hanashima S, Ito Y, Takagi J, Taniguchi N, Yamaguchi Y. (2018) Structure and mechanism of cancer-associated N-acetylglucosaminyltransferase-V. *Nature Commun.*, 9(1): 3380.
28. Kang S, Nakanishi Y, Kioi Y, Okuzaki D, Kimura T, Takamatsu H, Koyama S, Nojima S, Nishide M, Hayama Y, Kinehara Y, Kato Y, Nakatani T, Shimogori T, Takagi J, Toyofuku T, and Kumanogoh A. (2018) Semaphorin 6D reverse signaling controls macrophage lipid metabolism and anti-inflammatory polarization. *Nature Immunol.* 19 (6): 561-570.
29. Bashiruddin N, Matsunaga Y, Nagano M, Takagi J, Suga H. (2018) Facile synthesis of dimeric thioether-macrocyclic peptides with antibody-like affinity against Plexin-B1. *Bioconjug Chem.* 29(6): 1847-1851.
30. Miyazaki N, Iwasaki K, and Takagi J. (2018) Systematic survey of conformational states in $\alpha 1$ and $\alpha 4$ integrins by negative-stain electron microscopy. *J. Cell Sci.*, 131(10)Apr 26. pii: jcs.216754.
31. Wang H, Han W, Takagi J, Cong Y. (2018) Yeast inner-subunit PA-NZ-1 labeling strategy for accurate subunit identification in a macromolecular complex through cryo-EM analysis. *J. Mol. Biol.* 430 (10), 1417-1425.
32. Tabata S, Kitago Y, Fujii Y, Mihara E, Tamura-Kawakami K, Norioka N, Takahashi K, Kaneko MK, Kato Y, and Takagi J. (2018) An anti-peptide monoclonal antibody recognizing the tobacco etch virus protease-cleavage sequence and its application to a tandem tagging system. *Protein Expr Purif.* 147, 94-99.
33. Seino T, Kawasaki S, Shimokawa M, Tamagawa H, Toshimitsu K, Fujii M, Ohta Y, Matano M, Nanki K, Kawasaki K, Takahashi S, Sugimoto S, Iwasaki E, Takagi J, Itoi T, Kitago M, Kitagawa Y, Kanai T, and Sato T. (2018) Human pancreatic tumor organoids reveal loss of stem cell niche factor dependence during disease progression. *Cell Stem Cell*, 22(3), 454-467.
34. Brown ZP, Arimori T, Iwasaki K, and Takagi J. (2018) Development of a new protein labeling system to map subunits and domains of macromolecular complexes for electron microscopy. *J. Struct. Biol.*, 201, 247-251.
35. 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* 7 (1), 16428.
36. 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* 552(7683): 101-105
37. 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.* 284 (23): 4143-4157.
38. 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.* 23(12): 1436-1443.
39. 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.
40. 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.

41. Meng H, Yamashita C, Shiba-Fukushima K, Inoshita T, Funayama M, Sato S, Hatta 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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 Ca²⁺ homeostasis in the endoplasmic reticulum by ERdj5. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 113, E6055-E6063.
50. 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.
51. 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.
52. Ozawa A, Sato Y, Imabayashi T, Uemura T, Takagi J, and Sekiguchi K. (2016) Molecular Basis of the Ligand Binding Specificity of $\alpha v\beta 8$ Integrin. *J Biol Chem.* 291(22):11551-65.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.

【1-2:代表的な論文】

1. Arimori T, Miyazaki N, Mihara E, Takizawa M, Taniguchi Y, Cabañas C, Sekiguchi K, Takagi J*. (2021) Structural mechanism of laminin recognition by integrin. *Nature Commun.* 12: 4012.
2. Higuchi Y#, Suzuki T#, Arimori T#, Ikemura N, Mihara E, Kirita Y, Ohgitani E, Mazda O, Motooka D, Nakamura S, Matsuura Y, Matoba S, Okamoto T*, Takagi J*, and Hoshino A*. (2021) Engineered ACE2 receptor therapy overcomes mutational escape of SARS-CoV-2. *Nature Commun.* 12(1):3802.
3. Stephanie Schumacher, Dirk Dedden, Roberto Vazquez Nunez, Kyoko Matoba, Junichi Takagi*, Christian Biertümpfel*, Naoko Mizuno* (2021) Structural insights into the integrin $\alpha 5\beta 1$ opening by fibronectin ligand. *Science Advances* 7(19): eabe9716.
4. Mihara E, Watanabe S, Bashiruddin N, Nakamura N, Matoba K, Maini R, Yin Y, Sakai K, Arimori T, Matsumoto K, Suga H*, and Takagi J* (2021) Lasso-grafting of macrocyclic peptide pharmacophores yields multi-functional proteins. *Nature Commun.* 12: 1543.
5. Hirai H, Matoba K, Mihara E, Arimori T, and Takagi J* (2019) Crystal structure of mammalian Wnt-frizzled complex. *Nature Struct. Mol. Biol.* 26(5):372-379.
6. Arimori, T, Kitago, Y, Umitsu, M, Fujii, Y, Asaki, R, Tamura-Kawakami, K, and Takagi, J. (2017) Fv-clasp: An

3-1 教授

artificially designed small antibody fragment with improved production compatibility, stability, and crystallizability. *Structure*, 25, 1611-1622.

7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Nogi, T., Yasui, N., Hattori, M., Iwasaki, K., and Takagi, J. (2006). Structure of a signaling-competent reelin fragment revealed by X-ray crystallography and electron tomography. *EMBO J.*, 25, 3675-3683.
12. 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. Brown ZP, Takagi J (2019) Advances in domain and subunit localization technology for electron microscopy. *Biophys Rev.* 11(2):149-155.
2. Brown ZP, Takagi J (2018) The PA Ttag: A versatile peptide tagging system in the era of integrative structural biology. *Adv Exp Med Biol.* 1105:59-76.

【1-4:邦文総説】

1. 菅野 (中村) 希、高木淳一 (2021) 環状ペプチドとタンパク質の融合による新しいバイオ医薬品モダリティの創成 (特集 ペプチド化学の進歩と次世代の創薬)、*ファルマシア*、57(9), 820-824.
2. 有森貴夫、高木淳一 (2018) 小型抗体の作製技術(特集 次世代抗体医薬の衝撃)、*実験医学*、36(11), 1849-1853.
3. 有森貴夫、高木淳一 (2018) 新規小型抗体「Fv-clasp」の開発、*バイオサイエンスとバイオインダストリー*、76(2), 132-133.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

2021 年日本遺伝子細胞治療学会 学会賞
2014 年大阪大学総長顕彰(研究部門)
2013 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. Structural Mechanism of Laminin Recognition by Integrins, American Society for Matrix Biology Biennial Meeting, 2021.9.14, St. Louis, USA (Online presentation)
2. Instant formulation of multispecific binders using LassoGraft Technology, PepTalk2021 (Characterization of Biotherapeutics), 2021.1.19-20, San Diego, USA (Virtual Conference)
3. Crystal structure of human Wnt3 reveals its signaling mechanism on cell surface, Seminar at Università Cattolica del Sacro Cuore, 2019.5.10, Rome, Italy
4. Structural Mechanism of Laminin Recognition by Integrins, Gordon Research Conference "Fibronectins, Integrins, & Related Molecules", 2019.5.8, Il Ciocco, Italy
5. Use of small and stable antibody scaffold Fv-clasp to facilitate structural studies of drug-target molecules. The 10th annual PEGS Europe "Protein&Antibody Engineering Summit", 2018.11.14, Lisbon, Portugal
6. Plexin crosslinking by divalent artificial binders differentially controls its signaling state. The EMBO

3-1 教授

Workshop “Molecular Neurobiology”, 2018.5.10, Crete, Greece

7. 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
8. EM visualization of LRP6 ectodomain ~N-glycosylation, conformational freedom, and signaling activity~, Gordon Research Conference “Wnt signaling”, 2017.8.7, Stowe VT, USA
9. 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
10. 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
11. 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

【3-2:講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 受容体の構造生物学研究から新しいバイオ医薬の創製へ、新適塾「未来創薬への誘い」(招待講演)、2022.1.12、大阪(オンライン)
2. BINDS 支援と高度化で進んだ「日本発のバイオ医薬」創出、2021 年度 AMED/BINDS セミナー (構造解析ユニット) —成果と今後の展望—、2021.11.10 (オンライン)
3. LassoGraft Technology® allows rapid and simple generation of engineered AAV vectors with defined receptor dependency、第 27 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 プレナリーセッション、2021.9.9 東京
4. "Neobiologics" - New modality of multi-functional protein biologics with simple design concept -, 蛋白研セミナー「Antibody engineering with AI towards next generation drug discovery」、2021.8.31、大阪 (オンライン)
5. LassoGraft Technology® による新規バイオ医薬品モダリティの創成、第 21 回日本蛋白質科学会年会 シンポジウム S「蛋白質科学が社会へ与えるインパクト~AMED-BINDS から次のステージへ~」、2021.6.16 富山 (オンライン)
6. LassoGraft Technology® による新規バイオ医薬品モダリティの創成、第 114 回未来医療セミナー (招待講演)、2021.3.26、大阪 (オンライン)
7. X 線とクライオ電顕で迫るラミニン結合性インテグリン $\alpha\beta 1$ の構造、第 2 回構造生命科学研究会、2019.12.20、東京
8. LassoGraft Technology®による新規バイオ医薬品モダリティの創成、第 92 回日本生化学会大会シンポジウム「日本発新バイオ医薬品イノベーションを目指す最先端創薬」、2019.9.20、横浜
9. 理学研究者が行うタンパク質工学~アカデミアが目指すべき技術開発とは?、2019 年度生物工学若手研究者の集い 夏のセミナー(特別講演)、2019.7.20、滋賀
10. LassoGraft Technology® による新規バイオ医薬品モダリティの創成、第 5 回蛋白質工学研究会ワークショップ『産業展開と構造生物学』、2019.6.23、神戸
11. 哺乳類 Wnt リガンドの構造とシグナリングメカニズム、蛋白研セミナー「第 1 回構造生命科学研究会」、2019.2.1、大阪
12. プレキシニン二量体化による忌避性シグナル伝達の構造的基盤、第 91 回日本生化学会大会シンポジウム「免疫ストレス性を生み出す生体内微小環境システムの解明」、2018.9.25、京都
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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

3-1 教授

【3-3:その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2021年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：5件
2020年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：6件
2019年度 口頭発表件数：5件、ポスター発表件数：15件
2018年度 口頭発表件数：4件、ポスター発表件数：20件
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

【4:新聞報道】

1. 「たんぱく質改変 コロナ防ぐ-阪大グループ、治療薬候補」朝日新聞 2021年6月22日、ACE2 改変による新型コロナ治療薬開発について紹介
2. 「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
3. 「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、Fc-clasp の開発について紹介

【5:特許】

1. 特許名「変異型 ACE2 タンパク質」、発明者：星野温、的場聖明、高木淳一、岡本徹、特願 2021-028209、出願日：2021年2月25日、出願国：日本
2. 特許名「USAG-1 を標的分子とした歯数制御による歯の再生治療薬」、発明者：高橋克、菅井学、時田義人、高木淳一、三原恵美子、特願 2019-130153、出願日：2019年7月12日、出願国：日本
3. 特許名「抗体の抗原結合部位を含み、生理活性ペプチドを融合する人工タンパク質」、発明者：高木淳一、平井秀憲、62/669,468(US)、出願日：2018年5月10日、出願国：米国
4. 特許名「新たな結合特異性を抗体に付与する超汎用法」、発明者：高木淳一、菅裕明、特願 2018-144345、出願日：2018年7月31日、出願国：日本
5. 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：2017年7月31日、出願国：日本
6. 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：2016年11月9日、出願国：日本
7. 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：2016年6月16日、出願国：日本
8. 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：2016年2月18日、出願国：日本
9. 特許名「抗体」、発明者：保仙直毅、杉山治夫、熊ノ郷淳、高木淳一、登録番号：6548052号、登録日：2019年7月5日、出願国：日本

【6:取得研究費】

科研費

1. 挑戦的研究(開拓)「LassoGraft 法」によるアデノ随伴ウイルスキャプシド改変と感染性の操作」、代表、2020年～2023年
2. 基盤研究 A「ケミカルバイオロジーツールを利用した Wnt シグナル伝達機構の構造的解明」、代表、2020年～2022年
3. 挑戦的研究(萌芽)「ヘアピンペプチド提示法」によるアデノ随伴ウイルスの改変と感染トロピズムの拡張」、代表、2018年～2019年
4. 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、2017年～2019年
5. 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、2012～2016年

それ以外の助成金

1. 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「高親和性 ACE2 による逃避変異を克服する COVID-19 治療薬の開発」、分担、2021年
2. 革新的先端研究開発支援事業インキュベータタイプ(LEAP)「重症筋無力症・難治性神経筋疾患の画期的治療に向けた筋特異的受容体チロシンキナーゼ活性化剤の開発」、分担、2020年～2024年
3. 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「高親和性改変 ACE2 によるウイルス変異抵抗性 SARS-CoV-2 中和製剤の開発」、分担、2020年
4. 先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業「難治性がんを標的とした先端的がん特異的抗体創製基盤技術開発とその医療応用」、分担、2020年

3-1 教授

5. 難治性疾患実用化研究事業「希少疾患先天性無菌症治療薬の開発研究—Wnt シグナル&BMP シグナルに関連する難治性疾患治療への展開—」、分担、2018年～2020年
6. 革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業「特殊環状ペプチドを中核とした革新的次世代バイオ医薬品開発の加速」、分担、2018年～2018年
7. 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、2017年～2021年
8. 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、2012年～2016年
9. 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、2012～2016年

教育活動 - 高木 淳一 -

【7-1:現在指導している学生数(2021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)
学部卒研：3名(うち外国人留学生1名)

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2020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)
2019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2名)
2018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1名)
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)
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)

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

博士号：5名(うち外国人留学生1名)、修士号：14名(うち外国人留学生3名)

【7-4:2021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】

2021年度 3名
2020年度 4名
2019年度 4名
2018年度 3名
2017年度 3名
2016年度 3名

【8:担当授業】

共通教育：基礎セミ(分担, 05-)、学問への扉「病気のメカニズムを蛋白質から読み解く」(分担, 2021)
学部：構造生物学(理学部)(分担, 13-)、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-)
大学院：生物科学特論(分担, 16,18,20)、基礎化学 I(分担, 05-)、基礎化学 II(05-)、基礎化学実習(05-16)、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-)、理工情報系オナー大学院プログラム(研究室ローテーション)(分担, 21)

【9:学外での教育活動】

名古屋大学大学院理学研究科、生命理学特別講義(2021年10月29日)

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】

2021年度 2課題
2020年度 2課題
2019年度 2課題
2018年度 3課題
2017年度 5課題

3-1 教授

【10-2:国際共同研究の実施】

2021年度 0 課題
2020年度 0 課題
2019年度 0 課題
2018年度 2 課題
2017年度 1 課題

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

1. 「Toward controlling the Notch signaling pathway」 2022年1月18日
2. 「Wnt研究会 2018-2019」 2019年2月2日
3. 「第1回構造生命科学研究会」2019年1月31日-2月1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 - 高木 淳一 -

【11-1:論文査読】

Nature, 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)

【12-1:所属学会】

日本生化学会、日本蛋白質科学会、日本ケミカルバイオロジー学会、日本遺伝子細胞治療学会

【12-2:学会の役員、委員】

日本蛋白質科学会 役員(07-)、日本ケミカルバイオロジー学会 世話人(07-)

【13:科研等の審査委員】

日本学術振興会審査員(挑戦的研究、小委員会幹事)(17-19)、JST「研究加速」評価委員(12)、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(16-19)

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)、金沢大学 WPI アドバイザリー委員(19-)、EMBL Hamburg 外部評価委員(19)

【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、EMBO Workshop “Wnt2020”, Sept 2020, Hyogo, 世話人(ただしコロナ感染拡大により2022年に延期)
2. 国際会議、IPR International Seminar “Fine tuning of Notch signaling activity: its importance and mechanisms”, Oct 2016, Mishima, 世話人
3. 国際会議、IPR / CRED / PDIS Joint International Seminar “From protein structural science to development of therapeutics”, Jan 2016, Sapporo, 世話人
4. 国際会議、IPR International Seminar “Looking toward the future of studies on Notch signaling”, Dec 2014, Osaka, 世話人

3-1 教授

【15-2:国内会議の開催】

1. 国内会議、第 94 回日本生化学会大会シンポジウム「分子・細胞研究者が挑戦する医療イノベーション」、オーガナイザー、2021 年 11 月 3 日
2. 国内会議、第 92 回日本生化学会大会シンポジウム「日本発新バイオ医薬品イノベーションを目指す最先端創薬」、オーガナイザー、2019 年 9 月 20 日
3. 国内会議、蛋白質研究所セミナー「Wnt 研究会 2018-2019」、オーガナイザー、2019 年 2 月 2 日
4. 国内会議、蛋白質研究所セミナー「第 1 回構造生命科学研究会」、オーガナイザー、2019 年 1 月 31 日～2 月 1 日
5. 国内会議、第 91 回日本生化学会大会シンポジウム「免疫ストレス性を生み出す生体内微小環境システムの解明」、オーガナイザー、2018 年 9 月 25 日
6. 国内会議、蛋白質研究所セミナー「次世代抗体の現状と今後～基礎研究から医薬品開発まで～」、オーガナイザー、2018 年 2 月 22 日
7. 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
8. 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
9. 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

学内、所内活動 - 高木 淳一 -

【16:学内、所内委員など】

副所長 (20-)、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)、付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 (15-19)、共同利用・共同研究委員長 (16-)、研究オフィス筆頭室員 (17-19)、先端機器共用事業、オープンファシリティ推進支援室長 (17-19)

【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 蛋白質構造生物学研究部門 超分子構造解析学研究室、
高輝度放射光結晶解析研究室 (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。私は、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た研究を進めている。イネ萎縮ウイルスや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。

【2021 年の成果】

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⁺チャン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ン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ホスファターゼ (VSP)、電位依存性プロトンチャンネルプロトンチャンネル (VSOP/Hv1)、小脳特異的に発現する機能未知電位センサー蛋白質 (VSOP2)などの構造生物学研究を進めた (科研費・基盤 B)。

この他、SARS-CoV-2 S 蛋白質と抗体との複合体の構造解析 (Cell, 2021)、スクランブラーゼ Xkr8-バシジン複合体の構造解析 (Nat. Struct. Mol. Biol., 2021)、プレゲノムを含む B 型肝炎ウイルスの分子動力学シミュレーション (J. Chem. Phys., 2021)を論文として報告した。

これら構造生物学研究に加え、X 線結晶構造解析のボトルネックの解消を目指し、化合物との複合体を含む構造精密化の全自動化プログラムの開発や機械学習を利用したモデル作成法の開発を進めている。

SPring-8 の生体超分子複合体構造解析ビームライン(蛋白研ビームライン)の高度化、維持・運営を行い、研究室独自の研究を進めるとともに、国内外の研究者への共同利用を進めた。ビームラインは安定して運転を続けている。2017 年度からは、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 (AMED 創薬等先端技術支援プラットフォーム事業：BINDS)。

【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。また、精密化はもっとも煩雑かつ時間のかかるステップである。これらの問題を解決するために、様々な蛋白質発現系の高度化を進めている他、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、低分解能データからの確度の高い構造精密化法や自動精密化プログラムの開発を進めている。

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. Sakuragi, T., Kanai, R., Tsutsumi, A., Narita, H., Onishi, E., Nishino, K., Miyazaki, T., Baba, T., Kosako, H., Nakagawa, A., Kikkawa, M., Toyoshima, C., Nagata, S., The tertiary structure of the human Xkr8-Basigin complex that scrambles phospholipids at plasma membranes, **Nat. Struct. Mol. Biol.**, 28, 825-834, 2021.
2. Liu, Y., Soh, W. T., Kishikawa, J., Hirose, M., Nakayama, E. E., Li, S., Sasai, M., Suzuki, T., Tada, A., Arakawa, A., Matsuoka, S., Akamatsu, K., Matsuda, M., Ono, C., Torii, S., Kishida, K., Jin, H., Nakai, W., Arase, N., Nakagawa, A., Matsumoto, M., Nakazaki, Y., Shindo, Y., Kohyama, M., Tomii, K., Ohmura, K., Ohshima, S., Okamoto, T., Yamamoto, M., Nakagami, H., Matsuura, Y., Nakagawa, A., Kato, T., Okada, M., Standley, D. M., Shioda, T., Arase, H., An infectivity-enhancing site on the SARS-CoV-2 spike protein targeted by antibodies, **Cell**, 184(13), 345-3466, 2021.
3. Sakuragi, T., Kanai, R., Tsutsumi, A., Narita, H., Onishi, E., Miyazaki, T., Baba, T., Nakagawa, A., Kikkawa, M., Toyoshima, C., Nagata, S., An intramolecular scrambling path controlled by a gatekeeper in Xkr8 phospholipid scramblase, **bioRxiv**, 2021.05.06.442885, doi: 10.1101/2021.05.06.442885, 2021.
4. Fujimoto, K., Yamaguchi, Y., Urano, R., Shinoda, W., Ishikawa, T., Omagari, K., Tanaka, Y., Nakagawa, A., Okazaki, S., All-atom molecular dynamics study of hepatitis B virus containing pregenome RNA in solution, **J. Chem. Phys.**, 155(14), 145101, 2021.
5. Imamura, K., Matsuura, T., Nakagawa, A., Kitamura, S., Kusunoki, M., Takaha, T., Unno, H., Structural analysis and reaction mechanism of the disproportionating enzyme (D-enzyme) from potato, **Protein Sci.**, 29, 2085-2100, 2020.
6. Hazama, D., Yin, Y., Murata, Y., Matsuda, M., Okamoto, T., Tanaka, D., Terasaka, N., Zhao, J., Sakamoto, M., Kakuchi, Y., Saito, Y., Kotani, T., Nishimura, Y., Nakagawa, A., Suga, H., Matozaki, T., Macrocyclic Peptide-Mediated Blockade of the CD47-SIRP α Interaction as a Potential Cancer Immunotherapy, **Cell Chem. Biol.**, 27, 1181-1191.e7, 2020.
7. Yoshimura, M., Chen, N.-C., Guan, H.-H., Chuankhayan, P., Lin, C.-C., Nakagawa, A., Chen, C.-J. Noncrystallographic symmetry-constrained map obtained by direct density optimization, **Acta Crystallogr. Sect. D**, 76, 147-154, 2020.
8. Sakai, K., Iwazaki, T., Yamashita, E., Nakagawa, A., Sakuraba, F., Enomoto, A., Inagaki, M., Takeda, S. Observation of unexpected molecular binding activity for Mu phage tail fibre chaperones, **J. Biochem.**, mvz068, 2019.
9. Yamashita, E., Nakagawa, A. SPring-8 BL44XU, a synchrotron radiation beamline for biological macromolecular assemblies, operated by the Institute for Protein Research, Osaka University, **Biophys. Rev.**, 11, 521-523, 2019.
10. North, O.I. Sakai, K., Yamashita, E., Nakagawa, A., Iwazaki, T., Büttner, C.R., Takeda, S., Davidson, A.R. Phage tail fibre assembly proteins employ a modular structure to drive the correct folding of diverse fibres, **Nat. Microbiol.**, 4, 1645-1653, 2019.
11. Tsutsumi, K., Yonehara, R., Ishizaka-Ikeda, E., Miyazaki, N., Maeda, S., Iwasaki, K., Nakagawa, A., Yamashita, E. Structures of the wild-type MexAB-OprM tripartite pump reveal its complex formation and drug efflux mechanism, **Nat. Commun.**, 10, 1520, 2019.
12. Haque, M.R., Higashiura, A., Nakagawa, A., Hirowatari, A., Furuya, S., Yamamoto, K. Molecular structure of a 5,10-methylenetetrahydrofolate dehydrogenase from the silkworm *Bombyx mori*, **FEBS Open Bio**, 9, 618-628, 2019.
13. Nakamichi, Y., Miyazaki, N., Tsutsumi, K., Higashiura, A., Narita, H., Murata, K., Nakagawa, A. An assembly intermediate structure of *Rice dwarf virus* reveals a hierarchical outer capsid shell assembly mechanism, **Structure**, 27, 439-448, 2019.
14. Chen, N.-C., Yoshimura, M., Miyazaki, N., Guan, H.-H., Chuankhayan, P., Lin, C.-C., Chen, S.-K., Lin, P.-J., Huang, Y.-C., Iwasaki, K., Nakagawa, A., Chan, S.I., Chen, C.-J. The atomic structures of shrimp nodaviruses reveal new dimeric spike structures and particle polymorphism, **Commun. Biol.**, 2, 72, 2019.
15. Kawanabe, A., Hashimoto, M., Nishizawa, M., Nishizawa, K., Narita, H., Yonezawa, T., Jinno, Y., Sakata, A., Nakagawa, A., Okamura, Y. The hydrophobic nature of a novel membrane interface regulates the enzyme activity in voltage sensing phosphatase, **eLIFE**, 7, e41653, 2018.
16. Iwaki, M., Takeshita, K., Kondo, H.X., Kinoshita, K., Okamura, Y., Takano, Y., Nakagawa, A., Kandori, H. Zn²⁺-binding to the voltage-gated proton channel Hvl1/VSOP, **J. Phys. Chem.**, 122, 9076-9080, 2018.
17. Yamamoto, K., Higashiura, A., Hirowatari, A., Yamada, N., Tsubota, T., Sezutsu, H., Nakagawa, A. Characterisation of a diazinon-metabolising glutathione S-transferase in the silkworm *Bombyx mori* by X-ray crystallography and genome editing analysis, **Sci. Rep.**, 8, 16835, 2018.
18. Miyagawa, T., Koteishi, H., Kamimura, Y., Miyanaga, Y., Takeshita, K., Nakagawa, A., Ueda, M. Structural basis of Gip1 for cytosolic sequestration of G protein in wide-range chemotaxis, **Nat. Commun.**, 9, 4635, 2018.
19. Burley, S.K., Berman, H.M., Bhikadiya, C., Bi, C., Chen, L., Costanzo, L.D., Christie, C., Duarte, J.M., Dutta, S., Feng, Z., Ghosh, S., Goodsell, D.S., Green, R.K., Guranovic, V., Guzenko, D., Hudson, B.P., Liang, Y., Lowe, R., Peisach, E., Periskova, I., Randle, C., Rose, A., Sekharan, M., Shao, C. Tao, Y.-P., Valasatava, Y., Voigt, M.,

- Westbrook, J., Young, J., Zardecki, C., Zhuravleva, M., Kurisu, G., Nakamura, H., Kengaku, Y., Cho, H., Sato, J., Kim, J.Y., Ikegawa, Y., [Nakagawa, A.](#), Yamashita, R., Kudou, T., Bekker, G.-J., Suzuki, H., Iwata, T., Yokochi, M., Kobayashi, N., Fujiwara, T., Velankar, S., Kleywegt, G.J., Anyango, S., Armstrong, D.R., Berrisford, J.M., Conroy, M.J., Dana, J.M., Deshpande, M., Gane, P., Gáborová, R., Gupta, D., Gutmanas, A., Koča, J., Mak, L., Mir, S., Mukhopadhyay, A., Nadzirin, N., Nair, S., Patwardhan, A., Paysan-Lafosse, T., Pravda, L., Salih, O., Sehnal, D., Varadi, M., Vařeková, R., Markley, J.L., Hoch, J.C., Romero, P.R., Baskaran, K., Maziuk, D., Ulrich, E.L., Wedell, J.R., Yao, Livny, H.M., Ioannidis, Y.E. Protein Data Bank: the single global archive for 3D macromolecular structure data, **Nucleic Acids Res.**, 47, D520-D528, 2018.
20. Guan, H.-H., Hsieh, Y.-C., Lin, P.-J., Huang, Y.-C., Yoshimura, M., Chen, L.-Y., Chen, S.-K., Chuankhayan, P., Lin, C.-C., Chen, N.-C., [Nakagawa, A.](#), Chan S.I., Chen, C.-J. Structural insights into the electron/proton transfer pathways in the quinol: fumarate reductase from *Desulfovibrio gigas*, **Sci. Rep.**, 8, 14935, 2018.
 21. Yamazawa, R., Jiko, C., Choi, S., Park, I.Y., [Nakagawa, A.](#), Yamashita, E., Lee, S.J. Structural Basis for Selective Binding of Export Cargoes by Exportin-5, **Structure**, 26, 1393-1398. e2, 2018.
 22. Iwaki, M., Takeshita, K., Kondo, H.X., Kinoshita, K., Okamura, Y., Takano, Y., [Nakagawa, A.](#), Kandori, H. Zn²⁺-Binding to the Voltage-Gated Proton Channel Hv1/VSOP, **J. Phys. Chem. B.**, 122, 9076-9080, 2018.
 23. Iwasaki, T., Yamashita, E., [Nakagawa, A.](#), Enomoto, A., Tomihara, M., Takeda, S. Three-dimensional structures of bacteriophage neck subunits are shared in *Podoviridae*, *Siphoviridae* and *Myoviridae*, **Genes Cells**, 23, 528-536, 2018.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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., DeMirci, 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, K., 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. Fujiwara, Y., Kondo, H.X., Shirota, 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.

3-1 教授

36. 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.

【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】

1. Nakagawa, A., Helliwell, J. R., Yamagata, Y., Diffraction structural biology – an introductory overview, **Acta Crystallogr. Sect. D Biol. Crystallogr.**, 77(3), 278-279, 2021.
2. Nakagawa, A., Miyazaki, N., Higashiura, A. Hierarchical structure assembly model of *rice dwarf virus* particle formation, **Biophys. Rev.**, 10, 659-665, 2018.
3. Sawitri, W.R., Afidah, S.N., Nakagawa, A., Hase, T., Sugiharto, B. Identification of UDP-glucose binding site in glycosyltransferase domain of sucrose phosphate synthase from sugarcane (*Saccharum officinarum*) by structure-based site-directed mutagenesis, **Biophys. Rev.**, 10, 293-298, 2017.

【1-4:邦文総説】

1. タンパク質結晶学の発展と未来、中川敦史 (2020) ; 日本結晶学会誌 62, 185-189
2. 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
3. 放射光を利用したタンパク質の構造解析、中川敦史 (2016) ; 學士會会報 920, 70-75

【1-5:著書】

1. タンパク質ってどんな形をしているの。中川敦史 (2018) ; どうして心臓は動き続けるの? 大阪大学蛋白質研究所編、化学同人
2. 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: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. Hierarchical Assembly Mechanism of *Rice dwarf virus* particle, The 4th ASEAN Microbial Biotechnology Conference (AMBC) in conjunction with the 3rd Molecular and Cellular Life Science (MCLS) conference, September 15, 2021, online, Indonesia.

3-1 教授

2. OneDep: Unified System for Deposition, Biocuration, and Validation of Macromolecular Structures, 2020 Symposium of the Federation of Korean Societies for Biomolecular Sciences, January 10, 2020, Gwangju, South Korea
3. Structural Studies of the Multi-drug Efflux Pump, MexAB-OprM, from *Pseudomonas aeruginosa*, 23rd Korean Peptide Protein Society Symposium, July 2, 2019, Sol Beach Yangyang, South Korea
4. Structural Studies of the Multi-drug Efflux Pump, MexAB-OprM, from *Pseudomonas aeruginosa*, 23rd, July 1, 2019, College of Pharmacy, Seoul National University, South Korea
5. Hierarchical structure assembly mechanism of *Rice dwarf virus*, AsCA 2018/CRYSTAL 32, December 2-5, 2018, Auckland, New Zealand.
6. Substrate Recognition Mechanism of Voltage-sensing Phosphatase, 2nd Joint International Symposium of NSRRC and IPR -Establishment of Structural Biology Network in Asia and Oceania-, National Synchrotron Radiation Research Center, December 6-7, 2017, Hsinchu, Taiwan
7. "Analysis of Protein Structure from X-ray Diffraction, The 4th International Seminar, Congress, and Workshop, Indonesian Protein Society (IPS), November 10, 2017, Jember, Indonesia
8. 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)
9. Substrate Recognition Mechanism of Voltage-sensing Phosphatase, Korean Crystallographic Association, November 3, 2017, Seoul, Korea
10. 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
11. 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
12. 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
13. Structural Studies of Voltage Sensing-Phosphatase, The 2nd Molecular and Cellular Life Sciences (MCLS2017), July 17-18, 2017, Surabaya, Indonesia
14. 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
15. Structural Studies of Voltage Sensing-Phosphatase, Seminar at the Walter and Eliza Hall Medical Institute, March 23, 2017, Melbourne, Australia
16. Structural studies of structure assembly of *Rice dwarf virus*, International Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins, January 13, 2017, Seoul, Korea
17. 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
18. 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
19. Structural studies of voltage-sensing protein family, Taiwan-Japan Symposium of Crystallography, Frontier of Protein Crystallography, June 23-24, 2016, Sapporo, Japan

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. wwPDB がデータ検証で用いる CSD を活用した BUSTER による構造精密化事例について、令和 3 年度日本結晶学会年会、2021 年 11 月 19 日、オンライン開催
2. 創薬等ライフサイエンス研究のための多層階構造生命科学解析技術の支援と高度化、東京大学 2021 年度 BINDS セミナー -成果と今後の展望-、2021 年 11 月 10 日、オンライン開催
3. wwPDB がデータ検証で用いる CSD を活用した BUSTER による構造精密化事例について、CBI 学会 2021 年大会、2021 年 10 月 26 日、オンライン開催
4. コロナ新時代において蛋白質科学研究の果たすべき役割、国立大学附置研究所・センター会議令和 2 年度第 2 部会シンポジウム「コロナ新時代における蛋白質科学研究」、2020 年 11 月、オンライン開催
5. Structural Biology in Drug Discovery – Current technology and the beyond –、JASIS WebExpo ライフサイエンスイノベーションゾーン「先端創薬への分析ソリューション-その先にあるもの ~Beyond Biopharma Analysis~、2020 年 11 月、オンライン開催
6. (パネルディスカッション)「ポスト・コロナ時代の SPring-8 利用」、SPring-8 シンポジウム 2020 年 9 月 18 日、兵庫
7. (パネルディスカッション)「情報科学と合体した構造生命科学に何ができるか」、CBI 学会 2019 年大会、2019 年 10 月 24 日、東京
8. 情報科学の構造生物学への応用、CBI 学会 2019 年大会、2019 年 10 月 24 日、東京
9. 自動化によって失われたものは？、2017 年度量子ビームサイエンスフェスタ、2018 年 3 月 3 日、水戸
10. 放射光を利用した生体高分子の構造解析、九州大学シンクロトン光利用研究センター&超顕微解析研究センター合同シンポジウム~量子ビームが拓く次世代のエネルギー社会~、2018 年 2 月 1 日、福岡

3-1 教授

11. Protein Data Bank の新しい登録システムと構造評価ツール、平成 29 年度日本結晶学会年会、2017 年 11 月 24 日、広島
12. Protein Data Bank の新しいデータフォーマット、登録システムと構造評価ツール、第 386 回 CBI 学会講演会「創薬を支援する構造データベースの応用」、2017 年 7 月 21 日、東京
13. 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

【3-3:その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2021 年度	口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件
2020 年度	口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件
2019 年度	口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：7 件
2018 年度	口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：6 件
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

【4:新聞報道】

1. 「わかるサイエンス 構造の解明 創薬に成果」 読売新聞、2012 年 11 月 25 日
2. 「発熱して身体防御 解明」読売新聞、2012 年 5 月 9 日
3. 「さくら」未知の科学捉えろ、読売新聞、2012 年 3 月 5 日
4. 「最先端レーザー施設 東大など 25 団体活用」日経新聞、2012 年 3 月 5 日

【5:特許】

1. 特許名「球状粒子を形成する新規タンパク質、およびそのタンパク質をコードする新規遺伝子」、発明者：中川敦史、山下栄樹、田中秀明、月原富武、石野良純、特願 2003-025057 開 200、特 2004-229612、出願日：平成 15 年 1 月 31 日、出願国：日本
2. 特許名「膜タンパク質構造解析用タンパク質構造体、およびその利用」、発明者：中川敦史、成田宏隆、出願番号：特願 2020-023946、出願日：2020 年 2 月 17 日、出願国：日本

【6:取得研究費】

科研費

1. 基盤研究(B)「緑膿菌の 2 つの生体膜を貫き多剤耐性化に関わる異物排出膜タンパク質複合体の構造基盤」、分担、2019~2021 年度
2. 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、2015 年度~2019 年度
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」、代表、2013 年度~2015 年度
4. 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、2013 年度~2015 年度
5. 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、2013 年度~2015 年度
6. 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、2012 年度~2013 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)」、分担、2017 年度~2021 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、2017 年度~2018 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、2017 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、2015 年度~2016 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、2014 年度~2019 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、2014~2016 年度

3-1 教授

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、2014年度～2016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、2013年度～2017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、2012年度～2016年度

教育活動 - 中川 敦史 -

【7-1:現在指導している学生数 (2021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 1名)
学部生：0名(うち外国人留学生 0名)
研究生：0名(うち外国人留学生 0名)

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2020年度 博士課程：1名(外国人留学生0名)、修士課程：4名(外国人留学生0名)、学部生：0名
2019年度 博士課程：3名(外国人留学生0名)、修士課程：7名(外国人留学生0名)、学部生：1名
2018年度 博士課程：4名(外国人留学生0名)、修士課程：9名(外国人留学生0名)、学部生：1名
2017年度 博士課程：3名(外国人留学生0名)、修士課程：8名(外国人留学生0名)
2016年度 博士課程：1名(外国人留学生0名)、修士課程：8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：3名(うち外国人留学生 1名)、修士号：17名(うち外国人留学生 1名)

【7-4:2021年度および過去5年間の博士研究員の数】

2021年度 3名
2020年度 3名
2019年度 4名
2018年度 4名
2017年度 4名
2016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：15)、基礎セミナー「蛋白質科学入門 II」(分担：15)、
先端教養「生命を担う物質-蛋白質」(分担：15)、専門教養「化学概論」(分担：15-16)
理学研究科高分子科学専攻：情報高分子科学(分担：毎年)、Basic Macromolecular Science(分担：17-、2年に1度)
理学研究科生物科学専攻：生物科学特論 G1(2年に1度)
生命機能研究科：基礎化学 I、II(分担、-18、毎年)、基礎生物学(分担、毎年)、基礎化学実習(分担、毎年)、
理工医学概論 III(18-)、蛋白質構造化学(分担、20-、2年に1度)

【9:学外での教育活動】

1. 山梨大学生命環境学部、2013, 2014年度(集中講義)
2. 新潟大学医学部、2013年度(集中講義)
3. 大阪市立大学大学院理学研究科、2013年度(集中講義)
4. 千葉大学先端科学センター、2013年度(集中講義)
5. 京都大学大学院理学研究科、2007, 2009, 2011, 2013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】

2021年度 13課題
2020年度 9課題
2019年度 14課題
2018年度 13課題
2017年度 10課題(うち所内推薦型3課題)

3-1 教授

【10-2:国際共同研究の実施】

- 2021年度 4 課題 (台湾、韓国)
2020年度 5 課題 (台湾、韓国)
2019年度 4 課題 (台湾、韓国)
2018年度 4 課題 (台湾、韓国)
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)

【10-3:蛋白質セミナーの実施】

1. 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、2021年10月14-15日
2. 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、2021年9月21日
3. 国際蛋白質研究所セミナー、AMBC-MCLS2021、2021年9月14-15日
4. 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、2021年3月23日
5. 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、2020年10月19-20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、2019年5月16-18日
7. 蛋白質研究所セミナー、生体分子内情報伝達機構の新展開、2018年9月5-6日
8. 蛋白質研究所セミナー、構造情報に基づいた膜イオン輸送タンパク質の生理機能の解明に向けて、2018年9月3-4日
9. 蛋白質研究所セミナー/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研究の現状と将来、2018年8月9-10日
10. 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、2018年5月17-19日
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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

【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 2017年(課題数)76件(うち海外8件)、利用課題数、2018年 67件(うち海外4件)、2019年 67件(うち海外4件)、2020年 64件(うち海外5件、企業1件)、2021年 55件(うち海外4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】

Structure, European Journal of Medicinal Chemistry, FEBS Open Bio, Molecules, J. Mol. Biol., FEBS J., IUCr J, PLOS ONE, Nat. Struct. Mol. Biol., Crystals, Acta Crystallographica Sect. D, Acta Crystallographica Sect. F, 日本結晶学会誌, 生物物理学会誌

【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、14-15、分野別専門委員、16、18)、日本蛋白質科学会(理事、04-08、11-13、16-、副会長、09-10、20-21、

3-1 教授

監事、14-15)、日本放射光学会(会計幹事、05-06、評議員、17-18、17-19)、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 ユーザー協団体(評議員、12-、副会長、14-15、会長、16-17、監事、18-)、SPring-8 ユーザー協団体利用委員会(委員長、12-13、副委員長、14-15)、日本学術振興会産学協力研究委員会第 169 委員会(副委員長、15-19)、日本学術振興会産学協力委員会 R022 量子構造生物学委員会(副委員長、20-)、Sub-committee on the Union Calendar of the International Union of Crystallography(委員、16-)、PMK イニシアティブ(プロテイン・モールド関西)(幹事、11-)

【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)、特別研究員等審査会専門委員、卓越研究員候補者選考委員会書面審査員及び国際事業委員会書面審査員・書面評価員(生物学領域)(17-18)、特別研究員等審査会専門委員、卓越研究員候補者選考委員会書面審査員及び国際事業委員会書面審査員・書面評価員、科学研究費補助金(特別推進)審査意見書作成(17)、科学研究費補助金(基盤研究(S))審査意見書作成(17)

その他

SACLA 選定委員会委員長(21-)、SACLA 選定委員会委員(17-)、SACLA 利用研究課題審査委員会委員長(17-21)、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長(15-16)、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)、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MLF 施設利用委員会／選定委員会(15-17)、総合科学研究機構東海事業東海事業センター利用研究課題審査会分科会委員(15-19)、日本原子力研究開発機構、大学共同利用機関法人高エネルギー加速器研究機構 中性子課題審査部会分科会委員 P3:ソフトマター・バイオマテリアル・液体分科会委員(15-19)、特定放射光施設検討委員会委員(17)

【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】

なし

【15-2:国内会議の開催】

なし

学内、所内活動 - 中川 敦史 -

【16:学内、所内委員など】

所長(18-)、ハウジング委員会委員(18-)、附属蛋白質解析先端研究センター長(16-17)；施設マネジメント委員会委員(16-17)；共通施設運営委員会副委員長(16-17)；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】

なし

3-1 教授

3-1-8 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 (2016年～)

理学研究科・生物科学専攻 (兼任)

量子情報・量子生命研究センター (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】

生命を理解するためには、細胞内の状態や細胞内で起こっているできごとを知ることがとても重要である。我々は、細胞内の局所温度を計測し、温度変化が細胞機能にどのような影響を及ぼすのかについて調べる研究や、蛍光性ダイヤモンド粒子を使って細胞内のナノ領域の環境を計測する方法の開発を行っている。また、個々の細胞が分泌するタンパク質を実時間イメージングすることができる蛍光顕微鏡を提供し、複数の研究室と共同研究を行っている。

【2021年の成果】

1. 細胞内局所温度計測技術の開発

我々は、個々の細胞の温度変化に着目し、それが細胞の機能や、臓器から個体まで、より高次の生命現象に与える意義の解明を目指している。これまでに、“細胞内温度イメージング法”を開発し、細胞内温度計測の結果、細胞内の核の温度が細胞質の温度より高いことや一部のミトコンドリアの温度が高いという結果が得られている。これらの結果から、細胞内の局所温度と細胞機能には関連があることが伺える。そこで、神経モデル細胞 PC12 を用いて、細胞の分化と温度の関係を調べた。神経成長因子 (NGF) の添加で PC12 細胞は分化を開始し、24 時間後には細胞は突起が伸びた形に変化する。NGF 添加前と比べ、24 時間後は細胞質の温度も核の温度も高くなることが分かった。また、赤外線を使って核内を加熱すると、突起の伸長が促進されることも分かった。このように、神経モデル細胞において、分化と細胞内温度は関連性があることが明らかになった。

2. 蛍光性ダイヤモンドによる細胞の量子センシング

細胞内ナノ領域の環境が生命現象に与える影響を知るためには、それらを計測するセンサーの開発が不可欠である。そのようなセンサーとして、蛍光性ナノダイヤモンド (FND: Fluorescent nanodiamond) が近年注目されている。FND 内部に存在する格子欠陥の一種である窒素空孔中心 (NVC: Nitrogen-vacancy center) は、内部の電子スピンの量子状態は NVC 周囲の環境を鋭敏に反映し蛍光信号へと投影する。この性質を利用することで、FND は細胞内ナノ領域の物理量を定量的に計測する“量子センサー”として応用することが可能である。我々はこれまで、FND の量子状態を計測する光検出磁気共鳴顕微鏡を開発し、細胞内ナノ領域の温度計測および熱伝導計測に成功している。現在は、FND の表面で金イオンを還元することで FND-金ナノ粒子ハイブリッドを合成し、PC12 細胞の分化時における細胞内温度の時空間計測と局所加熱が細胞分化に与える影響の解析を行なうことを目指している。

3. 1細胞分泌実時間イメージングを使った免疫応答の解析

細胞が分泌するホルモン、サイトカイン、細胞外小胞などの細胞間メッセージ物質は、細胞が情報をやり取りし、協働的に生体システムを制御していく上で重要な役割を果たしている。近年、微細加工技術・マイクロ流体技術を使って細胞分泌を 1 細胞単位で定量解析する技術の開発が世界中で進められている。我々は、細胞分泌のありのままを可視化する“1細胞分泌実時間イメージングプラットフォーム”を蛍光サンドイッチ免疫染色法と全反射蛍光顕微鏡技術を融合することによって開発した。このプラットフォームを用いて、医学部感染症・免疫学講座生体防御学 (茂呂和世教授) と共に、マウスおよびヒト臨床検体から精製した初代培養免疫細胞に対して様々な刺激を行い、個々の細胞のサイトカイン分泌活性を解析する共同研究を、また、薬学研究科生体応答制御学分野 (齊藤達哉教授) と共に、マウスから精製したマクロファージに対して、様々な刺激を行い、個々のマクロファージのサイトカイン、DAMPs、脂質等の分泌活性を解析する共同研究をそれぞれ進めている。

【今後の展望と自己評価】

上記の3つの課題について、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や我々がもつバイオイメージング技術を生かすべく、所内外の研究グループとの共同研究を積極的に行っていく。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Ferdinandus, Suzuki M., [Harada Y.](#), Sarker S. R., Ishiwata S., Kitaguchi T., Arai S. Photothermal dye-based subcellular-sized heat spot enabling the modulation of cellular activities. **bioRxiv**, 2021.
2. Okamoto K., Watanabe T. M., Horie M., Nishiyama M., [Harada Y.](#), Fujita H. Pressure-induced changes on the morphology and gene expression in mammalian cells. **Biology Open**, 10, bio058544, 2021.
3. Sotoma S., [Harada Y.](#) Composite Quantum Sensors Based on Fluorescent Nanodiamonds for Intracellular Controlled Heating in Living Cells. **ACS Applied Nano Materials**, 4(4), 3969-3976, 2021.
4. Sotoma S., Zhong C., Kah J.C.Y., Yamashita H., Plakhotnik T., [Harada Y.](#), Suzuki M. *In situ* measurements of intracellular thermal conductivity using heater-thermometer hybrid diamond nanosensor. **Science Advances**. 7, eabd7888, 2021.
5. Duic I., Tadakuma H., [Harada Y.](#), Yamaue R, Deguchi K., Suzuki Y., Yoshimura H. S., Kato H., Takeyasu K., Fujita T. Viral RNA recognition by LGP2 and MDA5, and activation of signaling through step-by-step conformational changes. **Nucleic Acids Research**, 48, 11664-11674, 2020.
6. Oyama K., Zeeb V., Yamazawa T., Murayama T., Oyamada H., [Harada Y.](#), Fukuda N., Ishiwata S. Suzuki M. Heat hypersensitivity of ryanodine receptor type 1 mutants implicated in malignant hyperthermia. **bioRxiv**, 2020.
7. Sotoma S., Zhong C., Kah J.C.Y., Yamashita H., Plakhotnik T., [Harada Y.](#), Suzuki M. *In situ* measurement of intracellular thermal conductivity using heater-thermometer hybrid diamond nanosensor. **bioRxiv**, 2020.
8. Igarashi R., Sugi T., Sotoma S., Genjo T., Kumiya Y., Walinda E., Ueno H., Ikeda K, Sumiya H., Tochio H., Yoshinari Y., [Harada Y.](#), Shirakawa M. Tracking the 3D rotational dynamics in nanoscopic biological systems. **Journal of the American Chemical Society**, 142, 7542-7554, 2020.
9. Sotoma S., [Harada Y.](#) Polydopamine coating as a scaffold for ring-opening chemistry to functionalize gold nanoparticles. **Langmuir**, 35, 8357-8362, 2019.
10. Yokoyama T., Machida K., Iwasaki W., Shigeta T., Nishimoto M., Takahashi M., Sakamoto A., Yonemochi M., [Harada Y.](#), Shigematsu H., Shirouzu M., Tadakuma H., Imataka H., Ito T. HCV IRES captures an actively translating 80S ribosome. **Molecular Cell**, 74, 1205-1214, 2019.
11. Hatano Y., Sekiguchi T., Iwasaki T., Hatano M., [Harada Y.](#) Magnetic field imaging of super-paramagnetic particles using high-density, perfectly oriented NV centres in diamond CVD film. **Phys. Status Solidi A**, 215, 1800254, 2018.
12. Sekiguchi T., Sotoma S., [Harada Y.](#) Fluorescent Nanodiamonds as a Robust Temperature sensor inside a single cell. **Biophysics and Physicobiology**. 15, 229-234, 2018.
13. Terada D., Sotoma S., [Harada Y.](#), Igarashi R., Shirakawa M. One-Pot Synthesis of Highly Dispersible fluorescent nanodiamonds for bioconjugation. **Bioconjugate Chemistry**, 29, 2786-2792, 2018.
14. Masubuchi T., Endo E., Iizuka R., Iguchi A., Yoon D. H., Sekiguchi T., Qi H., Inuma R., Miyazono Y., Shoji S., Funatsu T., Sugiyama H., [Harada Y.](#), Ueda T., Tadakuma H. Construction of integrated gene logic-chip. **Nature Nanotechnology**, 13, 933-940, 2018.
15. Sotoma S., Terada D., Segawa T. F., Igarashi R., [Harada Y.](#), Shirakawa M. Enrichment of ODMR-active nitrogen-vacancy centres in five-nanometre-sized detonation-synthesized nanodiamonds: Nanoprobes for temperature, angle and position. **Scientific Reports**, 8, 5463, 2018.
16. Takiguchi K., Hayashi M., Kazayama Y., Toyota T., [Harada Y.](#), Nishiyama M. Morphological control of microtubule-encapsulating giant vesicles by changing hydrostatic pressure. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, 41, 288-293, 2018.
17. Fujii S., Masanari-Fujii M., Kobayashi S., Kato C., Nishiyama M., [Harada Y.](#), Wakai S., Sambongi Y. Commonly stabilized cytochromes c from deep-sea *Shewanella* and *Pseudomonas*. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, 82, 792-799, 2018.
18. 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.
19. 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.
20. 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.

【1-2:代表的な論文】

1. 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.
2. Tani T., Miyamoto Y., 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.
3. [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.

3-1 教授

4. Funatsu T., Harada Y., Tokunaga M., Saito K., Yanagida T. Imaging of single fluorescent molecules and individual ATP turnovers by single myosin molecules in aqueous solution. **Nature**, 374, 555-559, 1995.
5. Harada Y., Noguchi A., Kishino A., Yanagida T. Sliding movement of single actin filaments on one-headed myosin filaments. **Nature** 326, 805-808, 1987.

【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. **Biomaterial Science** 4, 391-399, 2016.

【1-4:邦文総説】

1. 細胞の熱伝導率を定量する—量子センサーによるナノバイオセンシング, 外間進悟, 鈴木団、原田慶恵 化学 76(5) 32-36, 2021.
2. 量子センサーを用いた生細胞観察. 外間進悟, 原田慶恵 光学, 49(8), p311-316, 2020.
3. 蛍光ダイヤモンド粒子を用いた生体イメージング. 原田慶恵 ATI News 27, p2-7, 2019.
4. ダイヤモンドセンサーデバイスとシステム構築. 波多野雄治、小澤勇斗、岩崎孝之、波多野睦子、安田晋、大島武、原田慶恵 New Diamond, 35(1), 7-13, 2019.
5. ダイヤモンド 原田慶恵 イメージングの選び方・使い方 100+ 原田慶恵、永井健治 編集 羊土社 171-173, 2018.
6. 褐色脂肪細胞の温度変化をイメージングしたいのはなぜ? 鈴木団、原田慶恵 生物物理 58(2) p97-99, 2018
7. 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(11), 1892-1897, 2017.
8. 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(2), 7-13, 2017.

【1-5:著書】

1. (分担執筆)筋肉はどのようにして縮むの? 原田慶恵 どうして心臓は動き続けるの? 生命をささえるタンパク質のなぞにせまる 大阪大学蛋白質研究所編 54-57 化学同人 (2018)

【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. Intracellular thermometry with fluorescent polymer sensor and nanodiamond. Sotoma S., Chuma S., Okabe K., Harada Y. Single-molecule and Single-particle Fluorescence Imaging, Pacificchem December 16, 2021, Online, Hawaii USA (Invited Lecture)
2. Measurements of intracellular thermal conductivity using heater-thermometer hybrid diamond nanosensors. Sotoma S., Suzuki M. Harada Y. Quantum Science Symposium, ICCME 2021 September 4-7, Video Presentation, Crete Greece, 2021 (Plenary lecture)
3. Intracellular thermometry with fluorescent polymer sensor and nanodiamond. Sotoma S., Chuma S., Okabe K., Harada Y. Quantum Science Symposium, ICCMSE 2020 Video Presentation September 20, 2020 (Invited Lecture)
4. Fluorescent nanodiamonds as a robust temperature sensor inside a single cell. Sotoma S., Harada Y. E-MRS 2019 Fall Meeting September 18, 2019 Warsaw, POLAND (Keynote Lecture)
5. Development of a New Fluorescence Imaging Technique Using Nitrogen Vacancy Centers in Diamond. Harada Y. China-Japan Joint Minisymposium on single-Molecule Biophysics, 17th Chinese Biophysics Congress August 4, 2019, Tianjin, China (Invited Lecture)
6. Development of a new fluorescence imaging technique using nitrogen vacancy centers in diamond. Harada Y. ICCMSE 2018 March 15, 2018 Thessaloniki, Greece (Invited Lecture)
7. Development of a new fluorescence imaging technique using nanodiamonds Harada Y. E-MRS (European Materials Research Society) 2016 Spring Meeting, Lille Grand Palais, France, May 3, 2016 (Invited Lecture)

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. “ナノダイヤモンドを用いた細胞内イメージング” (招待講演)第38回医用高分子研究会講座～生体イメージングの最前線～ 2021年11月15日 オンライン
2. “細胞内熱伝導率の計測” (招待講演)光・量子デバイス研究会 超スマート社会の構築に繋がる革新的

3-1 教授

材料創出に向けた光・量子ビーム応用技術調査専門委員会 [C] 電気・情報・システム部会 電気学会
2021年6月16日オンライン

3. “NV センターの生命科学計測への応用” (招待講演)量子生命科学研究会 第1回大会 2019年5月23日 東京大学 弥生講堂一条ホール 東京都文京区
4. “1分子イメージング顕微鏡によるタンパク質の機能解析” (招待講演)京都産業大学生命科学部バイオフォーラム 2019年5月14日 京都産業大学 京都府京都市
5. “見えないものを観る”～からだの中の分子のはたらき～ リサーチクラウドカフェ(アウトリーチ) 2018年10月10日 アートエリア B1, 大阪府大阪市
6. “NV センターの生命科学計測への適用” (招待講演)蛋白研セミナー: 構造生物学と計算科学の融合による動的構造生物学の新しい展開 2018年9月26日 大阪大学, 大阪府吹田市
7. “NV センターの生命科学計測への適用” (招待講演)第79回応用物理学会秋季学術講演会 2018年9月18日 名古屋国際会議場, 名古屋市
8. “見えないものを観る ～からだの中の分子のはたらき～” (アウトリーチ)三重県立津西高等学校 国際科学科夏季セミナー 2018年8月22日 三重県立鈴鹿青少年センター, 三重県鈴鹿市
9. “見えないものを観る ～からだの中の分子のはたらき～” (アウトリーチ)大阪大学蛋白質研究所セミナー 第11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 2018年8月6日, 大阪大学, 大阪府吹田市
10. “Development of a new fluorescence imaging technique using nitrogen vacancy centers in diamond” (招待講演) The first International Workshop by the 174th Committee JSPS on Symbiosis of Biology and Nanodevices, 2017年12月21日 京都テルサ, 京都府京都市
11. “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
12. “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, 兵庫県淡路市
13. “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
14. “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
15. “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
16. “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 支笏湖ユースホテル, 北海道千歳市
17. “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
18. “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

【3-3:その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2021年度 口頭発表件数: 10件、ポスター発表件数: 7件
2020年度 口頭発表件数: 2件、ポスター発表件数: 3件
2019年度 口頭発表件数: 2件、ポスター発表件数: 4件
2018年度 口頭発表件数: 2件、ポスター発表件数: 5件
2017年度 口頭発表件数: 7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

【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

3-1 教授

出願番号:PCT/JP2013/077591 (国際出願日:2013.10.10)
米国登録済 (登録番号 9465035) (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)
中国登録済 (登録番号 ZL 2013 8 0064943.4 登録日:2018.4.10)
欧州審査中

2. 発明の名称:「磁気計測装置」
発明者:波多野睦子、岩崎孝之、原田慶恵、波多野雄治
出願番号:2018-195324 (出願日:2018.10.16)
出願番号:PCT/JP2019/040499 (国際出願日:2019.10.15)
出願国 アメリカ 出願番号 17/274604 移行日 2021年3月9日
3. 発明の名称:「撮像装置および撮像方法」
発明者:原田慶恵、波多野雄治、多田隈尚史、波多野睦子、岩崎孝之
出願番号:2019-97873 (出願日:2019.5.24)

【6:取得研究費】

科研費

1. 学術変革領域研究(B)「細胞内局所パラメトリック翻訳における物理化学的調節機構の解明」
研究代表者 2020-2022年度
2. 科学研究費補助金 基盤研究(B)「蛍光ダイヤモンドを用いた1生体分子NMR観察法の確立」
研究代表者 2018-2020年度
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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

それ以外の助成金

1. 光・量子飛躍フラッグシッププログラム(Q-LEAP)量子生命「量子生命技術の創製と医学・生命科学の革新」(研究代表:馬場嘉信)分担研究者 2020-2024年度
2. 日本学術振興会令和3年度調査研究
「生物分野に関する学術研究動向及び学術振興方策—生物物理学の新たな潮流と展開—」
3. 日本学術振興会令和2年度調査研究
「生物分野に関する学術研究動向及び学術振興方策—生物物理学の新たな潮流と展開—」
4. 日本学術振興会平成31年度調査研究
「生物分野に関する学術研究動向及び学術振興方策—生物物理学の新たな潮流と展開—」
5. 日本学術振興会平成30年度調査研究
「生物物理学分野に関する学術研究動向—イメージング技術によるバイオサイエンスおよびメディカルサイエンスの新たな潮流—」
6. 日本学術振興会平成29年度調査研究
「生物物理学分野に関する学術研究動向—イメージング技術によるバイオサイエンスおよびメディカルサイエンスの新たな潮流—」
7. 日本学術振興会平成28年度調査研究
「生物物理学分野に関する学術研究動向—イメージング技術によるバイオサイエンスおよびメディカルサイエンスの新たな潮流—」
8. 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(2021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1名)
学部卒研: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】

2020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)
2019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)
2018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)
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)
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)

【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：5名(うち外国人留学生0名)

【7-4:2021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】

2021年度 0名
2020年度 0名
2019年度 1名
2018年度 4名
2017年度 2名
2016年度 5名

【8:担当授業】

学問への扉(タンパク質とからだ)2021年度春夏学期
生物科学の最前線2017、2018、2019、2020、2021年度(1)
生物学実験1 基礎実験コース
理学研究科博士前期課程 生物科学特論E8 2018、2020年度春学期
理学部 生物学特別講義C2017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、2019、2021年度

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. 京都大学大学院薬学研究科基盤生物化学特論II 2020年6月27日
2. 同志社大学生命医科学部医情報学科『特別講義A』2019年7月17日
3. 同志社大学生命医科学部医情報学科『特別講義A』2018年7月18日
4. 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
5. 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】

2021年度 5課題(うち所内推薦型4課題)
2020年度 3課題(うち所内推薦型3課題)
2019年度 6課題(うち所内推薦型4課題)
2018年度 6課題(うち所内推薦型4課題)
2017年度 3課題(うち所内推薦型3課題)

【10-2:国際共同研究の実施】

2021年度 0課題
2020年度 0課題
2019年度 1課題
2018年度 1課題
2017年度 1課題

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

1. 「翻訳のパラメトリック調節の理解に向けた新たな研究」 2019年8月9日

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】

Cell Structure and Function, Genes to Cells, Bioconjugate Chemistry, Biomedical Optics Express

【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、量子生命科学会、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】

日本生物物理学会会長 (2019-2020)、日本生物物理学会理事 (2017-2018)、日本細胞生物学会代議員 (2018-2020)

【13:科研等の審査委員】

1. 文部科学大臣表彰審査委員会研究支援賞審査部会委員 (2019-2022)
2. 文部科学省科学研究費助成事業における評価に関する委員会の評価者 (2019-2022)
3. 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)
4. 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基盤技術」領域アドバイザー (2015-2022)
5. 日本医療研究開発機構 AMED 課題評価委員 (2019-2022)
6. 科学技術振興機構創発的研究支援事業事前評価外部専門家(2020)
7. 科学技術振興機構研究成果展開事業研究成果最適展開支援プログラム (A-STEP) 産学共同(育成型)アグリ・バイオ 評価アドバイザー (2020-2021)
8. 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 (2019-2020)
9. 科学技術振興機構先端計測分析技術・機器開発機構推進委員会総合評価委員 (2011-2020)
10. 文部科学省先端研究基盤共用促進事業研究機器相互利用ネットワーク導入実証プログラム (SHARE) 採択審査会審査委員(2019)
11. ドイツ・イノベーションアワード「ゴッドフリード・ワグネル賞 2019」選考委員会専門委員 (2019)
12. 内閣府革新的研究開発推進プログラム (ImPACT) 外部専門家 (2017-2018)
13. 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)
14. 科学技術振興機構量子ビーム科学研究開発評価委員会委員 (2017)
15. 文部科学省新学術領域研究専門委員会委員「温度生物学」(2017)
16. 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)
17. 科学技術振興機構 ERATO 選考委員 (2017)
18. 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)
19. 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)
20. 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)
21. 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)
22. 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)

【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44回日本分子生物学会年会 シンポジウム「Parametric Biology Based on Translation Rate Control」オーガナイザー 土居雅夫(京都大学)、原田慶恵(大阪大学)パシフィコ横浜 2021年12月2日
2. 第59回日本生物物理学会年会 シンポジウム「パラメトリックな翻訳調節機構」オーガナイザー 原田慶恵(大阪大学) 岡部弘基(東京大学)オンライン開催 2021年11月27日
3. 日本学術会議公開シンポジウム 次世代統合バイオイメージングと数理の協働の展望 オンライン開催 2020年10月14日
4. 第57回日本生物物理学会シンポジウム 温度を基軸とした生物物理現象の理解 シンポジウム オーガナイザー 原田慶恵(大阪大学) 岡部弘基(東京大学)宮崎シーガイア 2019年9月26日
5. 第19回日本蛋白質科学会年会、第71回日本細胞生物学会大会合同年次大会シンポジウム 温度生物学: 温度センシングと細胞機能 オーガナイザー 今本尚子(理化学研究所)、原田慶恵(大阪大学)神戸国際会議場、神戸国際展示場 2019年6月24日
6. 第41回日本分子生物学会年会 シンポジウム「Bioimaging: From Molecule to Tissue」オーガナイザー 原田慶恵(大阪大学)、鈴木団(大阪大学)パシフィコ横浜 横浜 2018年11月28日
7. 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」オーガナイザー 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
8. 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)」オーガナイザー 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

学内、所内活動 - 原田 慶恵 -

【16:学内、所内委員など】

科研費相談員 (2017-)
男女協働推進センター委員 (2017-)
ハラスメント相談室 全学相談員 (2017-2020)
図書館委員会委員 (2019-)
生命科学図書館運営委員 (2021-)
人権問題委員会委員 (2018-)
共同利用・共同研究委員会副委員長 (2018-)
共同利用・共同研究委員会小委員会 (2018-)
ハラスメント防止等対策委員会委員長 (2018-)
蛋白質研究所 専門委員会 (2019-)
広報室室員 (2019-)
リトリート委員会委員 (2018-2019)

【17:その他、特筆すべき活動】

1. 日本学術会議連携会員 (2006-2026)
2. 内閣府男女共同推進連携会議議員 (2021-2023)
3. 量子科学技術研究開発機構量子生命科学領域研究開発評価委員会委員 (2020-2023)
4. 日本学術振興会 学術システム研究センター主任研究員 (2019-2022)
5. 文部科学省・学術審議会臨時委員 (2019-2022)
6. 男女共同参画学協会連絡会代表理事 (2021-2022)
7. ライブセルダイアグノシス顧問 (2019-2022)
8. 日本学術振興会学術システム研究センター主任研究員 (2019-2022)
9. 新世代研究所評議員 (2012-2022)
10. 関西科学塾コンソーシアム社員 (2018-2022)
11. 自然科学研究機構生命創成探求センター外部評価委員 (2021)
12. 金沢大学新学術創成研究機構ナノ生命科学研究所ナノ生命科学研究所アドバイザーボードアドバイザー (2018-2021)
13. 神戸大学バイオシグナル総合研究センター共同利用・共同研究運営協議会委員 (2020-2021)
14. 量子科学技術研究開発機構量子生命科学研究所研究開発評価委員会委員 (2021)
15. 大学改革支援・学位授与機構国立大学教育研究評価委員会専門委員 (2020)
16. 量子科学技術研究開発機構客員研究員 (2019-2020)
17. 京都大学大学院薬学研究科講師 (2020)
18. 東京農工大学 2020年度テニュアトラック事業准教授公募の一次選考書類審査の査読 (2020)
19. 京都大学化学研究所外部評価委員 (2019-2020)

3-1 教授

20. 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)
21. 同志社大学嘱託講師 (2016-2019)
22. 量子科学技術研究開発機構客員研究員 (量子ビーム科学部門高崎両市応用研究所 量子センシング・情報材料連携研究グループ) (2020)
23. 量子科学技術研究開発機構量子ビーム科学研究開発評価委員会委員 (2018-2019)
24. 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 (2016-2019)
25. HPCI 計画推進委員会ポスト「京」の利活用促進・成果創出加速に関するワーキンググループ委員 (2018)
26. 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 (2016-2018)
27. 日本学術振興会学術システム研究センター専門研究員 (2016-2018)
28. 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-)
29. 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)
30. 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)
31. 京都大学物質-細胞統合システム拠点 客員教授 (2016-2017)
32. 大阪大学蛋白質研究所専門委員会委員 (2014-2016)

3-1 教授

3-1-9 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 (2017年度～)

理学研究科・生物科学専攻 (兼任・2017年度～)

医学系研究科情報機能医学講座 (兼任・2017年度～)

生命機能研究科 (兼任・2019年度～)

国際医工情報センター (兼任・2018年度～)

総合学術博物館 (兼任・2020年度～)

【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。

【2021年の成果】

1. 高次脳機能の神経回路機構の解析：

大脳基底核の各神経回路の神経活動制御法 (可逆的神経伝達阻止法、光遺伝学、化学遺伝学)を用いて、マウス認知学習行動において大脳基底核-淡蒼球-大脳皮質ループ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。大脳基底核の特定神経回路の神経活動や神経伝達物質動態のイメージング手法を確立し、マウス認知学習行動中の神経回路機構の解析を進めた。

大脳基底核の並列回路機構から人工知能への応用を進めた。

2. 精神神経疾患の分子病態の解析：

核内移行因子であるインポーチンのノックアウトマウスの行動を解析し、思春期に社会的孤立ストレスを与えることで行動異常を呈することを示した。DISC1 ノックアウトマウスを用いて、精神疾患病態解析を進め、高グルコースストレスの関与や Bdnf 分子病態を見出した。

3. 臨床部門との連携によるトランスレーショナルリサーチ：

AMED 脳とこころの研究推進プログラム (精神・神経疾患メカニズム解明プロジェクト)「精神疾患横断的なひきこもり病理における意思決定行動異常とその脳回路・分子ネットワークの解明」を開始して、ひきこもり病理に着目したトランスレーショナルリサーチをすすめた。

【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く。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。

若手研究者の育成、学生教育をすすめるとともに、国内外の研究室や学内、蛋白研の研究室と積極的に共同研究をすすめていく。

【論文】

【1-1:英文論文】

1. Jaaro-Peled H, Kumar S, Hughes D, Sumitomo A, Kim S-H, Zoubovsky S, Hirota-Tsuyada Y, Zala D, Bruyere J, Katz B, Huang B, Flores R, Narayan S, Hou Z, Economides A, [Hikida T](#), Wetsel W, Deisseroth K, Mori S, Brandon N, Tanaka M, Ishizuka K, Houslay M, Saudou F, Dziras K, Sawa A, Tomoda T. Regulation of sensorimotor gating via Disc1/Huntingtin-mediated Bdnf transport in the cortico-striatal circuit. **Molecular Psychiatry**, in press, 2021.
2. Sakurai K, Itou T, Morita M, Kasahara E, Moriyama T, Macpherson T, Ozawa T, Miyamoto Y, Yoneda Y, Sekiyama A, Oka M, [Hikida T](#). Effects of Importin α 1/KPNA1 deficiency and adolescent social isolation stress on psychological disorder-related behaviors of mice. **PLoS ONE**, 16(11), e0258364, 2021.
3. Hirai S, Miwa H, Tanaka T, Toriumi K, Kunii Y, Shimbo H, Sakamoto T, Hino M, Izumi R, Nagaoka A, Yabe H, Nakamachi T, Shioda S, Dan T, Miyata T, Nishito Y, Suzuki K, Miyashita M, Tomoda T, [Hikida T](#), Horiuchi J, Itokawa M, Arai M, Okado H. High Sucrose Diets Contribute to Brain Angiopathy with Impaired Glucose Uptake, and Psychosis-related Higher Brain Dysfunctions in Mice. **Science Advances**, 7(46), eabl6077, 2021.
4. Nishioka T, Macpherson T, Hamaguchi K, [Hikida T](#). Distinct Roles of Dopamine D1 and D2 Receptor-expressing Neurons in the Nucleus Accumbens for a Strategy Dependent Decision Making. **bioRxiv**, 2021.
5. Uchida Y, [Hikida T](#), Yamashita Y. Computational mechanisms of osmoregulation: a reinforcement learning model for sodium appetite. **bioRxiv**, 2021
6. Hamasaki Y, Pionnié-Dax N, Dorard G, Tajan N, [Hikida T](#). Identifying Social Withdrawal (*Hikikomori*) Factors in Adolescents: Understanding the *Hikikomori* Spectrum. **Child Psychiatry & Human Development**, 52, 808-817, 2021.
7. Morisaki I, Shiraiishi H, Fujinami H, Shimizu N, [Hikida T](#), Arai Y, Kobayashi T, Hanada R, Penninger JM, Fujiki M, Hanada T. Modeling a human CLP1 mutation in mouse identifies an accumulation of tyrosine pre-tRNA fragments causing pontocerebellar hypoplasia type 10. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, 570, 60-66, 2021.
8. Hamasaki Y, Nakayama T, [Hikida T](#), Murai T. Combined pattern of childhood psycho-behavioral characteristics in patients with schizophrenia: A retrospective study in Japan. **BMC Psychiatry**, 21, 57, 2021.
9. Yatsuka H, Hada K, Shiraiishi H, Umeda R, Morisaki I, Urushibata H, Shimizu N, Sebastian WA, [Hikida T](#), Ishitani T, Hanada R, Shimada T, Kimoto K, Kubota T, Hanada T. Exosc2 deficiency leads to developmental disorders by causing a nucleotide pool imbalance in zebrafish. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, 533, 1470-1476, 2020.
10. [Nishioka T](#), Hamaguchi K, Yawata S, [Hikida T](#), Watanabe D. Chemogenetic suppression of the subthalamic nucleus induces attentional deficits and impulsive action in a five-choice serial reaction time task in mice. **Frontiers in Systems Neuroscience**, 14, 38, 2020.
11. Anan M, Higa R, Shikano K, Shide M, Soda A, Carrasco Apolinario ME, Mori K, Shin T, Miyazato M, Mimata H, [Hikida T](#), Hanada T, Nakao K, Kangawa K, Hanada R. Cocaine has some effect on Neuromedin U expressing neurons related to the brain reward system. **Heliyon**, 6, e03947, 2020.
12. Saito N, Tainaka K, [Macpherson T](#), [Hikida T](#), Yamaguchi S, Sasaoka T. Neurotransmission through dopamine D1 receptor is required for aversive memory formation and Arc activation in the cerebral cortex. **Neuroscience Research**, 156, 58-65, 2020.
13. Wang Q, Shimizu K, Machata K, Pan Y, Sakurai K, [Hikida T](#), Fukada Y, Takao T. Lithium ion adduction enables UPLC-MS/MS-based analysis of multi-class, 3-hydroxyl group-containing keto-steroids. **The Journal of Lipid Research**, 61, 570-579, 2020.
14. [Hikida T](#), Yao S., [Macpherson T](#), Fukakusa A., Morita M., Kimura H., Hirai K., Ando T., Toyoshiba H., Sawa A. Nucleus accumbens pathways control cell-specific gene expression in the medial prefrontal cortex. **Scientific Reports** 10, 1838, 2020.
15. [Hikida T](#), Morita M., Kuroiwa M., [Macpherson T](#), Shuto T., Sotogaku N., Niwa M., Sawa A., Nishi A. Adolescent psychosocial stress enhances sensitization to cocaine exposure in genetically vulnerable mice. **Neuroscience Research** 151, 38-45, 2020.
16. Shioda N., Imai Y., Yabuki Y., Sugimoto W., Wang Y., [Hikida T](#), Sasaoka T., Mieda M., Fukunaga K. Dopamine D2L Receptor Deficiency Causes Stress Vulnerability through 5-HT1A Receptor Dysfunction in Serotonergic Neurons. **Journal of Neuroscience** 39, 7551-7563, 2019.
17. [Macpherson T](#), Mizoguchi H., Yamanaka A., [Hikida T](#). Preproenkephalin-expressing ventral pallidal neurons control inhibitory avoidance learning. **Neurochemistry International** 126, 11-18, 2019.
18. Murata K., Kinoshita T., Fukazawa Y., Kobayashi K., Yamanaka A., [Hikida T](#), Manabe H., Yamaguchi M. Opposing roles of dopamine receptor D1- and D2-expressing neurons in the anteromedial olfactory tubercle in acquisition of place preference in mice. **Frontiers in Behavioral Neuroscience** 13, 50, 2019.
19. Kozuka T., Omori Y., Watanabe S., Tarusawa E., Yamamoto H., Chaya T., Furuhashi M., [Morita M](#), Sato T., Hirose S., Ohkawa Y., Yoshimura Y., [Hikida T](#), Furukawa T. miR-124 dosage regulates prefrontal cortex function by dopaminergic modulation. **Scientific Reports** 9, 3445, 2019.

3-1 教授

20. Sumitomo A., Yukitake H., Hirai K., Horike K., Ueta K., Chung Y., Warabi R., Yanagawa T., Kitaoka S., Furuyashiki T., Narumiya S., Hirano T., Niwa M., Sibille E., [Hikida T.](#), Sakurai T., Ishizuka K., Sawa A., Tomoda T. Ulk2 controls cortical excitatory-inhibitory balance via autophagic regulation of p62 and GABAA receptor trafficking in pyramidal neurons. **Human Molecular Genetics** 27, 3165-3176, 2018.
21. Higashida S., Nagai H., Nakayama K., Shinohara R., Taniguchi M., Nagai M., [Hikida T.](#), Yawata S., Ago Y., Kitaoka S., Narumiya S., Furuyashiki T. Repeated social defeat stress impairs attentional set shifting irrespective of social avoidance and increases female preference associated with heightened anxiety. **Scientific Reports** 8, 10454, 2018.
22. Macpherson T., [Hikida T.](#) Nucleus accumbens dopamine D1-receptor-expressing neurons control the acquisition of sign-tracking to conditioned cues in mice. **Frontiers in Neuroscience** 12, 418, 2018.
23. Sumitomo A., Saka A., Ueta K., Horike K., Hirai K., Gamo N. J., [Hikida T.](#), Nakayama K. I., Sawa A., Sakurai T., Tomoda T. Methylphenidate and guanfacine ameliorate ADHD-like phenotypes in *Fez1*-deficient mice. **Molecular Neuropsychiatry** 3, 223-233, 2018.
24. Miyajima M., Zhang B., Sugiura Y., Sonomura K., Guerrini M. M., 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, 1342-1352, 2017.
25. 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, 1205-1222, 2017.
26. Hayashi Y., Yawata S., Funabiki K., [Hikida T.](#) *In vivo* calcium imaging from dentate granule cells with wide-field fluorescence microscopy. **PLoS ONE** 12, e0180452, 2017.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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, 124-132, 2016.
32. 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, 359-364, 2016.
33. 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.

【1-2:代表的な論文】

1. Niwa M., Jaaro-Peled H., Tankou S., Seshadri S., [Hikida T.](#), Matsumoto Y., Cascella N. G., Kano S., Ozaki N., Nabeshima T., Sawa A. Adolescent stress-induced epigenetic control of dopaminergic neurons via glucocorticoids. **Science** 339, 335-339, 2013.
2. [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, 342-347, 2013.
3. [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, 896-907, 2010.
4. [Hikida T.](#), Jaaro-Peled H., Seshadri S., Oishi K., Hookway C., Kong S., Wu D., Xue R., Andradé 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, 14501-14506, 2007.
5. Kaneko S., [Hikida T.](#), Watanabe D., Ichinose H., Nagatsu T., Kreitman R. J., Pastan I., Nakanishi S. Synaptic integration mediated by striatal cholinergic interneurons in basal ganglia function. **Science** 289, 633-637, 2000.

【1-3:英文総説】

1. Onitsuka T, Hirano Y, Nemoto K, Hashimoto N, Kushima I, Koshiyama D, Koeda M, Takahashi T, Noda Y, Matsumoto J, Miura K, Nakazawa T, [Hikida T.](#), Kasai K, Ozaki N, Hashimoto R. Trends in big data analyses by multicenter collaborative translational research in psychiatry. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, in press, 2021.

3-1 教授

2. Macpherson T, Churchland A, Sejnowski A, DiCarlo J, Kamitani Y, Takahashi H, Hikida T. Natural and Artificial Intelligence: a brief introduction to the interplay between AI and neuroscience research. **Neural Networks**, 144, 603-613, 2021.
3. Macpherson T, Matsumoto M, Gomi H, Morimoto J, Uchibe E, Hikida T. Parallel and hierarchical neural mechanisms for adaptive and predictive behavioral control. **Neural Networks** 144, 507-52, 2021.
4. Macpherson T., Hikida T. The role of basal ganglia neurocircuitry in the pathology of psychiatric disorders. **Psychiatry and Clinical Neurosciences** 73, 289-301, 2019.
5. Macpherson T., Hikida T. Response to 'Mood and Affect'. **Psychiatry and Clinical Neurosciences** 73, 347, 2019.
6. Tomoda T., Hikida T, Sakurai T. Role of DISC1 in neuronal trafficking and its implication in neuropsychiatric manifestation and neurotherapeutics. **Neurotherapeutics** 14, 623-629, 2017.
7. Kitanishi T., Ito H. T., 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.
8. Hikida T, Morita M., Macpherson T. Neural mechanisms of the nucleus accumbens circuit in reward and aversive learning. **Neuroscience Research**, 108: 1-5, 2016.

【1-4:邦文総説】

1. 正田貴俊. 大脳基底核神経回路における腹側淡蒼球の役割解析. **日本生物学的精神医学会誌** 30, 105-107, 2019.
2. 正田貴俊. 柔軟な行動のための大脳基底核神経回路の恒常性維持機構. **日本薬理学雑誌** 152, 295-298, 2018.
3. 正田貴俊. 意思決定と薬物依存における大脳基底核神経回路機構. **日本生物学的精神医学会誌** 29, 40-43, 2018.
4. 正田貴俊. 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と治療法の開発. **公益信託加藤記念難病研究助成基金 助成研究報告** 30, 28-33, 2017.
5. 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.
6. 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, 132-134, 2017.
7. 正田貴俊. 精神疾患の病態解明に向けて. **内藤財団時報** 100, 74, 2017.
8. 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.
9. 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, 190-192, 2016.
10. 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, 35-40, 2016.

【1-5:著書】

1. 小澤貴明, 正田貴俊. 食のもたらす快情動の神経メカニズム 報酬系の脳内回路. 「もっとよくわかる! 食と栄養のサイエンス」 pp124-133, 2021. (第10章を分担執筆) 佐々木努編, 羊土社
2. 正田貴俊. どうして麻薬にはまるの? 「どうして心臓は動き続けるの? 生命をささえるタンパク質のなぞにせまる」 pp64-67, 2018. 大阪大学蛋白質研究所編, 化学同人
3. 正田貴俊. 動物モデル. 「統合失調症 診断と治療のABC」 pp79-84, 2018. 村井俊哉編, 最新医学社.

【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. MACS International Symposium: COMPUTATIONAL PRINCIPLES IN ACTIVE PERCEPTION AND REINFORCEMENT LEARNING IN THE BRAIN, Kyoto, February 13-14, 2020
2. 12th International Symposium of the Institute Network, Tokyo, November 28-29, 2017
3. Taiwan-Japan Biomedicine Conference NTHU-OU bilateral symposium 2017, Osaka, October 30-31, 2017

3-1 教授

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 第 17 回 COCORO 合同会議、第 17 回脳表現型の分子メカニズム研究会、オンライン 2021 年 12 月 5 日
2. 2021 年度生理学研究所研究会 「多様な視点から情動を捉え直す」、オンライン 2021 年 9 月 15 日
3. 第 15 回 Motor Control 研究会、オンライン 2021 年 9 月 9-11 日
4. 第 15 回 COCORO 合同会議、第 15 回脳表現型の分子メカニズム研究会、オンライン 2021 年 1 月 11 日
5. 令和 2 年度国立大学附置研究所・センター会議 第 2 部会シンポジウム「コロナ新時代における蛋白質科学研究」、オンライン 2020 年 11 月 14-30 日
6. 2020 年度生理学研究所研究会 「意思決定研究の新展開～社会共感・主観価値の生成・葛藤に関わる神経メカニズム～」、オンライン 2020 年 9 月 14-15 日
7. 立命館大学システム視覚科学セミナー、草津 2019 年 12 月 25 日
8. 2019 年度生理学研究所研究会 第 4 回食欲・食嗜好の分子・神経基盤研究会、岡崎 2019 年 8 月 26-27 日
9. 第 115 回日本精神神経学会学術総会、新潟 2019 年 6 月 20-22 日
10. 鹿児島大学大学院セミナー、鹿児島 2019 年 6 月 5 日
11. 第 17 回 IGC 第 13 回 COCORO 合同会議、第 13 回脳表現型の分子メカニズム研究会、東京 2019 年 6 月 1-2 日
12. 福井大学社会行動研究会、福井 2019 年 1 月 24 日
13. 京阪・神経内科セミナー2018、枚方 2018 年 10 月 25 日
14. 平成 30 年度生理学研究所研究会 「情動の神経回路機構とその破綻」、岡崎 2018 年 9 月 18-19 日
15. 第 40 回日本生物学的精神医学会 第 61 回日本神経化学学会大会 合同年会、神戸 2018 年 9 月 6-8 日
16. 第 243 回つくばブレインサイエンス・セミナー、つくば 2018 年 6 月 19 日
17. 第 15 回 IGC 第 11 回 COCORO 合同会議、第 11 回脳表現型の分子メカニズム研究会、東京 2018 年 6 月 2-3 日
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 第 27 回神経回路学会、北九州 2017 年 9 月 20 日
23. 第 40 回日本神経科学大会、千葉 2017 年 7 月 20 日
24. 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
25. 第 90 回日本薬理学会、長崎 2017 年 3 月 15-17 日
26. 新潟脳神経研究会 第 310 回例会、新潟 2017 年 2 月 21 日
27. 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
28. 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
29. 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
30. 第 61 回脳の医学・生物学研究会、名古屋 2016 年 8 月 20 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）】

- 2021 年度 口頭発表件数：12 件、ポスター発表件数：25 件
2020 年度 口頭発表件数：6 件、ポスター発表件数：12 件
2019 年度 口頭発表件数：5 件、ポスター発表件数：7 件
2018 年度 口頭発表件数：3 件、ポスター発表件数：8 件
2017 年度 口頭発表件数：3 件、ポスター発表件数：9 件
2016 年度 口頭発表件数：4 件、ポスター発表件数：13 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. PCT/JP2018/005019、2018 年 2 月 14 日
2. 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

3-1 教授

- 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
- 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

- 学術変革 (A) (公募研究) 2021-2022 代表 認知学習と精神疾患病態の臨界期におけるドーパミン神経伝達機構の解析
- 基盤研究 (B) 2021-2024 分担 遺伝学と全脳イメージングで解明する「複数型ドーパミン受容体による学習の多重制御」
- 基盤研究 (B) 2021-2024 分担 ATP とアデノシン動態を指標とした NAFD/NASH の病態解明と治療基盤の創出
- 基盤研究 (C) 2021-2023 分担 APEX マルチラベル広域連続電顕技術の開発による脳の高密度極小ネットワークの解明
- 基盤研究 (B) 2020-2023 分担 RNA 制御機構の破綻による難治性小児疾患のモデル動物作製と新規治療法の基盤開発
- 基盤研究 (B) 2018-2021 代表 認知学習と精神疾患における大脳基底核神経回路機構の解析
- 基盤研究 (C) 2018-2020 分担 脳内 NMU システムのストレス応答ならびに認知機能における新たな生理機能の解明
- 新学術領域 (計画研究) 2016-2020 代表 報酬/目的指向行動の神経回路機構
- 挑戦的萌芽 2016-2018 代表 プレパルスインヒビションの神経回路機構
- 基盤研究 (B) 2015-2017 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

それ以外の助成金

- AMED-CREST 2021-2027 分担 網膜神経回路機能に着目した脳-感覚ネットワークの統合的理解に基づく発達障害の治療戦略の構築
- AMED「脳とこころの研究推進プログラム」2021-2024 代表 精神疾患横断的なひきこもり病理における意思決定行動異常とその脳回路・分子ネットワークの解明
- 先進医薬研究振興財団 2021-2022 代表 多点ドーパミンイメージングによる統合失調症の神経回路病態の解析
- 喫煙科学研究財団 2021-2023 代表 大脳皮質-側坐核神経回路のドーパミン神経伝達への喫煙の影響
- ソルト・サイエンス研究財団 2021 代表 神経回路制御と計算論から食塩嗜好性の脳内基盤を探る
- 大樹生命厚生財団医学研究助成 2020-2022 代表 モデルマウスを用いた多発性硬化症の病態解析
- ソルト・サイエンス研究財団 2020 代表 食塩嗜好性の脳内基盤と食塩過剰摂取・脱塩による神経活動変化の解析
- ライフサイエンス振興財団 2020 代表 モデル動物を用いた精神疾患の神経回路病態の解析
- 先進医薬研究振興財団 2019-2020 代表 統合失調症病態における側坐核-淡蒼球神経回路の役割解析
- ひょうご科学技術助成 2018 代表 モデル動物を用いた精神疾患の神経回路病態の解明
- 上原記念生命科学財団 2017-2018 代表 精神疾患の神経回路病態の解明
- 先進医薬研究振興財団 2017-2018 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
- アステラス病態代謝研究会 2017-2018 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
- 持田記念医学薬学振興財団 2017-2018 代表 神経回路からみた精神疾患発症機構の解明
- 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) 2017-2018 代表 精神疾患モデルによる病態解析
- 内藤記念科学振興財団 2016-2017 代表 認知学習の神経回路機構と精神疾患病態の解明
- 公益信託加藤難病研究助成基金 2016-2017 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
- 第一三共生命科学研究振興財団 2015-2016 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

教育活動 -疋田 貴俊-

【7-1:現在指導している学生数 (2021年度)】

博士課程：7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 2名)

3-1 教授

学部生：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 1名)

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2020年度 博士課程：6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 3名)、学部生：4名(うち外国人留学生 1名)

2019年度 博士課程：2名(うち外国人留学生 0名)、修士課程：8名(うち外国人留学生 2名)、学部生：6名(うち外国人留学生 4名)

2018年度 博士課程：1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 2名)、学部生：3名(うち外国人留学生 1名)、高校生(SEEDSプログラム)：1名(うち外国人留学生 0名)

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)

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)

【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 3名)

【7-4:2021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】

2021年度 1名

2020年度 1名

2019年度 2名

2018年度 1名

2017年度 2名

2016年度 3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、17-18)、生物学実験(分担、18)、マチカネゼミ(21)

学部(医学部)：基礎医学講座配属(17、20)

学部(理学部生物科学科)：生物科学の最前線(分担、17-21)、生物学基礎実験(分担、18-21)、生物学特別実験(18-21)、生物学文献調査(18-21)

学部(理学部 CBCMP)：Honor Seminar(17、19、20)、Literature Searching and Reading(18-20)、Undergraduate Research/individual Study(18-20)

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、17-21)

大学院(医学系研究科医科学専攻)：研究セミナー(17-19)、情報機能医学(18-21)

大学院(理学研究科生物科学専攻)：高次脳機能学半期セミナー(18-21)、生物科学特論 C1(19、21)、高次脳機能学特別セミナー(20-21)、サイエンスコア V(20)

大学院(理学研究科 SISC)：Basic Biology I(18-21)、Semestral Seminar (Biological Sciences)(18-21)

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

大分大学医学部非常勤講師(2021年7月13日) オンデマンド講義

京都大学大学院薬学研究科非常勤講師(2021年6月15日) オンライン講義

京都大学医学部非常勤講師(2020年2月3日)

大分大学医学部非常勤講師(2019年7月8日)

鹿児島大学医学部非常勤講師(2019年6月6日)

京都大学医学部非常勤講師(2018年10月30日、2019年2月4日)

大分大学医学部非常勤講師(2018年6月27日)

筑波大学大学院医学研究科非常勤講師(2018年6月19日)

鹿児島大学医学部非常勤講師(2018年6月7日)

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)

3-1 教授

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】

2021年度 13 課題
2020年度 12 課題
2019年度 7 課題
2018年度 12 課題
2017年度 4 課題

【10-2:国際共同研究の実施】

2021年度 3 課題 (アメリカ)
2020年度 3 課題 (アメリカ、カナダ)
2019年度 3 課題 (アメリカ、カナダ)
2018年度 3 課題 (イギリス、アメリカ、カナダ)
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】

1. 蛋白質研究所セミナー、多様なドーパミン神経伝達から脳を探る、蛋白質研究所+オンライン、2021年12月13日
2. 蛋白質研究所セミナー、食行動の脳内基盤と分子機構、オンライン開催、2021年2月22日
3. 蛋白質研究所セミナー、精神疾患の分子・回路機構の最前線、蛋白質研究所、2019年11月5-6日
4. 蛋白質研究所セミナー、高次脳機能の神経回路機構、蛋白質研究所、2018年11月26-27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】

なし

社会貢献 -疋田 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, Science Advances, Journal of Pharmacological Sciences, Genes, Brain and Behavior, Molecular Neurobiology, Frontiers in Neuroscience, Behavioural Brain Research, Journal of Psychiatric Research, Neuropharmacology, Journal of Human Genetics, Molecular Brain, Neuropsychopharmacology Reports, Neuropsychopharmacology

【11-2:雑誌の編集者等】

Frontiers in Neuroscience Research Topic "Circuit, Molecular, and Developmental Mechanisms in Decision-Making Behavior" Guest Editor

【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、日本精神神経学会

【12-2:学会の役員、委員】

日本神経科学学会 第44回日本神経科学大会 プログラム委員(20-21);第43回日本神経科学大会 プログラム委員(19-20)、NPBPPP 合同年会プログラム委員(19-20)、日本神経精神薬理学会 評議員(18-)、日本生物学的精神医学会 評議員(18-);将来計画委員会委員(20-);将来計画委員会 若手育成プログラム担当(17-);若手育成プログラム交流会 講師(16-17);第41回日本生物学的精神医学会年会 プログラム委員(18-19);将来計画委員会副委員長(21-);学術賞委員会委員(21-)、日本統合失調症学会 評議員(21-)、日本精神神経学会 PVNを育てるPIワーキンググループメンバー(21-)

3-1 教授

【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-)、Human Frontier Science Program 査読委員(18、20)、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)、UKRI Medical Research Council grant 査読委員(21)

【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】

1. BPNP2021 合同年会 日本生物学的精神医学会第10回若手研究者育成プログラム、京都 2021年7月15日、オーガナイザー
2. NPBPPP2020 合同年会 日本生物学的精神医学会第9回若手研究者育成プログラム、オンライン開催 2020年8月21日、オーガナイザー
3. 第97回日本生理学会シンポジウム「大脳基底核ネットワークから見た淡蒼球の新しい役割」、誌上開催 2020年3月17日、オーガナイザー
4. Neuro2019 シンポジウム「意思決定行動とその変容の分子・回路機構」、新潟 2019年7月25日、オーガナイザー
5. 平成30年度生理学研究所研究会「情動の神経回路機構とその破綻」、岡崎 2018年9月18-19日、代表者
6. 第40回日本生物学的精神医学会 第61回日本神経化学会大会 合同年会 シンポジウム「創薬を目指した認知・精神疾患のシグナル病態の解明」、神戸 2018年9月6日、オーガナイザー
7. 第40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、神戸 2018年9月6日、世話人

学内、所内活動 -疋田 貴俊-

【16:学内、所内委員など】

学内委員：国際医工情報センター運営委員会委員(17-)、学生生活委員会委員(18-)、学生支援小委員会委員(18-20)、総合学術博物館運営委員会委員(18-)、医学系研究科大学院教務委員会委員(18-)、研究倫理審査会委員(18-) 同委員長(20-)、過半数部局代表者(20-)、科研費相談員(18,21)

所内委員：リトリート世話人(19-21)、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-)、ハラスメント防止等対策委員会委員(18-)、図書委員(17-)、リトリート委員(17)、60周年記念事業委員会委員(17-18)

【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(2017-2018)
2. 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 精神疾患病態研究部 客員研究員 (2018-)
3. 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2日)
4. 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)
5. 大阪大学 SEEDS プログラム 2018 実感コース担当 (2018)
6. 大阪大学いちょう祭「生命の基本物質『蛋白質』を知る」担当[マウスの動きから脳のはたらきを知る](2018年4月30日)
7. 沖縄県平成30年度進学力グレードアップ推進事業 模擬講義講師 (2018年10月19日)
8. 脳科学オリンピック関西予選世話人 (2018年10月21日)
9. 蛋白質研究所春季講習会講師 (2018-2019)
10. 名古屋大学環境医学研究所共同研究員 (2019-2020)
11. 第26回蛋白質研究所技術部研修所内公開セミナー講師 (2019年10月11日)
12. 文部科学省 科学技術・学術審議会 専門委員 (2021-)

3-1 教授

3-1-10 藤原 敏道

職位：教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質構造生物学研究部門 機能構造計測学研究室

附属蛋白質次世代構造解析センター プロテインデータバンク研究室 (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ハロロドプシンや GBI など調製法が確立している膜蛋白質やアミロイド蛋白質を対象に、新しい実験法、解析法、同位体標識法を開発しながら構造解析を行っている。試料調製では、細胞内で蛋白質構造を調べるために、細胞部位特異的な常磁性試薬による細胞局在情報の取得や細胞内での特定蛋白質の同位体標識法を開発して応用した。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た。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が必要とする高磁場 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。また、NMR では得ることが困難な長距離情報を光学顕微鏡やクライオ電顕から得て、アミロイド繊維など複合体や細胞構造を多スケールで解析する事も試みている。

【2021 年の成果】

アミロイド β_{11m} や 7 回膜貫通蛋白質 Na^+ ポンプなどについて、蛋白質構造解析を行った。これには、アミロイドについては開発した多次元固体 NMR 法とクライオ EM 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、常磁性緩和試薬利用により生体膜近傍 100nm の細胞内位置を特定して解析を行った。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した。通常 NMR でも極低温利用により 70 倍の感度向上を実証した。また、超偏極状態を利用してスピン相関状態を作り、分極率測定や構造解析に応用した。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実用的に応用する段階に達した。この実用性を蛋白質構造や細胞解析で実証することを試みた。

【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としても還元する。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の共同研究体制も強化した。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を行った。これら研究成果も利用して、蛋白質研での NMR 共同利用体制を形成して、大きく発展させる。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. 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).
2. 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).
3. 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
4. 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.
5. 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)
6. 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
7. Sahoo, B. R., Maruyama, K., Edula, 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
8. 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
9. 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).
10. 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), (2018) **Protein Science**, 27, 95-102 (2018).
11. Kang, S.-J., Todokoro, Y., Bak, S., Suzuki, T., Yoshida, M., Fujiwara, T., Akutsu, H., Direct assignment of ^{13}C solid-state NMR signals of TF_0F_1 ATP synthase subunit *c*-ring in lipid membranes and its implication for the ring structure, **J. Biomol. NMR** 70, 53-65 (2018) (<https://doi.org/10.1007/s10858-017-0158-x>).
12. Bankala, K., Sugiki, T., Morales, R., Seow, J., Fujiwara, T., Wilde, K., Norton, R., Finding specificity in unexpected places: how transient interactions mediate the strain-specific recognition of a conserved malaria epitope, **Communications Biology** 1:58 (2018). DOI: 10.1038/s42003-018-0063-1
13. Sugiki, T., Egawa, D., Kumagai, K., Kojima, C., Fujiwara, T., Takeuchi, K., Shimada, I., Hanada, K., Takahashi, H., Phosphoinositide binding by the PH domain in ceramide transfer protein (CERT) is inhibited by hyperphosphorylation of an adjacent serine-repeat motif. **J. Biom. Chem.** 293, 11206-11217 (2018). doi: 10.1074/jbc.RA118.002465
14. Kobayashi, N., Hattori, Y., Nagata, T., Shinya, S., Güntert, P., Kojima, C., Fujiwara, T., Noise peak filtering in multi-dimensional NMR spectra using convolutional neural networks. **Bioinformatics** (2018). <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty581>
15. Sugiki, T., Furuita, K., Fujiwara, T., Kojima, C., Amino acid selective ^{13}C labeling and ^{13}C scrambling profile analysis of protein α and side-chain carbons in *Escherichia coli* utilized for protein nuclear magnetic resonance. **Biochemistry** 57, 3576-3589 (2018). <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.biochem.8b00182>
16. Tanaka, H., Akutsu, H., Yabuta, I., Hara, M., Sugimoto, H., Ikegami, T., Watanabe, T., Fujiwara, T., A novel chitin binding mode of the chitin binding domain of chitinase A1 from *Bacillus circulans* WL-12 revealed by solid-state NMR, **FEBS Letters**, 2018. 592, 3173-3182. doi:10.1002/1873-3468.13226
17. Niitsu, A., Egawa, A., Ikeda, K., Tachibana, K., Fujiwara, T., Veratridine binding to a transmembrane helix of sodium channel Nav1.4 determined by solid-state NMR, **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 26, 5644-5653, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.10.012>
18. Sugishita, T., Matsuki, Y., Fujiwara, T., Absolute ^1H Polarization Measurement with a Spin-Correlated Component of Magnetization by Hyperpolarized MAS-DNP Solid-State NMR, Solid State Nuclear Magnetic Resonance. 99, 20-26. (2019) <https://doi.org/10.1016/j.ssnmr.2019.02.001>
19. Ihama, F., Yamamoto, M., Kojima, C., Fujiwara, T., Matsuzaki, K., Miyata, Y., Hoshino, M., Structural characterization of the N-terminal kinase-interacting domain of an Hsp90-cochaperone Cdc37 by CD and solution NMR spectroscopy, **BBA - Proteins and Proteomics**, 1867, 813-820 (2019).

- <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2019.06.007>
20. Romero, P. R., Kobayashi, N., Wedell, J. R., Baskaran, K., Iwata, T., Yokochi, M., Maziuk, D., Yao, H., [Fujiwara, T.](#), Kurusu, G., Ulrich, E. L., Hoch, J. C., Markley, J. L., BioMagResBank (BMRB) as a Resource for Structural Biology, Structural Bioinformatics pp 187-218, Methods in Molecular Biology, vol 2112. Humana, New York, NY. 01 February (2020). https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0270-6_14
 21. Lin, Y., Sahoo, B. R., Ozawa, D., Kinoshita, M., Kang, J., Lim, M. H., Okumura, M., Huh, Y. H., Moon, E., Jang, J. H., Lee, H.-J., Ryu, K.-Y., Ham, S., Won, H.-S., Ryu, K.-S., Sugiki, T., Bang, J. K., Hoe, H.-S., [Fujiwara, T.](#), Ramamoorthy, A., Lee, Y.-H., Diverse Structural Conversion and Aggregation Pathways of Alzheimer's Amyloid- β (1-40), *ACS Nano*, 13, 8, 8766-8783 (2019). Publication Date: July 16, 2019 <https://doi.org/10.1021/acsnano.9b01578>
 22. Tarieska, N., Horváth, D., Menyhárd, D. K., Ákóntz-Kiss, H., Noji, M., So, M., Goto, Y., [Fujiwara, T.](#), Perczel, A.. The route from the folded to the amyloid state: exploring the potential energy surface of a drug-like miniprotein, *Chemistry a European Journal*, 26, 1968-1978 (2020). <https://doi.org/10.1002/chem.201905180>
 23. Sugiki, T., Yamaguchi, Y., [Fujiwara, T.](#), Inouye, M., Ito, Y., Kojima, C. "In-cell NMR as a sensitive tool to monitor physiological condition of Escherichia coli" *Scientific Reports*, (2020) 10: 2466. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59076-2>
 24. Kanda, T., Kitawaki, M., Arata, T., Matsuki, Y., [Fujiwara, T.](#), Structural analysis of cross-linked poly(vinyl alcohol) using high-field DNP-NMR, *RSC Advances*, 10, 8039-8043 (2020). DOI: 10.1039/d0ra00399a
 25. Sakol, N., Egawa, A., [Fujiwara, T.](#), Gadolinium complexes as contrast agent for cellular NMR spectroscopy, *Int. J. Mol. Sci.*, (2020) 21, 4042, 1-17; doi:10.3390/ijms21114042
 26. Matsuki, Y., Sugishita, T., [Fujiwara, T.](#), Surface-Only Spectroscopy for Diffusion-Limited Systems Using Ultra-Low Temperature DNP MAS NMR at 16.4 T, *J. Phys. Chem., C*, (2020). 124, 18609-18614. <https://dx.doi.org/10.1021/acs.jpcc.0c04873>
 27. Koga, R., Yamamoto, M., Kosugi, T., Kobayashi, N., Sugiki, T., [Fujiwara, T.](#), Koga, N., Robust folding of a de novo designed ideal protein even with most of the core mutated to valine, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, (2020) DOI: 10.1073/pnas.2002120117,
 28. Furuita, K., Sugiki, T., Takamuku, M., Hattori, Y., So, M., Kawata, Y., Ikegami, T., [Fujiwara, T.](#), Kojima, C., Sensitivity enhancement by sequential data acquisition for ^{13}C -direct detection NMR, *J. Magn. Reson.*, 322 (2021) 106878. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2020.106878>
 29. Chiharu Anada, Keisuke Ikeda, Ayako Egawa, [Toshimichi Fujiwara](#), Hiroyuki Nakao, Minoru Nakano. Temperature- and Composition-Dependent Conformational Transitions of Amphipathic Peptide-Phospholipid Nanodiscs, *J. Colloid Interface Sci.*, **588**, 522-530 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2020.12.090> Available online 28 December 20
 30. Matsuki, Yoh; Kobayashi, Takeshi; Fukazawa, Jun; Perras, Frédéric; Pruski, Marek; [Fujiwara, Toshimichi](#). Efficiency Analysis of Helium-cooled MAS DNP: Case Studies of Surface-Modified Nanoparticles and Homogeneous Small-Molecule Solutions, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2021, 23(8):4919-4926, DOI:10.1039/D0CP05658H.
 31. Masatomo So, Yuto Kimura, Keiichi Yamaguchi, Toshihiko Sugiki, [Toshimichi Fujiwara](#), Cesar Aguirre, Kensuke Ikenaka, Hideki Mochizuki, Yasushi Kawata, and Yuji Goto, Polyphenol-solubility alters amyloid fibril formation of α -synuclein, *Protein Science*, First published: 27 May 2021, <https://doi.org/10.1002/pro.4130>.
 32. Daishiro Kobayashi, Yutaka Kohmura, Toshihiko Sugiki, Eisuke Kuraoka, Masaya Denda, Toshimichi Fujiwara, and Akira Otak. Peptide cyclization mediated by S-Arylation: S-protected cysteine sulphoxide as a unipolar cysteine nucleophile, *Chemistry - A European Journal*, 27, 14092-14099 (2021).
 33. Kyoko Furuita, Marina Hiraoka, Kentaro Hanada, [Toshimichi Fujiwara](#), Chojiro Kojima, Sequence requirements of the FFAT-like motif for specific binding to VAP-A are revealed by NMR, *FEBS Letters* 595 2248-2256 (2021), Article DOI: 10.1002/1873-3468.14166
 34. Isao Suetake, Shigeaki Nakazawa, Kazunobu Sato, Risa Mutoh, Yuichi Mishima, Toru Kawakami, Toshiki Takei, Mikio Watanabe, Norio Sakai, [Toshimichi Fujiwara](#), Takeji Takui, Makoto Miyata, Akira Shinohara, Hironobu Hojo, Toshiaki Arata, Structural dynamics of the chromo-shadow domain and chromodomain of HP1 bound to histone H3K9 methylated peptide, as measured by site-directed spin-labeling EPR spectroscopy, *Biochem. Biophys. Resear Commun.* 567 42-48 (2021). June 10, 2021 <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.06.010>
 35. Toshihiko Sugiki, Young-Ho Lee; Nesreen Alsanousi, Kaito Murata, Izuru Kawamura, [Toshimichi Fujiwara](#), Kentaro Hanada, Chojiro Kojima. A hybrid strategy combining solution NMR spectroscopy and isothermal titration calorimetry to characterize protein-nanodisc interaction, *Analytical Biochemistry*, Dec. 22, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.ab.2021.114521>
 36. Gert-Jan Bekker, Masashi Yokochi, Hirofumi Suzuki, Yasuyo Ikegawa, Takeshi Iwata, Takahiro Kudo, Kei Yura, [Toshimichi Fujiwara](#), Takeshi Kawabata, Genji Kuris, Protein Data Bank Japan: Celebrating our 20th anniversary during a global pandemic as the Asian hub of 3D macromolecular structural data, *Protein Science*, accepted for publication Oct. 2021. <http://doi.org/10.1002/pro.4211>
 37. Yoh Matsuki, Shinji Nakamura, Fumio Hobo, Yuki Endo, Hiroki Takahashi, Hiroto Suematsu, [Toshimichi Fujiwara](#), Cryogenic Signal Amplification Combined with Helium-Temperature MAS DNP toward Ultimate NMR Sensitivity at High Field Conditions, *J. Magn. Reson.*, 2022. 335 (2022) 107139. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2021.107139>

3-1 教授

38. Kazuya Jibiki, Moyan Liu, Lei chaosen, Takashi S. Kodama, Chojiro Kojima, Toshimichi Fujiwara, Noriko Yasuhara, Biochemical propensity mapping for structural and functional anatomy of importin α IBB domain. **Genes to Cells**, 2022. Article accepted for publication 22 Dec 2021

【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. 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.
2. Yoh Matsuki, Toshimichi Fujiwara, High-Field DNP Using Closed-Cycle Helium MAS System, JEOL News, 54 (1), 46-52, (2019). July, https://www.jeol.co.jp/download_jeolnews.html
3. Jeffrey C. Hoch, Michael R. Gryk, Genji Kurisu and Toshimichi Fujiwara, BMRB, G. C. K. Roberts, A. Watts (eds.), Encyclopedia of Biophysics, European Biophysical Societies' Association (EBSA) 2021, G. C. K. Roberts, A. Watts (eds.), June, 2021, https://doi.org/10.1007/978-3-642-35943-9_315-1

【1-4:邦文総説】

1. 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).
2. 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).
3. 藤原敏道, 岩崎憲治, 山下栄樹, どうやってタンパク質の形を決めるの? (pp. 14-22), 書名「どうして心臓は動き続けるの?」, 蛋白質研究所編, 化学同人 (2018).
4. 松木陽, 藤原敏道, 循環型極低温ヘリウム MAS を用いる高磁場 DNP-NMR, 日本電子ニュース, 51, (1) 16-21 (2019). 5月 https://www.jeol.co.jp/download_jeolnews.html
5. 藤原敏道, 電子スピン分極を利用する高磁場動的核分極による高感度高分解能固体核磁気共鳴実験法の開発, 電子スピンサイエンス, Vol.18 (Spring), 通号 34 号, 12-19, 2020 年 4 月.

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

1. 電子スピンサイエンス学会学会賞「高磁場低温での電子スピン分極を利用した高感度マジック角回転固体 NMR 法の開発」 2019 年 11 月 8 日
2. Fellow of International Society of Magnetic Resonance (ISMAR), December 2021. Fellow of ISMAR, outstanding scientist who have made novel and impactful contributions to magnetic resonance.

【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 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.
2. 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.

3-1 教授

3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. High-field DNP and cellular solid-state NMR using paramagnetism under low temperatures, Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins, Pharmaceutical Plant for Education and Research, Seoul National Univ., Korea, July 13, 2018.
8. Cellular solid-state NMR and hyper-polarization by high-field dynamic nuclear polarization, Chemistry towards Biology (CTB9), the Danubius Hotel Flamenco, Budapest, Hungary, September 26, 2018.
9. Solid-state NMR studies of protein structure and interaction, infrastructure for NMR, EM and X-rays for Translational research (iNEXT), the Danubius Hotel Flamenco, Budapest, Hungary, September 29, 2018.
10. High-field DNP and cellular solid-state NMR using paramagnetism under low temperatures, The 6th International Symposium on Drug Discovery and Design by NMR, RIKEN Yokohama Institute, Yokohama, November 14, 2018.
11. High-field nuclear hyperpolarization and cellular solid-state NMR, International Symposium for the 60th anniversary of IPR, Senri Hankyu Hotel, Osaka November 16, 2018.
12. High-field DNP and solid-state NMR studies of protein structure and interaction, Seminar at Korea Basic Science Institute, Ochang Center, Cheongju, Korea, November 20, 2018.
13. High-field DNP-induced spin correlated states for magic-angle-spinning solid-state NMR, The 6th Awaji International Workshop on Electron Spin Science & Technology, Yumebutai Conference Center, Awaji Island, Japan, June 16-18, 2019.
14. Heteronuclear Spin Correlated Components Induced by High-Field Dynamic Nuclear Polarization for Magic-Angle-Spinning Solid-State NMR at 30 K, The 8th Asia-Pacific NMR Symposium 2019, School of Biological Sciences, Nanyang Technological University, Singapore, July 3-6, 2019.
15. Solid-state NMR studies of protein structure and interaction, National Tsing Hua Univ. - Osaka Univ. International Student Symposium, Osaka Univ., Toyonaka, Japan, October 8-9, 2019.
16. Structural analysis of biomolecular complexes by solid-state NMR, Amyloid School – Budapest, Eötvös Loránd University, Hungary, November 20, 2020, Online
17. High-Field Dynamic Nuclear Polarization for Magic-Angle-Spinning Solid-State NMR at 30 K, NMRS-India-Webinar Series December 8, 2020, Online
18. Cellular solid-state NMR using paramagnetism under low temperatures and high-field DNP, Advances in biological solid-state NMR (#60), Pacificchem 2021 Congress, Online at Honolulu USA, December 19, 2021

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. Sensitivity enhancement by DNP and solid-state NMR of proteins, IPR Seminar: Protein NMR Beyond, Institute for Protein Research, Osaka Univ., June 3, 2016.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 蛋白研での NMR 共用成果報告, NMR 共用プラットフォームシンポジウム, 創薬から先端材料まで高磁場 NMR が切り拓く外部共用の最前線, 日本橋ライフサイエンスハブ, 東京 2018年10月16日.
6. DNP-NMR 用 395 GHz 及び 460 GHz 光源と伝送系の開発, 福井大学遠赤センター共同研究成果報告会, 2019年3月7日, 福井大学総合研究棟 I 13F 大会議室
7. 大阪大学蛋白研 成果報告, 全国に広がる最先端 NMR の外部共用ネットワーク, NMR 共用プラットフォームシンポジウム 2019年10月17日, 大阪, グランフロント大阪
8. 高磁場低温での電子スピン分極を利用した高感度マジック角回転固体 NMR 法の開発, NMR 討論会-電子スピンスイエンズ学会 2019 連合大会, 2019年11月7-9日, 川崎市コンベンションホール, 川崎
9. 高磁場 DNP によりマジック角回転固体 NMR を高感度化するための装置開発, 第 66 回 固体 NMR ・材料フォーラムプログラム, 2019年12月5日, 京都大学宇治キャンパス・共同研究棟

3-1 教授

- 10.大阪大学蛋白研 NMR 共用成果報告, NMR 共用プラットフォームシンポジウム 2020年10月23日, 横浜, 横浜理研
- 11.大阪大学蛋白研 NMR 共用成果報告, NMR 共用プラットフォームシンポジウム 2021年12月10日, 横浜, 横浜理研, オンライン開催

【3-3:その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2021年度	口頭発表件数：6件、ポスター発表件数：8件
2020年度	口頭発表件数：5件、ポスター発表件数：6件
2019年度	口頭発表件数：6件、ポスター発表件数：9件
2018年度	口頭発表件数：7件、ポスター発表件数：12件
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

【4:新聞報道】

【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)」 Patent Number:特許第 6471518 号, 登録日 2019年2月1日, 出願者:大阪大学, 日本電子, 出願番号 特願 2015-016082, 特開 2016-142537, 出願日 2015年1月29日, 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, 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 登録番号 10254357 登録日 2019年4月9日
2. 松木陽, 藤原敏道, 遠藤由宇生, 中村新治, 根本貴宏 「NMR 試料管 (NMR Sample Tube)」, 出願者:大阪大学, 日本電子, 特願 2016-224626, 特開 2018-081242, 2018年4月20日出願, 欧州出願番号 19165253.6; アメリカ出願番号 16/364793
3. 藤原敏道, 松木陽, 遠藤由宇生, 中村新治, 高橋大樹, NMRプローブシステム及びNMRプローブシステム使用方法, 出願人 大阪大学と日本電子株式会社, 特願 2018-55093 特開 2018-162455 出願日 2018.8.31 (放電防止) 出願国 欧州 出願番号 19193191.4 届出受付番号 G20190071 (EP) 名称 NMR PROBE SYSTEM AND METHOD OF USING NMR PROBE SYSTEM 出願国 アメリカ 出願番号 16/548121 届出受付番号 G20190071(US)
4. 藤原敏道, 松木陽, 高橋大樹, 中村新治, DNP-NMRプローブ及びその使用方法, 出願人 大阪大学と日本電子株式会社, 特願 2017-086290, 特開 2018-184185 出願日 2018.9.28 (窓のサブミリ波透過性); 出願国 アメリカ “DNP-NMR PROBE AND METHOD OF USING THE SAME” 出願番号 16/580205 届出受付番号 G20190072(US); 欧州, 届出受付番号 G20190072(EP) 出願番号 19199794.9 出願日 2019年9月26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. 細胞系の超偏極 NMR による膜蛋白質マルチスケール構造解析, 基盤研究(C) (一般) (2021-2023) 代表: 藤原敏道 (総額, 直接経費 3,200 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))

3-1 教授

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 (総額,直接経費,100,000 千円(藤原担当分総額))
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. 量子技術を用いた超高感度 MRI/NMR, 光・量子飛躍フラッグシッププログラム(科学技術振興機構)(2020-2024)(代表: 根来誠) (20,000 千円(藤原担当分総額))
8. 安全な酸化剤による革新的な酸化反応活性化制御技術の創設, 産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラム(科学技術振興機構)(2019-2023)(井上豪) (20,000 千円(藤原担当分総額))
9. 世界連携による蛋白質異常凝集, 科学の研究拠点形成研究拠点形成事業 A 先端拠点形成型(日本学術振興会) (2018-2022)(後藤祐児)(2,000 千円(藤原担当分総額))
10. NMR 装置の高度化, 大阪大学日本電子 YOKOGUSHI 協働研究所, (2018-2022)(難波啓一)(20,000 千円(総額))

教育活動 - 藤原 敏道 -

【7-1:現在指導している学生数 (2021 年度)】

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

【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

2020 年度 博士課程 3 名 修士課程: 6 名
2019 年度 博士課程 2 名 修士課程: 4 名
2018 年度 博士課程 2 名 修士課程: 4 名
2017 年度 博士課程 2 名 修士課程: 2 名
2016 年度 博士課程 5 名 修士課程: 2 名

【7-3:過去 5 年間の学位取得者数】

博士号 4 名 修士号: 8 名

【7-4:2021 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2021 年度 8 名
2020 年度 8 名
2019 年度 10 名
2018 年度 11 名
2017 年度 11 名
2016 年度 12 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, 18 年)
学部: 化学概論 (2007-2013、3 年毎); 学問への扉(分担, 2020)
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), 高磁場 NMR 構造解析特論 B, 高度副プログラム「蛋白質先端研究プログラム」(2018 年度)

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. 集中講義「固体核磁気共鳴法の基礎と応用」, 大阪市立大学 理学研究科, 2019 年 6 月
2. サイエンスフォーラム「新型コロナウイルスの増え方を分子の形から見てみようータンパク質分子の形を調べる科学ー」 四天王寺大学 (羽曳野市) 2021 年 10 月 30 日

3-1 教授

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】

2021年度 7 課題
2020年度 7 課題
2019年度 8 課題

【10-2:国際共同研究の実施】

2021年度 3 課題 (アメリカ, インド, マレーシア)
2020年度 3 課題 (アメリカ, インド, マレーシア)
2019年度 3 課題 (アメリカ, インド, マレーシア)

【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、Japan-Korea Bilateral Symposium between SNU and IPR on Structure and Folding of Disease Related Proteins, 2020年1月31日, Seoul National Univ.
2. 蛋白質研究所国際セミナー、Japan-Korea Bilateral Symposium between SNU and IPR on Multi-Scale Structural Life Science and the Advanced Technologies, 2019年3月15日, 大阪大学
3. 蛋白質研究所国際セミナー、Japan-Korea Bilateral Symposium between SNU and IPR on Structure and Folding of Disease Related Proteins, 2018年1月6日 Seoul National Univ.

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

1. 超高磁場 NMR 共同研究
2021年度 14 課題
2020年度 17 課題
2019年度 15 課題
2. NMR 共用プラットフォーム
2021年 16 課題
2020年 5 課題
2019年 13 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
2018年 92 件
2019年 97 件
2020年 109 件
2021年 89 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, European Polymer Journal, Polymer Communication

【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、電子スピンスサイエンス学会。

【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～2018年3月、幹事2018.4～
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

3-1 教授

National Research Agency (ANR), Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC), 日本学術振興会科研費助成事業審査委員, UK MRC Grant, European Research Council (ERC)

【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

2015年 326,792; 93(アクセス件数 ; 登録件数)

2016年 236,577; 113

2017年 1,658,140; 110

2018年 7,109,418; 92

2019年 20,147,273; 97

2020年 27,489,478; 109

2021年 23,322,242; 89

【15-1:国際会議の開催】

1. XXVIIth International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems, Kyoto, 2016, 実行委員.
2. Japan-Korea Bilateral Symposium on Multi-Scale Structural Biology, IPR Osaka Univ., Dec 22, 2016. 世話人
3. 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
4. Japan-Korea Bilateral Symposium between SNU and IPR on Structure and Folding of Disease Related Proteins, College of Pharmacy, Seoul National University, Jan. 5, 2018. 世話人
5. Japan-Korea Bilateral Symposium between SNU and IPR on Multi-Scale Structural Life Science and the Advanced Technologies, 2019年3月15日 世話人
6. Japan-Korea Bilateral Symposium between SNU and IPR on Structure and Folding of Disease Related Proteins, College of Pharmacy, Seoul National University, Jan. 31, 2020. 世話人
7. 22nd ISMAR (International Society of Magnetic Resonance) conference, ISMAR-APNMR-NMRSJ-SEST 2021, Osaka, Japan, August 22-27, 2021. Online conference 組織委員長
8. Advances in biological solid-state NMR (#60), The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Pacificchem 2021 Congress, Online at Honolulu USA, December 19-20, 2021 Online, Corresponding Organizer.

【15-2:国内会議の開催】

1. 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】

いちょう祭委員会 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 28.4.1-29.3.31

ハラスメント相談室 24.4.1- 室長 29.4.1-31.3.31

【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, 組織委員長 29.8.1-

3-1 教授

3-1-11 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】網膜視覚系の発生と機能発現の解析

【研究内容】

ゲノム上の遺伝情報がどのように複雑で巧緻な中枢神経系の発生と機能発現を誘導し制御するのかという問題は、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課題である。本研究室は網膜視覚系を研究対象として、脊椎動物の中枢神経系の発生と視覚機能発現の分子メカニズムの解明を目指している。さらに、ヒトの感覚において最も情報量が多いことが知られている視覚と、脳機能、全身生理機能、および他の感覚との関わりについて研究を進めている。昨年度～本年度に以下の成果を得た。

【2021年の成果】

網膜視細胞のサブタイプである桿体視細胞、錐体視細胞の分化、成熟過程において、これまで知られていた複数の転写因子による遺伝子の発現制御機構に加えて、エピジェネティックな機構による遺伝子発現制御メカニズムが重要な働きをしていることを明らかにした。視細胞の中で、桿体視細胞は暗所での視覚をつかさどり、錐体視細胞は色覚や明所での視覚をつかさどる。それぞれのサブタイプではオプシンやトランスデュシンなど光受容に関連する複数のサブタイプ特異的な遺伝子の発現が厳密に制御されており、サブタイプ特異的な遺伝子発現の制御は視細胞の生存や機能のために重要な役割を果たす。過去の研究では視細胞の各サブタイプでエピジェネティックの状態が異なることが知られていたが、それを制御する具体的な因子やメカニズムは知られていなかった。我々は、視細胞特異的に発現している *Samd7* と *Samd11* に着目して研究を行い、*Samd7* 欠損マウスを用いた解析により、*Samd7* 欠損マウスでは複数の錐体視細胞特異的な遺伝子の発現が上昇していることを見出した。また *Samd7* や *Samd11* がポリコーーム抑制複合体 1 (PRC1) に必須の構成因子である *Phc2* と相互作用していることを明らかにした。PRCs はエピジェネティックに遺伝子発現を制御していることが既に知られている。さらに ChIP-qPCR により、実際に *Samd7* 欠損マウス網膜では遺伝子発現が上昇していた遺伝子において H3K27me3 や H2AK119ub のレベルが減少していた。また、*Samd7* と相同性の高い *Samd11* についても解析を行い、*Samd7* と *Samd11* が協調して働き、*Samd7/11* 同時欠損 (DKO) マウスの網膜ではクロマチンの構造が変動していることを明らかにした。

本研究により、エピジェネティックに遺伝子発現を制御する網膜特異的な因子明らかにし、エピジェネティックな遺伝子発現制御やクロマチン高次構造が視細胞のサブタイプ特異性を確立するうえで重要な働きをしていることを明らかにした。

発達障害は、注意欠陥・多動性障害 (ADHD) や自閉スペクトラム症 (ASD)、学習障害といった一群の精神・神経疾患として知られている。発達障害がある子供や大人において、視覚や聴覚などの感覚の異常が高頻度に見られる症状として知られている。注目すべきことに、精神疾患の診断基準として国際的に用いられる DSM-5 (アメリカ精神医学会、精神疾患の診断・統計マニュアル、2013年改訂) において、ASD の診断基準に、「感覚過敏や感覚鈍麻、環境の感覚的側面に対する普通以上の関心」という感覚の異常が加えられた。しかしながら、発達障害に伴う感覚の異常の原因やメカニズムは良くわかっていない。我々は、自閉スペクトラム症や学習障害をはじめとした発達障害に関連する遺伝子の欠損により、網膜・視覚機能が変化することを明らかにした。ADHD や ASD、学習障害といった発達障害は近年増加していることが報告され、世界的にも注目されている。発達障害のある人においては、高頻度で感覚の異常 (感覚過敏や感覚鈍麻) が症状として現れることが知られているが、その原因やメカニズムはほとんど明らかになっていなかった。我々は、発達障害関連遺伝子である *Cyfp2* を網膜において欠損させたマウスを作製し解析したところ、このマウスにおいて網膜と個体の視覚機能に異常が見られた。この結果から、人における *CYFIP2* 遺伝子の変異と関連する視覚異常のメカニズムが明らかとなり、発達障害でしばしば見られる視覚異常の少なくとも一部は網膜の神経回路の変化に起因することが示唆された。本研究は、発達障害の診断法や治療法の開発に貢献するだけでなく、

3-1 教授

発達障害で見られる感覚異常のメカニズム解明に向けて脳だけでなく網膜などの感覚器にも着目するという、今後の感覚研究の方向性を示すものとなった。

【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発生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、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行っており、今後も積極的に共同研究を進め、蛋白質分子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進めてゆく。

【1：論文】

【1-1：英文論文】

1. Whittaker DE, Oleari R, Gregory LC, Stabej PLQ, Williams HJ, Torpiano JG, Formosa N, Cachia MJ, Field D, Lettieri A, Ocaka LA, Paganoni AJ, Rajabali SH, Riegman KL, Martini LBD, Chaya T, Robinson IC, Furukawa T, Cariboni A, Basson MA, Dattani MT., A recessive PRDM13 mutation results in congenital hypogonadotropic hypogonadism and cerebellar hypoplasia. *J Clin Invest*. 2021;131(14):e141587. 2021
2. Gyoten D, Ueno S, Okado S, Chaya T, Yasuda S, Morimoto T, Kondo M, Kimura K, Hayashi T, Leroy BP, Woo SJ, Mukai R, Joo K, Furukawa T, Broad locations of antigenic regions for anti-TRPM1 autoantibodies in paraneoplastic retinopathy with retinal ON bipolar cell dysfunction. *Exp Eye Res*. 2021;202:108770. 2021
3. Chaya T, Ishikane H, Varner LR, Sugita Y, Maeda Y, Tsutsumi R, Motooka D, Okuzaki D, Furukawa T, Deficiency of the neurodevelopmental disorder-associated gene *Cyfp2* alters the retinal ganglion cell properties and visual acuity. *Hum Mol Genet*. 2021;30(11):ddab268. 2021
4. Pensieri P, Mantilleri A, Plassard D, Furukawa T, Moya KL, Prochiantz A, Lamonerie T., Photoreceptor cKO of OTX2 enhances OTX2 intercellular transfer in the retina and causes photophobia. *eNeuro*. 2021;10(2):229-21.2021
5. Chaya T, Furukawa T, Post-translational modification enzymes as key regulators of ciliary protein trafficking. *J Biochem*. Mvabo24. 2021
6. Kubo S, Yamamoto H, Kajimura N, Omori Y, Maeda Y, Chaya T, Furukawa T, Functional analysis of *Samd11*, a retinal photoreceptor PRC1 component, in establishing rod photoreceptor identity. *Sci Rep*. 2021;11(1):4180. 2021
7. Sugiyama T, Yamamoto H, Kon T, Chaya T, Omori Y, Suzuki Y, Abe K, Watanabe D, Furukawa T, The potential role of Arhgef33 RhoGEF in foveal development in the zebra finch retina. *Sci Rep*. 2020;10(1):21450. 2020
8. Sugita Y, Yamamoto H, Maeda Y, Furukawa T, Influence of Aging on the Retina and Visual Motion Processing for Optokinetic Responses in Mice. *Front Neurosci*. 2020;14:586013. 2020
9. Nakamura K, Noguchi T, Takahara M, Omori Y, Furukawa T, Katoh Y, Nakayama K., Anterograde trafficking of ciliary MAP kinase-like ICK/CILK1 by the IFT machinery is required for intraciliary retrograde protein trafficking. *J Biol Chem*. 2020;295(18):13363-13376. 2020
10. Sada N, Fujita Y, Mizuta N, Ueno M, Furukawa T, Yamashita T., Inhibition of HDAC increases BDNF expression and promotes neuronal rewiring and functional recovery after brain injury. *Cell Death and Disease*. 2020;11(6):655. 2020
11. Kon T, Omori Y, Fukuta K, Wada H, Watanabe M, Chen Z, Iwasaki M, Mishina T, Matsuzaki S, Yoshihara D, Arakawa J, Kawakami K, Toyoda A, Burgess SM, Noguchi H, Furukawa T, The genetic basis of morphological diversity in domesticated goldfish. *Curr Biol*. 2020;30(10):S0960-9822(20)30548-0. 2020
12. Mizobuchi K, Hayashi T, Katagiri S, Kim E, Ishiba Y, Watanabe S, Furukawa T, Nakano T., Improvement of reduced electroretinographic responses in thymoma-associated retinopathy: a case report and literature review. *Doc Ophthalmol*. 2020;141(2):195-204. 2020
13. Kon T, Furukawa T, Origin and evolution of the *Rax* homeobox gene by comprehensive evolutionary analysis. *FEBS Open Bio*. 2020;10(4):657-673. 2020
14. Hata M, Kinoshita H, Hayakawa Y, Konishi M, Tsuboi M, Oya Y, Kurokawa K, Hayata Y, Nakagawa H, Tateishi K, Fujiwara H, Hirata Y, Worthley DL, Muranishi Y, Furukawa T, Kon S, Tomita H, Wang TC, Koike K., GPR30-Expressing gastric chief cells do not dedifferentiate but are eliminated via PDK-dependent cell competition during development of metaplasia. *Gastroenterology*. 2020;158(16):1650-1666. S0016-5085(20)30158-X. 2020
15. Sugita Y, Miura K, Furukawa T, Retinal ON and OFF pathways contribute to initial optokinetic responses with different temporal characteristics. *Eur J Neurosci*. 2020;32(16):3160-3165. 2020
16. Yamamoto H, Kon T, Omori Y, Furukawa T, Functional and evolutionary diversification of *Otx2* and *Crx* in vertebrate retinal photoreceptor and bipolar cell development. *Cell Rep*. 2020;30(3):658-671.e5. 2020
17. Furukawa T, Ueno A, Omori Y., Molecular mechanisms underlying selective synapse formation of vertebrate retinal photoreceptor cells. *Cell Mol Life Sci*. 2020;377(7):1251-1266. 2020
18. Chaya T, Tsutsumi R, Maeda Y, Varner RL, Furukawa T, Cul3-Klh18 ubiquitin ligase modulates rod transducin translocation during light-dark adaptation, *EMBO J*, 2019;38(23):e101409, 2019

3-1 教授

19. Kozuka T., Omori Y., Watanabe S., Tarusawa E., Yamamoto H., Chaya T., Furuhashi M., Morita M., Sato T., Hirose S., Ohkawa Y., Yoshimura Y., Hikida T., [Furukawa T.](#), miR-124 dosage regulates prefrontal cortex function by dopaminergic modulation. **Sci Rep** 9, 3445, 2019.
20. Miura K., Sugita Y., [Furukawa T.](#), Kawano K., Two-frame apparent motion presented with inter-stimulus interval reverses optokinetic responses in mice. **Sci Rep** 8, 17816, 2018.
21. Katagiri S., Hayashi T., Yoshitake K., Murai N., Matsui Z., Kubo H., Satoh H., Matsufuji S., Takamura T., Yokoo T., Omori Y., [Furukawa T.](#), Iwata T., Nakano T., Compound heterozygous splice site variants in the SCLT1 gene highlight an additional candidate locus for Senior-Løken syndrome. **Sci Rep** 8, 16733, 2018.
22. Orlandi C., Omori Y., Wang Y., Cao Y., Ueno A., Roux MJ., Condomitti G., de Wit J., Kanagawa M., [Furukawa T.](#), Martemyanov KA., Transsynaptic Binding of Orphan Receptor GPR179 to Dystroglycan-Pikachurin Complex Is Essential for the Synaptic Organization of Photoreceptors. **Cell Rep** 25, 130-145.e5, 2018.
23. Tsutsumi R., Chaya T., [Furukawa T.](#), Enriched expression of the ciliopathy gene Ick in cell proliferating regions of adult mice. **Gene Expr Patterns** 29, 18-23, 2018.
24. Ueno A., Omori Y., Sugita Y., Watanabe S., Chaya T., Kozuka T., Kon T., Yoshida S., Matsushita K., Kuwahara R., Kajimura N., Okada Y., [Furukawa T.](#), Lrit1, a Retinal Transmembrane Protein, Regulates Selective Synapse Formation in Cone Photoreceptor Cells and Visual Acuity. **Cell Rep** 2, 3548-3561, 2018.
25. 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 Immunol** 18, 1342-1352, 2017.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Sharan K., Lewis K., [Furukawa T.](#), Yadav VK., Regulation of bone mass through pineal-derived melatonin- MT2 pathway. **J Pineal Res** e12423, 2017.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.

【1-2：代表的な論文】

1. Yamamoto H, Kon T, Omori Y, [Furukawa T.](#), Functional and evolutionary diversification of Otx2 and Crx in vertebrate retinal photoreceptor and bipolar cell development. **Cell Rep.** 30(3):658-671.e5. 2020.
2. Chaya T., Tsutsumi R., Maeda Y., Varner RL., [Furukawa T.](#) Cul3-Klhl18 ubiquitin ligase modulates rod transducin translocation during light-dark adaptation, **EMBO J**, 2;38(23):e101409, 2019.
3. 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

3-1 教授

is a cell type-specific PRC1 component essential for establishing retinal rod photoreceptor identity. **Proc Natl Acad Sci USA** 114, E8264-E8273, 2017.

4. 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.
5. Sanuki R., Onishi A., Koike C., Muramatsu R., Watanabe S., Muranishi Y., Irie S., Ueno S., Koyasu T., Matsui R., Cherasse Y., Urade Y., Watanabe D., Kondo M., Yamashita T., Furukawa T., miR-124a is required for hippocampal axogenesis and retinal cone survival through Lhx2 suppression. **Nature Neurosci** 14, 1125-1134, 2011.
6. 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.

【1-3：英文総説】

1. Furukawa T., Ueno A., Omori Y. Molecular mechanisms underlying selective synapse formation of vertebrate retinal photoreceptor cells. **Cell Mol Life Sci** 2019.

【1-4：邦文総説】

1. 網膜視細胞における線毛内輸送機構IFTと網膜変性疾患, 堤峻太郎, 茶屋太郎, 古川貴久, 腎と透析, 87, 5, 723-728, 2019
2. 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.

【1-5：著書】

1. (分担執筆) どうして心臓は動き続けるの? : Part 2, 16「どうしてネコは暗闇でも目が見えるの?」, 古川貴久, pp. 68-71, 大阪大学蛋白質研究所編, 化学同人, 2018.
2. (分担執筆) Encyclopedia of Signaling Molecules Second Edition, “TRPM1”, Kon T, Furukawa T., pp 5727-5734, Springer, 2017.

【2：受賞歴】

2005 ファイザー日本眼科賞
2006 ベルツ賞
2007 日本学術振興会賞
2012 大阪科学賞
2013 大阪大学総長顕彰(研究部門)
2015 文部科学大臣表彰・科学技術賞受賞
2017 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 mechanisms of light-dark adaptation in the retina, Retina: Mechanism of photoreceptor degeneration and regeneration, and roles of immune system, Furukawa T., Chaya T, 沖縄科学技術大学院大学 OIST, November. 14, 2019, Okinawa, Japan
2. Molecular control of light-dark adaptation in the retina, Furukawa T., KSBMB International Conference 2019, June 5, 2019, Jeju, Korea.
3. Molecular control of light-dark adaptation in retinal photoreceptor cells, Furukawa T., The SPIRITS International Symposium-2019, January 29, 2019, Kyoto, Japan.
4. Molecular control of vertebrate retinal development and human diseases, Furukawa T., Seminar at University of Medicine, August 16, 2018, Mandalay, Myanmar.
5. Molecular control of vertebrate retinal development and human diseases, Furukawa T., Seminar at Defence Services Medical Academy, August 15, 2018, Yangon, Myanmar.
6. Molecular control of retinal development and human diseases, Furukawa T., Perdana University Seminar, November 30, 2017, Perdana, Malaysia.
7. A role of neurotransmission from photoreceptor cells to ON bipolar cells in retinal circuit formation, Furukawa T., 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学会, November 18, 2017, Osaka, Japan.

3-1 教授

8. Role of TRPM1 Channel in Retinal Circuit Development, Kozuka T, ISER2016, September 27, 2016, Tokyo, Japan.
9. Transcriptional Regulation of Photoreceptor Cell Development and Maturation, Furukawa T, ISER2016, September 26, 2016, Tokyo, Japan.

【3-2：講演・国内の学会、シンポ、WS など】

1. 遺伝子組み換えマウスを用いた網膜視覚回路のシナプス形成の研究, 日本医科大学システム生理学セミナー, 2021年5月25日 Web開催
2. 織毛病の発症メカニズム解明と治療法開発を目指して, 生命医科学研究所ネットワーク国際シンポジウム 2020年11月6日, Web開催
3. 自閉症関連遺伝子の網膜における機能解析, 第124回日本眼科学会総会 2020年4月16日, Web開催
4. 網膜視細胞のバイオロジーから疾患へ, 近畿眼科先進医療研究会, 2020年2月14日, 大阪
5. 視覚を司る網膜の機能メカニズムと変性の予防に向けた試み, 千里ライフサイエンスセミナー 感覚のサイエンス ~豊かな社会の実現に向けて~, 2019年11月26日, 大阪
6. 視覚の基礎研究~網膜視覚回路の機能メカニズム~, 第二回感覚器セミナー 感覚研究動向とビジネス化に向けた産学連携のあり方, 2018年8月23日, 東京
7. 光受容と網膜老化, 第26回東北生活習慣病研究会, 2018年7月31日, 仙台
8. 網膜神経回路の構築と機能発現の機能メカニズムの解析, 京都大学医学部セミナー, 2017年12月27日, 京都
9. 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, 東京
10. 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, 静岡
11. 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

【3-3：その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2021年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：7件
2020年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：6件
2019年度 口頭発表件数：8件、ポスター発表件数：5件
2018年度 口頭発表件数：13件、ポスター発表件数：10件
2017年度 口頭発表件数：13件、ポスター発表件数：9件
2016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】

1. 「網膜視細胞の明暗順応の分子メカニズムの解明と網膜変性疾患の治療への展開」讀賣新聞他、2019年11月1日
2. 「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
3. 「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
4. 「動体視力の低下解明 阪大 維持するたんぱく質確認」、讀賣新聞、2015年2月6日
5. 「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
6. 「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
7. 「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)
8. 「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
9. 「網膜色素変性症遺伝子治療成功」毎日新聞、2013年1月16日
10. 「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】

1. 特許名「光受容感度の抑制又は低減剤」、発明者：古川貴久、特願 2017-248490、出願日：2017年12月25日、出願国：日本

【6：取得研究費】

受託研究費

3-1 教授

1. 創薬ブースター「網膜におけるエピジェネティック機構の制御による新規網膜保護剤の探索」代表、2019年度～2021年度
2. ムーンショット型研究開発事業「脳-感覚器連関に着目したアルツハイマー病における臓器間ネットワークの解明と非侵襲的センシング・介入基盤技術の開発」 分担、2020年度～2021年度
3. 革新的先端研究開発支援事業 CREST「網膜神経回路機能に着目した脳-感覚ネットワークの解析と制御」代表、2021年度～2026年度

科研費

1. 基盤研究(B)「シングルセル RNA-seq 解析による網膜発生の分子機構の解明」代表、2021年度～2023年度

前中期目的積立金

1. R3年度大阪大学 Innovation Bridge グラント【起業シーズ育成グラント】2020年～2021年

教育活動 - 古川 貴久 -

【7-1：現在指導している学生数(2021年度)】

博士課程：5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)
学部生：1名(うち外国人留学生0名)
特別聴講学生：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】

2020年度 博士課程：5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)
2019年度 博士課程：9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2名)
2018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2名)
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)
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)

【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：6名(うち外国人留学生1名)

【7-4：2021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】

2021年度 1名
2020年度 1名
2019年度 2名
2018年度 0名
2017年度 1名
2016年度 1名

【8：担当授業】

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-)
大 学 院 (理学研究科生物科学専攻)：生物科学特論(分担, 13-)
大学院等高度副プログラム「蛋白質解析先端研究プログラム」：蛋白質高次機能特論A(分担, 18-)

【9：学外での教育活動】

1. 岐阜大学医学研究科・医学部病態制御学講座分子病態学分野 大学院生レポート採点、2021年1月18日
2. 大阪サイエンスデイ・生徒研究発表会における審査・指導・助言、2020年11月8日、大阪府立天王寺高等学校(Web開催)
3. 大阪府生徒研究発表会における指導・助言、2019年10月19日、大阪府立天王寺高等学校
4. 講義(アカデメイア)、2017年9月13日、大阪府立天王寺高等学校
5. 出張講義(ライブカレッジ)、2016年10月21日、和歌山県立田辺高等学校
6. 慶応義塾大学医学部眼科学教室セミナー、2015年6月4日、慶応義塾大学

3-1 教授

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】

2021年度 2 課題
2020年度 1 課題
2019年度 1 課題
2018年度 0 課題
2017年度 2 課題

【10-2：国際共同研究の実施】

2021年度 4 課題 (アメリカ、イギリス、ベルギー)
2020年度 4 課題(アメリカ、イギリス、カナダ、ベルギー)
2019年度 7 課題(アメリカ、イギリス、カナダ、ベルギー)
2018年度 7 課題(アメリカ、イギリス、カナダ、ベルギー)
2017年度 7 課題(アメリカ、イギリス、カナダ、ベルギー)

【10-3：蛋白研セミナーの実施】

1. 蛋白質研究所セミナー感覚研究フロンティア シンポジウム、2021年10月16日
2. 蛋白質研究所セミナー感覚研究フロンティア シンポジウム、2020年10月31日
3. 蛋白質研究所セミナー感覚器研究イニシアチブ・シンポジウム、2019年4月6日
4. 蛋白質研究所セミナー感覚器研究イニシアチブ・シンポジウム、2018年4月15日
5. 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

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】

The Scientific Reports Editorial Board

【12-1：所属学会】

日本神経科学学会 (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】

医療研究開発革新基盤創成事業 CiCLE プログラムオフィサー
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. 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35回新適塾脳はおもしろい「意志決定に関わる皮質と皮質下回路」、2021年12月15日 (Web開催)、コーディネーター
2. 第34回新適塾脳はおもしろい「脳をつくる神経幹細胞の不思議な性質」、2021年9月22日 (Web開催)、コーディネーター
3. 第33回新適塾脳はおもしろい「匂いの科学」、2021年6月29日 (Web開催)、コーディネーター
4. 第32回新適塾脳はおもしろい「感覚情報に基づく情動・行動の出力判断：嗅覚系における神経回路形成と decision making」、2021年2月26日 (Web開催)、コーディネーター
5. 第31回新適塾脳はおもしろい「哺乳類の脳の巨大化・複雑化と脆さ：私達が進化の過程で得たもの」、2021年1月7日 (Web開催)、コーディネーター
6. 第30回新適塾脳はおもしろい「モデル動物と非モデル動物との対比による栄養バランスへの適応機構の解析」、2020年9月28日 (Web開催)、コーディネーター
7. 第27回新適塾脳はおもしろい「機能的な脳組織を幹細胞から作るー現時点の到達点と今後の課題」、2020年1月7日、コーディネーター
8. 第26回新適塾脳はおもしろい「スパイン形態可塑性と樹状突起演算のダイナミズム～スパインのサイズがなぜ重要なのか？～」、2019年9月10日、コーディネーター
9. 第25回新適塾脳はおもしろい「オートファジーの膜動態と生理的意義」、2019年7月5日、コーディネーター
10. 第24回新適塾脳はおもしろい「神経回路形成における細胞接着分子の関わり：カドヘリン対プロトカドヘリン」、2019年3月20日、コーディネーター
11. 第23回新適塾脳はおもしろい「Power of the infant brain」、2018年12月18日、コーディネーター
12. 第91回日本生化学会大会、2018年9月24日-26日、総務委員長
13. 第22回新適塾脳はおもしろい「神経系細胞の分化・機能制御とその応用」、2018年9月18日、コーディネーター
14. 第20回新適塾脳はおもしろい「iPS細胞技術の神経系の再生医療および疾患研究への応用」、2018年3月19日、コーディネーター
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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

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(16-18)、蛋白質研究所副所長(18-)、蛋白質研究所共通施設運営委員会委員長(18-)、蛋白質研究所広報室室長(19-)

【17：その他、特筆すべき活動】

なし

3-1 教授

3-1-12 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翻訳後修飾を持つ蛋白質の構造、機能解析研究

【研究内容】

蛋白質の構造、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。化学合成法においては、部位特異的な安定同位体標識、化学修飾、また糖鎖修飾などを容易に実現することができる。例えば、ヌクレオソームを形成するヒストン蛋白質は、メチル化、アセチル化等数多くの修飾を受け、それが遺伝子の発現制御に重要な機能を果たしている。しかし、その膨大な数の修飾ゆえ、個々の修飾の機能を解析するのが困難である。また、糖蛋白質の機能、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。そこで、我々は化学合成法により均一な化学修飾、糖鎖修飾を持つ蛋白質を合成することにより、この問題の解決に貢献しようと考えている。

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蛋白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ペプチドの調製を行うため、効率の良い蛋白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、膜蛋白質、糖蛋白質、部位特異的修飾蛋白質をいかに効率的に合成するかを中心に研究を進めている。また、他のグループとの共同研究により、合成蛋白質を用いて蛋白質の機能、構造解析研究も進めている。

【2021 年の成果】

1. 疎水性ペプチドの可溶化法の開発と膜蛋白質合成への応用

蛋白質の合成途上、ペプチドの溶解性をいかに向上させるかが、膜蛋白質の場合は成功の鍵となる。我々は、これまで種々のペプチド可溶化法を開発してきた。この方法を利用して、カベオラエンドサイトーシスに重要な働きをする膜蛋白質、カベオリンの全合成を行ってきた。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である。その詳細を調べるためには、部位特異的修飾を持つカベオリンの調製が必要であり、化学合成はその有用な手段となる。最近ようやく全合成を達成し、さらにデータを加えて、本年度国際誌に投稿することができた。今後は、組換え法も組み合わせつつ機能解析を進める予定である。

2. 脂質化ヒストンの合成と機能解析

DNA を巻き取るヒストン蛋白質の N 末端には種々の翻訳後修飾がなされ、それが遺伝子の発現調節に重要であることが知られている。2011 年にヒストン蛋白質の一つ H4 がパルミチン酸により修飾されるといふ意外な報告がなされた。パルミチン酸のような高度に疎水性の修飾が極性の高いヒストン蛋白質にどのような影響を及ぼすのか興味もたれるところである。しかし、部位特異的修飾蛋白質の発現が困難であること、またパルミトイル化による疎水性の上昇に由来する取扱いの困難さ等のためか、現在のところ、パルミトイル化 H4 の機能は不明である。そこで、筆者らの化学合成法を利用して、パルミトイル化 H4 の化学合成を行なった。蛍光ラベルの後、細胞内への導入を行なったところ、パルミチン酸の有無に関わらず、H4 は核への移行が見られなかった。ヒストンは細胞質で合成されたのち核に移行するため、この結果は意外であり、今後効率的な核移行法を見出した後、パルミトイル化 H4 の核内局在を解析し、その機能を解析したいと考えている。

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蛋白質非還元末端に存在する糖であり、蛋白質の血中寿命を決める等、重要な働きを持つ。化学合成法の進展により、種々の糖蛋白質の化学合成が可能となり、化学合成品の医薬品応用への道も開けつつある。しかし大きな問題点の一つが α -シリアル結合をもつ糖蛋白質をいかに合成するかという点である。 α -シリアル結合は、酸性条件下で不安定であるため、従来の糖蛋白質合成ルートでは形成が困難であった。最近、この問題を解決しつつ天然蛋白質で見られる α -2,3 と α -2,6 結合シアル酸を持つ糖アミノ酸の合成に成功した。本年度は、シリアル α -2,6 結合を持つペプチドの効率的な合成法について国際誌に投稿することができた。今後は、シリアル α -2,3 と α -2,6 結合を同時に持つ糖ペプチドの合成を行っていく予定である。

【今後の展望と自己評価】

これまで開発してきた方法は、種々の蛋白質の化学合成に利用可能である。今後、これらの方法を利用して、蛋白質の翻訳後修飾の意義、膜蛋白質の機能解析等を行う予定である。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Nakano M., Hanashima S., Hara T., Kabayama K., Asahina Y., Hojo H., Komura N., Ando H., Nyholm T.K.M., Slotte J.P., Murata M, FRET detects lateral interaction between transmembrane domain of EGF receptor and ganglioside GM3 in lipid bilayers. **Biochim. Biophys. Acta-Biomembranes**, 1863, 183623-183623, 2021.
2. Ito S., Asahina Y., Hojo H. Investigation of protecting group for sialic acid carboxy moiety toward sialylglycopeptide synthesis by the TFA-labile protection strategy, **Tetrahedron**, 97, 132423, 2021.
3. Suetake I., Nakazawa S., Sato K., Mutoh R., Mishima Y., Kawakami T., Takei T., Watanabe M., Sakai N., Fujiwara T., Takui T., Miyata M., Shinohara A., Hojo H., Arata T. Structural dynamics of the chromo-shadow domain and chromodomain of HP1 bound to histone H3K9 methylated peptide as measured by site-directed spin-labeling EPR spectroscopy. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 567, 42-48, 2021.
4. Hojo H., Takei T., Asahina Y., Okumura N., Takao T., So M., Suetake I., Sato T., Kawamoto A., Hirabayashi Y. Total synthesis and structural characterization of caveolin-1. **Angewandte Chem. Int. Ed.**, 56, 14239- 14242, 2021.
5. Hojo H., Suetake I. Chemical synthesis of palmitoylated histone H4. **Arkivoc** part iv, 186-197, 2021.
6. Takei T., Ando T., Takao T., Ohnishi Y., Kurisu G., Iwaoka M., Hojo H. Chemical synthesis of ferredoxin with 4 selenocysteine residues using a segment condensation method. **Chem. Commun.** 56, 14239-14242, 2020.
7. Crooks E. J., Irizarry B. A., Ziliox M., Kawakami T., Victor T., Xu F., Hojo H., Chiu K., Simmerling C., Van Nostrand W.E., Smith S.O., Miller L.M. Copper stabilizes antiparallel β -sheet fibrils of the amyloid β 40 (A β 40)-Iowa variant. **J. Biol. Chem.** 295, 8914-8927, 2020.
8. Nishiyama A., Mulholland C. B., Bultmann S., Kori S., Endo A., Saeki Y., Qin W., Trummer C., Chiba Y., Yokoyama H., Kumamoto S., Kawakami T., Hojo H., Nagae G., Aburatani H., Tanaka K., Arita K., Leonhardt H., Nakanishi M. Two distinct modes of DNMT1 recruitment ensure stable maintenance DNA methylation. **Nature Commun.** 11, 1222, 2020.
9. Hackenberger C. P. R., Dawson P.E., Chen Y.X., Hojo H. Modern Peptide and Protein Chemistry: Reaching New Heights. **J. Org. Chem.** 85, 1328-1330, 2020.
10. Mishima Y., Brueckner L., Takahashi S., Kawakami T., Otani J., Shinohara A., Takeshita K., Garvilles R.G., Watanabe M., Sakai N., Takeshima H., Nachtegaal C., Nishiyama A., Nakanishi M., Arita K., Nakashima K., Hojo H., Suetake I. Enhanced processivity of Dnmt1 by monoubiquitinated histone H3. **Genes Cells** 25, 22-32, 2020.
11. Serra G., Posada L., Hojo H. On-resin synthesis of cyclic peptides via tandem N-to-S acyl migration and intramolecular thiol additive-free native chemical ligation. **Chem. Commun.** 56, 956-959, 2020.
12. Asahina Y., Hojo H. One step synthesis of Fmoc-aminoacyl-N-alkylcysteine via the Ugi four-component condensation reaction. **J. Org. Chem.** 85, 1458-1465, 2020.
13. Kawakami T., Mishima Y., Takazawa T., Hojo H., Suetake I. Chemical synthesis of the ubiquitinated form of histone H3 and its effect on DNA methyltransferase 1. **J. Pept. Sci.** 25, e3200, 2019.
14. Asahina Y., Kawakami T., Hojo H. Glycopeptide synthesis based on a TFA-labile protection strategy and one-pot four-segment ligation for the synthesis of O-glycosylated histone H2A. **Eur. J. Org. Chem.** 2019, 1915-1920 2019.
15. Inouye S., Hojo H. Revalidation of recombinant aequorin as a light emission standard: Estimation of specific activity of Gaussia luciferase. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 507, 242-245, 2018.
16. Noji M., So M., Yamaguchi K., Hojo H., Onda M., Akazawa-Ogawa Y., Hagihara Y., Goto Y. Heat-Induced Aggregation of Hen Ovalbumin Suggests a Key Factor Responsible for Serpin Polymerization. **Biochemistry** 57, 5415-5426, 2018.
17. Shimodira S., Takei T., Hojo H., Iwaoka M. Synthesis of selenocysteine-containing cyclic peptides via tandem N-to-S acyl migration and intramolecular selenocysteine-mediated native chemical ligation. **Chem. Commun.** 54, 11737-11740, 2018.
18. Arai K., Takei T., Shinozaki R., Noguchi M., Fujisawa S., Katayama H., Moroder L., Ando S., Okumura M., Inaba K., Hojo H., Iwaoka M. Characterization and optimization of two-chain folding pathways of insulin via native chain assembly. **Commun. Chem.** 1:26, 2018.
19. Takeda N., Takei T., Asahina Y., Hojo H. Sialyl Tn Unit with TFA-Labile Protection Realizes Efficient Synthesis of Sialyl Glycoprotein. **Chem. Eur. J.** 24, 2593-2597, 2018.
20. Iwaoka M., Suzuki T., Shoji Y., Dedachi K., Shimosato T., Minezaki T., Hojo H., Onuki H., Hirota H. Development of SAAP3D force field and the application to replica-exchange Monte Carlo simulation for chignolin and C-peptide. **J. Comput. Aided Mol. Des.** 31, 1039-1052, 2017.
21. 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, 15708-15711, 2017.

3-1 教授

22. [Hojo H.](#), Kawakami T., Hiroshima 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, 4638-4641, 2017.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Asahina Y., Kawakami T., [Hojo H.](#) One-pot native chemical ligation by combination of two orthogonal thioester precursors. **Chem. Commun.** 53, 2114-2117, 2017.
31. 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.
32. 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.

【1-2:代表的な論文】

1. 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.
2. 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.
3. [Hojo H.](#), Onuma Y., Akimoto Y., Nakahara Y., Nakahara Y. N-Alkyl cysteine-assisted thioesterification of peptides. **Tetrahedron Lett.** 48, 25-28, 2007.
4. [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.
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.

【1-4:邦文総説】

1. ライゲーション法でタンパク質をつくる. [北條裕信](#) (2021):現代化学 2021年6月 pp. 44-50.
2. ライゲーション法による蛋白質, 糖蛋白質の化学合成. [北條裕信](#) (2019):化学と生物第57巻 pp. 58-63.
3. セレンを利用した蛋白質合成の新展開 - セレノシステイン, セレノエステルの蛋白質科学への応用. 武居俊樹, [北條裕信](#) (2018): 化学第73巻 pp. 68-69.
4. 糖蛋白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.

3-1 教授

【1-5:著書】

1. Narang N., Sharma R.K., Hojo H. Chemical Synthesis of Glycopeptides and Glycoproteins, Guan W., Li L., Wang, P.G. (Eds.), pp 151-171, Synthetic Glycomes, Wiley, NJ, 2019.
2. Hojo H. Chemical Synthesis of Glycoproteins by the Thioester Method, D'Andrea L.D. and Romanelli A. (Eds.), pp 251-268, Chemical Ligation, Wiley, NJ, 2017.

【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 hydrophobic protein with post-translational modifications, Hojo H., PACIFICHEM, 16th-21st, 2021, Zoom online.
2. Synthesis and functional study of histone proteins, Hojo H., PACIFICHEM, 16th-21st, 2021, Zoom online.
3. Membrane Protein Synthesis, Hojo H. The 18th Akabori Conference, March 8th-9th2021, Zoom online.
4. Chemical synthesis of selenocysteine-containing protein, Hojo H. Synthetic Peptides 2019, June 27th- July 1st, Varadero, Cuba.
5. Chemical synthesis of hydrophobic protein and membrane protein, Hojo H. 2019 Bilateral Symposium, Oct 8th-9th, Taipei, Taiwan.
6. New strategy for chemical Protein Synthesis, Hojo H. 22nd Korean Peptide Protein Society Symposium, June 25th-26th, 2018, Yeosu, Korea.
7. Use of selenium for protein synthesis, Hojo H. 15th Chinese International Peptide Symposium, July 3rd-6th, 2018, Shenzhen, China.
8. Efficient synthesis of protein using peptide seleno- and thioesters, Hojo H. 17th Akabori Conference, September 1st-5th, 2018, Bodensee, Germany.
9. 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.
10. A new strategy for the synthesis of proteins, Hojo H. IV International Symposium on Synthetic Peptides, June 22nd-25th, 2017, Cayo Santa Maria, Cuba.
11. Chemical synthesis of hydrophobic glycoprotein, Asahina Y., Nakahara Y., Akira S. Hojo H. The 16th Akabori Conference, May 24th-25th 2016, Kobe.
12. Synthesis of hydrophobic glycoprotein, Hojo H. Simposio Internacional de Química 2016, June 7th-10th, 2016, Cayo Santa Maria, Cuba.

【3-2:講演・国内の学会、シンポ、WS など】

1. ライゲーション法による (糖)タンパク質の合成. 日本農芸化学会 2019 年度大会、東京、3 月 24 日-27 日 2019.
2. 有機合成による蛋白質、糖蛋白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.
3. 化学合成を利用した蛋白質、糖蛋白質の機能解明研究. 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.

【3-3:その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2021 年度 口頭発表件数 : 1 件、ポスター発表件数 : 6 件
2020 年度 口頭発表件数 : 0 件、ポスター発表件数 : 4 件
2019 年度 口頭発表件数 : 1 件、ポスター発表件数 : 4 件
2018 年度 口頭発表件数 : 4 件、ポスター発表件数 : 5 件
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

【4:新聞報道】

「東海大・阪大・東北大・福岡大、インスリンの簡便な化学合成法を開発」日本経済新聞 2018 年 5 月 7 日

【5:特許】

特許第 5119159 号 「ペプチドチオエステルの製造方法」

3-1 教授

【6:取得研究費】

科研費

1. 基盤研究 (B)「カバ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、2016 年度～2018 年度

それ以外の助成金

A-STEP トライアウト「抗原を認識する環状ペプチドの効率的な同定法の開発と検査試薬への応用」、代表、2020 年度～2021 年度

教育活動 - 北條 裕信 -

【7-1:現在指導している学生数(2021 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)

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】

2020 年度 博士課程：1 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)

2019 年度 博士課程：1 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)

2018 年度 博士課程：1 名(うち外国人留学生 0 名)、修士課程：10 名(うち外国人留学生 0 名)

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)

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)

【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：0 名(うち外国人留学生 0 名)

【7-4:2021 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2021 年度 0 名

2020 年度 0 名

2019 年度 0 名

2018 年度 1 名

2017 年度 0 名

2016 年度 0 名

【8:担当授業】

学部(教養)：基礎生化学(14-, 3 名で分担)

：有機生物化学 (3 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・蛋白質」(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】

2021 年度 3 課題

2020 年度 2 課題

2019 年度 1 課題

2018 年度 1 課題

2017 年度 1 課題

【10-2:国際共同研究の実施】

2021 年度 2 課題 (コロナのため未実施)

2020 年度 2 課題 (コロナのため未実施)

3-1 教授

2019年度 2課題

2018年度 2課題

2017年度 2課題

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

1. 「多角的な視点によるタンパク質修飾の機能解明」 2021年2月5日
2. 「生体膜上の生物化学」 2021年3月4日-5日
3. 「化学による蛋白質修飾の機能解明を目指して」 2019年8月22日-23日
4. IPR International Seminar "Frontiers in Peptide Science 2018" 2018年12月8日
5. 「生体膜上の生物化学」 2018年3月1日-2日
6. 「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
7. “Frontiers of Peptide and glycoscience” 2016年5月27日
8. 「生体膜上の生物化学」 2016年3月2日-3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 - 北條 裕信 -

【11-1:論文査読】

Angewandte Chem. Int. Ed., J. Peptide Science, Chem. Commun., Org. Biomol. Chem., Material Chemistry Frontiers, Chem. Lett., Bioorg. Chem, ACS Nano, J. Org. Chem., Chem. Sci.

【11-2:雑誌の編集者等】

Protein and Peptide Letters (Editorial board member), Journal of Analytical Science and Technology (Associate Editor)

【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、日本分子生物学会

【12-2:学会の役員、委員】

日本ペプチド学会理事(14-19)、日本ペプチド学会評議員、日本糖質学会評議員(10-)

【13:科研の審査委員など】

科学研究費審査委員、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-)

【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】

第42回日本分子生物学会年会 フォーラム「合成エピゲノム」 2019年12月4日オーガナイザー：末武勲、川上徹、北條裕信

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

3-1 教授

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-1 教授

3-1-13 水口 賢司

職位：教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質ネットワーク生物学研究部門 計算生物学研究室、
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】 計算科学的手法を用いて、疾患・生命現象の解明を目指す研究

【研究内容】

1. データ統合とデータベース開発

分子と高次の生命現象を繋げるための基盤として、公共データベースなどから得られるデータをコンピュータ解析可能な形に再加工し、統合データベースおよび統合解析プラットフォームを構築する。

2. 蛋白質の構造、機能、相互作用の予測

原理に基づくアプローチとデータ駆動型アプローチの両方を用いて、アミノ酸配列のみから蛋白質の立体構造や機能、他の分子との相互作用の有無、相互作用部位などを予測する手法を開発するとともに、予測に寄与する重要な特徴量を明らかにする。

3. 健康研究、創薬への応用

人工知能技術などを用いた創薬プロセスの効率化や、ヒトに関する多面的な測定データからの疾患予防に資する因子の同定を行う。

【2021年の成果】

1. データ統合とデータベース開発

腸内細菌叢と表現型の統合解析プラットフォーム MANTA(Microbiota And pheNotype correlaTion Analysis platform; Chen *et al.* 2020) を高度化し、健常者集団間の比較や腸内細菌叢と各種疾患との関連性の解析に応用した(Park *et al.* 2021, Matsumoto *et al.* 2021 など)。

2. 蛋白質の構造、機能、相互作用の予測

分子動力学シミュレーションとバイオインフォマティクス解析を組み合わせ、ウイルスタンパク質の糖鎖修飾が抗体による認識にどのような影響を与えるかを解明した(Re *et al.* 2021)。

3. 健康研究、創薬への応用

深層学習を用いて遺伝子発現情報から化合物の毒性を予測する方法を開発した(Mohsen *et al.* 2021)。また、高脂肪食摂取による肥満と Peroxisome Proliferator-Activated Receptor パスウェイとの関係をネットワークモデリングにより明らかにした(Vundavilli *et al.* 2021)。

【今後の展望と自己評価】

機械学習を中心とする人工知能技術の応用が各分野で注目を集めているが、1) 学習に必要なデータを如何に整備するか、2) 予測結果の解釈性を高められるか、が重要な課題だと認識している。1)については、これまでに開発してきた創薬支援統合データウェアハウス TargetMine などを利用して、多種類の実験データをより効率的に機械可読な形式に統合できる手法を開発し、そこから自動的に学習データセットを生成できる枠組みの構築を目指す。2)については、原理に基づく手法 (蛋白質科学の分野では、物理化学原理を用いた分子動力学計算など) を援用して、情報科学におけるグラフや系列データから蛋白質や他の分子の構造やダイナミクスを規定する特徴量を抽出する手法の開発を目指す。また、これらの手法を公共データや共同研究から得られる遺伝子・蛋白質発現、相互作用データの統合解析に応用する。

【1 : 論文】

【1-1 : 英文論文】

1. Kageyama S. , Inoue R. , Hosomi K. , Park J. , Yumioka H. , Suka T. , Kurohashi Y. , Teramoto K. , Syaiki A. Y. , Doi M. , Sakaue H. , [Mizuguchi K.](#) , Kunisawa J. , Irie Y. , Effects of Malted Rice Amazake on Constipation Symptoms and Gut Microbiota in Children and Adults with Severe Motor and Intellectual Disabilities : A Pilot Study, **Nutrients**, 13(12) 4466-4466, 2021.
2. Park J. , Kato K. , Murakami H. , Hosomi K. , Tanisawa K. , Nakagata T. , Ohno H. , Konishi K. , Kawashima H. , Chen YA. , Mohsen A. , Xiao J. , Odamaki T. , Kunisawa J. , [Mizuguchi K.](#) , Miyachi M. , Comprehensive analysis of gut microbiota of a healthy population and covariates affecting microbial variation in two large Japanese cohorts, **BMC Microbiology**, 21(1) 151-151, 2021.
3. Ueta M. , Hosomi K. , Park J. , [Mizuguchi K.](#) , Sotozono C. , Kinoshita S. , Kunisawa J. , Categorization of the Ocular Microbiome in Japanese Stevens–Johnson Syndrome Patients With Severe Ocular Complications, **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, 11, 2021.
4. Mohsen A. , Tripathi LP. , [Mizuguchi K.](#) , Deep Learning Prediction of Adverse Drug Reactions in Drug Discovery Using Open TG–GATES and FAERS Databases, **Frontiers in Drug Discovery**, 1, 2021.
5. Tomizawa R. , Park J. , Matsumoto N. , Hosomi K. , Kawashima H. , [Mizuguchi K.](#) , Kunisawa J. , Honda C. , Relationship between Human Gut Microbiota and Nutrition Intake in Hypertensive Discordant Monozygotic Twins, **Journal of Hypertension : Open Access**, 10(8), 2021.
6. Lee J. , Mohsen A. , Banerjee A. , McCullough LD. , [Mizuguchi K.](#) , Shimaoka M. , Kiyono H. , Park EJ. , Distinct Age-Specific miRegulome Profiling of Isolated Small and Large Intestinal Epithelial Cells in Mice, **International Journal of Molecular Sciences**, 22(7) : 3544, 2021.
7. Matsumoto N. , Park J. , Tomizawa R. , Kawashima H. , Hosomi K. , [Mizuguchi K.](#) , Honda C. , Ozaki R. , Iwatani Y. , Watanabe M. , Kunisawa J. , Relationship between Nutrient Intake and Human Gut Microbiota in Monozygotic Twins, **Medicina** 57(3) 275-275, 2021.
8. Komura H. , Watanabe R. , Kawashima H. , Ohashi R. , Kuroda M. , Sato T. , Honma T. , [Mizuguchi K.](#) , A public–private partnership to enrich the development of in silico predictive models for pharmacokinetic and cardiotoxic properties, **Drug Discovery Today**, 26(5) : 1275-1283, 2021.
9. Re S. , [Mizuguchi K.](#) , Glycan Cluster Shielding and Antibody Epitopes on Lassa Virus Envelop Protein, **The Journal of Physical Chemistry B**, 125(8) : 2089–2097, 2021.
10. Watanabe R. , Esaki T. , Ohashi R. , Kuroda M. , Kawashima H. , Komura H. , Natsume-Kitatani Y. , [Mizuguchi K.](#) , Development of an In Silico Prediction Model for P-glycoprotein Efflux Potential in Brain Capillary Endothelial Cells toward the Prediction of Brain Penetration, **Journal of Medicinal Chemistry**, 64(5) : 2725–2738, 2021.
11. Vundavilli H. , Tripathi L. , Datta A. , [Mizuguchi K.](#) , Network Modeling and Inference of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Pathway in High fat diet-linked Obesity, **Journal of Theoretical Biology**, 519, 110647, 2021.
12. Matsumoto N. , Park J. , Tomizawa R. , Kawashima H. , Hosomi K. , [Mizuguchi K.](#) , Honda C. , Ozaki R. , Iwatani Y. , Watanabe M. , Kunisawa J. , Relationship between Nutrient Intake and Human Gut Microbiota in Monozygotic Twins **Medicina**, 57(3), 275, 2021.
13. Koba T. , Takeda Y. , Narumi R. , Shiromizu T. , Nojima Y. , Ito M. , Kuroyama M. , Futami Y. , Takimoto T. , Matsuki T. , Edahiro R. , Nojima S. , Hayama Y. , Fukushima K. , Hirata H. , Koyama S. , Iwahori K. , Nagatomo I. , Suzuki M. , Shirai Y. , Murakami T. , Nakanishi K. , Nakatani T. , Suga Y. , Miyake K. , Shiroyama T. , Kida H. , Sasaki T. , Ueda K. , [Mizuguchi K.](#) , Adachi J. , Tomonaga T. , Kumanogoh A. , Proteomics of serum extracellular vesicles identifies a novel COPD biomarker, fibulin-3 from elastic fibres **ERJ open research**, 7(1) : 00658-2020, 2021
14. Tripathi LP, Itoh MN, Takeda Y. , Tsujino K. , Kondo Y. , Kumanogoh A. , [Mizuguchi K.](#) , Integrative Analysis Reveals Common and Unique Roles of Tetraspanins in Fibrosis and Emphysema, **Frontiers in Genetics**, 11, 2020.
15. Chen YA. , Park J. , Natsume-Kitatani Y. , Kawashima H. , Mohsen A. , Hosomi K. , Tanisawa T. , Ohno H. , Konishi K. , Murakami H. , Miyachi M. , Kunisawa J. , [Mizuguchi K.](#) , MANTA, an integrative database and analysis platform that relates microbiome and phenotypic data, **PLoS ONE**, 15(12) : e0243609, 2020.
16. Afanasyeva A. , Nagao C. , [Mizuguchi K.](#) , Developing a Kinase-Specific Target Selection Method Using a Structure-Based Machine Learning Approach, **Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry**, 13 : 27-40, 2020.
17. Nojima Y. , Takeda Y. , Maeda Y. , Bamba T. , Fukusaki E. , Itoh MN. , [Mizuguchi K.](#) , Kumanogoh A. , Metabolomic analysis of fibrotic mice combined with public RNA-Seq human lung data reveal potential diagnostic biomarker candidates for lung fibrosis, **FEBS open bio**, 10(11) : 2427-2436, 2020.
18. Allendes O. R. S. , Nyström-Persson J. , Nojima Y. , Kosugi Y. , [Mizuguchi K.](#) , Natsume-Kitatani Y. , Panomicon : A web-based environment for interactive, visual analysis of multi-omics data. **Heliyon**. 6(8) 68 : e04618, 2020.

3-1 教授

19. Saito A. , Tsuchiya D. , Sato S. , Okamoto A. , Murakami Y. , Mizuguchi K. , Toh H. , Nemoto W. , Update of the GRIP web service. **J Recept Signal Transduct Res.** , 40(4) : 348-356, 2020.
20. Tabata T. , Yamashita T. , Hosomi K. , Park J. , Hayashi T. , Yoshida N. , Saito Y. , Fukuzawa K. , Konishi K. , Murakami H. , Kawashima H. , Mizuguchi K. , Miyachi M. , Kunisawa J. , Hirata K. , Gut microbial composition in patients with atrial fibrillation : effects of diet and drugs. **Heart Vessels**, 2020.
21. Sanada TJ. , Hosomi K. , Shoji H. , Park J. , Naito A. , Ikubo Y. , Yanagisawa A. , Kobayashi T. , Miwa H. , Suda R. , Sakao S. , Mizuguchi K. , Kunisawa J. , Tanabe N. , Tatsumi K. , Gut microbiota modification suppresses the development of pulmonary arterial hypertension in an SU5416/hypoxia rat model , **Pulmonary Circulation**, 2020.
22. Tokunaga M. , Miyamoto Y. , Suzuki T. , Otani M. , Inuki S. , Esaki T. , Nagao C. , Mizuguchi K. , Ohno H. , Yoneda Y. , Okamoto T. , Oka M. , Matsuura Y. , Novel anti-flavivirus drugs targeting the nucleolar distribution of core protein, **Virology**, 541 : 41-51, 2020.
23. Mohsen A. , Park J. , Chen YA, Kawashima H. , Mizuguchi K. , Impact of quality trimming on the efficiency of reads joining and diversity analysis of Illumina paired-end reads in the context of QIIME1 and QIIME2 microbiome analysis frameworks, **BMC Bioinformatics**, 20(1) : 581, 2020.
24. Allendes Osorio RS, Tripathi LP, Mizuguchi K. , CLINE : a web-tool for the comparison of biological dendrogram structures, **BMC Bioinformatics**, 20(1) : 528, 2019.
25. Miyake K. , Sakane A. , Tsuchiya Y. , Sagawa I. , Tomida Y. , Kasahara J. , Imoto I. , Watanabe S. , Higo D. , Mizuguchi K. , Sasaki T. , Actin Cytoskeletal Reorganization Function of JRAB/MICAL-L2 Is Fine-tuned by Intramolecular Interaction between First LIM Zinc Finger and C-terminal Coiled-coil Domains, **Scientific Reports**, 9(1) : 12794, 2019.
26. Chiba S. , Ohue M. , Gryniukova A. , Borysko P. , Zozulya S. , Yasuo, Yoshino R. , Ikeda K, Shin W. H. , Kihara D. , Iwadate M. , Umeyama H. , Ichikawa T. , Teramoto R. , Hsin K. Y. , Gupta V. , Kitano H. , Sakamoto M. , Higuchi A. , Miura N. , Yura K. , Mochizuki M. , Ramakrishnan C. , Thangakani A. , M. , Velmurugan D. , Gromiha M. M. , Nakane I. , Uchida N. , Hakariya H. , Tan M. , Nakamura H. K. , Suzuki S. D. , Ito T. , Kawatani M. , Kudoh K. , Takashina S. , Yamamoto K. Z. , Moriwaki Y. , Oda K. , Kobayashi D. , Okuno T. , Minami S. , Chikenji G. , Prathipati P. , Nagao C. , Mohsen A. , Ito M. , Mizuguchi K. , Honma T. , Ishida T. , Hirokawa T. , Akiyama Y. , Sekijima M. , A prospective compound screening contest identified broader inhibitors for Sirtuin 1, **Scientific Reports**, 9(1) : 19585, 2019.
27. Watanabe R, Ohashi R, Esaki T, Kawashima H, Natsume-Kitatani Y, Nagao C, Mizuguchi K. , Development of an in silico prediction system of human renal excretion and clearance from chemical structure information incorporating fraction unbound in plasma as a descriptor, **Scientific Reports**, 9(1) : 18782, 2019.
28. Chen YA, Tripathi LP, Fujiwara T, Kameyama T, Itoh MN, Mizuguchi K. , The TargetMine Data Warehouse : Enhancement and Updates, **Frontiers in Genetics**, 10 : 934, 2019.
29. Lee M. S. J. , Natsume-Kitatani Y. , Temizoz B. , Fujita Y. , Konishi A. , Matsuda K. , Igari Y. , Tsukui T. , Kobiyama K. , Kuroda E. , Onishi M. , Marichal T. , Ise W. , Inoue T. , Kurosaki T. , Mizuguchi K. , Akira S. , Ishii K. J. , Coban C. , B cell-intrinsic MyD88 signaling controls IFN- γ -mediated early IgG2c class switching in mice in response to a particulate adjuvant, **European Journal of Immunology**, 49(9) : 1433-1440, 2019.
30. Ohashi R. , Watanabe R. , Esaki T. , Taniguchi T. , Torimoto-Katori N. , Watanabe T. , Ogasawara Y. , Takahashi T. , Tsukimoto M. , Mizuguchi K. , Development of Simplified in Vitro P-Glycoprotein Substrate Assay and in Silico Prediction Models To Evaluate Transport Potential of P-Glycoprotein, **Molecular Pharmaceutics**, 16(5)1851-1863, 2019.
31. Kataoka Y. , Fujita H. , Afanaseva A. , Nagao C. , Mizuguchi K. , Kasahara Y. , Obika S. , Kuwahara M. , High-Contrast Facile Imaging with Target-Directing Fluorescent Molecular Rotors, the N3-Modified Thioflavin T Derivatives, **Biochemistry**, 58(6) : 493-498, 2019.
32. Chen YA, Yogo E. , Kurihara N. , Ohno T. , Higuchi C. , Rokushima M. , Mizuguchi K. , Assessing drug target suitability using TargetMine, **F1000Res**, 8,233, 2019.
33. Takahashi Y. , Park J. , Hosomi K. , Yamada T. , Kobayashi A. , Yamaguchi Y. , Iketani S. , Kunisawa J. , Mizuguchi K. , Maeda N. , Ohshima T. , Analysis of oral microbiota in Japanese oral cancer patients using 16S rRNA sequencing, **Journal of Oral Biosciences**, 61(2) : 120-128, 2019.
34. Afanasyeva A. , Nagao C. , Mizuguchi K. , Prediction of the secondary structure of short DNA aptamers, **Biophysics and Physicobiology**, 16 : 287-294, 2019.
35. Esaki T. , Watanabe R. , Kawashima H. , Ohashi R. , Natsume-Kitatani Y. , Nagao C. , Mizuguchi K. , Data Curation can improve the Prediction Accuracy of Metabolic intrinsic Clearance, **Mol Inform.** , 38(1-2) : e1800086, 2019.
36. Kataoka Y. , Fujita H. , Afanasyeva A. , Nagao C. , Mizuguchi K. , Kasahara Y. , Obika S. , Kuwahara M. , High Contrast facile Imaging with Target-Directing Fluorescent Molecular Rotors N3-Modified Thioflavin T Derivatives, **Biochemistry**, 58(6) : 493-498, 2019.
37. Chen Y. A. , Yogo E. , Kurihara N. , Ohno T. , Higuchi C. , Rokushima M. , Mizuguchi K. , Assessing drug

3-1 教授

- target suitability using TargetMine, **F1000Research**, 8 : 233, 2019.
38. Watanabe R. , Esaki T. , Kawashima H. , Natsume-Kitatani Y. , Nagao C. , Ohashi R. , Mizuguchi K., Predicting Fraction Unbound in Human Plasma from Chemical Structure : Improved Accuracy in the Low Value Ranges, **Molecular Pharmaceutics**, 5;15(11) : 5302-5311, 2018.
 39. Tripathi L. P. , Chen Y. A. , Mizuguchi K., Morita E. , Network-Based Analysis of Host-Pathogen Interactions, **Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology**, 3(2019) : 932-937, 2018.
 40. Hosomi K. , Ohno H. , Murakami H. , Natsume-Kitatani Y. , Tanisawa K. , Hirata S. , Suzuki H. , Nagatake T. , Nishino T. , Mizuguchi K., Miyachi M. , and Kunisawa J. , Method for preparing DNA from feces in guanidine thiocyanate solution affects 16S rRNA-based profiling of human microbiota diversity, **Sci Rep**, 7(1) : 4339, 2017.
 41. Andrabi M. , Hutchins AP. , Miranda-Saavedra D. , Kono H. , Nussinov R. , Mizuguchi K., Ahmad S. , Predicting conformational ensembles and genome-wide transcription factor binding sites from DNA sequences, **Sci Rep**, 7(1) : 4071, 2017.
 42. Wijaya E. , Igarashi Y. , Nakatsu N. , Haseda Y. , Billaud J. , Chen Y. A. , Mizuguchi K., Yamada H. , Ishii K. , Aoshi T. , Quantifying the relative immune cell activation from whole tissue/organ-derived differentially expressed gene data. , **Sci Rep**, 7(1) : 12847, 2017.
 43. Tanaka M. , Kobiyama K. , Honda T. , Uchio-Yamada K. , Natsume-Kitatani Y. , Mizuguchi K., Kobashima K. , Ishii K. J. , Essential Role of CARD14 in Murine Experimental Psoriasis, **The Journal of Immunology**, 200 (1) : 71-81, 2017.
 44. Murakami Y. , Mizuguchi K., PSOPIA : Toward more reliable protein-protein interaction prediction from sequence information, **IEEE**, 255 - 261, 2017.
 45. Masuta Y. , Yamamoto T. , Natsume-Kitatani Y. , Kanuma T. , Moriishi E. , Kobiyama K. , Mizuguchi K., Yasutomi Y. , Ishii K. J. , An Antigen-Free, Plasmacytoid Dendritic Cell-Targeting Immunotherapy To Bolster Memory CD8+ T Cells in Nonhuman Primates, **The Journal of Immunology**, 200(6) : 2067-2075, 2018.
 46. Ahmad S. , Prathipati P. , Tripathi L. P. , Chen Y. A. , Arya A. , Murakami Y. , Mizuguchi K., Integrating sequence and gene expression information predicts genome-wide DNA-binding proteins and suggests a cooperative mechanism, **Nucleic Acids Res**, 9;46(1) : 54-70, 2018.
 47. Murakami Y. , Mizuguchi K., Making protein-protein interaction prediction more reliable with a large-scale dataset at the proteome level, **Journal of Bioinformatics and Neuroscience**, 3(3) : 91-98, 2017.
 48. Hamano Y. , Kida H. , Ihara S. , Murakami A. , Yanagawa M. , Ueda K. , Honda O. , Tripathi L. P. , Arai T. , Hirose M. , Hamasaki T. , Yano Y. , Kimura T. , Kato Y. , Takamatsu H. , Otsuka T. , Minami T. , Hirata H. , Inoue K. , Nagatomo I. , Takeda Y. , Mori M. , Nishikawa H. , Mizuguchi K., Kijima T. , Kitaichi M. , Tomiyama N. , Inoue Y. , Kumanogoh A. , Classification of idiopathic interstitial pneumonias using anti-myxovirus resistance-protein 1 autoantibody, **Scientific Reports**, 7 : 43201, 2017.
 49. Murakami Y. , Tripathi L. P. , Prathipati P. , Mizuguchi K., Network analysis and in silico prediction of protein-protein interactions with applications in drug discovery, **Current Opinion in Structural Biology**, 44 : 134-142, 2017.
 50. Natsume-Kitatani Y. , Nyström-Persson J. , Igarashi Y. , Satoh D. , Mizuguchi K., Integrated toxicogenomics analysis with Toxygates for inferring molecular mechanisms, **Genomics and Computational Biology**, 3, 2017.
 51. Tsuchiya Y. , Jounai N. , Takeshita F. , Ishii J K. , Mizuguchi K., Ligand-induced Ordering of the C-terminal Tail Primes STING for Phosphorylation by TBK1, **EBioMedicine**, 9 : 87-96, 2016.
 52. 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(20) : 3095-3108, 2016.
 53. Prathipati P. , Nagao C. , Ahmad S. , Mizuguchi K., Improved pose and affinity predictions using different protocols tailored on the basis of data availability, **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, 30(9) : 817-828, 2016.
 54. Takashima S. , Oka Y. , Fujiki F. , Morimoto S. , Nakajima H. , Nakae Y. , Nakata J. , Nishida S. , Hosen N. , Tatsumi N. , Mizuguchi K., Hashimoto N. , Oji Y. , Tsuboi A. , Kumanogoh A. , Sugiyama H. , Syndecan-4 as a biomarker to predict clinical outcome for glioblastoma multiforme treated with WT1 peptide vaccine, **Future Science OA**, 2(4), 2016.
 55. Chen Y. A. , Tripathi L. P. , Mizuguchi K., An integrative data analysis platform for gene set analysis and knowledge discovery in a data warehouse framework. , **Database (Oxford)**, 2016.
 56. Tsuchiya Y. , Mizuguchi K. The diversity of H3 loops determines the antigen-binding tendencies of antibody CDR loops, **Protein Sci.** 25(4) : 815-25, 2016.

【1-2 : 代表的な論文】

1. Watanabe R. , Esaki T. , Ohashi R. , Kuroda M. , Kawashima H. , Komura H. , Natsume-Kitatani Y. , Mizuguchi K., Development of an In Silico Prediction Model for P-glycoprotein Efflux Potential in Brain Capillary Endothelial Cells toward the Prediction of Brain Penetration, **Journal of Medicinal Chemistry**, 64(5) : 2725-2738, 2021.

3-1 教授

2. Chen YA, Park J, Natsume-Kitatani Y, Kawashima H, Mohsen A, Hosomi K, Tanisawa K, Ohno H, Konishi K, Murakami H, Miyachi M, Kunisawa J, Mizuguchi K. MANTA, an integrative database and analysis platform that relates microbiome and phenotypic data. **PLoS ONE** 15 : e0243609, 2020.
3. Nystrom-Persson J, Igarashi Y, Ito M, Morita M, Nakatsu N, Yamada H, Mizuguchi K. Toxygates : interactive toxicity analysis on a hybrid microarray and linked data platform. **Bioinformatics** 29 : 3080-6, 2013.
4. Chen YA, Tripathi LP, Mizuguchi K. TargetMine, an Integrated Data Warehouse for Candidate Gene Prioritisation and Target Discovery. **PLoS One** 6 : e17844, 2011.
5. Murakami Y, Mizuguchi K. Applying the Naive Bayes classifier with kernel density estimation to the prediction of protein-protein interaction sites. **Bioinformatics** 26 : 1841-8, 2010.
6. Shi J, Blundell TL, Mizuguchi K. FUGUE : sequence-structure homology recognition using environment-specific substitution tables and structure-dependent gap penalties. **J Mol Biol** 310 : 243-57, 2001.

【1-3 : 英文総説】

1. Komura H. , Watanabe R. , Kawashima H. , Ohashi R. , Kuroda M. , Sato T. , Honma T. , Mizuguchi K. , A public-private partnership to enrich the development of in silico predictive models for pharmacokinetic and cardiotoxic properties. *Drug Discovery Today*, 26(5) : 1275-1283, 2021.
2. Chen YA, Tripathi LP, Mizuguchi K. Data Warehousing with TargetMine for Omics Data Analysis. In *Microarray Bioinformatics*, ed. Bolón-Canedo V & Alonso-Betanzos A, Methods in Molecular Biology, pp. 35-64. Springer New York, New York, NY. 2019.
3. Tripathi LP, Esaki T, Itoh MN, Chen YA, Mizuguchi K. Integrative Analysis of Multi-Omics Data. *Reference Module in Life Sciences* : Elsevier, 2018.
4. Tripathi LP, Morita E, Chen YA, Mizuguchi K. Network-Based Analysis of Host-Pathogen Interactions. *Reference Module in Life Sciences* : Elsevier, 2018.
5. Tripathi LP, Murakami Y, Chen YA, Mizuguchi K. Network-Based Analysis for Biological Discovery. *Reference Module in Life Sciences* : Elsevier, 2018.
6. Murakami Y, Mizuguchi K. PSOPIA : Toward more reliable protein-protein interaction. In : 2017 International Conference on Intelligent Informatics and Biomedical Sciences (ICIIBMS); p. 255-261, 2017.
7. Murakami Y, Tripathi LP, Prathipati P, Mizuguchi K. Network analysis and in silico prediction of protein-protein interactions with applications in drug discovery. *Curr Opin Struct Biol* 44 : 134-142, 2017.
8. Sowdhamini R, Mizuguchi K. Editorial-Sequences and topology. *Curr Opin Struct Biol* 44 : vii-viii, 2017.
9. Tsuchiya Y, Mizuguchi K. Sequence and structural determinants of antigen binding in antibody CDR loops. *Asia-Pacific Biotech News* 20 (8) : 29-31, 2016.

【1-4 : 邦文総説】

1. 陳怡安, 李秀榮, 水口賢司. TargetMineによる生物学的知識の発見(第1土曜特集 構造生命科学による創薬への挑戦)--(計算機から創薬へ), *医学のあゆみ*, 278(6) : 641-645, 2021.
2. 渡邊怜子, 水口賢司. 人工知能(AI)を用いた創薬プロセスの加速におけるデータの重要性. *医学のあゆみ*, 274 : 838-842, 2020.
3. 夏目やよい, 水口賢司. 新薬創出を加速するAIの開発. *Precision Medicine* 3 : 410-413, 2020.
4. 長尾知生子, 水口賢司. 対象タンパク質を理解するための有用なデータベース. *実験医学* 38 : 897-901, 2020.
5. 藤原大, 水口賢司. コンピュータサイエンスの応用 異なるデータベースの有機的統合と医療への応用. *Lung Perspectives* 27 : 205-208, 2019.
6. 夏目やよい, 相崎健一, 北嶋聡, GOSH Samik, GOSH Samik, 北野宏明, 北野宏明, 水口賢司, 菅野純. Garudaプラットフォームによる多角的毒性予測. *Journal of Toxicological Sciences* 44(Supplement) S132, 2019.
7. 野島陽水, 水口賢司. 人工知能による創薬ターゲットの同定--“新薬創出を加速する人工知能の開発”プロジェクトの現状と課題. *医学のあゆみ*, 268 : 988-991, 2019.
8. 藤原大, 水口賢司. 創薬とファーマコゲノミクス. *小児内科*, 51 : 103-106, 2018.
9. 長尾知生子, 夏目やよい, 水口賢司. 創薬における計算機の果たす役割 -プレジジョンメディシンに向けて-, *Precision Medicine*, 1 : 28-31, 2018.
10. 奥野恭史, 水口賢司, 本間光貴. 1. 序文 ~LINCの設立とAI創薬~(特集 人工知能(AI)がもたらす創薬イノベーション). *医薬ジャーナル* 54 : 65, 2018.
11. 本間光貴, 水口賢司. 産学連携コンソーシアム LINC (Life Intelligence Consortium). *ファルマシア* 54 : 870-874, 2018.
12. 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*, 36 : 139-144, 2017.
13. 江崎剛史, 渡邊怜子, 川島和, 夏目やよい, 水口賢司. 創薬支援インフォマティクスシステム構築プロジ

3-1 教授

エクト：薬物動態、毒性の統合解析プラットフォーム, 薬剤学, 77(4) : 211-215, 2017.

14. 水口賢司, 創薬の初期研究におけるデータベース構築とモデリング, 学術の動向, 22(7) : 62-65, 2017.
15. 夏目やよい, 水口賢司. 計算システム生物学による創薬：分子、構造からネットワークへ. 日本薬理学雑誌 149 : 91-95, 2017.
16. 伊藤眞里, 長尾知生子, 夏目やよい, 水口賢司. 公共データベースの統合から AI によるデータマイニングに向けて—創薬への応用を目指して—. 日本化学会情報化学部会誌 35 : 210, 2017.

【1-5：著書】

1. Afanasyeva A, Nagao C, Mizuguchi K. Docking algorithms and scoring functions, (Gromiha M, ed.) Protein Interactions : Computational Methods, Analysis and Applications, World Scientific 2020.
2. 江崎剛史, 渡邊怜子, 夏目やよい, 伊藤眞里, 長尾知生子, 川島和, 水口賢司. AI 活用による薬物動態予測システムの開発. (栗原聡, ed.) 人と共生する AI 革命～活用事例からみる生活・産業・社会の未来展望～. pp. 237-242 : エヌ・ティー・エス, 東京, 2019.
3. 水口賢司, 創薬の初期研究におけるデータベース構築とモデリング, 学術会議叢書 25 IT・ビッグデータと薬学, 25-31, 2019.
4. 渡邊怜子, 江崎剛史, 夏目やよい, 佐藤朋広, 長尾知生子, 川島和, 水口賢司. 薬物動態・毒性予測のためのデータベースと創薬, マテリアルズ・インフォマティクスを用いた新材料開発へのアプローチ, 1975 : 439-447. 2019.
5. 村上洋一, 水口賢司. in silico を用いたタンパク質間相互作用 (PPI) の網羅的解析と創薬応用. In silico 創薬におけるスクリーニングの高速化・高精度化技術 : (株)技術情報協会, 2018.
6. 夏目やよい, 水口賢司. アジュバントデータベースとバイオマーカー. (石井健, ed.) 次世代アジュバント開発のためのメカニズム解明と安全性評価 : シーエムシー出版, 2017.

【2：受賞歴】

- 2020年2月 内閣府 第2回日本イノベーション大賞 厚生労働大臣賞
(ライフインテリジェンスコンソーシアム, 副代表として)
- 2000年6月 ウェルカムトラスト リサーチキャリアデベロップメントフェロウシップ
- 1996年10月 HFSP(ヒューマンフロンティア・サイエンス・プログラム) 長期フェロウシップ

【3：招待講演】

【3-1：講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. AI-driven drug discovery , RENKEI Researcher Online Workshop Exploring Japan-UK Research Collaborations in Health, オンライン, 2021. 6. 23
2. Data integration and computational systems approaches towards rational drug discovery, InCoB 2018, New Delhi, India, 2018. 9. 26
3. Data integration as a basis for computational modelling for rational drug discovery, The 18th KIAS Conference on Protein Structure and Function, Seoul, Korea, 2018. 11. 17

【3-2：講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 計算生物学の創薬応用, R022 量子構造生物学委員会 第4回研究会, オンライン, 2021年12月23日
2. コンピュータ、AIと創薬, 日本薬学会関西支部市民公開講座 Web 配信, 2021年12月17日-22日
3. バイオ・ケモインフォマティクスの応用：コンピュータ創薬を例としてライフサイエンス技術部会 材料分科会 勉強会, ハイブリッド開催 (東京), 2021年11月26日
4. 薬物動態統合解析プラットフォーム DruMAP, 薬物動態談話会第44年会, オンライン, 2021年11月12日
5. Towards better explanation and generalization in computational drug discovery, 蛋白質研究所セミナー Antibody engineering with AI towards next generation drug discovery, オンライン, 2021年8月31日
6. AI創薬に向けたデータ統合, 創薬懇話会 2021 in 京都, オンライン, 2021年6月25日
7. Data integration and AI-driven drug discovery, 第一回 CSPS / PSJ / CC-CRS オンラインシンポジウム「Pharmaceutical Sciences in a Pandemic World」, オンライン, 2021年6月3日
8. AI創薬に向けた多角的アプローチ, 第17回日本臨床プロテオゲノミクス研究会, 2021年5月29日
9. ヘルスケア分野におけるデータ活用と診断への応用, バイオグリッド研究会 2021, パネルディスカッション, 2021年5月22日
10. AI創薬におけるデータベースの役割, 第23回 IPSN 講演会, Web 講演会, 2021年3月31日
11. コンピュータ, AIと創薬, 第13回ケムステVシンポジウム「創薬化学最前線」, オンライン, 2020年12月28日
12. ライフインテリジェンスコンソーシアム(LINC)における創薬医療 AIの開発 —創薬テーマ創出から臨床への橋渡しと知識ベース—イントロダクション, CBI学会 2020年大会, オンライン, 2020年10月28日

3-1 教授

13. バイオサイエンスデータベース、10年の軌跡とこれから、トーゴの日シンポジウム 2020, オンライン, 2020年10月5日
14. 創薬支援のための統合データベース, 2020年日本バイオインフォマティクス学会年会 第9回生命医薬情報学連合大会 IIBMP2020(ワークショップ: バイオデータベース使いかたと使われかた), オンライン, 2020年9月3日
15. 創薬支援のための統合データベース, 第9回生命医薬情報学連合大会 IIBMP2020, オンライン, 2020年9月1日
16. 創薬の加速化に向けたAI基盤とデータ統合, データ関連人材育成事業(2020年度)第1回MD-DSC研究会, オンライン, 2020年7月7日
17. DruMAP: 薬物動態予測の統合解析プラットフォーム, 第47回日本毒性学会学術年会, オンライン, 2020年6月30日
18. 創薬研究へのAI活用, ILSI Japan 先端技術シンポジウム, 東京, 2020年2月21日
19. 疾患・創薬研究におけるデータベースとAI活用, 日本臨床試験学会 第11回学術集会総会, 東京, 2020年2月14日
20. AI創薬の基盤としてのデータ統合とモデリング, 大正製薬講演会, 埼玉, 2020年2月12日
21. AI創薬に向けて: データ統合とモデリング, 九州大学, 福岡, 2020年1月30日
22. Computers and drug discover, 18th IPR Retreat, 大阪, 2019年11月21日
23. 健康・医薬研究へのAI活用, 第4回知的財産委員会セミナー, 大阪, 2019年11月20日
24. 健康・医薬研究の基盤としてのデータ統合とAI活用, 第五回シナジーセミナー, 東京, 2019年11月18日
25. Artificial intelligence-based drug discovery: challenges and applications to target identification and pharmacokinetic modelling, 第4回トランスオミクスシンポジウム, 徳島, 2019年11月14日
26. 創薬デザインの基盤としてのデータ統合とAI活用, 第2回モダリティ創薬デザイン研究会シンポジウム, 大阪, 2019年11月12日
27. Data integration and computational systems approaches to drug discovery, 6th International Symposium on Diffraction Structural Biology (ISDSB2019), 大阪, 2019年10月20日
28. Data integration as a basis for artificial intelligence in drug discovery, 第14回生命医科学研究所ネットワーク国際シンポジウム, 大阪, 2019年10月2日
29. AI健康・医薬研究センターの設立について, 日本製薬工業協会と医薬基盤・健康・栄養研究所の定期意見交換会, 大阪, 2019年9月27日
30. 薬物動態統合解析プラットフォームとデータベース: その臨床活用に向けて, 第5回日本医薬品安全性学会学術大会(大会長企画シンポジウム), 東京, 2019年7月28日
31. タンパク質インフォマティクスのためのデータ統合, 第18回日本蛋白質科学会, 新潟, 2018年6月27日
32. AI創薬基盤としてのデータ統合とデータベース開発, ゲノム創薬・創発フォーラム第1回シンポジウム, 東京, 2019年6月18日
33. AI・インフォマティクスの創薬への活用, MetaCore ユーザー会, 東京, 2019年6月5日
34. AI創薬の基礎としてのデータ統合とモデリング, 第6回NPO法人京都コモンズ 会員セミナー, 京都, 2019年5月29日
35. 創薬研究のためのAI活用, 日本製薬工業協会と医薬基盤・健康・栄養研究所の定期意見交換会, 大阪, 2019年3月27日
36. 薬物動態データベースの臨床活用に向けて, 日本薬学会第139年会シンポジウム, 千葉, 2019年3月22日
37. データ統合と計算システム生物学による創薬, バイオインタラクション研究会 第4回ワークショップ, 京都, 2019年3月14日
38. マイクロバイームと表現型データの統合解析プラットフォーム, Meta-Omics Workshop in Kyoto 2019, 京都, 2019年3月9日
39. インフォマティクスの活用による新薬創出の加速を目指して, 第5回インターフェックス大阪, 大阪, 2019年2月21日
40. AI・インフォマティクスによる新薬創出の加速を目指して, ヒューマンサイエンス振興財団第2回講演会, 東京, 2019年2月19日
41. 計算生物学と創薬のためのデータ統合, シンポジウム「理論生物物理学の現在と未来」, 京都, 2019年2月14日
42. バイオインフォマティクスによる創薬研究の加速, 旭化成ファーマ株式会社社内講演会, 静岡, 2019年2月12日
43. AI開発基盤としてのデータ統合: 薬物動態モデリングとターゲット探索, 第1回日本メディカルAI学会学術集会, 東京, 2019年1月25日
44. 創薬支援インフォマティクスシステム構築とは? 創薬支援ネットワーク産学連携フォーラム, 大阪, 2019年1月24日

3-1 教授

45. データ統合と人工知能技術による新薬創出の加速, 彩都産学官連携フォーラム2019, 大阪, 2019年1月23日
46. 薬物動態・毒性予測のための統合解析プラットフォーム, 日本毒性学会 第1回医薬品毒性機序研究会, 名古屋, 2019年1月10日
47. 医薬基盤・健康・栄養研究所における AI 開発基盤, 平成30年度 第2回 関薬協 研究開発推進会議, 大阪, 2018年12月4日
48. 創薬研究のための AI 活用: 薬物動態モデリングとターゲット探索, 第2回 AI 創薬の最新状況に関する講演会, 大阪, 2018年10月22日
49. 薬物動態・毒性予測の統合プラットフォームと企業連携, CBI学会(情報計算 化学生物学会)2018年大会(スポンサーセッション: AMED 創薬支援推進事業「創薬支援 インフォマティクスシステム構築」), 東京, 2018年10月9日
50. 創薬における AI 利活用, CBI学会(情報計算化学生物学会)2018年大会(プレナリー講演), 東京, 2018年10月9日
51. 創薬・疾患研究のためのデータ統合の実際, トーゴーの日シンポジウム2018, 東京, 2018年10月5日
52. 多階層データの統合モデリングによる薬物動態予測システムの構築, CBI学会2017年大会フォーカストセッション, 東京, 2017年10月5日
53. Data integration and computational modelling for drug discovery, 第6回 ITbM 国際シンポジウム, 名古屋, 2018年10月4日
54. ライフインテリジェンスコンソーシアム(LINC)における AI 開発の現状, ライフインテリジェンスコンソーシアム(LINC)2018年度第1回全体報告会, 東京, 2018年9月10日
55. Data integration and computational systems approaches to target discovery and pharmacokinetic modelling, 日英セミナー Big Data and AI in Drug Discovery: Resources and Developments, 東京、大阪, 2018年7月25日
56. 創薬の加速化に向けた AI 共通基盤の構築, 第14回 Pharma AI Forum(PHAIFO), 東京, 2018年1月25日
57. 創薬・健康・栄養 研究を支援する NIBIOHN のデータベース, 2017年度生命科学系学会合同年次大会(ConBio2017), 神戸, 2017年12月6日
58. 生体分子間相互作用の解析・予測から分子デザインへ, NIBIOHN 創薬デザインセンターシンポジウム, 大阪, 2017年11月21日
59. データ統合と多階層モデリングによる創薬の効率化, 徳島大学研究クラスター 統合的がん創薬研究クラスター 特別セミナー, 徳島, 2017年11月14日
60. 日本、英国でのキャリア形成と医薬基盤・健康・栄養研究所における創薬研究, 立命館大学薬学部創薬科学科, 滋賀, 2017年10月30日
61. Data integration and statistical/ab initio modeling towards rational drug discovery, The 55th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Kumamoto, 2017年9月20日
62. タンパク質立体構造の比較とデータベース, 第386回 CBI学会講演会, 東京, 2017年7月21日
63. 体内動態と毒性予測のためのデータベースと創薬(Drug discovery with databases for pharmacokinetic modelling and toxicity prediction), 第44回日本毒性学会学術年会, 横浜, 2017年7月10日
64. 創薬支援インフォマティクスシステム: 体内動態、毒性の統合データベースと予測, 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, 東京, 2016年12月7日
65. データ駆動型の構造・相互作用・機能予測から創薬へ, 国立研究開発法人 医薬 基盤・健康・栄養研究所 創薬デザイン研究センターシンポジウム, 大阪, 2016年11月22日
66. データ統合は創薬インフォマティクスを如何に推進するか, CBI学会2016大会, 東京, 2016年10月27日
67. 薬物動態・毒性の予測プラットフォームを目指して創薬支援インフォマティクスシステム構築プロジェクトの紹介, CBI学会2016年大会フォーカストセッション, 東京, 2016年10月27日
68. 計算システム生物学による創薬: 分子、構造からネットワークへ, 2016年度第1回バイオ単分子研究会, 兵庫, 2016年10月23日
69. 健康な日本人の腸管免疫と腸内細菌データベースの構築, マイクロバイオーム公開セミナー(1), 大阪, 2016年10月21日
70. 創薬研究におけるデータ統合、データベース構築と薬物動態モデリング, 日本薬物動態学会, 松本, 2016年10月13日
71. データベース、バイオインフォマティクスから呼吸器疾患へ, 第23回日本免疫毒性学会学術年会, 北九州, 2016年9月6日
72. データ統合と計算ネットワーク生物学による創薬研究, 第15回国際バイオテクノロジー展, 東京, 2016年5月12日
73. データ統合と計算ネットワーク生物学による呼吸器疾患へのアプローチ, 第56回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2016年4月10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)】

2021年度 口頭発表件数: 19件、ポスター発表件数: 4件
2020年度 口頭発表件数: 11件、ポスター発表件数: 7件

3-1 教授

2019年度 口頭発表件数：24件、ポスター発表件数：31件
2018年度 口頭発表件数：23件、ポスター発表件数：11件
2017年度 口頭発表件数：11件、ポスター発表件数：13件
2016年度 口頭発表件数：4件、ポスター発表件数：10件

【4：新聞報道】

1. 「創薬標的候補の探索成功 臨床情報 DB を AI で解析 PRISM 研究チーム」, 薬事日報, 2021年7月30日
2. 「創薬 AI オープン基盤 医薬健栄研・理研 年度末に運用 間質性肺炎薬で成果」, 日刊工業新聞 2021年7月20日
3. 「AI×iPS=新薬候補 時間大幅短縮・ALS 治療に期待」, 読売新聞, 2020年11月12日
4. 「創薬 AI が実用化段階に、製薬企業の利用促進へ 基盤研など、来年度からオープンプラットフォーム運用開始」, 日刊薬業, 2020年9月23日
5. 「創薬標的探索へ大規模 DB 特発性肺線維症の層別化も」, 薬事日報, 2020年7月22日
6. 「運動・睡眠に続け、AI と量子コンピューターで挑む「人に寄り添う」新領域」, 日経 TECH 記者の眼, 2020年2月26日
7. 「LINC に厚労大臣賞 新薬開発過程を AI 化 オープンイノベ大賞」, 薬事日報, 2020年2月19日
8. 「創薬ターゲット探索に AI で挑む 第2回日本メディカル AI 学会の話題から」, 週刊医学会新聞, 2020年2月17日
9. 「公知データ統合に注力 AI センター発足でシンポ」, 薬事日報, 2020年2月7日
10. 「基盤研の AI 研究センター 創薬プロセスでプロジェクト進行」, リスファクス, 2020年2月4日
11. 「データの統合・整備と人材育成を推進 AI 健康・医薬研究センター」, 日刊薬業, 2020年2月4日
12. 「腸内細菌情報 収集拡大へ」, 日本経済新聞, 2020年1月8日
13. 「腸内細菌の情報収集拡大、健康増進・病気予防に期待 栄養研」, メディファクス, 2020年1月8日
14. 「腸内細菌データベースを拡大へ、健康増進・予防に期待、栄養研」, 共同通信, 2020年1月7日
15. 「ライフインテリジェンスコンソーシアム(LINC)AI を組み合わせ創薬のコスト削減と開発期間短縮をめざす」, 最新医療経営 PHASE3, 2019年11月10日
16. 「基盤研や富士通九州の創薬支援システム、名薬も参画」, リスファクス, 2019年10月16日
17. 「AI 創薬の異業種連携進む-十分なデータ確保に課題 ライフインテリジェンスコンソーシアム」, 薬事日報, 2019年10月16日
18. 「100社で挑む創薬 AI、初の商用化事例を披露するも課題は山積み」, 日経 TECH ニュース解説, 2019年10月15日
19. 「AI 創薬コスト半減」, 日本経済新聞, 2019年10月7日
20. 「【医薬基盤研】バイオ薬から低分子薬へ 人工核酸アプタマーを活用 国内製薬の創薬“突破口”に」, 薬事日報, 2019年2月6日
21. 「企業と連携し予測モデル確立へ」, 薬事日報, 2018年10月29日
22. 「基盤研、製薬7社と薬物動態・毒性の DB 構築 予測モデル作成も」, 日刊薬業, 2018年10月23日
23. 「関薬協が2度目の AI 創薬講演会、会員会社の関心高く」, リスファクス, 2018年10月23日
24. 「基盤研など 創薬標的発見へ AI 開発 肺癌と突発性肺線維症が対象 21年度メド に一つ以上目標」, 薬事日報, 2018年8月13日
25. 「新薬創出加速へ AI 開発、肺がんと IPF で 省庁連携プロジェクト、21年度までに構築」, 日刊薬業, 2018年8月10日
26. 「基盤研、IPF 治療薬探索 DB で省庁横断プロジェクト」, リスファクス, 2018年8月10日
27. 「AI を主戦場にしないと世界とは戦えない」, 薬事日報, 2018年1月31日
28. 「製薬業界 AI 創薬の波」, 産経新聞, 2017年12月13日
29. 「LINC、3年後めどに「創薬 AI」構築へ」, 日刊薬業, 2017年11月7日
30. 「AI 創薬へ、用語集や文献データ集積など構想 AMED 来年度まで」, 日刊薬業, 2017年9月28日
31. 「基盤研、AI 活用で標的探索を自動化 アンメットニーズの創薬を後押し」, 日刊薬業, 2017年8月3日
32. 「基盤研、創薬 AI 開発へ」, 読売新聞, 2017年6月19日
33. 「新薬の候補物探索 スパコン・AI が活躍」, 日本経済新聞, 2017年3月6日
34. 「動き出す 積年の課題 2017年医療 AI が探る がん・認知症の最適治療」, 日本経済新聞, 2017年1月8日
35. 「創薬支援システム構築、AI 活用に期待 NIBIOHN 水口氏」, 日刊薬業, 2016年12月15日
36. 「1分子構造変化による細胞集団運動制御機構」, 科学新聞, 2016年11月18日
37. 「新薬候補 AI が提案」, 日本経済新聞, 2016年9月23日

3-1 教授

38. 「新薬創出で人工知能活用 創薬ターゲットの枯渇解消 概算要求で 3.5 億円要求」, 薬事日報, 2016 年 9 月 5 日
39. 「創薬ターゲット同定、人工知能開発に 3.5 億円 基盤研事業で厚労省・概算要求」, 日刊薬業, 2016 年 8 月 29 日
40. 「基盤研、新薬創出で人工知能を開発 (厚労省が概算要求へ 新研究室は補正で●補正で創薬共同施設もベンチャーも利用可)」, 日刊薬業, 2016 年 8 月 22 日
41. 「アジュバント研究、製薬企業のニーズしっかり聴く 次世代研究会」, 日刊薬業, 2016 年 1 月 20 日

【5: 特許】

K. Mizuguchi, YA. Chen, LP. Tripathi. Device and method for selecting genes and proteins, US 9,141,755 B2(Sep. 22, 2015 登録), National Institute of Biomedical Innovation

水口賢司, 陳怡安, ロケシュパティテリパチ: 「遺伝子絞り込み装置、遺伝子絞り込み方法及びコンピュータプログラム」(特許番号: 特許第 5930266 号(2016 年 5 月 13 日登録), 出願人: 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所)

近藤裕郷, 鎌田春彦, 永田諭志, **水口賢司**, 村上洋一: 「エピトープ均質化抗体パネル」(特願 2016-22585(2016 年 11 月 21 日出願), 出願人: 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所)

近藤裕郷, 鎌田春彦, 永田諭志, **水口賢司**, 村上洋一: 「エピトープ均質化抗体パネル、ならびにその作製方法および利用」(特願 2017-21553(2017 年 2 月 8 日出願), 出願人: 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所)

新山真由美, 秋葉宏樹, 阿部康弘, 永田諭志, 伊勢知子, 長尾知生子, 鎌田春彦, 津本浩平, **水口賢司**, アリーナ・アフアナシェヴァ, 井上豪, 福田庸太: 「ウテログロビンを構造基盤とする二重特異性ポリペプチド」(特願 2018-44364)

【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(B)) 「人工エクソソームに封入した RNA アプタマーによる神経変性疾患治療法の開発」、分担、2020 年度～2022 年度
2. 基盤研究(C) 「データウェアハウスとシグナル伝達シミュレーションによる創薬標的予測能力の向上」、代表、2017 年度～2019 年度
3. 科学研究費補助金 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業 「生活習慣病やアレルギー疾患の新しい予防法確立に資する健康な日本人の腸管免疫と腸内細菌データベースの構築に関する疫学研究」 分担、2015 年度～2017 年度
4. 科学研究費補助金 健康安全確保総合研究分野 化学物質リスク研究 「化学物質の有害性評価手法の迅速化、高度化に関する研究」、分担、2015 年度～2017 年度

それ以外の助成金

1. 日本医療研究開発機構 創薬基盤推進研究事業 「アプタマー情報をベースにした低分子医薬品創薬プラットフォームの構築」、分担、2018 年度-2022 年度
2. 日本医療研究開発機構 創薬基盤推進研究事業 「革新的技術に裏打ちされた有効かつ安全な次世代アジュバント開発」、分担、2017 年度～2021 年度
3. 日本医療研究開発機構 創薬支援推進事業 「多階層データの統合モデリングによる薬物動態予測システムの構築」、代表、2015 年度～2019 年度
4. 日本学術振興会 国際交流事業 二国間交流事業(スロベニアとの共同研究) 「創薬を指向したタンパク質の結合部位予測アルゴリズムの開発」、代表、2016 年度-2018 年度
5. 日本医療研究開発機構 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業 「食-腸-医をつなぐ生活習慣病の新規メカニズムの解明と腸内細菌叢やその代謝物に着目した病態制御法の開発」、分担、2016 年度-2018 年度
6. JST 共同研究費 ライフサイエンスデータベース統合推進事業 「医薬基盤研究所内外のデータベース統合技術の開発と外部連携」、代表、2014 年度～2017 年度

企業との共同研究

ソフトウェアライセンス契約:

1. 富士通九州、薬物動態予測プラットフォーム DruMAP
2. 三菱スペースソフトウェア、創薬支援統合データウェアハウス TargetMine
3. Certara、蛋白質構造予測ソフトウェア FUGUE

製薬企業などとの共同研究: 8 件

3-1 教授

教育活動 - 水口 賢司 -

【7-1：現在指導している学生数(2021年度)】

博士課程：3名(うち外国人留学生2名)

修士課程：1名(うち外国人留学生1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】

2020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)

2019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)

2018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)

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)

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：2名(うち外国人留学生0名)

【7-4：2021年度および過去5年間の博士研究員の数】

2021年度 6名

2020年度 7名

2019年度 9名

2018年度 8名

2017年度 7名

2016年度 7名

【8：担当授業】

学部(理学部生物科学科)：生物科学の最前線 (13名で分担)

大学院(理学研究科化学専攻)：Bio/Chemoinformatic(3名で分担)、計算生物学特別セミナー

大学院(理学研究科生物科学専攻)：生物科学持論 F3 (2名で分担)、計算生物学半期セミナー

大学院(理学研究科 SISC)：Biological Science IX (2名で分担)

大学院(薬学研究科)：創成薬学特別研究 1 (13人で分担)

大学院(生命機能研究科)：蛋白質構造化学 (4名で分担)

【9：学外での教育活動(出張講義など)】

徳島大学医学部学部講義、

京都大学大学院薬学研究科講義、

神戸大学遠隔講義

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 - 水口 賢司 -

【10-1：国内共同研究員の受け入れ】

2021年度 8課題

2020年度 5課題

2019年度 0課題

2018年度 0課題

2017年度 0課題

【10-2：国際共同研究の実施】

2021年度 1課題

2020年度 1課題

2019年度 0課題

2018年度 0課題

2017年度 0課題

3-1 教授

【10-3：蛋白研セミナーの実施】

1. “Antibody engineering with AI towards next generation drug discovery” 2021年8月31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)
PDBj、データベース高度化グループメンバー

社会貢献 - 水口 賢司 -

【11-1：論文査読】

PLOS ONE, Scientific Reports, BMC Bioinformatics, BMC Structural Biology, Database など。

【11-2：雑誌の編集者等】

Associate Editorship : “Frontiers in Bioinformatics”, “Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry”, “International Journal of Knowledge Discovery in Bioinformatics”

【12-1：所属学会】

情報計算化学生物学会 (CBI 学会)
日本メディカル AI 学会
日本バイオインフォマティクス学会
日本生物物理学会

【12-2：学会の役員、委員】

2020年4月 - 現在
日本学術振興会 R022 量子構造生物学委員会 学会委員
2019年4月 - 現在
日本メディカル AI 学会 評議員
2017年 - 現在
ライフ インテリジェンス コンソーシアム (LINC) 副代表
2014年4月 - 現在
情報計算化学生物学会 (CBI 学会) 評議員
- 2020年3月
JST バイオサイエンスデータベースセンター (NBDC) 統合化推進プログラム 研究アドバイザー
2015年4月 - 2016年3月
日本生物物理学会 分野別専門委員
2007年4月 - 2009年3月
日本バイオインフォマティクス学会 評議員

【13：科研等の審査委員】

文部科学省 新学術領域研究専門委員会 委員
内閣府 総合科学技術・イノベーション会議 評価専門調査会「個別化医療に向けた次世代医薬品創出基盤技術開発」フォローアップ検討会委員
内閣府 「個別化医療に向けた次世代医薬品創出基盤技術開発」評価検討会委員
日本医療研究開発機構 (AMED) 課題評価委員
日本学術振興会 科学研究費委員会専門委員(第二段審査)

【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)

創薬支援統合データウェアハウス TargetMine
(月のアクセス数は、ユニーク IP アドレス数で約 1,000 件)

創薬・疾患研究を支援するためのデータベース横断検索システム Sagace
(月のアクセス数は、ユニーク IP アドレス数で約 1,500 件)

3-1 教授

【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 - 水口 賢司 -

【16：学内，所内委員など】

サイバーメディアセンター高性能計算機システム委員

【17：その他、特筆すべき活動】

ライフインテリジェンスコンソーシアム副代表

3-2 准教授

3-2-1 有森 貴夫

職位：准教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質化学研究部門 分子創製学研究室

【研究課題】 抗体を利用したタンパク質の生産および結晶化技術の開発
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】

1. 立体構造を基盤としたインテグリン-ラミニン分子認識機構の解明 基底膜の主要な構成分子であるラミニンと、その受容体分子であるインテグリンの間の結合は、細胞の増殖・分化・生存維持などに深く関与する、生体にとって極めて重要なイベントである。本研究では、ラミニン受容体インテグリンおよびインテグリン-ラミニン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することを目指す。
2. 肝細胞増殖因子 HGF の構造解析 肝細胞増殖因子である HGF は、受容体型チロシンキナーゼである Met に結合することで細胞内にシグナルを伝達する。Met シグナル経路は、細胞増殖や器官形成などに関与しているが、一方でこのシグナル経路の異常な活性化はがんの進展や薬剤耐性の獲得に寄与する。HGF の活性は血中のプロテアーゼにより HGF 自身が切断を受けることでコントロールされているが、切断により HGF にどのような構造変化が生じるのかはわかっていない。本研究では、HGF の切断前後（不活性型と活性型）の結晶構造を決定することを目的とする。
3. 高親和性 ACE2 変異体の開発 2019 年末からの COVID-19 の流行を受け、従来の研究テーマに加え、COVID-19 の治療薬への応用が期待できる ACE2 変異体の開発に取り組んでいる。共同研究者である京都府立医科大学の星野温学内講師がランダム変異導入により取得した、新型コロナウイルスのスパイクタンパク質に強く結合する ACE2 変異体について性状解析や構造解析を行い、それらの結果を分子のデザインの最適化に役立て、治療薬応用を目指す。

【2021 年の成果】

1. 立体構造を基盤としたインテグリン-ラミニン分子認識機構の解明 長年取り組んできた本課題では、これまでにラミニン受容体インテグリンの結晶構造およびインテグリン-ラミニン複合体のクライオ電子顕微鏡構造の決定に成功している。これらの構造情報と生化学的実験データから、インテグリンによるラミニンの認識機構の詳細およびラミニン結合に伴うインテグリンの構造変化を明らかにすることに成功した。これらの成果については、昨年、筆頭著者として論文を投稿し、本年はそのリバイスにあたり追加の生化学実験等を行った。最終的に本論文は *Nature Communications* 誌にアクセプトされ、6 月に公開された。
2. 肝細胞増殖因子 HGF の構造解析 これまでに、HGF の切断部位を含むフラグメントについて、我々が開発した小型抗体 Fv-clasp を結晶化シャペロンとして利用することで、切断前（不活性型）および切断後（活性型）の両方の状態の結晶構造を決定することに成功している。不活性型 HGF の結晶は分解能が低いため解析が難航していたが、試行錯誤の末、本年中に構造の精密化を完了させることができた。構造を基にした変異体実験のデータも既に取得しており、現在は、これらの成果をまとめた論文の執筆に着手している。
3. 高親和性 ACE2 変異体の開発 ランダム変異導入により得られた高親和性 ACE2 変異体の一種については、2020 年末に SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の Receptor binding domain (RBD) との複合体の結晶構造を決定し、PDB に登録した (2020 年 12 月)。これは国内では第一号の SARS-CoV-2 関連の蛋白質の立体構造となった。また、構造解析だけでなく、ピアコアによる親和性の解析や Mass photometry 法による結合ストイキオメトリーの解析など、ACE2 変異体について分子レベルでの様々な評価を行った。これらの実験に加え、共同研究者らが行った細胞や動物を用いたウイルス感染阻害実験など、ACE2 変異体の治療薬としての有用性について実に多角的に検証を行い、それらの結果をまとめた論文を共同第一著者として *Nature Communications* 誌に発表した。現在も、引き続き治療薬応用を目指した研究を進めており、次々に出現するウイルス変異株に対する ACE2 変異体の効果などを調べている。

【今後の展望と自己評価】

インテグリン-ラミニンに関する研究は、蛋白研に着任した 2013 年以来ずっと取り組んできたテーマであり、同じく着任以来開発に取り組んできた Fv-clasp の技術を応用することで得られた成果でもある。したがって、今回発表した論文は、この 8 年間の集大成とも言える個人的にも非常に重要な論文となった。また、新型コロナウイルス関連の研究については、結晶構造の決定や、論文発表など、生命科学に携わる者として少しでも社会に貢献できるよう、これまでにないスピード感で取り組んでいる。ともに *Nature Communications* 誌に発表したこれらの論文も含め、本年度は、すでに公開されている論文が全部で 4 報、投稿中の論文が 2 報あるのに加え、学会発表や講演会等での発表、総説の執筆も精力的に行い、これまでの成果のアウトプットに関して非常に充実した年となった。来年度以降は、科研費-基盤 (B) に採択された課題である HGF/Met に関する研究によりエフォートを割いていく予定である。また、当研究室で唯一の結晶構造解析の専門家として、学生やスタッフ、共同研究者らが行っている構造解析関連のテーマの指導やサポートを行っているが、本年度だけで 6 つの新規構造の決定を達成するなど、その責任を果たしていると考えている。これらの構造については、すでに論文執筆に着手しているものもあり、来年度以降、順次論文発表していく予定である。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. [Arimori T](#), Miyazaki N, Mihara E, Takizawa M, Taniguchi Y, Cabañas C, Sekiguchi K, Takagi J. "Structural mechanism of laminin recognition by integrin" *Nat. Commun.*, 12(1), 4012 (2021)
2. Higuchi Y*, Suzuki T*, [Arimori T](#)*, Ikemura N*, Mihara E, Kirita Y, Ohgitani E, Mazda O, Motooka D, Nakamura S, Sakai Y, Itoh Y, Sugihara F, Matsuura Y, Matoba S, Okamoto T, Takagi J, Hoshino A. "Engineered ACE2 receptor therapy overcomes mutational escape of SARS-CoV-2" *Nat. Commun.*, 12(1), 3802 (2021) *equally contributed
3. Kobashigawa Y, Ohara T, Morita K, Toyota Y, Nakamura T, Kotani S, [Arimori T](#), Yamauchi S, Liu C, Kitazaki M, Wakeyama-Miyazaki Y, Suwa Y, Uchida-Kamekura M, Fukuda N, Sato T, Nakajima M, Takagi J, Yamagata Y, Morioka H. "Molecular recognition of a single-chain Fv antibody specific for GA-pyridine, an advanced glycation end-product (AGE), elucidated using biophysical techniques and synthetic antigen analogues" *J. Biochem.*, 170, 379-387 (2021)
4. Mihara E, Watanabe S, Bashiruddin NK, Nakamura N, Matoba K, Sano Y, Maini R, Yin Y, Sakai K, [Arimori T](#), Matsumoto K, Suga H, Takagi J. "Lasso-grafting of macrocyclic peptide pharmacophores yields multi-functional proteins" *Nat. Commun.*, 12, 1543 (2021)
5. Sato N, Yogo R, Yanaka S, Martel A, Porcar L, Morishima K, Inoue R, Tominaga T, [Arimori T](#), Takagi J, Sugiyama M, Kato K. "A feasibility study of inverse contrast-matching small-angle neutron scattering method combined with size exclusion chromatography using antibody interactions as model systems" *J. Biochem.*, 169, 701-708 (2021)
6. Wakasa A, Kaneko MK, Kato Y, Takagi J, and [Arimori T](#)# "Site-specific epitope insertion into recombinant proteins using the MAP tag system" *J. Biochem.*, 168, 373-382 (2020) #Corresponding author
7. Hirai H, Matoba K, Mihara E, [Arimori T](#), and Takagi J "Crystal structure of mammalian Wnt-frizzled complex" *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 26, 372-379 (2019)
8. Nakamura T, Hirata K, Fujimiya K, Chirifu M, [Arimori T](#), Tamada T, Ikemizu S, and Yamagata Y "X-ray Structure Analysis of Human Oxidized Nucleotide Hydrolase MTH1 using Crystals Obtained under Microgravity" *Int. J. Microgravity Sci. Appl.*, 36, 360103 (2019)
9. Brown ZP, [Arimori T](#), Iwasaki K, and Takagi J "Development of a new protein labeling system to map subunits and domains of macromolecular complexes for electron microscopy" *J. Struct. Biol.*, 201, 247-251 (2018)
10. 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*, 7, 16428 (2017)
11. 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*, 552, 101-105 (2017)
12. [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)
13. 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) *equally contributed
14. 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)
15. 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)

【1-2:代表的な論文】

1. [Arimori T](#), Miyazaki N, Mihara E, Takizawa M, Taniguchi Y, Cabañas C, Sekiguchi K, Takagi J. "Structural mechanism of laminin recognition by integrin" *Nat. Commun.*, 12(1), 4012 (2021)
2. Higuchi Y*, Suzuki T*, [Arimori T](#)*, Ikemura N*, Mihara E, Kirita Y, Ohgitani E, Mazda O, Motooka D, Nakamura S, Sakai Y, Itoh Y, Sugihara F, Matsuura Y, Matoba S, Okamoto T, Takagi J, Hoshino A. "Engineered ACE2 receptor therapy overcomes mutational escape of SARS-CoV-2" *Nat. Commun.*, 12(1), 3802 (2021) *equally contributed
3. Wakasa A, Kaneko MK, Kato Y, Takagi J, and [Arimori T](#)# "Site-specific epitope insertion into recombinant proteins using the MAP tag system" *J. Biochem.*, 168, 373-382 (2020) #Corresponding author
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) *equally contributed
6. [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-

3-2 准教授

18706 (2013)

7. 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 Res.*, 39, 8972-8983. (2011)

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

1. 有森 貴夫 “タンパク質結晶化に応用可能な新規小型抗体フォーマット Fv-clasp の開発” *日本結晶学会誌*, 63, 113-120 (2021)
2. 星野 温, 有森 貴夫, ”指向性進化法による高親和性 ACE2 創出と COVID-19 創薬展開” *医学のあゆみ*, 278(6), 588-595 (2021)
3. 瀧沢 士, 有森 貴夫, 谿口 征雅, 高木 淳一, 関口 清俊 “ラミニン 3 量体の立体構造解析とインテグリンとの相互作用” *生物物理* 59(2), 091-093 (2019)
4. 有森 貴夫, 高木 淳一 “新規小型抗体「Fv-clasp」の開発” *バイオサイエンスとインダストリー* 76, 132-133 (2018)
5. 有森 貴夫, 高木 淳一 “小型抗体の作製技術” *実験医学* 36, 1849-1853 (2018)
6. 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)

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

2020 年 日本結晶学会 進歩賞

2015 年 第 15 回 日本蛋白質科学会年会 若手奨励賞

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

2009 年 第 26 回 日本薬学会九州支部大会 優秀発表賞

2008 年 第 8 回 日本蛋白質科学会年会 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. IMS symposium -New Frontier in Protein Design & Engineering-, Okazaki, March 15-16, 2019
2. Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins, Seoul, January 5, 2018
3. IPR / CRED / PDIS Joint International Seminar (From protein structural science to development of therapeutics), Sapporo, January 12, 2016

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 有森 貴夫 “タンパク質工学を駆使した バイオ医薬品創製への挑戦” キャタリストユニット講演会 Top Runners in TRS, 2021.12.3, オンライン開催
2. 有森 貴夫, 星野温, 高木淳一, “新型コロナウイルス S 蛋白質-高親和性 ACE2 複合体の結晶構造解析” 日本結晶学会年会, 2021.11.19, オンライン開催
3. 有森 貴夫 “新型コロナウイルスを標的とした高親和性 ACE2 の開発とその構造解析” BINDS-PDBj 講習会, 2021.9.30, オンライン開催
4. 有森 貴夫 “SPRING-8 における生物科学研究の社会への貢献 ～コロナ関連課題～ COVID-19 治療への応用を目指した高親和性 ACE2 の開発とその構造解析” SPRING-8 シンポジウム 2021, 2021.9.17, 兵庫/オンライン, ハイブリッド開催
5. 有森 貴夫 “インテグリン/ラミニンの構造学的研究への Fv-clasp の応用” 第 21 回 日本蛋白質科学会年会ワークショップ, 2021.6.18, オンライン開催
6. 有森 貴夫 “タンパク質結晶化に応用可能な新規小型抗体フォーマット Fv-clasp の開発” 日本結晶学会年会, 2020.11.28, オンライン開催
7. 有森 貴夫 “HGF-Met シグナル伝達経路における HGF 活性変換機構の構造基盤” 蛋白研セミナー「がん研究の新機軸」, 2019.7.4, 大阪
8. 有森 貴夫, 北郷 悠, 高木 淳一 “新規フラグメント抗体 Fv-clasp の結晶化シャペロンとしての応用” 日本結晶学会年会, 2016.11.17, 茨城

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)】

2021年度 口頭発表件数:0件、ポスター発表件数:1件
2020年度 口頭発表件数:0件、ポスター発表件数:3件
2019年度 口頭発表件数:0件、ポスター発表件数:4件
2018年度 口頭発表件数:0件、ポスター発表件数:5件
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:3件

【4:新聞報道】

1. 「変異株も一網打尽に」, しんぶん赤旗, 2021年9月6日, 改変 ACE2 の開発についての紹介
2. 「たんぱく質改変 コロナ防ぐ」, 朝日新聞(朝刊), 2021年6月22日, 改変 ACE2 の開発についての紹介
3. 「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
4. 「阪大、新しいデザインの小型抗体フォーマットを開発」, 日本経済新聞電子版, 2017年9月15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. 基盤研究(B)「肝細胞増殖因子 HGF による Met 受容体活性化機構の構造学的研究」, 代表, 2021年度～2024年度
2. 基盤研究(B)「インテグリン-ラミニン複合体の結晶構造解析による分子認識機構の解明」, 代表, 2018年度～2020年度
3. 研究活動スタート支援「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」, 代表, 2017年度-2018年度

それ以外の助成金

1. 金子・成田研究奨励金「哺乳動物細胞発現系による高効率生産を目指した Fv-clasp のデザインの改変」, 2021年度

教育活動 — 有森 貴夫 —

【7-1:現在指導している学生数 (2021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)
学部卒研:3名(うち外国人留学生 1名)

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2020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)
2019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 2名)
2018年度 博士課程:1名(うち外国人留学生 0名)、修士課程:7名(うち外国人留学生 2名)
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)
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)

【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:15名(うち外国人留学生 3名)

【7-4:2021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】

2021年度 2名
2020年度 1名
2019年度 1名
2018年度 2名
2017年度 2名
2016年度 3名

3-2 准教授

【8:担当授業】

全学共通教育科目，学問への扉「病気のメカニズムを蛋白質から読み解く」(3名で分担，2021年度)

【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】

The Journal of Biochemistry, Acta Crystallographica Section D

【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】

なし

【15-1:国際会議の開催】

なし

【15-2:国内会議の開催】

第35回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 2021年度(2022年1月7日～9日開催予定)

学内、所内活動 - 有森 貴夫 -

【16:学内、所内委員など】

所内委員

図書委員会(2021-)

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-2 准教授

3-2-2 奥村 宣明

職位：准教授

所属：蛋白質研究所 附属蛋白質次世代構造解析センター 生体分子解析研究室
理学研究科・生物科学専攻 (兼任)、全学教育推進機構 (兼任)

【研究課題】 タンパク質、ペプチドの一次構造に基づく解析法の開発と応用

【研究内容】

1. 質量分析法によるタンパク質解析技術の開発とその応用：質量分析装置を用いたタンパク質の修飾構造の解析、定量的プロテオミクス解析、ならびにそのデータ解析法等の開発を行い、これを用いて学内外の研究室との共同研究を行っている。
2. ジペプチド分解酵素の機能解析：ジペプチド代謝に関与する酵素類の同定と調節機構の解析、特にカルノシンを分解するジペプチダーゼとその関連酵素について、構造と機能、基質特異性、発現と組織分布、細胞内分布などの解析を行い、その生理機能を明らかにしようとしている。

【2021年の成果】

1. これまでにタンパク質分解物のC末端を網羅的に定量解析する新たなプロテオミクス解析法を確立し、尿中タンパク質分解物の定量解析を行ってきたが(高尾研究室、宮崎大学等との共同研究)、最近新たに得られたマーカー候補タンパク質について、データ解析の方法を再検討して再解析し、解析結果の検証を行った。また、そのC末端を特異的に認識する抗体を作成し、バイオマーカーとしての性能の評価を行った。
2. これまでジペプチダーゼの反応機構と活性調節機構などの解析を行ってきたが、そのなかで、藤井教授(山形大)らとの共同研究により、ジペプチダーゼ CN2 が、グルタチオンの代謝物である Cys-Gly から Cys を生成することにより、細胞内酸化還元状態の維持機構に寄与することが示された。また、CN2 の酵素活性の調節機構について、*in vitro* での活性測定による解析を進めた。

【今後の展望と自己評価】

これまでわれわれは生体内に存在するジペプチドの機能と代謝について、特にジペプチダーゼの機能解析を中心に行ってきた。その中で、ジペプチダーゼ CN2 は当初より細胞内酸化還元維持機構との関連が考えられたが、その生理機能との具体的な関連性は明確にすることはできていなかった。今年度の藤井教授との共同研究を一つのヒントにして、独自の視点から酸化還元との関連について解析を行いたいと考えている。また、CN2 は多様な基質を分解するので、今後さらに基質の機能とそれを分解する意義について解析をすすめていきたいと考えている。

プロテオミクス解析については、いくつかの共同研究において解析を行っていて、その中で新たな方法や新たな知見も見つかってはいるが、論文として発表するまで至っていない。ひきつづき個別の解析を進めるとともに、技術面でのさらなる高度化をはかりたいと考えている。

また、2020 年度よりいくつかの蛋白研の共通機器の管理とともに、エドマン分解によるプロテインシーケンサーの受託解析を担当している。N 末端から順次アミノ酸配列を読む方法は現在でも現実的にはエドマン分解以外にはなく、その一方でシーケンスを実施する施設は減少しているため、これを継続することは大変重要であると考えている。一方、エドマン分解には感度や速度に限界があるが、これを改善することが容易ではないこともわかってきた。今後、エドマン分解による解析を、質量分析などと組み合わせることによって、より多様な解析に対応できるようにしたいと考えている。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Kobayashi S., Homma T., Okumura N., Han J., Nagaoka K., Sato H., Konno H., Yamada S., Takao T., Fujii J. Carnosine dipeptidase II (CNDP2) protects cells under cysteine insufficiency by hydrolyzing glutathione-related peptides. *Free Radic Biol Med.* 74,12-27,2021
2. Ando T., Jongruja N., Okumura N., Morikawa K., Kanaya S., Takao T. Identification of the ternary complex of ribonuclease HI:RNA/DNA hybrid:metal ions by ESI mass spectrometry. *J Biol Chem.* 296, 100462-, 2021
3. Hojo H., Takei T., Asahina Y., Okumura N., Takao T., So M., Suetake I., Sato T., Kawamoto A., Hirabayashi Y. Total Synthesis and Structural Characterization of Caveolin-1. *Angew Chem Int Ed Engl.* 60, 13900-13905, 2021
4. Wang Y, Nakajima E, Okamura Y, Wang D, Okumura N., Takao T. Metastable decomposition at the peptide C-terminus: Possible use in protein identification. **Rapid Commun Mass Spectrom.** 34, e8734, 2020.
5. 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.
6. 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.
7. 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.

【1-2:代表的な論文】

1. 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.
2. 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.
3. Kimura M., Kose S., Okumura N., Imai K., Furuta M., Sakiyama N., Tomii K., Horton P., Takao T., Imamoto N. Identification of cargo proteins specific for the nucleocytoplasmic transport carrier transportin by combination of an in vitro transport system and stable isotope labeling by amino acids in cell culture (SILAC)-based quantitative proteomics. **Mol Cell Proteomics.** 12, 145-157, 2013.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

【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. 第90回日本生化学会・一般口頭発表 神戸、2017年12月
2. 阪大蛋白研・オーストラリア国立大 2nd joint symposium 大阪、2017年12月
3. 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

3-2 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)】

2021年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：1件
2020年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：0件
2019年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：1件
2018年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：3件
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

【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

それ以外の助成金

なし

教育活動 - 奥村 宣明 -

【7-1:現在指導している学生数 (2021年度)】

0名

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2020年度 0名
2019年度 0名
2018年度 0名
2017年度 0名
2016年度 0名

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

0名

【7-4:2021年度および過去5年間の博士研究員の数】

0名

【8:担当授業】

2021年度 全学教育推進機構・現代生命科学の基礎
2020年度 全学教育推進機構・現代生命科学の基礎
大学院理学研究科・生物科学特論 J1
2019年度 全学教育推進機構・現代生命科学の基礎
全学教育推進機構・学問への扉
大学院理学研究科・生物科学特論 J1
2019年度 全学教育推進機構・現代生命科学の基礎
2018年度 全学教育推進機構・現代生命科学の基礎
大学院理学研究科・生物科学特論 J1
2016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)】

2018年度 大阪大学 SEEDS プログラム実感コース・高校生1名の研究指導

3-2 准教授

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】

2021年度 共同研究員：1 課題
所内推薦型：3 課題
2020年度 共同研究員：1 課題
所内推薦型：3 課題
2019年度 共同研究員：1 課題
所内推薦型：3 課題
2018年度 共同研究員：1 課題
所内推薦型：4 課題
2017年度 所内推薦型：4 課題

【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】

プロテインシーケンサーによる N 末端アミノ酸配列分析の受託解析の実施。

【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)

なし

社会貢献 - 奥村 宣明 -

【11-1:論文査読】

Antioxidant, Mass spectrometry, JMMSJ online, International Journal of Molecular Sciences, Proteomes, Current molecular Medicine, Current Journal of Biotechnology, Cells, International Journal of Environmental Research and Public Health, Molecules, Journal of Pharmacy and Pharmacology, Canadian Journal of Biotechnology, Journal of Chromatography B, Proteomics,

【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・教務委員会)

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-2 准教授

3-2-3 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。その分子機能を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。より効率的な合成法の開発とともに、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などクロマチンに関連する蛋白質の合成法の開発や蛋白質の選択的修飾反応の開発への展開を進めている。

【2021 年の成果】

翻訳後修飾ヘテロクロマチンタンパク質 HP1 の合成法の開発

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。遺伝子はクロマチン中に存在し、多くの蛋白質が関与して翻訳後修飾などを介してその機能が調整されている。ヘテロクロマチン蛋白質 1 (HP1) はクロマチンが凝集したヘテロクロマチン構造の形成に関与している。この HP1 にも多くの翻訳後修飾が関与し、多くの研究がなされているが、その分子レベルでの詳細はいまだ明らかではない。HP1 は 2 量体を形成し、ヒストン H3 のメチル化 Lys9 (H3K9me) を介してヌクレオソームと結合し、ヘテロクロマチン形成に関与している。HP1 は進化的に保存されていて、哺乳類では HP1 α,β,γ の 3 種類が存在し、その基本構造は、H3 と結合するクロモドメイン(CD)と 2 量化にかかわるクロモシャドウドメイン(CSD)の 2 つの独立したドメインをもち、その前後とそれらの間に構造をとっていない、それぞれ N 端側 (NTE)、ヒンジ (HR)、C 端側 (CTE) 配列がある。N 末端部分に修飾を有する HP1 について、共同研究者とともに調製を進めた。NTE を化学合成によって調製し、一方の CD、CSD を含む C 末端部分を組換え蛋白質として調製し、その組換え蛋白質部分の構造を維持したままライゲーションすることによって、全長の HP1 の調製に成功した。さらに、NTE の合成ペプチド部分にリン酸化セリン、スピンラベルアミノ酸の導入に成功し、ESR シグナルを得ることができた。

Cys-Pro エステル反応ユニットの立体化学の検討

ライゲーション法のカギ分子であるペプチドチオエステルの合成法として、Cys-Pro エステル (CPE) 法を開発している。より反応性の高い構造を検討する中で、Cys-Pro 配列における相対配置が反応の部位を制御していることが判明した。これらの知見をもとにより反応性の高い構造の検討をさらに進める。また、反応部位の相違を環状 CPC ペプチドの調製に利用できることを示した。

【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。さらに詳細に検討し、より効率的な合成法の開発を進めることが必要であるが、ヒストン蛋白質やヘテロクロマチ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。所内外の研究者と協力し、精密な分子機構の解明を進め、翻訳後修飾の生物学的意義を、また、基盤となる合成技術開発を引き続き進めていく。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Hojo, H., Kawakami, T., Hiroyama, 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.
- Tanaka, M., Kawakami, T., Okino, N., Sasaki, K., Nakanishi, K., Takase, H., Yamada, T., Mukai, T. Acceleration of amyloid fibril formation by carboxyl-terminal truncation of human serum amyloid A. **Arch. Biochem. Biophys.** 639, 9-15, 2018.
- Asahina, Y., Kawakami, T., Hojo, H. Glycopeptide synthesis based on a TFA-labile protection strategy and one-pot four-segment ligation for the synthesis of O-glycosylated histone H2A. **Eur. J. Org. Chem.** 1915-1920, 2019.
- Kawakami, T., Mishima, Y., Takazawa, M., Hojo, H., Suetake, I. Chemical synthesis of the ubiquitinated form of histone H3 and its effect on DNA methyltransferase 1. **J. Pept. Sci.** 25, e3200, 2019.
- Mishima, Y., Brueckner, L., Takahashi, S., Kawakami, T., Otani, J., Shinohara, A., Takeshita, K., Garvilles, R. G., Watanabe, M., Sakai, N., Takeshima, H., Nachtegaal, C., Nishiyama, A., Nakanishi, M., Arita, K., Nakashima, K., Hojo, H., Suetake, I. Enhanced processivity of Dnmt1 by monoubiquitinated histone H3. **Genes Cells** 25, 22-32, 2020.
- Nishiyama, A., Mulholland, C., Bultmann, S., Kori, S., Endo, A., Saeki, Y., Qin, W., Trummer, C., Chiba, Y., Yokoyama, H., Kumamoto, S., Kawakami, T., Hojo, H., Nagae, G., Aburatani, H., Tanaka, K., Arita, K., Leonhardt, H., Nakanishi, M. Two distinct modes of DNMT1 recruitment ensure stable maintenance DNA methylation. **Nat. Commun.** 11, 1222, 2020.
- Crooks, E. J., Irizarry, B. A., Ziliox, M., Kawakami, T., Victor, T. W., Xu, F., Hojo, H., Chiu, K., Simmerling, C., Van Nostrand, W. E., Smith, S. O., Miller, L. M. Copper stabilizes antiparallel β -sheet fibrils of the amyloid β 40 (A β 40)-Iowa variant. **J. Biol. Chem.** 295, 8914-8927, 2020.
- Shimamoto, S., Mitsuoka, N., Takahashi, S., Kawakami, T., Hidaka, Y. Chemical digestion of the -Asp-Cys-sequence for preparation of post-translationally modified proteins. **Protein J.** 39, 711-716, 2020.
- Suetake, I., Nakazawa, S., Sato, K., Mutoh, R., Mishima, Y., Kawakami, T., Takei, T., Watanabe, M., Sakai, N., Fujiwara, T., Takui, T., Miyata, M., Shinohara, A., Hojo, H., Arata, T. Structural dynamics of the chromo-shadow domain and chromodomain of HP1 bound to histone H3K9 methylated peptide, as measured by site-directed spin-labeling EPR spectroscopy. **BBRC** 567, 42-48, 2021.

【1-2:代表的な論文】

- Kawakami, T., Ohtake, H., Arakawa, H., Okachi, T., Imada, Y., and Murahashi, S.-I. Asymmetric synthesis of

3-2 准教授

- 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).

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

1. 修飾ヒストンの完全化学合成とその展望. 川上 徹. 月刊細胞 52, 326-328, 2020.

【1-5:著書】

1. (分担執筆)タンパク質ってどんなもの? 川上 徹, どうして心臓は動き続けるの? 生命を支えるタンパク質のなぞにせまる(編)大阪大学蛋白質研究所, 化学同人 6-9, 2018.

【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】

なし

【3-2:講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 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).
2. 川上 徹: 修飾ヒストンの化学合成. 蛋白質研究所セミナー「化学によるタンパク質修飾の機能解明を目指して」吹田(2019).
3. 川上 徹: 修飾ヒストンの化学合成とその応用例. (フォーラム)合成エピゲノム(末武 勲, 川上 徹, 北條裕信)第 42 回日本分子生物学会年会. 福岡(2019).
4. 川上 徹: ライゲーション法を基盤とする翻訳後修飾タンパク質の化学合成. 蛋白質研究所セミナー「多角的な視点による蛋白質修飾の機能解明」オンライン (吹田市)(2021).

【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. T. Kawakami, Synthesis of Modified Histone Proteins by CPE Ligation. The 16th Akabori Conference, Kobe, 2016.
2. T. Kawakami, Y. Mishima, H. Hojo, I. Suetake, Histone Ubiquitination via an Isopeptide Mimetic Structure by Using a Thiirane Linker. 第 54 回ペプチド討論会, 堺(2017).
3. 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蛋白質の簡便なユビキチン化. 日本化学会第 98 春季年会, 船橋(2018).
4. T. Kawakami, Synthesis of Ubiquitinated Histone. The 17th Akabori Conference, Lindau, 2018.
5. 川上 徹・三島優一・高澤雅也・北條裕信・末武 勲: チユビキチン化ヒストン H3 の化学合成とその効果. 第 13 回バイオ関連化学シンポジウム, 仙台(2019).
6. T. Kawakami, Synthesis of ubiquitinated histone H3 and its effect on DNA methyltransferase 1. The 18th Akabori Conference, On line, 2021.

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. 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).
2. 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).
3. 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).
4. 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).
5. 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).
6. 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ユビキチン化ヒストンタンパク質の調製. 2017年度生命科学系学会合同年次大会 神戸(2017).
7. T. Kawakami, Y. Mishima, H. Hojo, I. Suetake. A preparation of isopeptide mimetics by the peptide ligation using a thiirane linker. 35th European Peptide Symposium, Dublin, 2018.
8. 川上 徹, 高澤雅也, 三島優一, 北條裕信, 末武 勲: ユビキチン化ヒストンH3の化学合成. 第19回日本蛋白質科学会年会, 第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会 神戸(2019).
9. T. Kawakami, Y. Mishima, M. Takazawa, H. Hojo, I. Suetake. Chemical Synthesis of Ubiquitinated Histone H3 and Its Effect on DNA Methyltransferase 1. 第56回ペプチド討論会, 東京(2019).
10. T. Kawakami, E. Sasakura, Y. Miyanoiri, H. Hojo. Preparation of cyclic peptide by the use of CPE peptide. 第58回ペプチド討論会. オンライン(八王子) (2021).

【3-3:その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2021年度: 国内口頭0件, 国内ポスター2件, 国外口頭発表0件, 国外ポスター1件
2020年度: 国内口頭0件, 国内ポスター4件, 国外口頭発表0件, 国外ポスター0件
2019年度: 国内口頭1件, 国内ポスター4件, 国外口頭発表0件, 国外ポスター0件
2018年度: 国内口頭3件, 国内ポスター3件, 国外口頭発表0件, 国外ポスター0件
2017年度: 国内口頭1件, 国内ポスター5件, 国外口頭発表0件, 国外ポスター0件
2016年度: 国内口頭2件, 国内ポスター10件, 国外口頭発表0件, 国外ポスター0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) 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
2. 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
3. 基盤研究(C) 18-20年度 代表 修飾ヒストンの完全化学合成と非対称修飾ヌクレオソームの構築

それ以外の助成金

なし

教育活動 — 川上 徹 —

【7-1:現在指導している学生数】(2021年度)

博士課程: 0名(うち外国人留学生0名)

修士課程: 0名

学部卒研: 1名

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2020年度, 博士課程: 0(0), 修士課程: 2, 学部生: 0

2019年度, 博士課程: 0(0), 修士課程: 2, 学部生: 0

2018年度, 博士課程: 1(0), 修士課程: 8, 学部生: 1

2017年度, 博士課程: 2(1), 修士課程: 6, 学部生: 0

2016年度, 博士課程: 2(1), 修士課程: 9, 学部生: 1

3-2 准教授

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

0名

【7-4:2021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】

0名

【8:担当授業】

共通教育：分子化学 B(分担 09-15, 17,18), 基礎生化学(分担 20, 21), 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 08-20), 生物科学特論 H4(17, 19, 21)

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. 徳島大学非常勤講師, 化学応用工学特別講義 1(集中 17)
2. 奈良女子大学非常勤講師, 有機化学特論 A(集中 18)

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】

2016年度 1 課題

2020年度 1 課題

2019年度 1 課題

2018年度 1 課題

2017年度 2 課題

【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. 「化学によるタンパク質修飾の機能解明を目指して」2019年8月22,23日(末武, 川上, 北條)

【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 — 川上 徹 —

【11-1:論文査読】

ACS Med. Chem. Lett., Bioorg. Med. Chem., Bioorg. Med. Chem. Lett., Chem. Commun., Chem. Lett., Curr. Opinion Chem. Biol., Heterocycles, J. Anal. Sci. Tech., J. Org. Chem., J. Pept. Sci., Mass Spectrom., Org. Biomol. Chem., Royal Soc. Open Sci., Synlett, SynOpen

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

【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, 日本分子生物学会

【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(17,18)

【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),

3-2 准教授

【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】

1. 第91回日本生化学会大会(シンポジウム)エピジェネティクス研究における生化学と有機化学の融合(川上 徹, 末武 勲)京都(2018)
2. 第42回日本分子生物学会年会(フォーラム)合成エピゲノム(末武 勲, 川上 徹, 北條裕信)福岡(2019).

学内、所内活動 — 川上 徹 —

【16:学内、所内委員など】

OCCS スーパーバイザー(04年～), OGCS スーパーバイザー(20年～), 危険物保安監督者(04年～), 有機廃液管理責任者(07年～), 無機廃液管理責任者(07年～), 教務委員(17年～), 評価委員会(18～19年), 教員任期制検討委員会(18年～), 環境安全研究管理センター運営委員会(18年～)

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-2 准教授

3-2-4 鈴木 守

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 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、高粘度媒体によって多数の微結晶を噴出し、それに X 線自由電子レーザーパルス照射し、蛋白質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が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。

【2021 年の成果】

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。当該期間では反応過程の構造解析するための基礎的実験を行った。
2. 疾病に関する蛋白質の構造解析
甲殻類に感染するホワイトスポットウイルスの病原因子の結晶構造解析に成功した。

【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、疾病に関する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. Takeshi Murakawa, Mamoru Suzuki, Toshi Arima, Michihiro Sugahara, Tomoyuki Tanaka, Rie Tanaka, So Iwata, Eriko Nango, Kensuke Tono, Hideyuki Hayashi, Kenji Fukui, Takato Yano, Katsuyuki Tanizawa, Toshihide Okajima(2021) Microcrystal preparation for serial femtosecond X-ray crystallography of bacterial copper amine oxidase. *Acta Crystallographica Section F: Structural Biology Communications* 77(10)
2. Wasusit Somsoros, Takeshi Sangawa, Katsuki Takebe, Jakrada Attarataya, Kanokpan Wongprasert, Saengchan Senapin, Triwit Rattanaojpong, Mamoru Suzuki, Pongsak Khunrae(2021) Crystal structure of the C-terminal domain of envelope protein VP37 from white spot syndrome virus reveals sulphate binding sites responsible for heparin binding. *Journal of General Virology* 102(6)
3. Hongjie Li, Yoshiki Nakajima, Takashi Nomura, Michihiro Sugahara, Shinichiro Yonekura, Siu Kit Chan, Takanori Nakane, Takahiro Yamane, Yasufumi Umena, Mamoru Suzuki, Tetsuya Masuda, Taiki Motomura, Hisashi Naitow, Yoshinori Matsuura, Tetsunari Kimura, Kensuke Tono, Shigeki Owada, Yasumasa Joti, Rie Tanaka, Eriko Nango, Fusamichi Akita, Minoru Kubo, So Iwata, J-R Shen, M Suga.(2021) Capturing structural changes of the S1 to S2 transition of photosystem II using time-resolved serial femtosecond crystallography. *IUCrJ* 8(3)
4. Murakawa, T, Kurihara K, Shoji M, Shibasaki C, Sunami T, Tamada T, Yano N, Yamada T, Kusaka K, Suzuki M, Shigeta Y, Kuroki R, Hayashi H, Yano T, Tanizawa K, Adachi M, Okajima T. (2020) Neutron crystallography of copper amine oxidase reveals keto/enolate interconversion of the quinone cofactor and unusual proton sharing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 117(20) 10818-10824.
5. Sugahara, M, Motomura, K, Suzuki M, Masuda T, Joti Y, Numata K, Tono K, Yabashi M, Ishikawa T. (2020) Viscosity-adjustable grease matrices for serial nanocrystallography. *Scientific reports* 10(1) 1371 - 1371
6. Iijima H, Takebe K, Suzuki M, Kobayashi H, Takamiya T, Saito H, Niwa N, Kuwada-Kusunose T. (2020) Crystal Structure of Catechol O-Methyltransferase Complexed with Nitecapone. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 68 (5), 447-451.
7. Masuda T, Okubo K, Murata K, Mikami B, Sugahara M, Suzuki M, Temussi PA, Tani F. (2019) Subatomic structure of hyper-sweet thaumatin D21N mutant reveals the importance of flexible conformations for enhanced sweetness. *Biochimie* 157, 57-63.
8. Sato K, Kakuda S, Yukitake H, Kondo Y, Shoji M, Takebe K, Narita Y, Naito M, Nakane D, Abiko Y, Hiratsuka K, Suzuki M, Nakayama K. (2017) Immunoglobulin-like domains of the cargo proteins are essential for protein stability during secretion by the type IX secretion system. *Mol Microbiol.* 110(1):64-81.
9. Masuda T, Kigo S, Mitsumoto M, Ohta K, Suzuki M, Mikami B, Kitabatake N, Tani F. (2018) Positive charges on the surface of thaumatin are crucial for the multi-point interaction with the sweet receptor. *Front. Mol. Biosci.* 5, Article 10, 1-11.
10. 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
11. Thomaston JL, Woldeyes RA, Nakane T, Yamashita A, Tanaka T, Koiwai K, Brewster AS, Barad BA, Chen Y, Lemmin T, Uervirojnangkoom 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)*.
12. 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, Many 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
13. 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.
14. 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.
15. 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)**

3-2 准教授

【1-2:代表的な論文】

1. 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)**
2. 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)**
3. 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.
4. 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
5. 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.
6. 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
7. 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.
8. Suzuki, M. Sugimoto, H., Nakagawa, A., Tanaka, I., Nishihira, J. and Sakai, M., Crystal structure of the macrophage migration Inhibitory factor from rat liver. **Nature Struct. Biol.**, 3, 259-266, 1996.

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

なし

【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】

なし

【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)

【3-3:その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2021年度：国内口頭0、国内ポスター 4、国外口頭発表、国外ポスター 0

3-2 准教授

2020年度：国内口頭0、国内ポスター2、国外口頭発表、国外ポスター0
2019年度：国内口頭0、国内ポスター0、国外口頭発表、国外ポスター0
2018年度：国内口頭0、国内ポスター2、国外口頭発表、国外ポスター0
2017年度：国内口頭0、国内ポスター0、国外口頭発表、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

【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. 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ー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ー(日経バイオテック 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ナーゼ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)

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科学研究補助金等

1. 科学研究補助金(基盤研究(C))「X線結晶学による甲殻類急性ウイルス血症の感染機構の解明」代表 2020年~2022年度
2. 科学研究補助金(挑戦的研究(萌芽))「立体構造情報に基づいた、結合置換法による次世代抗体医薬品の創薬デザイン開発」分担 2020年~2021年度
3. 科学研究補助金(基盤研究(B))「CCNsの細胞内新機能~細胞外新情報伝達系の解明と共通分子基盤の確立及びその応用」分担 2019年度~2022年
4. 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 2017-2019年度
5. 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 2017年~2018年度
6. 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不全解消を目指す」分担 2015年~2017年
7. 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 2014年~2016年
8. 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 2012-2017年 分担

教育活動 — 鈴木 守 —

【7-1:現在指導している学生数 (2021年度)】

なし

【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

3-2 准教授

【7-4:2021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】
なし

【8:担当授業】

化学概論(単独、14年、18年、19年)
化学概論(分担、17年)
化学基礎 AI,AII(20年、21年)
大学院：基礎化学 I (分担、05年～18年、21年)
蛋白質構造基礎論(分担、11年、14年)
蛋白質構造基礎論 I(単独、17年、19年、21年)
生物学特論 G8(単独、12年、14年、16年、18年、20年度)
基礎セミナー「蛋白質科学入門 II(分子編)」(分担、15年、16年)
基礎セミナー「蛋白質科学入門I」(分担、18年)
学問への扉「蛋白質構造科学」(単独、19年、20年、21年)

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

大阪市立大学 機能物理化学特別講義 2 (18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】

2021年度 7 課題
2020年度 8 課題
2019年度 8 課題
2018年度 8 課題
2017年度 7 課題

【10-2:国際共同研究の実施】

2021年度 0 課題
2020年度 0 課題
2019年度 0 課題
2018年度 0 課題
2017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 — 鈴木 守 —

【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、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】

日本結晶学会情報委員(2018年4月～2020年3月)

日本結晶学会情報委員(2020年4月～2022年3月)

【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)

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、2021年12月24日(現在)までに7万1千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、15万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】

なし

学内、所内活動 — 鈴木 守 —

【16:学内、所内委員など】

全学教育推進機構 化学部会委員

教務委員

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-2 准教授

3-2-5 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 複合体の構造解明

ボルトは 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) が親和性タグとして利用している。しかし、両者間の相互作用機構は不明であるため、MVP-VPARP 複合体の構造解明を目指す。また、VPARP の全体構造を決定することでボルトの機能解明に繋がる新たな知見を引き出す。

2. Vault 様粒子を利用したナノカプセルの開発

ボルト外殻を構成する MVP を昆虫細胞で発現すると生体内と同様の樽型粒子を形成することが知られており、我々は MVP の N 末端にロイシンジッパー (LZ) を融合した LZ-ボルトを昆虫細胞の系で発現するとより安定で均一な粒子が高発現することを発見した。今後、この LZ-ボルトをベースとして、pH 依存で開閉を制御できる新規ナノカプセルの開発を目指す。

3. 精密構造解析による光合成電子伝達メカニズムの解明

光合成電子伝達系において PS1 から電子を受け取ったフェレドキシン (Fd) は種々の Fd 依存レドックス代謝酵素と結合して電子伝達を行う。しかし、その分配は全ての依存酵素に対して均等ではなく、電子が分配され易い酵素とされにくい酵素がある。本研究では、Fd から最も電子を受け取りやすい FNR との生理的複合体の超高分解能 X 線結晶構造解析および中性子結晶構造解析により Fd-FNR 間の電子伝達メカニズムの完全理解を目指す。

4. 蛍光 X 線ホログラフィーによるタンパク質中に含まれる金属の価数決定方法の確立

生体内で働く蛋白質の中には金属を持つ金属蛋白質が多数存在し、異種もしくは同種の複核金属を持つ蛋白質もある。金属蛋白質は活性中心に存在する金属の酸化還元を利用することで生体内の様々な反応を制御しており、その働きを正確に理解するには立体構造に加えて金属の電子状態を知ることが不可欠である。したがって、本研究では低分子化合物や材料系の測定では確立された手法である蛍光 X 線ホログラフィーを用い、Fd が持つ [2Fe-2S] 金属クラスター周辺の原子像の再生と各金属原子の価数決定を目指す。

【2021 年の成果】

1. MVP-VPARP 複合体の構造解明

MVP_RD1-7 の大腸菌発現系はすでに構築済みである。また、VPARP についても昆虫細胞を用いた発現系により発現を確認することができている。今後は、両者の複合体結晶の作製を目指す。

2. Vault 様粒子を利用したナノカプセルの開発

我々が開発した LZ-ボルトをベースとし、様々なアミノ酸変異を加えることにより pH 依存で開閉を制御できる新規ナノカプセルの開発を目指している。

3. 精密構造解析による光合成電子伝達メカニズムの解明

Fd と FNR については、顕微分光を用いて X 線照射量によるタンパク質結晶の酸化還元状態の変化を確認しており、その結果に基づいて複数の結晶を用いてできる限り放射線損傷の無い状態で超高分解能の回折強度データ収集を行った。また、還元型 Fd の超高分解能回折強度データ収集にも成功しており、両者の構造比較から Fd が電子伝達の際に起こす構造変化について考察する事ができた。現在は、J-PARC を用いた中性子回折強度データの収集を進めている。大型結晶の凍結条件も確立でき、データ収集の目的も立っており、これまで理解が難しかった電子伝達や逆流防止メカニズムを水素原子も含めた全ての原子位置および電荷密度分布を基に理解することを目指す。

4. 蛍光 X 線ホログラフィー (XFH) によるタンパク質中に含まれる金属の価数決定方法の確立

SPring-8 の BL39XU にて XANES 測定および XFH データ収集を行った。今回の実験では、酸化型フェレドキシン (Fd_{oxi}) 結晶に加え、還元剤 (ジチオナイト) により化学的に還元させた Fd_{red} 結晶についても同様の

3-2 准教授

実験を行い、 Fd_{oxi} および Fd_{red} についてXANES (X線吸収端近傍構造：X-ray Absorption Near Edge Structure: XANES) およびXFHのデータ収集を行った。XANESの結果から、 Fd_{red} では Fd_{oxi} に比べてFeのK吸収端が0.5 eV程度シフトしていることが確認できた。XFHデータの解析についても現在進めている。また、我々が決定した Fd_{oxi} および Fd_{red} の超高分解能X線構造を用いた理論計算により電子伝達機構の解明も目指している。

【今後の展望と自己評価】

ボルトの構成成分である VPARP については、MVP_RD1-7 との複合体結晶を作製し、MVP と VPARP の相互作用様式の解明を目指す。また、VPARP の全体構造からボルトの機能解明に繋がる新たな知見を引き出したい。また、LZ-ボルトをベースとした新規ナノカプセルの開発については今年度中に作成したナノカプセルのタンパク質等の内包試験を行う予定である。また、これまでは昆虫細胞でしか発現することができなかったボルト様粒子を大腸菌の系でも発現できる技術の確立も目指す。 Fd -FNR については、生理的複合体の結晶を作製して X 線と中性子を用いたハイブリッド構造解析により、水素も含めた全原子座標を決定して電子伝達メカニズムの解明を目指す。FNR については、結晶の体積が $2\text{-}3\text{mm}^3$ の巨大結晶の作製に成功しており、J-PARC での中性子回折実験において 2\AA 以上の反射が得られることを確認した。SPring-8 を用いた凍結結晶の確認実験も終了しており、本測定を目指す。 Fd の XFH 測定では Fd_{oxi} 結晶に加え、化学的に還元させた Fd_{red} 結晶についてのデータ収集を行ったので、解析を進めて金属クラスター周辺の原子像の再生を目指す。また、XANES の結果から両者の違いは確認できており、 Fd_{oxi} および Fd_{red} について金属価数の変化についても観測する予定である。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. L. Juniar, V. Adlfar, M. Hippler, H. Tanaka*, G. Kurisu. Crystallographic analysis and phasing of iron assimilating protein 1 (FEA1) from *Chlamydomonas reinhardtii*. *Acta Crystallogr. Sect. F*. **77**, 134-139 (2021), CI=0.
2. R. Tohda, H. Tanaka, R. Mutoh, X. Zhang, Y. H. Lee, T. Konuma, T. Ikegami, C. T. Migita, G. Kurisu*. Crystal structure of higher plant heme oxygenase-1 and its mechanism of interaction with ferredoxin. *J. Biol. Chem.* **296**, 100217 (2021), CI=0.
3. O. Çoruh, A. Frank, H. Tanaka, A. Kawamoto, E. El-Mohsnawy, T. Kato, K. Namba, C. Gerle, M. M. Nowaczyk, G. Kurisu*. Cryo-EM structure of a functional monomeric Photosystem I from *Thermosynechococcus elongatus* reveals red chlorophyll cluster. *Commun Biol.* **4**, 304 (2021), CI=5.
4. L. Juniar, H. Tanaka, K. Yoshida, T. Hisabori and G. Kurisu, Structural basis for thioredoxin isoform-based fine tuning of ferredoxin-thioredoxin reductase activity. *Protein Sci.* **29**, 2538-2545 (2020), CI=0.
5. H. Mizuno, J. Hoshino, M. So, Y. Kogure, T. Fujii, Y. Ubara, K. Takaichi, T. Nakaniwa, H. Tanaka, G. Kurisu, F. Kametani, M. Nakagawa, T. Yoshinaga, Y. Sekijima, K. Higuchi, Y. Goto and M. Yazaki, Dialysis-related myeloidosis associated with a novel beta2-microglobulin variant. *Amyloid.* (Sep2: 1-8. doi: 10.1080/13506129.2020.1813097 (2020), CI=3.
6. Y. Ohnishi, N. Muraki, D. Kiyota, H. Okumura, S. Baba, Y. Kawano, T. Kumasaka, H. Tanaka and G. Kurisu, X-ray dose-dependent structural changes of the [2Fe-2S] ferredoxin from *Chlamydomonas reinhardtii*. *J. Biochem.* **167**, 549-555 (2020), CI=3.
7. A. Toda, Y. Nishikawa, H. Tanaka T. Yagi and G. Kurisu, The complex of outer-arm dynein light chain-1 and the microtubule-binding domain of the gamma heavy chain shows how axonemal dynein tune ciliary beating. *J. Biol. Chem.* **295**, 3982-3989 (2020), CI=9.
8. R. Charoenwattanasatien, K. Zinzus, M. Scholz, S. Wicke, H. Tanaka, J.S. Brandenburg, G.M. Marchetti, T. Ikegami, T. Matsumoto, T. Oda, M. Sato, M. Hippler, G. Kurisu, Calcium sensing via EF-hand 4 enables thioredoxin activity in the sensor-responder protein calredoxin in the green alga *Chlamydomonas reinhardtii*. *J. Biol. Chem.* **295**, 170-180 (2020), CI=3.
9. K. Sugiura, H. Tanaka, G. Kurisu, K. I. Wakabayashi, T. Hisabori, Multicolor redox sensor proteins can visualize redox changes in various compartments of the living cell. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* S0304-1465(19)30022-4, (2019), CI=5.
10. J. M. Schuller, J. A. Birrell, H. Tanaka, T. Konuma, H. Wulforst, N. Cox, S. K. Schuller, J. Thiemann, W. Lubitz, P. Sétif, T. Ikegami, B. D. Engel, G. Kurisu, M. M. Nowaczyk, Structural adaptations of photosynthetic complex I enable ferredoxin-dependent electron transfer. *Science* **363**, 257-260 (2019), CI=109.
11. Kubota-Kawai H, Mutoh R, Shinmura K, Sétif P, Nowaczyk M, Rögner M, Ikegami T, Tanaka H, Kurisu G. X-ray structure of an asymmetrical trimeric ferredoxin-photosystem I complex. *Nat Plants.* **4**, 218 (2018), CI=40.
12. Toda A, Tanaka H, Kurisu G, Structural atlas of dynein motors at atomic resolution. *Biophys Rev.* **10**, 677-686 (2018), CI=3.
13. Charoenwattanasatien R, Tanaka H, Zinzus K, Hochmal AK, Mutoh R, Yamamoto D, Hippler M, Kurisu G, X-ray crystallographic and high-speed AFM studies of peroxiredoxin 1 from *Chlamydomonas reinhardtii*. *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun* **74**, 86-91 (2018), CI=7.
14. Hochmal AK, Zinzus K, Charoenwattanasatien R, Gäbelein P, Mutoh R, Tanaka H, Schulze S, Liu G, Scholz M, Nordhues A, Offenborn JN, Petroustos 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=43.
15. Charoenwattanasatien R, Pengthaisong S, Breen I, Mutoh R, Sansanya S, Hua Y, Tankrathok A, Wu L, Songsiririthigul 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=33.

【1-2:代表的な論文】

1. H. Tanaka, K. Kato, E. Yamashita, T. Sumizawa, Y. Zhou, M. Yao, K. Iwasaki, M. Yoshimura and T. Tsukihara, The structure of rat liver vault at 3.5 Å resolution. *Science* **323**, 384-388(2009) CI=153.
2. H. Yagi, N. Kajiwara, H. Tanaka, T. Tsukihara, Y. Kato-Yamada, M. Yoshida, H. Akutsu. 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=122.
3. F. Akita, K. T. Chong, H. Tanaka, E. Yamashita, N. Miyazaki, Y. Nakaishi, M. Suzuki, K. Namba, Y. Ono, T. Tsukihara, A. Nakagawa. 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=105.
4. J. M. Schuller, J. A. Birrell, H. Tanaka, T. Konuma, H. Wulforst, N. Cox, S. K. Schuller, J. Thiemann, W. Lubitz, P. Sétif, T. Ikegami, B. D. Engel, G. Kurisu, M. M. Nowaczyk, Structural adaptations of photosynthetic complex I enable ferredoxin-dependent electron transfer. *Science* **363**, 257-260 (2019), CI=109.

3-2 准教授

5. H. Tanaka, M. Chinami, T. Mizushima, K. Ogasahara, M. Ota, T. Tsukihara, K. Yutani. 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=38.

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

1. 田中秀明、栗栖源嗣 「環境変化に応じて光化学系 I が形成する様々な超複合体の構造」 生体の科学 **71**, 348-352 (2020).
2. 河合-久保田寿子、村木則文、田中秀明、栗栖源嗣 トピックス「ガリウム置換が可能にした光化学系 I-フェレドキシン電子伝達複合体の結晶構造解析」 放射光 **31**, 1-8(2018).

【1-5:著書】

1. 田中秀明、どうして心臓は動き続けるの？ 生命をささえるタンパク質のなぞにせまる PART2 タンパク質と細胞 「どうして心臓は動き続けるの？」 (大阪大学蛋白質研究所編集、化学同人) 分担執筆 2018年11月

【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. H. Tanaka, X-ray Structure and NMR analysis of the electron transfer complex between Ferredoxin and Photosystem I, Frontiers of Multiscale Structural Biology: Order-disorder transitions and dynamic membrane interaction, Osaka, Japan, May 10, 2018
2. H. Tanaka, 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. H. Tanaka, 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
4. H. Tanaka, Structure determination of the largest cytoplasmic nucleoprotein complex, vault. Taiwan-Japan Biomedicine Conference, National Tsing Hua University, Hsinchu, Taiwan, Sep 22-23 2016

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 田中秀明、フェレドキシンによる電子伝達メカニズムの解明を目指して、2020年度第1回iBIX研究会 (主催：茨城中性子利用研究会)、オンライン開催、2020年12月16日
2. 田中秀明、精密構造解析による光合成電子伝達メカニズムの解明、原子分解能ホログラフィー・不規則系機能性材料合同研究会 (主催：SPRUC原子分解能ホログラフィー研究会、不規則系機能性材料合同研究会)、オンライン開催、2020年9月19日
3. 大西裕介、田中秀明、栗栖源嗣、植物型フェレドキシンの酸化還元に伴う構造変化とその役割、令和2年度日本結晶学会年会、オンライン開催、2020年11月27~28日
4. L.Juniar, H. Tanaka, K. Yoshida, T.Hisabori and G. Kurisu, Structure basis for Thioredoxin isoform-based fine tuning of Ferredoxin-Thioredoxin Reductase activity. 令和2年度日本結晶学会年会、オンライン開催、2020年11月27~28日
5. 東田怜、田中秀明、武藤梨沙、張旭紅、李映昊、小沼剛、池上貴久、右田たい子、栗栖源嗣、高等植物型ヘムオキシゲナーゼの構造・相互作用解析、令和2年度日本結晶学会年会、オンライン開催、2020年11月27~28日

3-2 准教授

6. 田中秀明、濱岡紀之、三角裕子、金宙妍、小沼剛、池上貴久、Engel Benjamin D.、Nowaczyc Marc M.、栗栖源嗣、NDH様複合体とフェレドキシンの相互作用機構の解明、第92回日本生化学会大会、神奈川県横浜市、2019年9月18日
7. 栗栖源嗣、田中秀明、小沼剛、池上貴久、Schuller Jan M.、Nowaczyc marc M.、光合成型複合体Iがフェレドキシン依存性を示す構造基盤、第92回日本生化学会大会、神奈川県横浜市、2019年9月18日
8. H. Tanaka, K. Umeno, Y. Misumi, Y. J. Kim, M. Rögner, T. Ikegami, M. Nowaczyc, G. Kurisu, Structure and interaction studies on the cyanobacterial NDH-1 complex involved in the photosynthetic cyclic electron flow, The 56th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Okayama, Japan, September 17, 2018
9. T. Nakaniwa, R. Mutoh, K. Fushimi, A. Yasuda, T. Mizoguchi, H. Tamiaki, C. Azai, H. Tanaka, S. Itoh, H. Oh-oka, G. Kurisu, X-ray structure of the type-I reaction center from *Heliobacterium modesticaldum* at 3.2Å resolution, The 56th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Okayama, Japan, September 15, 2018
10. H. Tanaka, H. Kubota-Kawai, R. Mutoh, K. Shinmura, P. Sétif, M. Nowaczyc, M. Rögner, T. Ikegami, G. Kurisu, 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

【3-2a: ポスター発表-海外、国内の学会など】

1. 濱岡紀之、三角裕子、川本晃大、田中秀明、小沼剛、池上貴久、栗栖源嗣、光合成型複合体 I の高分解能構造解析を目指した高純度精製、令和 3 年度日本結晶学会年会、北海道札幌市 (ハイブリッド開催)、2021 年 11 月 19 日
2. 福澤大喜、東田怜、Hermanus Nawaly、森嶋菜摘、大久保亮佑、田中秀明、川本晃大、Christoph Gerle、松井啓晃、松田祐介、栗栖源嗣、珪藻 *Thalassiosira pseudonana* 由来ルビスコの X 線結晶構造解析、令和 3 年度日本結晶学会年会、北海道札幌市 (ハイブリッド開催)、2021 年 11 月 19 日
3. 田辺初希、小澤真一郎、川本晃大、田中秀明、高橋裕一郎、栗栖源嗣、緑藻クラミドモナス由来シトクロム *b₆f* 複合体の pH 依存的活性調節機構の構造基盤、令和 3 年度日本結晶学会年会、北海道札幌市 (ハイブリッド開催)、2021 年 11 月 19 日
4. 上中 みどり、大西 祐介、田中 秀明、栗栖 源嗣、フェレドキシン NADP⁺還元酵素の中性子結晶構造解析、令和 3 年度日本結晶学会年会、北海道札幌市 (ハイブリッド開催)、2021 年 11 月 19 日
5. Y. Ohnishi, H. Tanaka and G. Kurisu, Precise Redox-dependent Structural Change of the plant-type Ferredoxin revealed by X-ray structures at 0.77 Å resolution, originated and propagating from the [2Fe-2S] cluster, XXV Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography (IUCr2020), Prague, Czech (online), August 21, 2021.
6. H. Kishimoto, T. Nagaoka, C. Azai, R. Mutoh, H. Tanaka, Y. Miyanoiri, G. Kurisu, H. Oh-oka, Studies on interaction between Rieske/cytb complex and c-type cytochromes in strictly anaerobic photosynthetic green sulfur bacteria. 第 58 回日本生物物理学会年会、オンライン開催、2020 年 9 月 16~18 日
7. 東田怜、田中秀明、武藤梨沙、右田たい子、栗栖源嗣、ダイズ由来植物型ヘムオキシゲナーゼ 1 の構造解析、第 92 回日本生化学会大会、神奈川県横浜市、2019 年 9 月 19 日
8. H. Tanaka, K. Umeno, Y. Misumi, Y. J. Kim, M. Rögner, T. Ikegami, M. Nowaczyc, G. Kurisu, Structural analysis on the cyanobacterial NDH-1 complex involved in the photosynthetic cyclic electron flow, INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PHOTOSYNTHESIS AND CHLOROPLAST BIOGENESIS 2018, Kurashiki, November 7-10, 2018.
9. T. Nakaniwa, R. Mutoh, K. Fushimi, Y. Yasuda, T. Mizoguchi, H. Tamiaki, C. Azai, H. Tanaka, S. Itoh, H. Oh-oka, G. Kurisu, Structural analysis of the homodimeric photosynthetic reaction center from *Heliobacterium modesticaldum*, INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PHOTOSYNTHESIS AND CHLOROPLAST BIOGENESIS 2018, Kurashiki, November 7-10, 2018.
10. 大西裕介、田中秀明、奥村英夫、馬場清喜、河野能顕、熊坂崇、栗栖源嗣、高分解能の結晶構造解析により解明された還元起因するラン藻由来フェレドキシンの構造変化、平成 30 年度日本結晶学会年会、東京都目黒区、2018 年 11 月 10~11 日
11. 伏見こころ、仲庭哲津子、武藤梨沙、安田亜矢、溝口正、浅井智宏広、田中秀明、伊藤繁、大岡宏造、栗栖源嗣、ヘリオバクテリアが持つタイプ 1 光合成反応中心の X 線結晶構造解析、平成 30 年度日本結晶学会年会、東京都目黒区、2018 年 11 月 10~11 日
12. ヘリオバクテリア由来タイプ 1 光合成反応中心の構造機能解析、安藤俊介、仲庭哲津子、小島理沙、伏見こころ、田中秀明、大岡宏造、栗栖源嗣、第 18 回日本蛋白質科学会年会、新潟県新潟市、2018 年 6 月 26 日~28 日
13. 田中秀明、梅野恵太、三角裕子、金宙妍、Matthias Rogner、池上貴久、Marc Nowaczyc、栗栖源嗣、循環型電子伝達に関わる NDH-1 複合体の構造および相互作用解析、第 18 回日本蛋白質科学会年会、新潟県新潟市、2018 年 6 月 26 日~28 日
14. 田中秀明、梅野恵太、三角裕子、金宙妍、Matthias Rögner、池上貴久、Marc Nowaczyc、栗栖源嗣、循環型電子伝達に関わる NDH-1 複合体の構造および相互作用解析、第 9 回日本光合成学会年会、宮城県仙台市、2018 年 5 月 26 日~27 日

3-2 准教授

15. H. Pathirana, H. Tanaka, G. Kurisu and I. C. Perera, Secondary structure determination and molecular docking of GntR type transcriptional regulator PA1526 of *Pseudomonas aeruginosa* as a potential drug target, 3rd INTERNATIONAL CONFERENCE ON HEALTH AND MEDICINE (ICHM), Colombo, Sri Lanka, May 18th, 2018.
16. 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の精密な結晶構造解析に向けた X 線損傷の分光学的評価、日本化学会第 98 回春季年会、千葉県船橋市、2018 年 3 月 20 日
17. 伊勢茜、大西裕介、Kim Yu Jaen、田中秀明、栗栖源嗣、根型フェレドキシン-NADP+レダクターゼの X 線結晶構造解析、第 31 回二本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム、茨城県つくば市、2018 年 1 月 8 日
18. 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
19. 小倉麻梨子、齊尾智英、内田毅、田中秀明、栗栖源嗣、祝い和宏、石森浩一郎、ヘムを制御分子とする細胞内鉄濃度制御機構の構造科学的解明、第 17 回日本蛋白質科学会年会、宮城県仙台市、2017 年 6 月 20 日~22 日
20. 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
21. 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
22. 戸田暁之、田中秀明、西河洋祐、八木俊樹、栗栖源嗣、軸系ダイニン軽鎖 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
23. 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
24. 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

【3-3:その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2021 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：4 件
2020 年度 口頭発表件数：3 件、ポスター発表件数：1 件
2019 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件
2018 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件
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

【4:新聞報道】

なし

【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：2014 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. 学術変革領域研究(A)、「超秩序構造が創造する物性科学」、2020-2025、計画研究、分担
エマージェント物性を生み出す超秩序構造の創出
2. 基盤研究(C)、2019-2022、代表
高精密結晶構造解析による光合成電子伝達メカニズムの解明

3-2 准教授

受託研究費

1. JST・知財活用支援事業・スーパーハイウェイ、2021-2022、代表
生体粒子ボルトを用いた新規ナノカプセルの開発
2. 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 2010-2016 分担、創薬ターゲット蛋白質の迅速構造解析法の開発

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 (2021年度)】

博士課程：3名(うち外国人留学生 2名)

修士課程：7名(うち外国人留学生 0名)

学部生：3名(うち外国人留学生 0名)

研究生：0名(うち外国人留学生 0名)

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2020年度 博士課程：5名(うち外国人留学生4名)、修士課程：6名(うち外国人留学生0名)

2019年度 博士課程：7名(うち外国人留学生4名)、修士課程：7名(うち外国人留学生0名)

2018年度 博士課程：6名(うち外国人留学生3名)、修士課程：8名(うち外国人留学生0名)

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)

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)

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

博士号：7名(うち外国人留学生 4名)、修士号：18名(うち外国人留学生 0名)

【7-4:2021年度および過去5年間の博士研究員の数】

2021年度 0名

2020年度 0名

2019年度 0名

2018年度 0名

2017年度 3名

2016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~)

共通教育：基礎化学実験・物理化学(分担, 20年~)

学部(理学部生物科学科)：構造生物(分担, 15年~)

学部(工学部生物工学科)：先端科学序論(分担, 20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)

和歌山工業高等専門学校 セミナー(2017)

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】

2021年度 1課題(北海道大学)

2020年度 3課題(北海道大(2)、長崎大)

2019年度 2課題(北海道大、長崎大)

2018年度 2課題(北海道大、長崎大)

2017年度 2課題(北海道大、長崎大)

3-2 准教授

【10-2:国際共同研究の実施】

2021年度 1 課題(スリランカ)
2020年度 2 課題(ドイツ、タイ)
2019年度 2 課題(ドイツ、タイ)
2018年度 2 課題(ドイツ、スリランカ)
2017年度 1 課題(スリランカ)

【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 — 田中 秀明 —

【11-1:論文査読】

Science Advances, Journal of Synchrotron Radiation, Advances in Medical Sciences, Acta Crystallographica Section F, Acta Crystallographica Section D, 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
日本放射光学会 第33回(2020)年会 組織委員

【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 (Area1, 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33回(2020)年会 組織委員
2. International Symposium on Diffraction Structural Biology 2019 (ISDSB2019)、現地実行委員
3. 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】

学内委員

超高压電子顕微鏡センター運営委員会、委員(18-20)、情報化推進会議、委員(18-)、核燃料物質連絡委員会、委員(18-)

3-2 准教授

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-)、所内広報室、委員(18-)

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-2 准教授

3-2-6 茶屋 太郎

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)

【研究課題】 発達障害における感覚異常のメカニズムの解明

【研究内容】

発達障害は、注意欠陥・多動性障害 (ADHD) や自閉スペクトラム症 (ASD)、知的障害 (ID) といった一群の精神・神経疾患である。発達障害がある子供や大人において、視覚や聴覚などの感覚の異常が高頻度に見られる症状として知られている。注目すべきことに、DSM-5 という ASD の診断基準に、「感覚過敏や感覚鈍麻、環境の感覚的側面に対する普通以上の関心」という感覚の異常が加えられている。しかしながら、発達障害に伴う感覚の異常の原因やメカニズムは良くわかっていない。従来、発達障害の研究は脳を対象としたものが大部分を占めるが、本研究では発達障害における感覚異常のメカニズムの解明に向けて、脳ではなく感覚器に着目することで新たな切り口とすることとした。

【2021年の成果】

私たちは以前、マイクロ RNA-124a (miR-124a) が網膜と脳において神経細胞の成熟と機能に必要であることを見出した。ショウジョウバエの fragile X mental retardation protein (FMRP) は miR-124a と物理的にも機能的にも相互作用することが知られている。FMRP は *FMR1* 遺伝子によってコードされ、この遺伝子の変異は単一遺伝子が原因となる ASD や ID の主要な要因として知られている。本研究では、網膜における FMRP の機能に対する知見を得るために、FMRP の相互作用因子である cytoplasmic FMR1-interacting protein 1 (CYFIP1) と CYFIP2 に着目した。網膜における *Cyfp1* および *Cyfp2* の時空間的発現パターンを調べるためにマウス網膜切片を用いて *in situ* hybridization を行った。*Cyfp2* のシグナルは主に網膜の内側の層で検出されたことから、アマクリン細胞や神経節細胞での発現が示された。一方、*Cyfp1* に関しては有意なシグナルは検出されなかった。CYFIP2 の網膜における機能を調べるために、*Cyfp2* を網膜において欠損させたマウス (*Cyfp2* CKO マウス) を作成した。まず *Cyfp2* CKO マウス網膜の組織学的解析を行った。トルイジンブルー染色により、コントロールマウスと *Cyfp2* CKO マウスの間で網膜の層構造に違いは見られなかった。免疫組織化学染色を行うと、桿体視細胞マーカー Rhodopsin、錐体視細胞マーカー S-opsin、双極細胞マーカー Chx10、水平細胞と一部のアマクリン細胞のマーカー Calbindin、ミュラーグリア細胞マーカー S100 β に違いは認められなかった。しかし、一部のアマクリン細胞のマーカーである AP-2 α 、一部の神経節細胞のマーカーである Brn3a に対する抗体を用いて免疫染色を行ったところ、コントロールマウスと比較して *Cyfp2* CKO マウス網膜では両方のマーカーの陽性細胞とも内網状層において若干増加していた。次に、コントロールマウスと *Cyfp2* CKO マウスの網膜を用いて RNA-seq 解析を行ったところ、トランスポーターやチャネルといった神経細胞の活動に関与する遺伝子群の網膜における発現が変化していた。このことから、*Cyfp2* の欠損により網膜の電気生理学的な性質が変化しているのではないかと考え、微小多点電極を用いて網膜の出力細胞である神経節細胞の神経活動を計測したところ、*Cyfp2* CKO マウス網膜においては、光に対して強く持続した応答を示す神経節細胞が増加していた。また、動く物体を追従する眼球運動を調べたところ、*Cyfp2* CKO マウスにおいて個体レベルの視力に異常が生じることが明らかとなった。発達障害に関連する遺伝子 *CYFIP2* に変異が認められるヒトにおいては一定の割合で視覚に異常が見られることが報告されており、私たちの結果から、ヒトの *CYFIP2* 遺伝子の変異と関連した視覚異常のメカニズムに対する知見が得られた。

【今後の展望と自己評価】

本研究により、発達障害でしばしば見られる視覚の過敏や鈍麻が、網膜神経回路の機能的変化によって生じる可能性が示唆された。本研究の成果は、感覚器に着目した、発達障害に対する診断法や治療法の開発につながると期待される。また、発達障害の研究において脳だけでなく感覚器にも着目するという、新たな研究の潮流を生むものだと考えられる。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

- Whittaker DE, Oleari R, Gregory LC, Le Quesne Stabej P, Williams HJ, Torpiano JG, Formosa N, Cachia MJ, Field D, Lettieri A, Ocaka LA, Paganoni AJ, Rajabali SH, Riegman KL, De Martini LB, Chaya T, Robinson IC, Furukawa T, Cariboni A, Basson MA, Dattani MT. A recessive PRDM13 mutation results in congenital hypogonadotropic hypogonadism and cerebellar hypoplasia. **J. Clin. Invest.** 131(24):e141587, 2021
- Gyoten D, Ueno S, Okado S, Chaya T, Yasuda S, Morimoto T, Kondo M, Kimura K, Hayashi T, Leroy BP, Woo SJ, Mukai R, Joo K, Furukawa T. Broad locations of antigenic regions for anti-TRPM1 autoantibodies in paraneoplastic retinopathy with retinal ON bipolar cell dysfunction. **Exp. Eye Res.** 12:108770., 2021
- Chaya T, Ishikane H, Varner LR, Sugita Y, Maeda Y, Tsutsumi R, Motoooka D, Okuzaki D, Furukawa T. Deficiency of the neurodevelopmental disorder-associated gene *Cyfp2* alters the retinal ganglion cell properties and visual acuity. **Hum. Mol. Genet.**, ddab268., 2021
- Kubo S, Yamamoto H, Kajimura N, Omori Y, Maeda Y, Chaya T, Furukawa T. Functional analysis of *Samd11*, a retinal photoreceptor PRC1 component, in establishing rod photoreceptor identity. **Sci. Rep.** 11(1):4180., 2021
- Sugiyama T, Yamamoto H, Kon T, Chaya T, Omori Y, Suzuki Y, Abe K, Watanabe D, Furukawa T. The potential role of *Arhgef33* RhoGEF in foveal development in the zebra finch retina. **Sci. Rep.** 10(1):21450, 2020
- Chaya T, Tsutsumi R, Varner LR, Maeda Y, Yoshida S, Furukawa T. *Cul3-Klh18* ubiquitin ligase modulates rod transducin translocation during light-dark adaptation. **EMBO J.** 38(23):e101409, 2019
- Kozuka T, Omori Y, Watanabe S, Tarusawa E, Yamamoto H, Chaya T, Furuhashi M, Morita M, Sato T, Hirose S, Ohkawa Y, Yoshimura Y, Hikida T, Furukawa T. *mir-124* dosage regulates prefrontal cortex function by dopaminergic modulation. **Sci. Rep.** 9(1):3445, 2019
- Tsutsumi R, Chaya T, Furukawa T. Enriched expression of the ciliopathy gene *Ick* in cell proliferating regions of adult mice. **Gene Expr. Patterns.** 29:18-23, 2018
- Ueno A, Omori Y, Sugita Y, Watanabe S, Chaya T, Kozuka T, Kon T, Yoshida S, Matsushita K, Kuwahara R, Kajimura N, Okada Y, Furukawa T. *Lrit1*, a Retinal Transmembrane Protein, Regulates Selective Synapse Formation in Cone Photoreceptor Cells and Visual Acuity. **Cell Rep.** 22(13):3548-3561, 2018
- 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
- 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
- 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
- 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)
- 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
- 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

【1-2:代表的な論文】

- Chaya T, Ishikane H, Varner LR, Sugita Y, Maeda Y, Tsutsumi R, Motoooka D, Okuzaki D, Furukawa T. Deficiency of the neurodevelopmental disorder-associated gene *Cyfp2* alters the retinal ganglion cell properties and visual acuity. **Hum. Mol. Genet.**, ddab268., 2021
- Chaya T, Tsutsumi R, Varner LR, Maeda Y, Yoshida S, Furukawa T. *Cul3-Klh18* ubiquitin ligase modulates rod transducin translocation during light-dark adaptation. **EMBO J.** 38(23):e101409, 2019
- 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)
- 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
- Chaya T, Shibata S, Tokuhara Y, Yamaguchi W, Matsumoto H, Kawahara I, Kogo M, Ohoka Y, Inagaki S. Identification of a negative regulatory region for the exchange activity and characterization of T332I mutant of Rho guanine nucleotide exchange factor 10 (ARHGEF10). **J. Biol. Chem.** 286(34):29511-20, 2011

3-2 准教授

【1-3:英文総説】

1. Chaya T*, Furukawa T. Post-translational modification enzymes as key regulators of ciliary protein trafficking. **J. Biochem.** 169(6):633-642, 2021 (*corresponding author)

【1-4:邦文総説】

1. 茶屋太郎 繊毛におけるタンパク質輸送制御のメカニズムと生理的意義の解析 生化学 93:494-502, 2021
2. 堤 峻太郎, 茶屋太郎, 古川貴久 網膜視細胞における線毛内輸送機構 IFT と網膜変性疾患 腎と透析 87:723-728, 2019
3. 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

【1-5:著書】

1. (分担執筆) どうして心臓は動き続けるの? : Part 4, 19「痛みはどのようにして感じるの?」 茶屋太郎, pp. 80-83, 大阪大学蛋白質研究所編, 化学同人, 2018.

【2:受賞歴】

2020 年 日本生化学会奨励賞

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

(招待講演)

1. Chaya T, Tsutsumi R, Varner L, Maeda Y, Furukawa T., "Ubiquitin-dependent regulation of protein transport during light and dark adaptation in retinal photoreceptor cells", Korea-Japan Bilateral IPR Seminar "International Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins", Seoul, Korea, January 31, 2020
2. Chaya T, Furukawa T. 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. Chaya T, Tsutsumi R, Varner LR, Maeda Y, Furukawa T, Ubiquitin-dependent regulation of ciliary transport during light and dark adaptation in retinal photoreceptor cells, Cold Spring Harbor Asia 2019 Cilia & Centrosomes, Worldhotel Grand Dushulake Suzhou, Suzhou, China, October 15, 2019. (poster)
2. Chaya T, Sugita Y, Ishikane H, Furukawa T, Functional roles of the Fragile X Syndrome-related gene in the retina, ISER 2018, Belfast Waterfront, Belfast, Northern Ireland, UK, September 11, 2018. (poster)
3. Chaya T, Matsumoto A, Sugita Y, Watanabe S, Kuwahara R, Tachibana M, Furukawa T, 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)

1. 茶屋太郎, 繊毛病の発症メカニズム解明と治療法開発を目指して, 感覚研究コンソーシアム 第1回ピッチイベント, Web 開催, 2020年11月6日
2. 茶屋太郎, 繊毛内におけるタンパク質輸送制御のメカニズムと生理的意義の解明, 第93回日本生化学会大会, 2020年度日本生化学会奨励賞 受賞講演, Web 開催, 2020年9月14日
3. 茶屋太郎, 繊毛内輸送制御メカニズムと内耳における役割, 第2回感覚器研究イニシアチブ・シンポジウム, 大阪, 2018年4月15日

(一般講演)

1. 茶屋太郎, 堤 峻太郎, Leah Rie Varner, 前田和, 古川貴久, 網膜視細胞における明暗順応制御メカニズム, 第11回RRM(Retina Research Meeting), 東京, 2018年12月1日(口頭)
2. 茶屋太郎, 堤 峻太郎, Leah Rie Varner, 古川貴久, 網膜視細胞における繊毛内輸送を介した光受容感度調節メカニズム, 第91回日本生化学会大会, 京都, 2018年9月25日(シンポジウム)
3. 茶屋太郎, 杉田祐子, 三草周平, 古川貴久, 網膜における脆弱 X 症候群関連遺伝子の機能解析, 第41回日本神経科学大会, 神戸, 2018年7月26日(ポスター)
4. 茶屋太郎, 小塚孝司, 田丸文信, 島田真理子, 栗原隆亮, 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)
5. 茶屋太郎, 小塚孝司, 田丸文信, 島田真理子, 栗原隆亮, 渡辺修一, 古川貴久, TRPM1 チャネルの網膜神経回路発

3-2 准教授

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)

6. 茶屋太郎、松本彰弘、杉田祐子、栗原隆亮、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)
7. 茶屋太郎、松本彰弘、杉田祐子、渡邊哲史、栗原隆亮、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)

【3-3:その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2021年度 口頭発表件数:4件、ポスター発表件数:1件
2020年度 口頭発表件数:1件、ポスター発表件数:1件
2019年度 口頭発表件数:5件、ポスター発表件数:1件
2018年度 口頭発表件数:3件、ポスター発表件数:3件
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

【4:新聞報道】

1. 「明暗に「目が慣れる」 マウスで仕組み解明」、日本経済新聞 朝刊(9面)、2019年11月25日
2. 「目が慣れる仕組み見えた 明暗順応 阪大 酵素を発見」、読売新聞 夕刊(8面)、2019年11月9日
3. 「「明暗順応」メカニズム解明 阪大チーム 網膜保護 薬剤開発に期待」、毎日新聞 朝刊(24面)、2019年11月8日
4. 「明暗順応、酵素が関与 網膜視細胞 阪大、仕組み解明」、日刊工業新聞 朝刊(23面)、2019年11月8日
5. 「細胞の繊毛輸送機構を解明-大阪大学」、日本経済新聞 朝刊(11面)、2014年5月6日

【5:特許】

1. 特許名「網膜および/または光受容に関連する症状の改善または予防用医薬ならびに網膜および/または光受容に関連する症状を改善または予防する物質のスクリーニング方法、発明者:古川貴久、茶屋太郎、特願2018-194648、出願日:2018年10月15日、出願国:日本

【6:取得研究費】

科研費

1. 基盤研究(C)「繊毛内における蛋白質の輸送を制御する分子メカニズムの解明」、代表、2020-2022年度
2. 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、2017-2018年度
3. 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、2015-2016年度

それ以外の助成金

1. 上原記念生命科学財団 研究奨励金
疾患モデルを用いた繊毛病に対する治療法の探索、代表、2020-21年度
2. 鈴木謙三記念医科学応用研究財団 令和2年度調査研究助成金
明暗順応の制御に着目した加齢黄斑変性の治療法の探索、代表、2020-21年度
3. 細胞科学研究財団 研究助成
環境に適合した光応答を可能にする網膜神経回路のスイッチング制御機構の解明、代表、2019年度
4. 武田科学振興財団 医学系研究継続助成
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、2018年度
5. 金子・成田研究奨励金
網膜視細胞-双極細胞間シナプス伝達における TRPM1 チャンネル制御機構の解明、代表、2018年度
6. 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、2016-2017年度
7. 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、2016-2017年度
8. 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、2016年度

3-2 准教授

教育活動 — 茶屋 太郎 —

【7-1:現在指導している学生数(2021年度)】

博士課程：5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 2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】

2020年度 博士課程：4名(うち外国人留学生1名)、修士課程：3名(うち外国人留学生0名)

2019年度 博士課程：8名(うち外国人留学生2名)、修士課程：5名(うち外国人留学生1名)

2018年度 博士課程：4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2名)

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)

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)

【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：9名(うち外国人留学生 2名)

【7-4:2021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】

2021年度 0名

2020年度 0名

2019年度 0名

2018年度 0名

2017年度 0名

2016年度 0名

【8:担当授業】

共通教育：自然科学実験1(分担、2015-2018)、生物学実験(分担、2016-2018)、現代生命科学の基礎(分担、2016)

学部：生物学実験1(分担、2017-)、生物科学の最前線(分担、2020-)

大学院：生物科学特論(分担、2017-)、蛋白質高次機能特論A(分担、2018-)

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. 大阪サイエンスデイ・生徒研究発表会における審査・指導・助言、2021年10月16日、大阪府立天王寺高等学校
2. 大阪サイエンスデイ・生徒研究発表会における審査・指導・助言、2020年11月8日、大阪府立天王寺高等学校(Web開催)

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】

2021年度 1課題

2020年度 1課題

2019年度 1課題

2018年度 1課題

2017年度 2課題

【10-2:国際共同研究の実施】

2021年度 2課題(イギリス、アメリカ)

2020年度 2課題(イギリス、アメリカ)

2019年度 2課題(イギリス、アメリカ)

2018年度 1課題(イギリス)

2017年度 1課題(イギリス)

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

なし

3-2 准教授

【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 — 茶屋 太郎 —

【11-1:論文査読】

Sci. Rep.

【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】

動物実験委員会委員 (2015年-)、リトリート委員 (2016年)

生命科学図書館運営委員会委員 (2020年-)、生命科学図書館図書選定小委員会委員 (2020年-)

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-2 准教授

3-2-7 中井 正人

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 オルガネラバイオロジー研究室、
理学研究科・生物科学専攻 (兼任)

【研究課題】

葉緑体における蛋白質輸送と葉緑体バイオジェネシスの分子メカニズムの解析

【研究内容】

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かった。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、これら複合体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。

【2021 年の成果】

葉緑体は外包膜・内包膜という 2 重の膜に囲まれているが、それぞれに蛋白質膜透過装置(TOC、TIC と呼ばれる)が存在している。しかし内包膜の TIC 複合体に関しては膜透過チャネルの実体はよく分かっていなかった。我々の研究室では Blue-native 電気泳動の手法を取り入れ TIC が 1 メガダルトンの超分子複合体である事、この複合体には Tic20 が中核として含まれている事を見出している。また非光合成型 Tic20 の存在も報告している。中核の Tic20 に精製用のアフィニティタグを付加した形質転換植物を作製利用する事で、1 メガダルトンの TIC 複合体を、さらにこの続報として、TIC 複合体と共同的に働く 2 メガダルトンの蛋白質輸送モーター複合体の同定にも成功した。この成果は 2018 年 *Plant Cell* に Breakthrough Report として掲載されたが、これらの発見は、これまで信じられてきた葉緑体蛋白質輸送機構の通説を大きく覆すこととなり、その事に関する論説を、2020 年に、やはり *Plant Cell* に発表している。また進化的な視点からスタートさせた緑藻クラミドモナスの輸送装置に関しては、スイスの Jean-David Rochaix 博士、アメリカ Silvia Ramundo 博士および Peter Walter 博士、Sabecha Merchant 博士、ドイツの Michael Hippler 博士ら、世界の葉緑体研究を牽引する研究者との共同研究となって進み、2020 年 12 月に *PNAS* 誌に国際共同研究の成果として論文発表することができた。並行して進めていたトウモロコシの葉緑体シトクロム b6f 複合体の生合成に必須な新奇因子の同定と解析については、アメリカの Alice Barkan 博士との共著論文の仕上げの段階に入っている。首都大学東京の和田正三博士、比嘉毅研究員との共同研究として進めてきた、葉緑体運動に関して、鍵となる分子の一つである Phot2 の役割に関して、2020 年 5 月に *Plant Physiology* 誌に論文を発表することができた。また、植物 TIC 複合体の中核を Tic20 蛋白質と共に形成する新奇因子の同定に成功し、論文投稿中である。さらに、緑藻とは進化の初期に分岐した紅藻において、緑藻や緑色植物で働く蛋白質輸送装置とは全く異なる新奇な因子が関与している可能性を見出しており、これについても論文投稿中である。

【今後の展望と自己評価】

われわれが見いだした葉緑体内包膜の蛋白質輸送装置複合体 TIC と輸送モーターは、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が、当研究室で進行中の紅藻やイネ科の葉緑体蛋白質輸送機構解明のプロジェクトは、これらのモデルを発展理解させるものであり、今後さらに研究を発展させる。進化的変遷まで明らかし、地球上に葉緑体が誕生して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解明に貢献できると考えている。さらに現在、これらの巨大膜蛋白質複合体の構造生物学的見地からの解析も目指して、複合体の高度精製を進めている。TIC 複合体は外包膜の TOC 複合体とも 2 重の膜を隔てた超複合体を形成しており、TOC-TIC-モーターの一連の複合体の連携まで構造レベルで明らかにできれば、非常にインパクトの大きい研究成果となると考えている。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Ramundo S, Asakura Y, Salomé PA, Strenkert D, Boone M, Mackinder LCM, Takafuji K, Dinc E, Rahire M, Crèvecoeur M, Magneschi L, Schaad O, Hippler M, Jonikas MC, Merchant S, Nakai M, Rochaix JD, Walter P. Coexpressed subunits of dual genetic origin define a conserved supercomplex mediating essential protein import into chloroplasts. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, 117(51), 32739-32749, 2020.
2. Ishishita K, Higa T, Tanaka H, Inoue SI, Chung A, Ushijima T, Matsushita T, Kinoshita T, Nakai M, Wada M, Suetsugu N, Gotoh E. Phototropin2 Contributes to the Chloroplast Avoidance Response at the Chloroplast-Plasma Membrane Interface. **Plant Physiol.**, 183(1):304-316, 2020.
3. Nakai Y, Horiguchi G, Iwabuchi K, Harada A, Nakai M, Hara-Nishimura I, Yano T. RNA Wobble Modification Affects Leaf Cell Development in Arabidopsis thaliana. **Plant Cell Physiol.** 60(9), 2026-2039, 2019.
4. Kikuchi S, Asakura Y, Imai M, Nakahira Y, Kotani Y, Hashiguchi Y, Nakai Y, Takafuji K, Bédard J, Hirabayashi-Ishioka Y, Mori H, Shiina T, and Nakai, M. A Ycf2-FtsHi heteromeric AAA-ATPase complex is required for chloroplast protein import. **Plant Cell**, 30(11), 2677-2703, 2018.

【1-2:代表的な論文】

1. Ramundo S, Asakura Y, Salomé PA, Strenkert D, Boone M, Mackinder LCM, Takafuji K, Dinc E, Rahire M, Crèvecoeur M, Magneschi L, Schaad O, Hippler M, Jonikas MC, Merchant S, Nakai M, Rochaix JD, Walter P. Coexpressed subunits of dual genetic origin define a conserved supercomplex mediating essential protein import into chloroplasts. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, 117(51), 32739-32749, 2020.
2. Kikuchi S, Asakura Y, Imai M, Nakahira Y, Kotani Y, Hashiguchi Y, Nakai Y, Takafuji K, Bédard J, Hirabayashi-Ishioka Y, Mori H, Shiina T, and Nakai, M. A Ycf2-FtsHi heteromeric AAA-ATPase complex is required for chloroplast protein import. **Plant Cell**, 30(11), 2677-2703, 2018.
3. Kikuchi, S., Bédard, J., Hirano, M., Hirabayashi, Y., Oishi, M., Imai, M., Takase, M., Ide, T., and Nakai, M. Unveiling the Protein Translocon at the Chloroplast Inner Envelope Membrane. **Science**, 339(6119): 571-574, 2013.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

【1-3:英文総説】

1. Nakai M. The Revised Model for Chloroplast Protein Import. **Plant Cell**, 32(3), 543-546, 2020.
2. Nakai M. New perspectives on chloroplast protein import. **Plant Cell Physiol**, 59(6), 1111-1119, 2018.
3. 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.

【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.

【1-5:著書】

なし

【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 machineries for chloroplast protein import and their evolution. 2018年11月10日、INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PHOTOSYNTHESIS AND CHLOROPLAST BIOGENESIS "Photosynthesis and chloroplast biogenesis: protein import and proteostasis, signaling", Kurashiki, Japan.
2. Nakai, M. Molecular machineries for chloroplast protein import and their evolution. 2018年8月24日、中科院植物科学前沿系列講座(PSC Frontier Seminar Series), 上海植物逆境生物學研究中心(Shanghai Center for Plant Stress Biology, CAS), China.
3. Nakai, M. Molecular mechanisms of chloroplast protein import and their evolution. (Plenary Lecture) 2018年8月20日、1st Asia-Oceania International Congress on Photosynthesis, Beijing, China.
4. 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.
5. 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.
6. Nakai, M. Chloroplast Protein Import System: Evolution and Mechanisms. 2016年9月2日、International Conference of "Nascent-Chain Biology, Lake Kawaguchi, Japan.
7. Nakai, M. Chloroplast Protein Import System: Evolution and Mechanisms. 2016年6月21日、Gordon Research Conference: Mitochondria and Chloroplasts, Mount Snow, USA.

【3-2:講演-国内の学会，シンポ、WSなど】

1. 中井正人 葉緑体蛋白質輸送の分子機構—新たな展開、第21回植物オルガネラワークショップ、2019年3月12日、名古屋、名古屋大学坂田・平田ホール
2. 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
3. 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

【3-3:その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2021年度	口頭発表	0人	ポスター発表	2人
2020年度	口頭発表	0人	ポスター発表	1人
2019年度	口頭発表	0人	ポスター発表	3人
2018年度	口頭発表	0人	ポスター発表	8人
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

【4:新聞報道】

「葉緑体に不可欠な7つのたんぱく質」Plant Cell 誌に掲載された研究成果が、日本経済新聞2018年10月15日付け朝刊にて報道された。

「葉緑体はどうやって植物との共生を開始した？阪大などの研究」Plant Cell 誌に掲載された研究成果が、財経新聞2018年10月15日付けオンラインにて報道された。

「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NEWS2014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. 基盤研究(B)2019-2022 研究代表者 トランスロコンとモーターのメガコンプレックス群が司る葉緑体蛋白質の包膜透過機構

3-2 准教授

2. 新学術領域研究 2017-2018 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
3. 新学術領域研究 2017-2018 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
4. 新学術領域研究 2015-2016 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
5. 基盤研究(B)2014-2016 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
6. 新学術領域研究 2014-2015 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
7. 挑戦的萌芽研究 2014-2015 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
8. 新学術領域研究 2012-2013 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
9. 挑戦的萌芽研究 2012-2013 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

教育活動 - 中井 正人 -

【7-1:現在指導している学生数】 (2021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)

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2020年度 博士課程：32名(うち外国人留学生3名)、修士課程：1名(うち外国人留学生0名)

2019年度 博士課程：2名(うち外国人留学生2名)、修士課程：1名(うち外国人留学生0名)

2018年度 博士課程：2名(うち外国人留学生2名)、修士課程：1名(うち外国人留学生0名)

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)

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：1名(うち外国人留学生 0名)

【7-4:2021年度および過去5年間の博士研究員の数】

2021年度 0名

2020年度 1名

2019年度 2名

2018年度 2名

2017年度 2名

2016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)、オルガネラバイオロジーセミナー、オルガネラバイオロジー特別セミナー

学部：生物学実習(分担)、基礎セミナー：蛋白質科学入門、学問への扉：マチカネゼミ

【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】

2021年度 5課題

2020年度 5課題

2019年度 5課題

3-2 准教授

2018年度 5 課題

2017年度 5 課題

【10-2:国際共同研究の実施】

2021年度 3 課題

2020年度 3 課題

2019年度 3 課題

2018年度 3 課題

2017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】

なし

社会貢献 - 中井 正人 -

【11-1:論文査読】

Nature, 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. Tends in Cell Biology, J Exp. Botany

【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 植物生理学会

【12-2:学会の役員、委員】

日本植物生理学会年会委員

【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、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、サイエンスインカレ審査委員

【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)

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】

所内安全衛生委員会委員、所内放射線安全委員会委員、所内遺伝子組換え実験安全委員会委員、所内ネットワーク運営委員会委員、所内図書委員会委員

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-2 准教授

3-2-8 橋本 浩介

職位：准教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質ネットワーク生物学研究部門 計算生物学研究室
理学研究科・生物科学専攻 (兼任)、理学研究科・化学専攻 (協力)

【研究課題】ヒトの初期胚におけるレトロトランスポゾン活性化メカニズムの解明

【研究内容】

ヒトの受精卵は透明体によって母親の組織から隔離されており、着床までの約7日間は内部に蓄えられた分子だけで自律的に細胞分裂が進行していく。この中で、3日目に起こるゲノムの活性化 (ZGA: zygotic genome activation) は、新しいゲノムが転写を開始し、母親とは異なる蛋白質を作って細胞の分化を進めていく起点になるイベントとして精力的に解析が行われている。最近の研究で、ダブルホメオボックスを持つ DUX4 という転写因子が新しいゲノムから最も早く発現し、ZGA において様々な遺伝子やレトロトランスポゾンの発現を開始することが明らかになってきた。

レトロトランスポゾンはヒトゲノムの40%以上を占める配列で、その多くは過去に生殖系列の細胞に挿入されたレトロウイルスなどが蓄積・断片化したものであると考えられている。中でもLTR型のレトロトランスポゾンは、転写に必要なプロモーターを含んでいることが多く、HERV-L や HERV-H と呼ばれるタイプが、ヒトの初期発生において異なるタイミングで転写されることが知られている。しかしながら、初期胚におけるレトロトランスポゾンの転写制御メカニズムや転写の意義は明らかになっていない。

本研究では、実際のヒト受精卵を扱っているカロリンスカ研究所と共同で、ヒト初期胚のトランスクリプトーム解析を行い、レトロトランスポゾンが活性化するメカニズムの解明を行う。

【2021年の成果】

我々は、1細胞レベルのトランスクリプトームデータを用いて、MLT2A1 と MLT2A2 という2種類の類似したLTR型レトロトランスポゾンファミリーが、ZGA において有意に活性化することを明らかにした。これらのファミリーは、ヒトゲノムの中にそれぞれ2000以上のコピー数を持ち、そのうち少なくとも100以上が発現している。すべてのコピーの配列を解析したところ、多くのコピーが2カ所にDUX4 と結合するモチーフ配列を持つことがわかった。ATAC-Seq と ChIP-Seq のデータによると、これら2カ所のクロマチンはZGA よりも前の段階で開いており、DUX4 が直接結合することによってLTRが発現することが示された。一方で、MLT2B, C, D, E, F といったMLT2A と類似する別の種類のLTRファミリーは、DUX4 結合配列を持たず、初期胚における活性化はみられなかった。

次にこれらLTRの発現が進化的に保存しているかどうかを調べるために、マカクとマーモセットの初期胚におけるトランスクリプトームデータを解析した。その結果、これら2種類の霊長類においても3日目あるいは4日目の受精卵でMLT2A1 と MLT2A2 の発現が見られた。また、転写開始点や2カ所のDUX4 結合モチーフの位置もヒトと類似しており、転写メカニズムはヒトと共通であることが明らかになった。それに対して、メガネザルやキツネザルのゲノムにはMLT2A1 と MLT2A2 は存在しておらず、これらの配列は霊長類の中でも旧世界ザルと新世界ザルの共通祖先において挿入された可能性が高い。すなわち、一部の霊長類のみで保存された機構であると考えられる。

これらのレトロトランスポゾンは、初期胚においてDUX4 に活性化されることでコピー数を増やした可能性が高い。それではDUX4 が発現していない他の組織では完全に抑制されているのであろうか。この疑問に答えるために、ヒトの様々な組織についての発現データを公開しているFANTOM5 データセットを用いてMLT2A1 と MLT2A2 の発現を調べた。その結果、脳の一部である松果体において、他の組織に比べて高い発現が見られた。これらの結果をGenome Research に投稿し受理された (Hashimoto et. al 2021)。

【今後の展望と自己評価】

今後の解析でレトロトランスポゾンが生殖系列で挿入され、生殖系列以外で活性化するメカニズムとその意義を明らかにしていきたい。また、上記プロジェクトに加えて、免疫老化を理解するためのシングルセルトランスクリプトーム解析を開始しており、並行して進めていきたい。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. [Hashimoto K](#), Jouhilahti EM, Töhönen V, Carninci P, Kere J, Katayama S. Embryonic LTR retrotransposons supply promoter modules to somatic tissues. **Genome Res.** 31, 1983-1993 (2021)
2. Abugessaisa I, Ramilowski JA, Lizio M, Severin J, Hasegawa A, Harshbarger J, Kondo A, Noguchi S, Yip CW, Ooi JLC, Tagami M, Hori F, Agrawal S, Hon CC, Cardon M, Ikeda S, Ono H, Bono H, Kato M, [Hashimoto K](#), Bonetti A, Kato M, Kobayashi N, Shin J, de Hoon M, Hayashizaki Y, Carninci P, Kawaji H, Kasukawa T. FANTOM enters 20th year: expansion of transcriptomic atlases and functional annotation of non-coding RNAs. **Nucleic Acids Res.** 8, D892-D898 (2021).
3. Kajihara D, Hon CC, Abdullah AN, Wosniak J Jr, Moretti AIS, Poloni JF, Bonatto D, [Hashimoto K](#), Carninci P, Laurindo FRM. Analysis of splice variants of the human protein disulfide isomerase (P4HB) gene. **BMC Genomics.** 21, 766 (2020)
4. Taguchi A, Nagasaka K, Plessy C, Nakamura H, Kawata Y, Kato S, [Hashimoto K](#), Nagamatsu T, Oda K, Kukimoto I, Kawana K, Carninci P, Osuga Y, Fujii T. Use of Cap Analysis Gene Expression to detect human papillomavirus promoter activity patterns at different disease stages. **Sci Rep.** 10, 17991 (2020)
5. Ramilowski JA, Yip CW, Agrawal S, Chang JC, Ciani Y, Kulakovskiy IV, Mendez M, Ooi JLC, Ouyang JF, Parkinson N, Petri A, Roos L, Severin J, Yasuzawa K, Abugessaisa I, Akalin A, Antonov IV, Arner E, Bonetti A, Bono H, Borsari B, Brombacher F, Cameron CJ, Cannistraci CV, Cardenas R, Cardon M, Chang H, Dostie J, Ducoi L, Favorov A, Fort A, Garrido D, Gil N, Gimenez J, Guler R, Handoko L, Harshbarger J, Hasegawa A, Hasegawa Y, [Hashimoto K](#), Hayatsu N, Heutink P, Hirose T, Imada EL, Itoh M, Kaczkowski B, Kanhere A, Kawabata E, Kawaji H, Kawashima T, Kelly ST, Kojima M, Kondo N, Koseki H, Kouno T, Kratz A, Kurowska-Stolarska M, Kwon ATJ, Leek J, Lennartsson A, Lizio M, López-Redondo F, Luginbühl J, Maeda S, Makeev VJ, Marchionni L, Medvedeva YA, Minoda A, Müller F, Muñoz-Aguirre M, Murata M, Nishiyori H, Nitta KR, Noguchi S, Noro Y, Nurtdinov R, Okazaki Y, Orlando V, Paquette D, Parr CJC, Rackham OJL, Rizzu P, Sánchez Martínez DF, Sandelin A, Sanjana P, Semple CAM, Shibayama Y, Sivaraman DM, Suzuki T, Szumowski SC, Tagami M, Taylor MS, Terao C, Thodberg M, Thongjuea S, Tripathi V, Ulitsky I, Verardo R, Vorontsov IE, Yamamoto C, Young RS, Baillie JK, Forrest ARR, Guigó R, Hoffman MM, Hon CC, Kasukawa T, Kauppinen S, Kere J, Lenhard B, Schneider C, Suzuki H, Yagi K, de Hoon MJL, Shin JW, Carninci P. Functional annotation of human long noncoding RNAs via molecular phenotyping. **Genome Res.** 30, 1060-1072 (2020)
6. Bonetti A, Agostini F, Suzuki AM, [Hashimoto K](#), Pascarella G, Gimenez J, Roos L, Nash AJ, Ghilotti M, Cameron CJF, Valentine M, Medvedeva YA, Noguchi S, Agirre E, Kashi K, Samudiyata, Luginbühl J, Cazzoli R, Agrawal S, Luscombe NM, Blanchette M, Kasukawa T, Hoon M, Arner E, Lenhard B, Plessy C, Castelo-Branco G, Orlando V, Carninci P. RADICL-seq identifies general and cell type-specific principles of genome-wide RNA-chromatin interactions. **Nat Commun.** 11, 1018 (2020)
7. [Hashimoto K](#), Kouno T, Ikawa T, Hayatsu N, Miyajima Y, Yabukami H, Teroatea T, Sasaki T, Suzuki T, Valentine M, Pascarella G, Okazaki Y, Suzuki H, Shin JW, Minoda A, Taniuchi I, Okano H, Arai Y, Hirose N, Carninci P. Single-cell transcriptomics reveals expansion of cytotoxic CD4 T cells in supercentenarians. **Proc Natl Acad Sci USA.** 116, 24242-24251 (2019)
8. Yamanaka S, Nishihara H, Toh H, Eijy Nagai LA, [Hashimoto K](#), Park SJ, Shibuya A, Suzuki AM, Tanaka Y, Nakai K, Carninci P, Sasaki H, Siomi H. Broad Heterochromatic Domains Open in Gonocyte Development Prior to De Novo DNA Methylation. **Dev Cell.** 51, 21-34 (2019)
9. Watanabe K, Liu Y, Noguchi S, Murray M, Chang JC, Kishima M, Nishimura H, [Hashimoto K](#), Minoda A, Suzuki H. OVOL2 induces mesenchymal-to-epithelial transition in fibroblasts and enhances cell-state reprogramming towards epithelial lineages. **Sci Rep.** 9, 6490. (2019) [PMID: 31019211]
10. Valentine MNZ, [Hashimoto K](#), Fukuhara T, Saiki S, Ishikawa KI, Hattori N, Carninci P. Multi-year whole-blood transcriptome data for the study of onset and progression of Parkinson's Disease. **Sci Data.** 6, 20. (2019)
11. Pawlak M, Kedzierska KZ, Migdal M, Nahia KA, Ramilowski JA, Bugajski L, Hashimoto K, Marconi A, Piwocka K, Carninci P, Winata CL. Dynamics of cardiomyocyte transcriptome and chromatin landscape demarcates key events of heart development. **Genome Res.** 29, 506-519 (2019).
12. Qin XY, Suzuki H, Honda M, Okada H, Kaneko S, Inoue I, Ebisui E, Hashimoto K, Carninci P, Kanki K, Tatsukawa H, Ishibashi N, Masaki T, Matsuura T, Kagechika H, Toriguchi K, Hatano E, Shirakami Y, Shiota G, Shimizu M, Moriwaki H, Kojima S. Prevention of hepatocellular carcinoma by targeting MYCN-positive liver cancer stem cells with acyclic retinoid. **Proc Natl Acad Sci USA.** 115, 4969-4974 (2018).
13. 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, Deviatiarov 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, Roudnický F, Sætrom 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,

3-2 准教授

Hayashizaki Y, Carninci P, Forrest ARR, de Hoon MJL. An integrated expression atlas of miRNAs and their promoters in human and mouse. **Nat Biotechnol.** 35, 872-878 (2017)

14. Altinel K*, Hashimoto K*, Wei Y, Neuveut C, Gupta I, Suzuki AM, Dos Santos A, Moreau P, Xia T, Kojima S, Kato S, Takikawa Y, Hidaka I, Shimizu M, Matsuura T, Tsubota A, Ikeda H, Nagoshi S, Suzuki H, Michel ML, Samuel D, Buendia MA, Faivre J, Carninci P.: Single-nucleotide-resolution mapping of HBV promoters in infected human livers and hepatocellular carcinoma. **J Virol.** 90, 10811-10822 (2016)

Tebbi A., Levillayer F., Jouvion G., Fiette L., Soubigou G., Varet H., Boudjadja N., Cairo S., Hashimoto K., Suzuki AM., Carninci P., Carissimo A., di Bernado D., Wei Y.: Deficiency of multidrug resistance 2 contributes to cell transformation through oxidative stress. **Carcinogenesis.** 37, 39-48 (2016)

【1-2:代表的な論文】

1. Hashimoto K., Jouhilahti EM, Töhönen V, Carninci P, Kere J, Katayama S. Embryonic LTR retrotransposons supply promoter modules to somatic tissues. **Genome Res.** 31, 1983-1993 (2021)
2. Hashimoto K., Kouno T, Ikawa T, Hayatsu N, Miyajima Y, Yabukami H, Terooatea T, Sasaki T, Suzuki T, Valentine M, Pascarella G, Okazaki Y, Suzuki H, Shin JW, Minoda A, Taniuchi I, Okano H, Arai Y, Hirose N, Carninci P. Single-cell transcriptomics reveals expansion of cytotoxic CD4 T cells in supercentenarians. **Proc Natl Acad Sci USA.** 116, 24242-24251 (2019)
3. Hashimoto K., Suzuki, AM., Santos, AD., Desterke, C., Collino, A., Ghisletti, S., Braun, E., Bonetti, A., Fort, A., Qin, XY., Radaelli, E., Kaczkowski, B., Forrest, AR., Kojima, S., Samuel, D., Natoli, G., Buendia, MA., Faivre, J., Carninci, P.; CAGE profiling of ncRNAs in hepatocellular carcinoma reveals widespread activation of retroviral LTR promoters in virus-induced tumors. **Genome Res.** 25, 1812-1824 (2015)
4. Fort, A. *, Hashimoto, K.*, Yamada, D., Salimullah, M., Keya, CA., Saxena, A., Bonetti, A., Voineagu, I., Bertin, N., Kratz, A., Noro, Y., Wong, CH., de Hoon, M., Andersson, R., Sandelin, A., Suzuki, H., Wei, CL., Koseki, H., FANTOM Consortium, Hasegawa, Y., Forrest, AR., Carninci, P.; Deep transcriptome profiling of mammalian stem cells supports a regulatory role for retrotransposons in pluripotency maintenance. **Nat Genet.** 46, 558-566 (2014)
5. Hashimoto, K., and Panchenko, A.R.; Mechanisms of protein oligomerization, the critical role of insertions and deletions in maintaining different oligomeric states. **Proc Natl Acad Sci USA** 107, 20352-20357 (2010)

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

1. 橋本浩介・新井康通「百寿者免疫細胞の1細胞トランスクリプトーム解析」, 医学のあゆみ 276(10), 998-1002 (2021) 医歯薬出版
2. 橋本浩介「一細胞トランスクリプトーム解析の現況」, 臨床免疫・アレルギー科 74(1), pp.93-96 (2020) 科学評論社

【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. Hashimoto, K., Expansion of cytotoxic CD4 T cells in supercentenarians, 10x Genomics Global Immunology Virtual Symposium, 2021, online
2. Hashimoto, K., Carninci, P.; RIKEN Single Cell seminar. Human Cell Atlas: Google Maps for the Body, 2019 Keio University, Tokyo, Japan
3. Hashimoto, K., Carninci, P.; The single cell PBMC transcriptome of supercentenarians. Single Cell Science Symposium 2018 – Single Cell Technologies Toward Human Health –, 2018 Jiji Press Hall, Tokyo, Japan
4. Hashimoto, K., Carninci, P.; The single cell PBMC transcriptome of supercentenarians. Living to 100: Health and Happiness in an Era of Longevity. 2017 Keio University, Tokyo, Japan
5. Hashimoto, K., Carninci, P.; Activation of LTR derived non-coding RNAs in human hepatocellular carcinoma. The 3rd RIKEN CLST Karolinska Institutet SciLifeLab Joint Symposium 2016 Stockholm, Sweden

3-2 准教授

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 橋本浩介 「一細胞トランスクリプトームによる超長寿者の免疫細胞解析」, 第 38 回 Tonomachi Cafe, キングスカイフロントマネジメントセンター, 川崎 (2021)
2. 橋本浩介 「ヒトの初期胚で活性化する LTR」, 第 43 回日本分子生物学会年会, パシフィコ横浜, 横浜 (2021)
3. 橋本浩介 「ヒトの初期胚で活性化する LTR 型レトロトランスポゾン」, 日本プロテオーム学会 2021 年大会, オンライン (2021)
4. 橋本浩介 「百寿者免疫細胞のシングルセルトランスクリプトーム解析」, 第 29 回東京免疫フォーラム, オンライン (2021)
5. 橋本浩介 「The single cell PBMC transcriptome of supercentenarians」, 第 43 回日本分子生物学会年会, オンライン (2020)
6. 橋本浩介 「百寿者免疫細胞のシングルセルトランスクリプトーム解析」, 第 10 回都医学研シンポジウム, オンライン (2020)
7. 橋本浩介 「百寿者免疫細胞のシングルセルトランスクリプトーム解析」, 第 8 回生命医薬情報学連合大会 (IIBMP2019), 東京工業大学, 東京 (2019)
8. 橋本浩介 「The single cell PBMC transcriptome of supercentenarians」, 第 7 回生命医薬情報学連合大会 (IIBMP2018), 荘銀タクト鶴岡、鶴岡アートフォーラム, 山形 (2018)
9. 橋本浩介 「Up-regulation of LTR derived non-coding RNAs in hepatocellular carcinoma」, 第 26 回日本サイトメトリー学会学術集会, 福岡 (2016)

【3-3:その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2021 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件
2020 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：0 件
2019 年度 口頭発表件数：3 件、ポスター発表件数：3 件
2018 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：3 件
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：2 件

【4:新聞報道】

「受精初期 DNA が脳でも作用 阪大など発見、他の遺伝子と融合発現」、日刊工業新聞、2021 年 10 月 21 日
「110 歳以上の人に特殊な免疫細胞」、NHK おはよう日本、2019 年 11 月 13 日
「110 歳以上 秘密は免疫細胞」、朝日新聞、2019 年 11 月 13 日
「110 歳以上 特殊免疫細胞多く」、読売新聞、2019 年 11 月 21 日
「110 歳以上の人に特殊な免疫細胞」、産経新聞、2019 年 11 月 24 日

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費

基盤研究(C)「老化後期における CD4 キラー T 細胞の増加プロセスの解明」、代表、2021 年度～2023 年度

それ以外の助成金

武田科学振興財団「超長寿者で顕在化する CD4 キラー T 細胞のサイトカイン発現メカニズムの解明」、代表、2021 年度

教育活動 - 橋本 浩介 -

【7-1:現在指導している学生数(2021 年度)】

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

2020 年度：1 名

3-2 准教授

2019年度：0名

2018年度：0名

2017年度：0名

2016年度：0名

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

なし

【7-4: 2021年度および過去5年間の博士研究員の数】

なし

【8:担当授業】

大学院(理学研究科、英語科目): Bio/Chemo Informatics (3名で分担)

大学院(理学研究科、英語科目): Biological Science IX / 生物科学特論 F3 (2名で分担)

大学院(生命機能研究科): 蛋白質構造化学 (2名で分担)

【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 -橋本 浩介-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2021年度：1課題

【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 - 橋本 浩介 -

【11-1:論文査読】

Bioinformatics, Development, DNA Research, Proceedings B. Medicine, PeerJ, BMC Supplements, Advanced Science

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

【12-1:所属学会】

分子生物学会

【12-2:学会の役員、委員】

なし

【13:科研等の審査委員】

なし

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 - 橋本 浩介 -

【16:学内、所内委員など】
所内：レクリエーション委員、図書委員会委員長、リトリート委員

【17:その他、特筆すべき活動】
なし

3-2 准教授

3-2-9 古郡 麻子

職位:准教授

所属:蛋白質研究所 蛋白質高次機能研究部門 ゲノム-染色体機能研究室

理学研究科・生物科学専攻 (兼任)(2018年1月～)

【研究課題】 ゲノム安定維持に関わる蛋白質複合体の構造機能解析

【研究内容】

細胞の遺伝情報をコードするゲノム DNA の安定な維持伝達は生命にとって極めて重要である。そのため細胞はゲノム維持のための様々な細胞内機構を発達させてきた。これらのゲノム安定維持機構の破綻は突然変異を高頻度で引き起こし、細胞死・発がん・老化など細胞や個体の生存にとって極めて危機的状況を引き起こす。私はゲノム安定維持機構の分子レベルでの理解を目指し、メジャーなゲノム安定維持機構である DNA 複製・DNA 修復・相同組換えで働く蛋白質の働きについて研究を行っている。特に以下三つのプロジェクトを中心に進めている。

1. DNA 二重鎖切断修復に必須なヒト MRN 複合体の酵素活性および動的構造解析による、MRN 複合体が DNA 鎖を認識し切断する分子機構の解明
2. 相同組み換え機構で働くヒト組換え蛋白質 RAD51 および DMC1 の活性制御機構の解明
3. DNA 複製フォークで働く DNA ポリメラーゼ複合体の生化学的解析

【2021 年の成果】

1. これまでの研究で、DNA 二重鎖切断修復に必須なヒト MRE11-RAD50-NBS1(MRN)複合体の蛋白質構造が基本的にはリング構造であり、またその動的構造変化は MRN のヘッドドメインと呼ばれる ATPase ドメインを起点として起こることを明らかにしてきた。今年度は主に遺伝学的解析手法を用いて MRN の二量体形成ドメインである Zinc hook ドメインの機能について調べ、Zinc hook と染色体構造形成に関わる SMC ファミリー蛋白質の二量体形成ドメインである Hinge ドメインとの構造上の共通点を明らかにした。
2. 相同組換えで働くリコンビナーゼであるヒト RAD51 の活性を制御するメディエーター蛋白質群を精製しその蛋白質構造について調べるとともに、リコンビナーゼとの相互作用や DNA 結合能への影響を調べた。

【今後の展望と自己評価】

これまでの研究から、ヒト MRN の生化学的活性および複雑な動的構造変化について調べ、ヒト MRN が SMC ファミリー蛋白質との蛋白質構造上の共通点を持つことなどを見出してきた。今後はヒト MRN がどのように二本鎖 DNA 切断修復を行うかの詳細を明らかにすることを目指す。具体的には MRN の DNA 結合/切断活性に影響を与える複数種類の蛋白質群存在下での MRN の挙動について、生化学的、生物物理学的解析を用いて明らかにしたいと考えている。またヒト MRN の蛋白質構造およびその物性についての解析を進めたいと考えている。

相同組換え制御機構ではヒト BRCA2 や SWSAP1 などの多くのメディエーター蛋白質群が RAD51/DMC1 リコンビナーゼの DNA 上での挙動について影響を与えることが知られている。これまでの研究によって、いくつかのメディエーターについては RAD51 あるいは DMC1 特異的に相互作用し DNA 結合活性に影響を与えることを見出した。今後はこれらの分子メカニズムについて明らかにすることを目指す。

DNA ポリメラーゼの解析については、2021 年度は損傷乗り越え DNA 合成型の DNA ポリメラーゼである大腸菌 DinB ポリメラーゼの活性中心変異型蛋白質を精製した。今後はこの活性中心変異型蛋白質の性質をもとに、主として遺伝学的解析によって生体内の DNA ポリメラーゼの働きについて共同研究を進めていく。

今後の展望としては、上記の研究に加え、これらの研究で用いている蛋白質複合体の詳細な構造決定を進めることを目指す。得られた情報をもとに遺伝学的・生化学的解析を進めることで、細胞内の蛋白質複合体の働きについてより多角的な知見が得られることを期待している。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Le L.A.T., Chang P.Y., Ando S., Conrad T.M., Nunose S., Sakai A., Uefune H., Furukohri A., Akiyama M.T., Maki H. (2020) “Nutritional conditions and oxygen concentration affect spontaneous occurrence of homologous recombination events but not spontaneous mutagenesis in Escherichia coli”, *Genes Genet Syst.*, 95(2), 85-93
2. Tatebe H., Lim C.T., Konno H., Shiozaki K., Shinohara A., Uchihashi T., Furukohri A. (2020), “Rad50 zinc hook functions as a constitutive dimerization module interchangeable with SMC hinge”, *Nat Commun.*, 11(1), 370
3. Le, T.T., Furukohri A., Tatsumi-Akiyama, M., Maki, H. (2017) “Collision with duplex DNA renders Escherichia coli DNA polymerase III holoenzyme susceptible to DNA polymerase IV-mediated polymerase switching on the sliding clamp”, *Sci Rep.*, 16, 12755

【1-2:代表的な論文】

1. Tatebe H., Lim C.T., Konno H., Shiozaki K., Shinohara A., Uchihashi T., Furukohri A. (2020), “Rad50 zinc hook functions as a constitutive dimerization module interchangeable with SMC hinge”, *Nat Commun.*, 11(1), 370
2. Lim, C.T., Lai, P.J., Leach, D.R.F, Maki, H., Furukohri, A. (2015), “A novel mode of nuclease action is revealed by the bacterial Mre11/Rad50 complex”, *Nucleic Acids Res.*, 43, 9804-9816
3. Le, H.P., Masuda, Y., Tsurimoto, T., Maki, S., Katayama, T., Furukohri, A., Maki, H. (2015), “Short CCG repeat in huntingtin gene is an obstacle for replicative DNA polymerases, potentially hampering progression of replication fork”, *Genes Cells*, 20, p817-833
4. Ikeda M., Furukohri A., Philippin G., Loechler E., Akiyama M.T., Katayama T., Fuchs R.P., Maki H. (2014), “DNA polymerase IV mediates efficient and quick recovery of replication forks stalled at N2-dG adducts.”, *Nucleic Acids Res.*, 42, 8461-8472
5. Furukohri A., Goodman M.F., Maki H., (2008), “A dynamic polymerase exchange with E. coli DNA polymerase IV replacing DNA polymerase III on the sliding clamp”, *J. Biol. Chem.*, 283, 11260-11269

【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】

- 2007年 日本遺伝学会第79回大会 Best Papers 賞
2008年 The Journal of Biological Chemistry 誌 Papers of the Week
2009年 奈良先端科学技術大学院大学バイオ学術賞梅園賞
2013年 Genes and Genetics Systems 誌 GGS Prize 2013
2014年 日本遺伝学会第86回大会 Best Papers 賞
2020年 日本遺伝学会奨励賞

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

なし

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. “DNA二本鎖切断修復で働く MRE11-RAD50-NBS1 複合体の動的構造解析” 染色体ワークショップ、web開催、1月18日-1月19日 (2021)
2. “Revealing the dynamic structures and functions of human MRE11/RAD50/NBS1 complex working in DNA damage response” 第43回日本分子生物学会年会、ワークショップ、web開催、12月2日-12月4日 (2020)

3-2 准教授

3. 「DNA 二本鎖切断修復で働く MRE11-RAD50-NBS1 複合体の動的構造解析」第 63 回日本放射線影響学会、シンポジウム、web 開催、10 月 15 日-10 月 16 日(2020)
4. 「蛋白質複合体の動的構造解析による DNA 二本鎖切断修復機構の解明」、シンポジウム、第 92 回日本遺伝学会、要旨集発表、9 月 16 日-9 月 18 日(2020)
5. 「ヒト MRN 複合体の構造と非 B 型 DNA に対するヌクレアーゼ活性の解析」、シンポジウム、第 93 回日本生化学会大会、web 開催、9 月 14 日-9 月 16 日(2020)
6. 「DNA 二本鎖切断修復機構で働くヒト Mre11/Ra50/Nbs1 複合体の動的構造解析」、ワークショップ、第 42 回日本分子生物学会大会、福岡国際会議場、福岡市、12 月 3-6 日(2019)
7. 「DNA 二本鎖切断修復機構で働くヒト MRN 複合体の動的構造解析」、第 25 回 DNA 複製・組換え・修復ワークショップ、奈良春日野国際フォーラム麓、奈良市、11 月 9 日-11 月 11 日(2019)
8. 「Biochemical analysis of DNA polymerase actions across the trinucleotide repeats」、シンポジウム、第 92 回日本生化学会大会、パシフィコ横浜、横浜市、9 月 18-20 日(2019)、オーガナイザー
9. 「DNA 二本鎖切断修復機構で働く Mre11/Rad50/Nbs1 複合体の動的構造解析」、ワークショップ、第 41 回日本分子生物学会大会、パシフィコ横浜、横浜市、11 月 28-30 日(2018)、オーガナイザー
10. 「DNA 二本鎖切断修復機構で働く Mre11/Rad50/Nbs1 複合体の構造と機能」、シンポジウム、第 91 回日本生化学会大会、京都国際会議場、京都市、9 月 24-26 日(2018)
11. 「DNA 二本鎖切断修復機構で働く Mre11/Rad50/Nbs1 複合体の構造と機能」、ワークショップ、日本遺伝学会第 90 回大会、奈良先端科学技術大学院大学、生駒市、9 月 19-21 日(2018)
12. 「Molecular mechanism underlying the polymerase switch between *E. coli* DNA polymerase III and IV」、第 24 回複製・修復・組換えワークショップ、長良川国際会議場、岐阜市、11 月 27 日(2017)
13. 「DSB 修復で働く Mre11/Rad50 複合体の生化学的解析」、ワークショップ日本遺伝学会第 89 回大会、岡山大学、9 月 13 日(2017)、オーガナイザー
14. 「DNA 二本鎖切断修復機構で働く Mre11/Ra50/Nbs1 複合体の解析」、ワークショップ、2017 年度生命科学系学会合同年次大会(ConBio2017)、神戸ポートピアホテル、神戸市、12 月 7 日(2017)
15. 「Biochemical analysis on nuclease activities of Mre11/Rad50 complex」蛋白研セミナー、蛋白質研究所、3 月 23 日(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)】

2021 年度 口頭発表件数:0 件、ポスター発表件数:0 件
2020 年度 口頭発表件数:0 件、ポスター発表件数:0 件
2019 年度 口頭発表件数:0 件、ポスター発表件数:3 件
2018 年度 口頭発表件数:0 件、ポスター発表件数:0 件
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

【4:新聞報道】

「DNA 修復酵素の構造解明」日経産業新聞 2020 年 2 月 20 日

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 基盤研究(B)、代表、「MRN による相同組換え開始機構の生化学的解析」、2019~2022 年度
2. 基盤研究(C)、代表、「DNA 二本鎖切断修復機構で働くヒト Mre11 複合体の酵素活性とその制御機構の解析」、2016~2019 年度
3. 新学術領域、代表、「ヒト MRN の動的構造解析が明らかにする DNA 二本鎖切断修復の分子メカニズム」、2017~2018 年度

それ以外の助成金

武田科学振興財団ライフサイエンス研究助成

3-2 准教授

教育活動 - 古郡 麻子 -

【7-1:現在指導している学生数 (2021 年度)】

博士課程:1名(うち外国人留学生 1名)

修士課程:0名(うち外国人留学生 0名)

学部卒研: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】

2020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)

2019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 1名)

2018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)

2017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)

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

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

博士号:2名(うち外国人留学生 2名)、修士号:2名(うち外国人留学生 1名)

【7-4:2021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】

2021年度 0名

2020年度 0名

2019年度 0名

2018年度 0名

2017年度 0名

2016年度 0名

【8:担当授業】

2021年度:なし

2020年度:蛋白質高次機能特論A(大学院、4名で分担)、Biological Science VI(SISC、集中講義)

2019年度:全学共通教育「学問の扉(蛋白質科学)」(3名で分担)

2018年度:理学部「生物科学の最前線」(分担)

2015年度:国際コース「Advanced Topics in Biosciences」(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 - 古郡 麻子 -

【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】

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 - 古郡 麻子 -

【11-1:論文査読】

なし

3-2 准教授

【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、日本遺伝学会、日本生化学会

【12-2:学会の役員、委員】

日本遺伝学会 男女共同参画推進委員 (2017-)

【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 - 古郡 麻子 -

【16:学内、所内委員など】

所内放射線安全委員 (2018-2020)、所内リポート委員 (2018-2020)、所内学生相談員 (2018-)、所内図書委員 (2019-)、所内さわらび委員 (2019-2020)、所内安全衛生委員 (2019-2020)

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-2 准教授

3-2-10 松木 陽

職位：准教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質構造生物学研究部門 機能構造計測学研究室
理学研究科・化学専攻、生物科学専攻
量子情報・量子生命研究センター

【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増感剤による「光化学誘起 動的核分極（CIDNP）現象」に基づく汎用増感法、あるいは緩和増進法を利用した手法の開拓と応用。
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NMR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、膜蛋白質複合体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。

【2021年の成果】

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。特に極低温信号検出器とDNPの融合技術の開発（国際学会招待講演2件、国内学会招待講演1件、特許認可5件、特許申請1件＝産学連携申請、国際学術誌論文2報）。☞蛋白質の細胞内直接構造解析を可能にする耐還元性・ナノダイヤモンドDNP分極剤の開発（国際学会招待講演2件、特許申請1件＝阪大単独申請）。☞超偏極下で育つ多スピン相関項を利用する¹H分極値の空間分布の実測法の開発（国際磁気共鳴会議ISMAR2021でポスター賞受賞）。☞周波数可変新規マイクロ波源を利用する次世代型DNP装置と方法論の開発（マイクロ波照射スキーム開発とDNP-NMRプローブ製作）
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：☞アミロイドーシス患者から増幅したベータ2mアミロイド線維の高次構造解析（所内クライオ電子顕微鏡グループと共同研究）☞セルロースナノファイバーの同位体標識なし・高次構造研究（東大・農学生命科学と）☞アドレナリン受容体（β2AR）のエフィカシーと動的平衡構造解析（基盤B推進課題）☞アミノ酸3残基をまたぐ長距離相関信号帰属法（国際磁気共鳴会議ISMAR2021で発表）☞マイクロEDとDNP-NMR法を応用したジクロフェナク動作機序の研究（蛋白研・新分野開拓研究）☞高磁場DNP装置を開放し、国内数社との協働測定（共用プラットフォーム利用課題）。☞超極低温におけるCH₃基回転と蛋白質立体構造相関を明らかにする温度依存的蛋白質分子運動性解析（修士学位#1）☞α-シヌクレインが作る液液相分離（LLPS）を起点にするアミロイド形成過程の構造研究（修士学位#2）☞DNP超分極空間伝搬の数値解析による細胞内蛋白質局在解析法（修士学位#3）☞センサーロドプシン光励起中間体の構造研究（横浜国立大学）☞ヒト骨マトリクス中の微量成分解析と強度発現機構の解明（ミシガン大学）。

【今後の展望と自己評価】

DNP-NMRの装置と方法論開発には次の技術を結集した：1. 準光学系物理と電子スピン運動論（サブミリ波照射法の高度化）、2. 極低温・流体力学と精密機器の構築（DNP-NMRプローブ開発）、3. 錯体化学、有機化学（新規分極剤）。これらに基づいて a) 細胞内直接構造解析法、b) 動的平衡構造分布の新規解析法、c) アミロイド線維形成過程における液液相分離（LLPS）の役割解明、d) GPCRのバイアス機構の究明、を推進中。今後も（膜）蛋白質の細胞内挙動、自己集合能、アミロイド化について新知見を複数発表できる展望あり。加えてDNP-NMR装置の産学連携開発、技術の特許化、国内産・学との共同利用に貢献。また学外セミナーでの学術啓発、所内・学外の各種委員にも十分なエフォートを割いて貢献した。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Y. Matsuki, S. Nakamura, Y. Endo, H. Takahashi, H. Suematsu, T. Fujiwara, "Cryogenic signal amplification combined with helium-temperature MAS DNP toward ultimate NMR sensitivity at high field conditions" *J. Magn. Reson.* in press (2021)
2. Y. Matsuki, T. Kobayashi, J. Fukazawa, F. A. Perras, M. Pruski, T. Fujiwara, "Efficiency analysis of helium-cooled MAS DNP: case studies of surface-modified nanoparticles and homogeneous small-molecule solutions" *Phys. Chem. Chem. Phys.* 23, 4919- (2021)
3. Y. Matsuki, T. Sugishita, T. Fujiwara, "Surface-Only Spectroscopy for Diffusion-Limited Systems Using Ultra-Low Temperature DNP MAS NMR at 16.4 T", *J. Phys. Chem. C* 124, 18609-18614 (2020)
4. T. Kanda, M. Kitawaki, T. Arata, Y. Matsuki and T. Fujiwara, "Structural analysis of cross-linked poly(vinyl alcohol) using high-field DNP-NMR", *RSC Adv.*, 10, 8039-8043 (2020)
5. T. Sugishita, Y. Matsuki and T. Fujiwara, "Absolute ¹H polarization measurement with a spin-correlated component of magnetization by hyperpolarized MAS-DNP solid-state NMR", *Solid State NMR*, 99, 20-26 (2019)
6. 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)
7. 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)
8. 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.
9. 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.

【1-2: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. = Most Downloaded Paper Award, Cover Article
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 = VIP (Very Important Paper) Award
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., Fujiwara T., "High-field DNP using closed-cycle helium MAS system", *JEOL News* 54, 46-52 (2019)
2. 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:邦文総説等】

1. 松木 陽、藤原敏道、「高磁場・極低温 DNP-NMR—装置と方法論の開拓と応用—」日本核磁気共鳴学会 機関誌 11, 35-44 (2021)
2. 松木 陽、藤原敏道、「循環型極低温ヘリウム MAS を用いる高磁場 DNP-NMR」日本電子ニュース 51, 16-21 (2019)

3-2 准教授

【1-5:著書等】

1. (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) et al., Wiley and Sons, (2018)
2. (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 (横浜国立大学), Springer, (2017)

【2:受賞歴】

日本核磁気共鳴学会・進歩賞, 2020

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. The International Chemical Congress of Pacific Basin Society 2021 (December, 2021)
2. International Society of Magnetic Resonance Conference (ISMAR), Osaka (July, 2021)
3. MIT DNP-NMR Seminar Series (Zoominar), (July, 2020)
4. Ulm Meeting on Biophysics of Amyloid Formation, Ulm, Germany (February, 2020)
5. 2nd Indo-Japanese Bilateral Meeting on Magnetic Resonance, Hyderabad, India (December, 2019)
6. The 14th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences, Osaka (October, 2019)
7. EUROISMAR, Berlin, Germany (August, 2019)
8. TSRC Workshop, Emerging Methodologies for Paramagnetic NMR and Dynamic Nuclear Polarization in Biological and inorganic Materials, Telluride, CO, USA (August, 2019)
9. The 1st Asian-European International Exchange Symposium in Solid-State NMR, RIKEN-Yokohama (June, 2019)
10. Japan-Korea Bilateral Symposium on Multi-Scale Structural Life Science and Advanced Technologies, IPR, Osaka University (March, 2019)
11. [Keynote Lecture] APES-IES (国際電子スピン学会), Brisbane (September, 2018)
12. SPCT-2018 (スピン物理スピン科学国際会議), Novosibirsk (September, 2018)
13. BigMag, University of California Santa Barbara (May, 2018)
14. ENC user's meeting (JEOL), Orlando (April, 2018)
15. ICRIS'17 DNP-NMR Workshop, Kyoto University (2017)
16. 10th International Workshop on Strong Microwaves and Terahertz Waves, Nizhny-Novgorod, Russia (2017)
17. AWEST, International Workshop on Electron Spin Science and Technology, Hyogo (2017)
18. The 6th International Workshop on Far-Infrared Technologies, Fukui University (2017)
19. The Second Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies 2016, Osaka University (2016)

(一般講演)

なし

【3-2: 講演・国内の学会、シンポ、WS など】

(招待講演)

1. 蛋白質科学会、ワークショップ「Novel NMR techniques for diversified protein analysis」, (June, 2021)
2. 蛋白研セミナー、「生体膜上の生物化学」、蛋白研 (March 2021)
3. NMR討論会-電子スピンサイエンス学会連合大会、川崎 (November, 2019)
4. 第一回高出力遠赤外光・分子物質科学研究会、福井大学 (June, 2019)
5. IAS Seminar, Future of Solid-State DNP NMR, OIST, Okinawa (February, 2019)
6. 理研シンポジウム「タンパク質構造・凝集」、理研和光 (January, 2019)
7. 固体材料フォーラム、つくば (July, 2018)
8. BINDSシンポジウム、横浜 (May, 2018)
9. 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)
10. 蛋白研セミナー「高分極核スピンの拓く未来—DNP法の最前線—」、大阪大学 (2017)
11. 第18回固体NMR技術交流会、群馬大学 (2017)
12. 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)
13. 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)
14. 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)

3-2 准教授

(一般講演)

1. NMR討論会、群馬 (2020)
2. NMR討論会、北海道 (2018)
3. NMR討論会、東京 (2017)
4. NMR討論会、広島 (2016)

【3-3:その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2021年度 口頭発表件数: 1、ポスター発表件数: 3
2020年度 口頭発表件数: 1、ポスター発表件数: 2
2019年度 口頭発表件数: 1、ポスター発表件数: 4
2018年度 口頭発表件数: 1、ポスター発表件数: 3
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

【4:新聞報道等】

なし

【5:特許】

1. 松木陽、加藤賢、藤原敏道、特願2021-135920号 (ナノダイヤモンド型DNP分極剤の製造法・使用法)
2. 高橋大樹、遠藤由宇生、藤原敏道、松木陽、特願2021-131777号 (NMR装置及びプローブ内ガス置換法)
3. 藤原敏道、松木陽、遠藤由宇生、中村新治、高橋大樹、特許第6823304号 (2021.1.13認可、アーキング防止DNPプローブ)
4. 藤原敏道、松木陽、中村新治、高橋大樹、特許第6823305号 (2021.1.13認可、真空二重窓DNPプローブ)
5. 米国特許、T. Fujiwara, Y. Matsuki, Y. Endo, T. Nemoto, S. Nakamura, patent No.: US10,914,799 B2 (2021.2.9認可、極低温で抜けない試料管キャップ)
6. 米国特許、T. Fujiwara, Y. Matsuki, H. Takahashi, S. Nakamura, patent No.: US10,955,489 B2 (2021.3.23認可、サブミリ波伝送効率向上型NMRプローブ)
7. 米国特許、T. Fujiwara, Y. Matsuki, Y. Endo, S. Nakamura, H. Takahashi, patent No.: US11,061,088 B2 (2021.7.13認可、アーキング防止DNPプローブ)
8. 松木陽、遠藤由宇生、根本貴宏、末松浩人、藤原敏道、極低温で抜けないマジック角回転試料管キャップ、特許第6750819号 (2020.8.17認可)
9. T. Fujiwara, Y. Matsuki, S. Nakamura, DNP-NMR probe using cryogen circulation system, 米国特許 US 20160223628 A1 (2019.4.9認可)
10. 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、特許 2015-016082 (2018.12.11認可)

【6:取得研究費】

科研費

1. 科学研究費補助金(基盤(B))、代表、「極低温超偏極固体 NMR による蛋白質の動的機能構造解析法の開発とGPCR への応用」2020-2023 年度
2. 科学研究費補助金(基盤(A))、分担、「電子スピン分極の三次元映像化で解く多重励起子・電化分離立体構造の分子運動効果」2019-2023 年度
3. 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」2017-2019 年度
4. 科学研究費補助金(若手(A))、代表、「生体系固体 NMR の高感度化-光を使った汎用法の確立」代表、2014-2016 年度

その他の研究費

1. 科学技術振興機構、A-STEP(産学共同・本格型)「細胞内直接構造解析のための次世代型高感度固体 NMR 装置の開発」2020.12 - 2025.3 研究代表者
2. 大阪大学蛋白質研究所、新分野開拓支援プログラム「ヘリウム温度超偏極固体 NMR と蛋白質結晶回折の新しい協働」2019-2020、代表
3. 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 (2021 年度)】

博士課程 : 2 名(うち外国人留学生 2 名)

3-2 准教授

修士課程：3名(うち外国人留学生2名)

【7-2: 過去5年間の在籍学生数】

2020年度 博士課程：3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4名)
2019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2名)
2018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)
2017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)
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)

【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：5名(うち外国人留学生3名)

【7-4: 2021年度および過去5年間の博士研究員の数】

2021年度 3名
2020年度 3名
2019年度 3名
2018年度 3名
2017年度 2名
2016年度 6名

【8: 担当授業】

マチカネゼミ (共通教育 2020, 2022)
生体分子動的解析学 (化学専攻, 2018, 2020, 2021)
生物科学特論 G3 (2017, 2019, 2020, 2021)
化学アドバンスト実験 (2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021)
蛋白質科学入門 (高度副プログラム, 2018)
(SISC) Biological Science III (2017)

【9: 学外での教育活動】

1. 日本高分子学会 NMR 研究会、講師 (2021年12月)
2. NMR 若手の会、講師 (2021年7月)
3. 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)
4. 第17回若手NMR研究会、箱根, (2016)

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】

2021年度 1課題
2020年度 2課題
2019年度 2課題
2018年度 2課題
2017年度 2課題

【10-2: 国際共同研究の実施】

2021年度 1課題 (USAx1)
2020年度 1課題 (USAx1)
2019年度 2課題 (USAx2)
2018年度 3課題 (USAx3)
2017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、うち英・米・露・仏・蘭より6演題)

【10-4: 大型機器の共同利用の実施】

2021年度 2課題 (700 MHz DNP-NMR+500GHz vector network analyzer)

3-2 准教授

2020年度 2 課題 (700 MHz DNP-NMR+500GHz vector network analyzer)
2019年度 3 課題 (700 MHz DNP-NMR+500GHz vector network analyzer)
2018年度 3 課題 (700 MHz DNP-NMR+500GHz vector network analyzer)
2017年度 3 課題 (700 MHz DNP-NMR+500GHz vector network analyzer)

【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 — 松木 陽 —

【11-1:論文査読】

New Journal of Physics (2021)
Materials (2018)
Cellulose (2018)
Biophysical Review (2016)
Sensors (2016)
J. Chem. Phys. Lett. (2012)
Sensors (2011)

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

【12-1:所属学会】

日本核磁気共鳴学会、国際電子スピン学会、ISMAR (2020-)

【12-2:学会での役員、委員など】

日本原子力研究開発機構-連携協力員 (2019-)
第 22 回国際磁気共鳴会議 (ISMAR 2021) プログラム委員
日本核磁気共鳴学会-役員 (2019-2020)
日本核磁気共鳴学会-役員 (2017-2018)
日本核磁気共鳴学会-役員 (2015-2016)

【13:科研の審査委員など】

日本学術振興会 科研費委員会専門委員 (2021-)

【14:データベースの運営】

なし

【15-1:国際会議の開催】

国際会議：代表世話人、高分極核スピンが拓く未来—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 6 演題を含む)

【15-2:国内会議の開催】

なし

学内、所内活動 — 松木 陽 —

【16:学内、所内委員など】

量子情報・量子生命研究センター兼任教員
放射線科学基盤機構附属ラジオアイソトープ総合センター兼任教員
学部入試採点員 (2022年2月)
再任審査委員 (Tom Macpherson 助教、2021年12月)
PDB 50周年シンポジウム、ポスター審査委員 (2021年11月)
阪大フェロウシップ創設事業「量子リーダー人材」審査委員
結晶自動観察装置 技術審査職員
クライオ電子顕微鏡共同利用・共同研究専門部会委員 (2020-)
教務委員(2020-)
ハラスメント防止等対策委員 (2020-)

3-2 准教授

経理責任者補助者 (2018.10—2019.2)

図書委員 (2018-)

蛋白研ネットワーク運用管理委員

【17:その他、特筆すべき項目】

なし

3-2 准教授

3-2-11 宮ノ入 洋平

職位：准教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質次世代構造解析センター 高磁場 NMR 分光学研究室
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 (協力講座), 放射線科学基盤機構 (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。

【2021 年の成果】

1. 新規核緩和最適化 SAIL アミノ酸の開発：核緩和最適化 SAIL アミノ酸に更なる改良を施した新規安定同位体標識アミノ酸の開発を進め、分子量 1MDa 程度に及ぶ高分子量蛋白質複合体について、数秒の実験で高感度な NMR 信号を捉えることに成功した。実際に、分子量 500 kDa のアミノ酸分解酵素複合体や分子量 1000 kDa に及ぶ分子シャペロン複合体へ適用し、高速高感度 NMR 測定を可能にした。また、¹⁹F,³¹P 標識ペプチドや核酸の合成を進め、新規モダリティの性能・安全性評価といった創薬 NMR 分野にも応用を進めている。
2. 新しい蛋白質動態解析手法の開発：高度な蛋白質安定同位体標識法と高圧 NMR 測定等を組み合わせ、各種アミノ酸残基側鎖の回転運動や、異性体構造間の交換運動を定量解析する手法を開発してきた。本年度は、¹³C, ¹⁹F, ³¹P 核の直接観測実験法を開発し、蛋白質分解酵素の Lys 側鎖の動態解析、 α -シヌクレイン単量体の動態解析やアクチンの重合に伴う ATP 加水分解機構の実時間解析を進めた。
3. T 細胞活性化機構におけるリン酸化蛋白質の相互作用解析:PI3K 蛋白質の SH2 ドメインによる CD28 リン酸化ペプチドの認識機構の解析を進めた。リン酸化チロシンの認識には、SH2 ドメインの Arg 残基側鎖が関与するが、SH2 の C 末端領域やループ領域においても、結合に伴って特異的に構造変化が生じること ¹⁹F, ³¹P NMR 測定や分子動力学掲載により明らかにし、論文としてまとめている。

【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。今後は細胞内蛋白質の動態解析に向けた新手法の開発に取り組んでいきたい。更に、X 線結晶解析や電子顕微鏡解析等と連携した多階層構造解析を進めることで、新しい構造生物学研究の開拓を進めていきたい。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、学内外の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、解析技術の高度化及び次世代の構造生物学を推し進めることが重要となる。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Nagae T., Unno M., Koizumi T., Miyanoiri Y., Fujisawa T., Masui K., Kamo T., Wada K., Eki T., Ito Y., Hirose Y., Mishima M; Structural basis of the protochromic green/red photocycle of the chromatic acclimation sensor RcaE. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 118(20) e2024583118-e2024583118; 2021
2. Hou X., Sekiyama N., Ohtani Y., Yang F., Miyanoiri Y., Akagi K., Su X.C., Tochio H. “Conformational space sampled by domain reorientation of linear diubiquitin reflected in its binding mode for target proteins” **ChemPhysChem** 22(14) 1505-1517; 2021
3. Takeda M., Miyanoiri Y., Terauchi T., Kainosho M. “Conformational features and ionization states of Lys side chains in a protein studied using the stereo-array isotope labeling (SAIL) method” **Magnetic Resonance** 2(1) 223-237; 2021
4. Yanaka S., Yamaguchi Y., Takizawa T., Miyanoiri Y., Yogo R., Shimada I., Kato K. “NMR assignments of the N-glycans of the Fc fragment of mouse immunoglobulin G2b glycoprotein” **Biomol. NMR Assign.**, 15(1) 187-192; 2021
5. Yoshimura Y., So M., Miyanoiri Y. Carbonyl ¹³C-detect solution-state protein NMR experiments to circumvent amide-solvent exchange broadening: Application to β2-microglobulin. **Biochim. Biophys. Acta. Proteins and Proteomics**, 1869(3) 140593-140593, 2021.
6. Furukawa K., Aguirre C., So M., Sasahara K., Miyanoiri Y., Sakurai K., Yamaguchi K., Ikenaka K., Mochizuki H., Kardos J., Kawata Y., Goto Y. Isoelectric point-amyloid formation of α-synuclein extends the generality of the solubility and supersaturation-limited mechanism. **Curr. Res. Struct. Biol.**, 2, 35 – 44, 2020.
7. Miyanoiri Y., Takeda M., Terauchi T., Kainosho M. Recent developments in isotope-aided NMR methods for supramolecular protein complexes -SAIL aromatic TROSY. **Biochim. Biophys. Acta. Gen. Subj.**, 129439, 2019.
8. Yanaka S., Yogo R., Inoue R., Sugiyama M., Itoh S.G., Okumura H., Miyanoiri Y., Yagi H., Satoh T., Yamaguchi T., Kato K. Dynamic Views of the Fc Region of Immunoglobulin G Provided by Experimental and Computational Observations. **Antibodies**. 8, E39, 2019.
9. Gauto D.F., Macek P., Barducci A., Fraga H., Hessel A., Terauchi T., Gajan D., Miyanoiri Y., Boisbouvier J., Lichtenecker R., Kainosho M., Schanda P. Aromatic Ring Dynamics, Thermal Activation, and Transient Conformations of a 468 kDa Enzyme by Specific ¹H-¹³C Labeling and Fast Magic-Angle Spinning NMR. **J. Am. Chem. Soc.**, 141, 11183-11195, 2019.
10. Nishikino T., Hijikata A., Miyanoiri Y., Onoue Y., Kojima S., Shirai T., Homma M. Rotational direction of flagellar motor from the conformation of FliG middle domain in marine *Vibrio*. **Sci. Rep.**, 8, 17793, 2018.
11. Yoshida H., Tanimoto E., Hirai T., Miyanoiri T., Mitani R., Kawamura M., Takeda M., Takehara S., Hirano K., Kainosho M., Akagi T., Matsuoka M., Ueguchi-Tanaka M. Evolution and diversification of the plant gibberellin receptor GID1. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 115, E7844-E7853, 2018.
12. Kainosho M., Miyanoiri Y., Terauchi T., Takeda M. Perspective: next generation isotope-aided methods for protein NMR spectroscopy. **J. Biomol. NMR**, 71, 119-127, 2018.
13. 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.)
14. 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 *Vibrioalginolyticus*. **J. Biochem.**, 161, 331-337, 2017.
15. 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.
16. 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.)

【1-2:代表的な論文】

1. Miyanoiri Y., Takeda M., Okuma K., Ono A.M., 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.
2. 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.
3. Miyanoiri Y., Takeda M., Jee J., Ono A.M., Okuma K., Terauchi T., Kainosho M. Alternative SAIL-Trp for robust aromatic signal assignment and determination of the γ2 conformation by intra-residue NOEs. **J. Biomol. NMR**, 51, 425-435, 2011.
4. 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.

3-2 准教授

5. 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.

【1-3:英文総説】

1. 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**, 37-61. 2018
2. Miyanoiri Y., Takeda M., Kainosho M. Stable-Isotope aided NMR Spectroscopy. **Modern Magnetic Resonance**, 2, 1-16. 2017.

【1-4:邦文総説】

1. 宮ノ入洋平, 武田光広, 寺内 勉, 甲斐荘正恒 “高度な安定同位体標識による高分子量蛋白質の溶液 NMR 解析法” **酵素工学ニュース**, 85, 6-10. 2021
2. 宮ノ入洋平, 武田光広, 寺内勉, 甲斐荘正恒. 高分子量蛋白質の溶液 NMR 解析法の開発. **細胞**, 51(12), 43-46. 2019
3. 宮ノ入洋平, 土方敦司, 本間道夫. 分子動力学シミュレーションと NMR 法で迫るべん毛モーターの回転制御機構. **生物物理**, 58(5), 251-254. 2018
4. 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
5. 宮ノ入洋平, 武田光広, 寺内勉, 甲斐荘正恒. 立体選択的 $^{13}\text{CH}_3$ 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

【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. Miyanoiri Y., Takeda M., Terauchi T., Kainosho M. “Relaxation Optimized SAIL for NMR Studies of Supramolecular Proteins” ISMAR-APNMR-NMRSJ-SEST, On-line meeting, Osaka, Japan, August 22nd-27th, 2021
2. Transverse relaxation optimized isotope labeling for studying structural dynamics of larger proteins, Miyanoiri Y., Takeda M., Terauchi T., Kainosho M. 8th Asia-Pacific NMR Symposium, Nanyang Technological University, Singapore, July 3rd-6th, 2019
3. Relaxation Optimized SAIL-NMR method for studying structures and dynamics of protein complexes, Miyanoiri Y., Takeda M., Terauchi T., Kainosho M. International IPR Seminar, Frontiers of Multiscale Structural Biology: Order-disorder transitions and dynamic membrane interactions, Icho-Kaikan, Osaka Japan, May 9th, 2018
4. Relaxation Optimization using isotope labeling for studying larger proteins by NMR, Miyanoiri Y., Takeda M., Terauchi T., Kainosho M. Japan-Korea Bilateral Symposium between SNU and IPR on Structure and Folding of Disease Related Proteins, Seoul National University, Korea, Jan. 5th, 2018
5. Relaxation-optimized SAIL NMR for structural studies of large proteins, Miyanoiri Y., Takeda M., Terauchi T., Kainosho M. The 2nd Molecular and Cellular Life Sciences Structural biology, modelling, and molecular dynamics with applications in biotechnology and medicine, Wyndam Hotel, Indonesia, July 17th-18th, 2017

【3-2:講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 宮ノ入洋平 “創薬研究における溶液 NMR 法の活用” 第 135 回名古屋大学創薬科学セミナー 名古屋大学 (オンライン)、2021 年 6 月 1 日
2. 宮ノ入洋平 “安定同位体標識法を活用した NMR 解析法” 第 21 回若手 NMR 研究会 京都大学 (オンライン)、2021 年 9 月 21 日
3. NMR 法を用いた高分子量蛋白質の構造動態解析法の開発 宮ノ入洋平、第 70 回 日本薬学会関西支部大会、立命館大学 (オンライン)、2020 年 10 月 10 日
4. NMR で観る-高度な安定同位体標識技術と最新の NMR 測定法を利用した蛋白質動態構造の解析-宮ノ入洋平、第 59 回生物物理若手の会 夏の学校、兵庫、2019 年 8 月 26-29 日
5. 新しい安定同位体標識技術を利用した高分子量蛋白質の動態構造解析法の開発 宮ノ入洋平、第 20 回若手 NMR 研究会、愛知、2019 年 8 月 2-4 日

3-2 准教授

6. ベン毛モーター蛋白質の動態構造解析 錦野達郎、宮ノ入洋平、土方敦司、Zhu Shiwei、小嶋誠司、Liu Jun、白井剛、本間道夫、第8回岐阜構造生物学・医学・論理的創薬研究会、岐阜薬科大学、2019年3月6日
7. NMR分光法の基礎 宮ノ入洋平、BINDS-PDBj 合同講習会「NMRによる構造計算入門」、大阪大学蛋白質研究所、2019年2月19日
8. SAIL-NMR法による高分子量蛋白質の動態解析法の開発 宮ノ入洋平、蛋白質研究所セミナー 構造生物学と計算科学の融合による動的構造生物学の新しい展開、2018年9月26,27日
9. 超高磁場溶液NMRによる蛋白質の立体構造・相互作用・動態変化の高分解能解析創薬支援NMR 宮ノ入洋平、武田光広、寺内勉、甲斐荘正恒、創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム:BINDS, 理化学研究所横浜事業所、2018年7月31日
10. 安定同位体標識技術を利用した蛋白質動態構造の解析 宮ノ入洋平、武田光広、寺内勉、甲斐荘正恒、第2回バイオインタラクション研究会、京都府立京都学歴彩館、2018年7月20日
11. 重水素標識技術を利用した高分子量蛋白質の溶液構造解析法の開発 宮ノ入洋平、武田光広、寺内勉、甲斐荘正恒、第1回重水素材料研究会、名古屋工業大学、2018年7月10日
12. NMRで観る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動態構造解析法 宮ノ入洋平、武田光広、寺内勉、甲斐荘正恒、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
13. 大阪大学蛋白質研究所におけるNMR共用プラットフォームの運用とSAIL-NMR法の新展開 宮ノ入洋平、武田光広、寺内勉、甲斐荘正恒、日本分光学会NMR部会、京都テルサ、2017年10月6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)】

- 2021年度 口頭発表件数:4件、ポスター発表件数:5件* (*内2件で最優秀ポスター発表賞受賞)
2020年度 口頭発表件数:1件、ポスター発表件数:6件
2019年度 口頭発表件数:1件、ポスター発表件数:3件
2018年度 口頭発表件数:4件、ポスター発表件数:4件
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

【4:新聞報道】

- 「光スイッチ蛋白の構造解明-X線結晶解析などで東京薬科大学、豊橋技術科学大学研究グループ」薬事日報 2021年6月4日
「NMRを遠隔で共用 阪大が仕組み確立、分析データの安全確保」日刊工業新聞 2020年11月19日

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 基盤研究B 2021-2023 分担 クチナーゼCut190のCa²⁺結合に伴う動的構造変化とPET分解分子機構の解明
2. 新学術領域 2017-2018 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
3. 基盤研究(B) 2017-2019 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
4. 基盤研究(C) 2015-2017 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

それ以外の助成金

1. 上原記念生命科学財団研究助成金 2021-2022 代表 相分離を介した α シヌクレインの線維形成機構の解明
2. 蛋白質研究所新分野開拓支援プログラム 2019-2021 代表 新規蛋白質標識技術を利用した細胞内蛋白質動態解析法の開発
3. 平成31年度金子・成田研究奨励金 T細胞活性化シグナルにおけるリン酸化蛋白質認識機構の構造動態解析

教育活動 — 宮ノ入 洋平 —

【7-1:現在指導している学生数 (2021年度)】

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】

2020年度:修士課程:2名(うち外国人留学生1名)

3-2 准教授

2019年度:修士課程:1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】

なし

【7-4:2021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】

2021年度 2名
2020年度 2名
2019年度 1名
2018年度 0名
2017年度 0名
2016年度 0名

【8:担当授業】

大学院:生物科学特論(2017-), 生体分子動的解析学(2017-;3名で分担), 基礎化学(I, 実習;4名で分担)(2018, 2020), 高磁場NMR構造解析特論B(2017-;3名で分担)

学部: 学問の扉(2020;3名で分担)

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. 大阪府生徒研究発表会 大阪サイエンスデイ第1部 審査員、天王寺高校(オンライン)、大阪、2020年11月8日
2. 大阪府生徒研究発表会 大阪サイエンスデイ第1部 審査員、天王寺高校、大阪、2019年10月19日
3. サイエンスフェスタ大阪2019 出展、ハービスホール、大阪、2019年8月18日
4. サイエンスアゴラ2018 出展、テレコムセンタービル、東京、2018年11月10,11日

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】

2021年度 1課題
2020年度 1課題
2019年度 1課題
2018年度 2課題
2017年度 0課題

【10-2:国際共同研究の実施】

2021年度 0課題
2020年度 0課題
2019年度 0課題
2018年度 1課題
2017年度 1課題

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

1. 蛋白研セミナー“生体系NMR法の最前線:基礎から学ぶ最新NMR解析法 - NMR試料の調製”2021年12月13,14日
2. 蛋白研セミナー“生体系NMR法の最前線:基礎から学ぶ最新NMR解析法 - リモートNMR測定”2021年3月15,16日
3. 蛋白研セミナー“生体系NMR法の最前線:基礎から学ぶ最新NMR解析法 - 構造解析の自動化”2020年11月5,6日
4. IPR International Seminar “Open up a new era of structural biology with advanced NMR study” 2019年11月19,20日

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

2021年度 14課題
2020年度 17課題
2019年度 18課題
2018年度 15課題
2017年度 13課題

3-2 准教授

【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)
0件

社会貢献 — 宮ノ入 洋平 —

【11-1:論文査読】

Journal of Physics, International Journal of Molecular Science, Analytical Biochemistry, Molecules

【11-2:雑誌の編集者等】

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、日本蛋白質科学会

【12-2:学会の役員、委員】

ISMAR-APNMR-NMRSJ-SEST 2021 総務委員 (2021年)

ISMAR-APNMR-NMRSJ-SEST 2021 ポスター賞実行委員 (2021年)

日本核磁気共鳴学会:役員選挙管理委員 (2018, 2019年度)

日本核磁気共鳴学会:評議員 (2020, 2021, 2022年度)

日本生物物理学会:分野別専門委員 (2019年度)

【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: ISMAR-APNMR-NMRSJ-SEST 2021, Aug. 22-27, 2021, (On line) Osaka, Japan. 総務委員
2. 国際会議: The XXVIIth International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems, Aug.21-26, 2016, Kyoto, Japan. 組織委員
3. 国際会議: WPI next International Workshop “High Resolution Cell Biology” Oct. 1, 2015, Nagoya, Japan. 主催者
4. 国際会議: International 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

【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

学内、所内活動 — 宮ノ入 洋平 —

【16:学内、所内委員など】

- ・共同利用・共同研究委員会、委員 (2017年度-)
- ・図書委員会、委員 (2017年度-)
- ・リトリート委員会、委員 (2017-2019, 2021年度)
- ・低温センターだより編集委員会、委員 (2018年度-)
- ・さわらび運営委員会、委員 (2018年度-)
- ・ハラスメント防止等対策委員会、委員 (2018年度-)
- ・大学連携研究設備ネットワーク、設備管理者 (800MHz NMR; 2018年度-)
- ・リノベーション工作支援センター、設備管理者 (400MHz NMR; 2020年度-)
- ・コアファシリティ構築支援プログラム、設備管理者 (400, 500, 600, 800, 950 MHz NMR; 2021年度-)

【17:その他、特筆すべき活動】

名古屋大学理学研究科附属構造生物学研究センター運営委員会、委員 (2017-2020年度)

名古屋大学大学院創薬科学研究科、客員准教授 (2021年度)

3-2 准教授

3-2-12 山下 栄樹

職位：准教授

所属：蛋白質研究所 附属蛋白質次世代構造解析センター 高輝度放射光結晶解析研究室、
蛋白質構造生物学研究部門 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進めている。

【2021 年の成果】

1. 細菌の薬剤排出に関わるタンパク質の構造基盤研究：緑膿菌の多剤耐性化に関与する RND 型薬剤排出タンパク質複合体の薬剤排出機構を理解するために、複合体に関わるタンパク質の構造解析を行っている。RND 型薬剤排出タンパク質複合体は 2 つの膜を貫く膜タンパク質複合体で、3 種類のタンパク質 (RND ポンプ、MFP、外膜チャンネル) から構成されており、各構成タンパク質の正確な構造及び生体内で機能しているままの全体構造の解析を行っている。
3 種類の構成タンパク質を精製し機能を保った RND 型薬剤排出タンパク質複合体 (MexAB-OprM 複合体) を再構成させることにより、生体内で機能しているままの全体構造を、クライオ電子顕微鏡を用いた単粒子解析法で決定することに成功した。全体構造の構造解析では、1 種類の薬剤を用いて薬剤の存在下と非存在下の構造を明らかにし、構造の違いから薬剤排出機構について示唆したが、複数種類の薬剤を排出する本複合体の詳細な排出機構を理解するためには、他種薬剤との結合型の構造解析を行う必要がある。既知の薬剤結合型複合体構造で見られた結合部位とは異なる部位に結合する薬剤を、RND ポンプ結晶構造解析で確認し、その薬剤との結合型複合体の構造解析を行うために、クライオ電子顕微鏡を用いた単粒子解析を行った。単粒子解析の結果、薬剤が複合体においても RND ポンプ結晶構造と同じ部位に結合していることを確認した。
RND ポンプの薬剤認識機構を詳細に理解するために、種々の抗生物質結合型 RND ポンプの結晶構造解析を進めている。RND ポンプ結晶について、晶系の異なる結晶が得られており、抗生物質溶液にそれぞれの結晶を浸すことにより抗生物質結合型結晶を作成し、結晶からの回折強度データを収集した。阻害剤結合型の結晶作成にも取り組み、回折強度データ収集を行った。
緑膿菌には 12 種類の RND 型異物排出タンパク質複合体があり、そのうち 4 種類 (MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN, MexXY-OprM) が菌体の多剤耐性化に関与している。複合体間での基質認識機構や排出機構の違いを理解するために、MexXY-OprM 複合体に関わるタンパク質の構造解析に着手した。また、12 種類の複合体の中で、ヘテロな RND ポンプを持つ MuxABC-OpmB 複合体に関わるタンパク質の構造解析にも着手した。
2. ファージの構造基盤研究: Mu ファージには、宿主認識にかかわる尾繊維とその補助サブユニットがそれぞれ 2 種類ある中で、まだ構造解析が終わっていない 1 種類について結晶が得られたので、回折強度測定を行い、良好なデータが得られた。
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: 大きな格子を持った結晶から効率良く回折強度データを収集するために、多軸ゴニオメーターの設置・調整を行った。また、共同研究員が SPring-8 への来所なしで蛋白研ビームラインが利用できるようにリモート測定システム導入のための整備を行い、蛋白研及び台湾からのリモート測定を行い、システムに問題ないことが確かめられ、来年度から公開できる準備ができた。

【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電子顕微鏡像を利用した結晶構造解析法の開発も行っていく。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Bharatham N, Bhowmik P, Aoki M, Okada U, Sharma S, Yamashita E, Shanbhag AP, Rajagopal S, Thomas T, Sarma M, Narjari N, Nagaraj S, Ramachandran V, Katagihallimath N, Datta S, Murakami S., Structure and function relationship of Oqx B efflux pump from *Klebsiella pneumoniae*., **Nat Commun.** 2021 Sep 13;12(1):5400. doi: 10.1038/s41467-021-25679-0.
2. Shimada A, Hara F, Shinzawa-Itoh K, Kanehisa N, Yamashita E, Muramoto K, Tsukihara T, Yoshikawa S., Critical roles of the Cu(B) site in efficient proton pumping as revealed by crystal structures of mammalian cytochrome c oxidase catalytic intermediates., **J Biol Chem.** 2021 Jul 15;297(3):100967. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100967.
3. Hamaguchi T, Kawakami K, Shinzawa-Itoh K, Inoue-Kashino N, Itoh S, Ifuku K, Yamashita E, Maeda K, Yonekura K, Kashino Y., Structure of the far-red light utilizing photosystem I of *Acaryochloris marina*., **Nat Commun.** 2021 Apr 20;12(1):2333. doi: 10.1038/s41467-021-22502-8
4. Shimada A., Etho Y., Kitoh-Fujisawa R., Sasaki A., Shinzawa-Itoh K., Hiromoto T., Yamashita E, Muramoto K., Tsukihara T., Yoshikawa S., X-ray structures of catalytic intermediates of cytochrome c oxidase provide insights into its O₂ activation and unidirectional proton-pump mechanisms., **J. Biol Chem.**, 295(17):5818-5833, 2020.
5. Shinzawa-Itoh K., Sugimura T., Misaki T., Tadehara Y., Yamamoto S., Hanada M., Yano N., Nakagawa T, Ueno S., Yamada T., Aoyama H., Yamashita E, Tsukihara T., Yoshikawa S., Muramoto K., Monomeric structure of an active form of bovine cytochrome c oxidase., **Proc Natl Acad Sci U S A.** 116(40) 19945-19951, 2019.
6. Sakai K., Iwasaki T., Yamashita E, Nakagawa A., Sakuraba F., Enomoto A., Inagaki M., Takeda S., Observation of unexpected molecular binding activity for Mu phage tail fiber chaperones., **J. Biochem.**, 2019 Aug 30. pii: mvz068.
7. Ueno G, Shimada A, Yamashita E, Hasegawa K, Kumasaka T, Shinzawa-Itoh K, Yoshikawa S, Tsukihara T, Yamamoto M., Low-dose X-ray structure analysis of cytochrome c oxidase utilizing high-energy X-rays., **J Synchrotron Radiat.**, 26 912-921, 2019.
8. North OI, Sakai K, Yamashita E, Nakagawa A, Iwazaki T, Büttner CR, Takeda S, Davidson AR., Phage tail fibre assembly proteins employ a modular structure to drive the correct folding of diverse fibres., **Nat Microbiol.** 10 1645-1653, 2019.
9. Tsutsumi K, Yonehara R, Ishizaka-Ikeda E, Miyazaki N, Maeda S, Iwasaki K, Nakagawa A, Yamashita E, Structures of the wild-type MexAB-OprM tripartite pump reveal its complex formation and drug efflux mechanism., **Nat Commun.** 10 1520, 2019.
10. Horikawa T, Hung LW, Kim HB, Shaya D, Kim CY, Terwilliger TC, Yamashita E, Aoki M, Okada U, Murakami S., BpeB, a major resistance-nodulation-cell division transporter from *Burkholderia cenocepacia*: construct design, crystallization and preliminary structural analysis., **Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun.**, F74, 710-716, 2018.
11. Yamazawa R, Jiko C, Choi S, Park IY, Nakagawa A, Yamashita E, Lee SJ., Structural Basis for Selective Binding of Export Cargoes by Exportin-5., **Structure**, 26 1393-1398, 2018.
12. Shimada A, Hatano K, Tadehara H, Yano N, Shinzawa-Itoh K, Yamashita E, Muramoto K, Tsukihara T, Yoshikawa S., X-ray structural analyses of azide-bound cytochrome c oxidases reveal that the H-pathway is critically important for the proton-pumping activity., **J. Biol. Chem.**, 293 14868-14879, 2018.
13. Murakami S, Kondo K, Katayama S, Hara S, Sunamura EI, Yamashita E, Groth G, Hisabori T., Structure of the γ - ϵ complex of cyanobacterial F₁-ATPase reveals a suppression mechanism of the γ subunit on ATP hydrolysis in phototrophs., **Biochem J.**, 475 2925-2939, 2018.
14. Mukaiyama A, Furuie Y, Abe J, Yamashita E, Kondo T, Akiyama S., Conformational rearrangements of the C1 ring in KaiC measure the timing of assembly with KaiB., **Sci Rep.**, 8 8803 2018.
15. Iwasaki T, Yamashita E, Nakagawa A, Enomoto A, Tomihara M, Takeda S., Three-dimensional structures of bacteriophage neck subunits are shared in Podoviridae, Siphoviridae and Myoviridae., **Genes Cells.**, 23, 528-536, 2018.
16. Luo F, Shinzawa-Itoh K, Hagimoto K, Shimada A, Shimada S, Yamashita E, Yoshikawa S, Tsukihara T., Structure of bovine cytochrome c oxidase in the ligand-free reduced state at neutral pH., **Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun.**, F74, 92-98, 2018.
17. 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
18. 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 Regulator-Rag GTPase complex., **Nat Commun.** 8, 1625, 2017
19. 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

3-2 准教授

20. 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 Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun.**, F73, 416-422, 2017.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.

【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 2.8Å. **Science**, 272, 1136-1144, 1996.
3. Yoshikawa S., Shinzawa-Itoh K., Nakashima R., Yaono R., Yamashita E., Inoue N., Yao M., Fei M.J. Libeu C..P., Mizushima T. and Tsukihara T. Redox-Coupled Crystal Structural Changes in Bovine Heart Cytochrome c Oxidase. **Science**, 280, 1723-1729, 1998.
4. Murakami S., Nakashima R., Yamashita E. and Yamaguchi A. Crystal structure of bacterial multidrug efflux transporter AcrB. **Nature**, 419, 587-593, 2002.
5. 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. Yamashita E., Nakagawa A., SPring-8 BL44XU, a synchrotron radiation beamline for biological macromolecular assemblies, operated by the Institute for Protein Research, Osaka University., **Biophys Rev.** 11 521-523 2019.

【1-4:邦文総説】

1. 堤研太、山下栄樹、「緑膿菌由来の2つの膜を貫く巨大な排出ポンプ MexAB-OpeM の構造」**ファルマシア** **56**, 504-508 2020.

【1-5:著書】

1. どうやってタンパク質のかたちを決めるの?、X線回折法の場合. 山下栄樹 (2018) ; どうして心臓は動き続けるの? 大阪大学蛋白質研究所編、化学同人

【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 Biolog, Osaka, Dec. 22, 2016.

【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研究の現状と将来、2021 年 9 月 21 日、オンライン
2. 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研究の現状と将来、2021 年 3 月 23 日、オンライン

3-2 准教授

3. 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研究の現状と将来、2019年9月9日～10日、大阪大学、大阪
4. 第2回 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研究の現状と将来、2018年8月9日～10日、大阪大学、大阪
5. 蛋白研セミナー 構造生物学と計算科学の融合による動的構造生物学の新しい展開、2018年9月26日～27日、大阪大学、大阪
6. 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研究の現状と将来、2017年8月3日～4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)】

2021年度 口頭発表件数：4件、ポスター発表件数：1件
2020年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：0件
2019年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：3件
2018年度 口頭発表件数：6件、ポスター発表件数：3件
2017年度 口頭発表件数：5件、ポスター発表件数：6件
2016年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：10件

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科学研究費補助金

1. 挑戦的研究(萌芽) 2021～2023年度 代表 多剤排出タンパク質複合体の阻害剤開発に向けた基質との網羅的な構造活性相関解析
2. 基盤研究(B) 2019-2021年度 代表 緑膿菌の2つの生体膜を貫き多剤耐性化に関わる異物排出膜タンパク質複合体の構造基盤

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 (2021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：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】

2020年度 博士課程：2名(うち外国人留学生0名)、修士課程：4名(うち外国人留学生0名)

2019年度 博士課程：2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)

2018年度 博士課程：3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)

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)

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)

【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：15名(うち外国人留学生 0名)

【7-4:2021年度および過去5年間の博士研究員の数】

2021年度 3名

2020年度 3名

2019年度 3名

2018年度 3名

2017年度 3名

2016年度 2名

3-2 准教授

【8:担当授業】

超分子構造解析学セミナー (分担、08年-)
超分子構造解析学特別セミナー (分担、08年-)
生物科学特論 G1 (2年に1度)
放射光構造生物学特論 B (分担、2年に1度)
蛋白質構造基礎論 3 (2年に1度)
学問の扉 (分担、21年)

【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 (21年)
SPring-8 夏の学校 実習担当 (20年)
SPring-8 夏の学校 実習担当 (19年)
SPring-8 夏の学校 実習担当 (18年)
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】

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】

2021年 利用課題数：36(内 海外：4)
2020年 利用課題数：34(内 海外：3)
2019年 利用課題数：46(内 海外：5)
2018年 利用課題数：50(内 海外：5)
2017年 利用課題数：59(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 — 山下 栄樹 —

【11-1:論文査読】

J. Synchrotron Rad., Acta Cryst. F, Protein Science, Genes to Cells, J.Biochem.

【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】

なし

【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 (13-16年, 19-20年)

【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

3-2 准教授

【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 2018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 2017年
3. 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

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年-)、「共同利用・共同研究」委員会委員 (17年-)、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 (18年-)

【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。また、2020年度に新型コロナウイルス感染拡大防止の観点から、国外・国内の研究者から凍結保存された状態で送られた結晶の回折強度データ収集を行う代行測定を行っている。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。
2021年 利用課題数：36(代行測定利用課題数:国外3, 国内5) 講習会受講者数：7
2020年 利用課題数：34(代行測定利用課題数:国外2, 国内4) 講習会受講者数：7
2019年 利用課題数：46 講習会受講者数：24
2018年 利用課題数：50 講習会受講者数：25
2017年 利用課題数：59 講習会受講者数：23
2016年 利用課題数：48 講習会受講者数：22
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た。(15-16年)

3-2 講師

3-2-13 鈴木 団

職位：講師

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 (2017年～)
理学研究科・生物科学専攻 (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を消費する活動である。エネルギーの一般的な形のうち、「仕事」については、特に筋肉における筋生理学として研究が進められ、蛋白質一分子が生み出す力と動きを計測することで理解しようとする顕微計測技術が確立されてきた。しかし、蛋白質分子が準結晶とも言われる3次元の構造体を内部に構築する筋肉において、ATPの加水分解により化学的エネルギーを力学的エネルギーに変換する形式を理解するためには、複数のスケールでの実験が必要となる。例えば外骨格と、筋肉を構成する複数種かつ多数の蛋白質分子とが協調して生み出す昆虫飛翔筋の振動収縮には、分子から個体に至るマルチスケールでの理解が必要だろう。また我々は最近、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のあることを見出した。また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マクロな温度の時間的、空間的变化が研究の対象となってきた。またマイクロカロリーメーターを用いて、細胞や化学的溶媒といった反応場より放出される熱も計測される。しかし生体内の主たる熱産生の際は個々の細胞内部と考えられ、その希薄な溶液系とは異なる細胞内部の環境において、十分に高い精度で熱の流入を計測するためには、克服すべき技術的課題が多く残されている。本研究ではこれらエネルギーに着目し、ミクロなスケール(蛋白質分子)で発生した力(仕事)や熱が、よりマクロへとスケールをまたいで作用し、個体の活動におけるインフラとして機能する仕組みを理解することを目的とする。そのために、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。

【2021年の成果】

2021年には原著論文3件、英文総説3件、邦文総説2件が公開され、研究成果を多くまとめることができた(論文#1,2、英文総説#1-3は責任著者)。蛍光ナノダイヤモンドを微小な蛍光温度プローブとして利用し、微小空間の熱伝導率を計測しようとする試みを2017年度の着任より開始し、以来進めてきた。このプロジェクトが、学内および海外共同研究者の協力を得て大きく発展した。細胞内の熱伝導率を直接計測することに成功し、2021年1月に国際共著論文としてScience Advances誌で公開された(論文#3)。クイーンズランド大学(オーストラリア)との共同プレスリリースを行った。さらにこの研究についての解説を、英語1件(英文総説#3)および日本語2件(邦文総説#1,2)として発表し、うち英文総説#3は国際共著論文としてまとめた。またこれらとは別に、細胞内温度計測について考察した総説が1件、国際共著論文としてApplied Physics Letters誌で公開された(英文総説#2)。また国内共同研究先と進めていた、神経細胞の成熟に関わるアクチン・ミオシン相互作用の制御系タンパク質ドレブリンの温度依存的な機能発現についての共同研究成果は、Nano Letters誌で公開された(論文#2)。京都大学、JSTとの共同プレスリリースを行い、科学新聞で取り上げられた。ほか国内共同研究先と進めてきた、微小熱源かつ微小温度計として機能する蛍光高分子型ナノ粒子の開発に成功し、bioRxivで先行公開した(論文#1)。英文総説#1では細胞の熱応答を局所的な加熱から検討する研究についてまとめ、Biophysical Reviews誌で公開された。

【今後の展望と自己評価】

着任時より、蛋白質ナノ科学研究室で利用してきた蛍光ナノダイヤモンドを利用する技術開発を利用することで、新たな機能性ナノ粒子を開発し、これを生物学的課題へ応用することを目的としたプロジェクトを実施してきた。年始に国際共著論文として公開された(英文論文#2)ことに続き、複数の英文および和文解説・総説を公開する機会を得た。本件と合わせ、本年は計2件のプレスリリースを行い、英文雑誌・国内紙(科学新聞)ほかで紹介された。本研究ならびに本学の国際的知名度向上に大きく寄与できたと考える。昨年を大きく上回る成果が得られた。今後も、複数の国際共同研究を継続して進め、引き続き本研究所の国内外共同研究拠点としての役割を高めるとともに、研究所の活動を学内外へ広く伝えられるよう努めたい。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Ferdinandus, Suzuki, M., Harada, Y., Sarker, S.R., Ishiwata, S., Kitaguchi, T. and Arai, S. Photothermal Dye-based Subcellular-sized Heat Spot Enabling the Modulation of Local Cellular Activities. **bioRxiv**, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.12.19.471878>
2. Kubota, H., Ogawa, H., Miyazaki, M., Ishii, S., Oyama, K., Kawamura, Y., Ishiwata, S.* and Suzuki, M.* (*Corresponding authors) Microscopic temperature control reveals cooperative regulation of actin–myosin interaction by drebrin E. **Nano Lett.**, 21, 9526-9533, 2021. (大阪大学、京都大学、JST より共同プレスリリース)
3. Sotoma, S., Zhong, C., Kah, J.C.Y., Yamashita, H., Plakhotnik, T.*, Harada, Y.* and Suzuki, M.* (*Corresponding authors) *In situ* measurements of intracellular thermal conductivity using heater-thermometer hybrid diamond nanosensor. **Sci. Adv.**, 7, eabd7888, 2021. (大阪大学、クイーンズランド大学より共同プレスリリース)
4. Oyama, K.*, Zeeb, V.*, Yamazawa, T., Murayama, T., Oyamada, H., Harada, Y., Fukuda, N., Ishiwata, S. and Suzuki, M.* (*Corresponding authors) Heat hypersensitivity of ryanodine receptor type 1 mutants implicated in malignant hyperthermia. **bioRxiv**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.10.29.351452>
5. Marino, A., Camponovo, A., degl'Innocenti, A., Bartolucci, M., Tapeinos, C., Martinelli, C., de Pasquale, D., Santoro, F., Mollo, V., Arai, S., Suzuki, M., Harada, Y., Petretto, A., Ciofani, G. Multifunctional temozolomide-loaded lipid superparamagnetic nanovectors: Dual targeting and disintegration of glioblastoma spheroids by synergic chemotherapy and hyperthermia treatment. **Nanoscale**, 11, 21227-21248, 2019.
6. Ishii, S., Oyama, K., Arai, T., Itoh, H., Shintani, S.A., Suzuki, M., Kobirumaki-Shimozawa, F., Terui, T., Fukuda, N. and Ishiwata, S. Microscopic heat pulses activate cardiac thin filaments. **J. Gen. Physiol.**, 151(6), 860-869, 2019. (早稲田大学よりプレスリリース)
7. Ishii, S., Suzuki, M., Ishiwata, S. and Kawai, M. Functional significance of HCM mutants of tropomyosin, V95A and D175N, studied with in vitro motility assays. **Biophys. Physicobiol.** 16, 28-40, 2019. (第7回 Biophysics and Physicobiology Editors' Choice Award を受賞)
8. Le, D.L., Ferdinandus, Tnee, C.K., Vo Doan, T.T., Arai, S., Suzuki, M., Sou, K. and Sato, H. Neurotransmitter-loaded nanocapsule triggers on-demand muscle relaxation in living organism. **ACS Appl. Mater. Interfaces** 10(44), 37812-37819, 2018.
9. Ishii, S., Kawai, M., Ishiwata, S. and Suzuki, M. Estimation of actomyosin active force maintained by tropomyosin and troponin complex under vertical forces in the in vitro motility assay system. **PLoS ONE** 13(2), e0192558, 2018. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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**)
16. 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.

【1-2:代表的な論文】

1. Kubota, H., Ogawa, H., Miyazaki, M., Ishii, S., Oyama, K., Kawamura, Y., Ishiwata, S.* and Suzuki, M.* (*Corresponding authors) Microscopic temperature control reveals cooperative regulation of actin–myosin interaction by drebrin E. **Nano Lett.**, 21, 9526-9533, 2021.
2. Sotoma, S., Zhong, C., Kah, J.C.Y., Yamashita, H., Plakhotnik, T.*, Harada, Y.* and Suzuki, M.* (*Corresponding authors) *In situ* measurements of intracellular thermal conductivity using heater-thermometer hybrid diamond nanosensor. **Sci. Adv.**, 7, eabd7888, 2021.
3. Marino, A.,* Arai, S., Hou, Y., Degl'Innocenti, A., Cappello, V., Mazzolai, B., Chang, Y.-T., Mattoli, V., Suzuki, M.*

3-2 講師

- and Ciofani, G.* (*Corresponding authors), Gold nanoshell-mediated remote myotube activation. *ACS Nano* 11(3), 2494-2508, 2017.
- 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 10^5 gap issue between calculation and measurement in single-cell thermometry. *Nat. Methods* 12, 802-803, 2015.
 - 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】

- Oyama, K.*, Ishii, S. and Suzuki, M.* (*Corresponding authors) Opto-thermal technologies for microscopic analysis of cellular temperature-sensing systems. *Biophys. Rev.*, (in press).
- Suzuki, M.* and Plakhotnik T.* (*Corresponding authors) Opportunities for hybrid diamond nanosensors targeting photothermal applications in biological systems. *Appl. Phys. Lett.*, 19, 190502, 2021.
- Plakhotnik T.* and Suzuki, M.* (*Corresponding authors) Backstage of rising body temperature: Advances in research on intracellular heat diffusion. *Temperature*, 8(4), 303-305, 2021.
- Suzuki, M.* and Plakhotnik T. The challenge of intracellular temperature. *Biophys. Rev.*, 12, 593-600, 2020.
- Suzuki, M.* and Shiroguchi, K. BSJ 2019 “Single-cell PRESTO” session. *Biophys. Rev.*, 12, 301-302, 2020.
- Fujita, H., Zhong, C., Arai, S. and Suzuki, M. Bright dots and smart optical microscopy to probe intracellular events in single cells. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 6, 204, 2019.

【1-4:邦文総説】

- 鈴木団, 外間進悟, 原田慶恵, 5°Cの細胞の中に入ったら寒い? 寒くない? - 細胞内の熱の逃げやすさをナノ粒子の温度計で測る, *academist Journal* (2021) <https://academist-cf.com/journal/?p=15892>
- 外間進悟, 鈴木団, 原田慶恵, 細胞の熱伝導を定量する—量子センサーによるナノバイオセンシング, *化学*, 76(5), 32-36 (2021)
- 鈴木団, 何に使う?—蛍光色素の温度計, *細胞* 52(14), 798-801, 2020.
- 鈴木団, 原田慶恵, 褐色脂肪細胞の温度変化をイメージングしたいのはなぜ?, *生物物理* 58(2), 097-099, 2018.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

【1-5:著書】

- 鈴木団 筋組織の熱産生を顕微鏡で観る技術. 「骨格筋研究を核とした筋スマート社会」(長森英二監修), シーエムシー・リサーチ, 第3章第6節, 88-93, 2019.
- Arai, S. and Suzuki, M. Nano-sized optical thermometers. *In Smart nanoparticles for biomedicine.* (ed. by G. Ciofani), Elsevier, 199-217, 2018.
- Marino, A., Arai, S., Hou, Y., Pellegrino, M., Mazzolai, B., Mattoli, V., Suzuki, M., and Ciofani, G. Assessment of the Effects of a Wireless Neural Stimulation Mediated by Piezoelectric Nanoparticles. *In: Santamaria F., Peralta X.* (eds) *Use of Nanoparticles in Neuroscience.* Neuromethods, vol 135., Humana Press, New York, NY, 109-120, 2018.
- 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】

2021年8月 クリタ水・環境科学研究優秀賞

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

- The 14th International Symposium on Nanomedicine (ISNM2021) joint with 11th Taiwan-Japan-Korea Nanomedicine Meeting, Online, November 17-19, 2021
- Three Wise Men Winter School on Luminescent Nanothermometry for Biomedical Applications, Miraflores de la Sierra, Madrid, Spain, January 8-11, 2020
- The 17th International Conference on Biomedical Engineering (ICBME 2019), Singapore, December 9-12, 2019

3-2 講師

4. The 13th International Symposium on Nanomedicine (ISNM2019), Kobe, December 4-6, 2019
5. Japan-Korea Bilateral Symposium on Multi-Scale Structural Life Science and the Advanced Technologies, Osaka, March 15, 2019
6. The 5th Core-to-Core International Symposium "3D Lab-Exchange Program", Okinawa, February 25-27, 2019
7. The 12th International Symposium on Nanomedicine (ISNM2018), Yamaguchi, December 6-8, 2018
8. 2018 International Symposium of Innovative Research and Graduate Education in Biomedical Sciences, Taipei, September 26-27, 2018
9. The 4th Core-to-Core International Symposium "3D Lab-Exchange Program", Bonn, Germany, March 6-8, 2018
10. Smart tools for caring: nanotechnology meets medical challenges. Pontedera, Pisa, Italy, March 2, 2018
11. Biophysical Society the 62th Annual Meeting, San Francisco, California, February 17-21, 2018
12. The 11th International Symposium on Nanomedicine (ISNM2017), Sendai, December 13-15, 2017
13. Advanced Material Conference 2016 (AMC 2016), Langkawi, Malaysia, November 28-29, 2016
14. 3D Lab Exchange Symposium - Interaction of Nano-Biotechnology, Chemical and Medical Biology and Robotics, Pisa, Italy, September 21-22, 2016
15. Seminar at Universita Delgi Studi Firenze, Florence, Italy, September 19, 2016

【3-2:講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 量子生命科学会第2回大会、オンライン、2020年12月23-24日
2. 日本放射線影響学会第62回大会 京都、2019年11月14-16日
3. 第57回日本生物物理学会年会、宮崎、2019年9月24-26日
4. 2019年度生理学研究所研究会「シグナル動態の可視化と操作に基づく多階層機能解析の新展開」岡崎、2019年9月19-20日
5. セミナー、東京工業大学、東京、2018年12月18日
6. 第41回日本分子生物学会年会、横浜、2018年11月28-30日
7. 第95回日本生理学会大会、高松、2018年3月28-30日
8. 第2回バイオサーモロジーワークショップ、東京大学、December 25-26, 2017
9. セミナー、TWIns 先端生命医科学研究所、東京、2017年2月8日
10. 定量生物学の会第八回年会、岡崎、2017年1月8-9日
11. 第54回日本生物物理学会年会、Tsukuba, Japan, November 25-27, 2016
12. セミナー、名古屋大学、名古屋、2016年4月25日
13. 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

【3-3:その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

- 2021年度 口頭発表件数：8件、ポスター発表件数：1件
2020年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：0件
2019年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：2件
2018年度 口頭発表件数：4件、ポスター発表件数：1件
2017年度 口頭発表件数：5件、ポスター発表件数：2件

【4:新聞報道】

1. 「胎児の神経細胞成熟 温度で精密に制御」、科学新聞、2021年12月3日、Nano Lett.誌掲載論文の紹介
2. 「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
3. 「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
4. 「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
5. 「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:特許】

1. 特許第6919923号 新井敏, ファーディナンデス, 鈴木団, 「微小空間の加温方法及び発熱体」国立大学法人金沢大学 (2018年7月17日出願、2019年2月7日公開、2021年7月28日登録、特願2019-534020)
2. 特願2017-547888 藤枝俊宣, 宮川拓也, 山岸健人, 武岡真司, 新井敏, 鈴木団, 佐藤裕崇, Ferdinandus, V.D.T Thang, 「超薄膜光ルミネッセンスセンサー」学校法人早稲田大学、ナンヤンテクノロジカルユニヴァーシティ (2016年10月28日出願、審査請求中)

3-2 講師

【6:取得研究費】

科研費

1. 基盤研究(B) 2019-2021 年度 代表 悪性高熱症の原因となる 1 型リアノジン受容体変異の熱暴走マッピング
2. 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
3. 基盤研究(C) 2015-2017 年度 代表 生きた細胞の熱特性と素現象

国際グラント

1. Human Frontier Science Program, Research Grant 2018-2021 年度 日本代表 Nanoscale heat transfer phenomena: new paradigm for intra- and intercellular signalling and shaping

それ以外

1. 公益財団法人木下記念事業団 2021 年度 代表 *In situ* X 線回折による甲虫飛翔筋の熱産生機構の解析
2. 公益財団法人池谷科学技術振興財団 2018 年度 代表 生体で極小熱源として正確に機能するナノ材料の開発と評価
3. 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
4. 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

教育活動 — 鈴木 団 —

【7-1:現在指導している学生数 (2021 年度)】

なし

【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

2020 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)
2019 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)
2018 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)
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)

【7-3: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)

【7-4:2021 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】

2021 年度 0 名
2020 年度 0 名
2019 年度 0 名
2018 年度 0 名
2017 年度 0 名

【8:担当授業】

学部(理学部)：生物科学の最前線 (18-, 分担)

学部(理学部)：全学共通教育科目「学問への扉」(21)

大学院：蛋白質単粒子計測特論 B (蛋白質解析先端研究プログラム)(19,21, 分担)

大学院：バイオマテリアル化学 (21)

大学院：生命科学特論 E10/(SISC)Biological Science VIII (20)

【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 — 鈴木 団 —

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

なし

3-2 講師

【10-2:国際共同研究の実施】

2021年度 3 課題
2020年度 3 課題
2019年度 3 課題
2018年度 1 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 — 鈴木 団 —

【11-1:論文査読】

ACS Nano, BBA-Bioenergetics, Biosensors and Bioelectronics, Biomaterials Science, Chem. Sci., Commun. Biol., Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, Journal of Biological Physics, J. Mater. Chem. C, J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev., Molecules, Nanoscale, PLoS One, Sci. Rep., 生物物理

【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、量子生命科学会

【12-2:学会の役員、委員】

日本生物物理学会分野別専門委員(2018, 2021)
日本生物物理学会会誌「生物物理」編集委員 (2018-2019)
量子生命科学会第2回大会組織委員 (2020)

【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 — 鈴木 団 —

【16:学内、所内委員など】

蛋白質研究所リトリート委員 (18-19, 21)
SAKIGAKE クラブ (20-)

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

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糖鎖、及び糖タンパク質合成法の開発

【研究内容】

1. フコース含有糖ペプチドの合成：酸に不安定なフコース含有糖ペプチド合成法の開発を行う。
2. 新規アミド交換反応法の開発：ペプチド末端の新しい特異的活性化法を縮合法に利用する。

【2021 年の成果】

1. フコース含有糖ペプチドの合成研究

フコースは、糖タンパク質糖鎖の構成単糖の一種であり、様々な生命現象と密接に関わっている。フコースは、他のヘキソースと異なり、酸安定性が低く、容易に加水分解を受ける。そのため、現状の糖タンパク質合成法では、フコース含有糖ペプチドの合成は難しかった。そこで、本研究では、糖水酸基の保護体系を検討することで、フコースに酸加水分解耐性を付与し、上記問題の解決を試みた。モデル実験の結果、フコース水酸基に電子求引性を持つ保護基を導入することで、酸安定性が飛躍的に上昇することが分かった。この方法は、Fuc- α -(1-6)-GlcNAc を持つ 2 糖アミノ酸の合成に利用され、次にその糖ペプチドの合成に応用された。その結果、フコースに酸耐性を付与することができ、通常の糖ペプチドと同様の合成法に適用することが可能になった。現在、この結果を査読付き英語論文に報告しようとしている。加えて、この結果を踏まえ、2 つフコースを含有する 4 糖の合成に挑戦した。その結果、目的の 4 糖アミノ酸を効率よく合成することに成功している。この様に複雑な糖鎖の合成であっても本方法は、有効であることが示されたため、様々なフコース含有糖ペプチドの合成に広く応用することができると考えられる。

2. 新規アミド交換反応法の開発

アミド形成反応では、通常、反応性の低い原料であるカルボン酸を何らかの形で活性化し、続くアミノリシスを経て、目的化合物を得る。近年、ピコリン骨格を持つアミドを適切な条件に処すことで、エステルへと誘導する方法が報告されている。エステルは、アミドよりも安定性が低いものであるため、本方法は、安定なものから不安定なものへ誘導することのできる興味深い反応である。そこで、この特異な反応を利用して、アミド結合から、アミノ基との交換反応、すなわち、transamidation 反応ができるのではないかと検討を進めていく。

【今後の展望と自己評価】

成果 1 では、今まで詳細に検討されていなかったフコースの保護基様式と酸安定性との関係性を系統的に明らかにすることができた。加えて、ペプチド固相合成法に応用可能な保護基様式も見出すことができた。この結果により、フコース含有 2 糖ペプチドの合成に成功している。加えて、2 つフコースを持つ 4 糖アミノ酸の合成まで達成している。今後は、得られた 4 糖を固相合成法に応用し、糖ペプチドへと導いた後、ペプチドセグメント縮合を経て、この保護基戦略が、長鎖のポリペプチドの合成に利用できるのかどうか検討を進めてゆきたい。成果 2 では、ピコリル基含有アミドを様々な条件に処し、その挙動を観察した。その結果、ある条件に置くと、望むアミド交換反応が効率よく進むことがわかった。今後は、この特異な反応をペプチドセグメント縮合法の選択的活性化法に利用しようと計画している。

研究活動 — 朝比奈 雄也 —

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Ito, S., Asahina, Y., Hojo, H., Investigation of protecting group for sialic acid carboxy moiety toward sialylglycopeptide synthesis by the TFA-labile protection strategy. **Tetrahedron**, 97, 132424, 2021.
2. Hojo, H., Takei, T., Asahina, Y., Okumura, N., Takao, T., So, M., Suetake, I., Sato, T., Kawamoto, A., Hirabayashi, Y., Total Synthesis and Structural Characterization of Caveolin-1. **Angew. Chem. Int. Ed.**, 60, 13900–13905, 2021.
3. Nakano, M., Hanashima, S., Hara, T., Kabayama, K., Asahina, Y., Hojo, H., Komura, N., Ando, H., Nyholm, T. K. M., Slotte, J. P., Murata, M., FRET detects lateral interaction between transmembrane domain of EGF receptor and ganglioside GM3 in lipid bilayers. **Biochim. Biophys. Acta Biomembr.**, 1863, 183623, 2021.
4. Asahina, Y., Hojo, H., Fmoc-aminoacyl-*N*-alkylcysteine via the Ugi four-component condensation reaction. **J. Org. Chem.**, 85, 1458-1465, 2020.
5. Asahina, Y., Kawakami, T., Hojo, H., Glycopeptide Synthesis Based on TFA-Labile Protection Strategy and Novel One-Pot Four-Segment Ligation for the Synthesis of O-Glycosylated Histone H2A. **Eur. J. Org. Chem.**, 1915–1920, 2019.
6. Takeda, N., Takei, T., Asahina, Y., Hojo, H., Sialyl Tn unit with TFA-labile protection realizes efficient synthesis of sialyl glycoprotein. **Chem. Eur. J.**, 24, 2593–2597, 2018.
7. Asahina, Y., Kawakami, T., Hojo, H., One-pot native chemical ligation by combination of two orthogonal thioester precursors, **Chem. Commun.**, 53, 2114-2117, 2017.
8. 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.
9. 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.

【1-2:代表的な論文】

1. Takeda, N., Takei, T., Asahina, Y., Hojo, H., Sialyl Tn unit with TFA-labile protection realizes efficient synthesis of sialyl glycoprotein. **Chem. Eur. J.**, 24, 2593–2597, 2018.
2. Asahina, Y., Kawakami, T., Hojo, H., One-pot native chemical ligation by combination of two orthogonal thioester precursors, **Chem. Commun.**, 53, 2114-2117, 2017.
3. 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.
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】

なし

【1-4:邦文総説】

1. ワンポットペプチドセグメント縮合法を利用した糖タンパク質の化学合成、朝比奈雄也、化学と生物、2022年(発行中)。

【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】

2018年 第37回日本糖質学会 ポスター賞
 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

3-3 助教

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 第91回日本生化学会大会、国立京都国際会館(京都府)、2018年9月24-26日、シンポジウム「エピジェネティクス研究における生化学と有機化学の融合」、2S09a-05、「精密有機化学による特異的修飾タンパク質の合成」
2. 蛋白質研究所セミナー「30代研究者が切り拓くタンパク質化学合成の新潮流」、静岡大学浜松キャンパス佐鳴会館(静岡県)、2019年2月28日-3月1日、「糖タンパク質合成を志向した糖鎖合成法の開発」

【3-3:その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2021年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：4件
2020年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：2件
2019年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：2件
2018年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：3件
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：6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】

1. 科学研究費助成事業(基盤研究(C))「新規保護基戦略によるフコース含有糖タンパク質合成法の開発」代表、2021-2023年度(予定)
2. 科学研究費助成事業(若手研究(B))「ピコリン誘導体を利用したペプチド可溶性タグの創生」代表、2018-2019年度
3. 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
4. 科学研究費助成事業(若手研究(B))「新規可溶性法を用いたO-結合型糖タンパク質の合成研究」代表、2015-2016年度
5. 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(2021年度)】

博士課程：0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)
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】

2020年度：8名
2019年度：8名
2018年度：10名
2017年度：10名
2016年度：10名

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

1名

【7-4:2021年度および過去5年間の博士研究員の数】

2021年度 0名
2020年度 0名
2019年度 1名
2018年度 0名
2017年度 0名
2016年度 0名

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)】

関西大学(非常勤講師)：化学を学ぶ (19-)

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】

「30代研究者が切り拓くタンパク質化学合成の新潮流」、2019年2月28日-3月1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 — 朝比奈 雄也 —

【11-1:論文査読】

Journal of Organic Chemistry, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, European Journal of Organic Chemistry

【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】

日本ペプチド学会若手の会 (代表)

【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】

なし

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)

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-3 助教

3-3-2 飯田 溪太

職位：助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質ネットワーク生物学研究部門 細胞システム研究室

【研究課題】 トランスクリプトームデータの多面的分類を可能にする理論の開発

【研究内容】

細胞集団の遺伝子発現の多様性を調べる方法として1細胞トランスクリプトーム解析は有用である。今日、RNA量を成分とする遺伝子×細胞の行列データをもとに細胞分類を行う手法は数多く提案されているが、こうした一面的なデータ解釈では生命の複雑性を捉えることは難しい。そこで、本研究では1細胞データを細胞機能や分子パスウェイおよびそれらを統合した高次生命情報の視点から多面的に分類するための理論開発を行う。具体的には、種々のオントロジーなどの知識データベースとシーケンスデータから解釈性の高い行列を新たに生成し解析することにより、データベース種別にもとづく細胞分類を実現する。提案手法を多くのオミクスデータに適用し細胞分類に寄与する特徴（遺伝子、機能、分子パスウェイなど）を収集することで高次の詳細情報を含む2次データベースを構築する。これにより新規のオミクスデータに対してさらに解釈性の高い細胞分類を実現する。

【2021年の成果】

当該年度では、1細胞トランスクリプトームや空間トランスクリプトームデータを細胞機能や分子パスウェイなどの視点から多面的に分類するための理論開発を行い、解析パイプラインの公開を行った (<https://github.com/keita-iida/ASURAT>)。成果は国際ジャーナルに投稿中である（レビュー中）。現在、開発した理論を多くのシーケンスデータに適用し、方法の最適化を行っている。特に、肺がんの1細胞トランスクリプトーム解析では小細胞がんのサブタイプを新規に推定し、膵癌の空間トランスクリプトーム解析では従来正常な膵組織であると考えられていた部位に転写異常や炎症が起こっていることを見出した。すでに、子宮頸がん、メラノーマ、膵神経内分泌腫瘍などの実データ解析にも開発した理論を適用しているが、いずれも従来以上に明確な細胞分類が行えるなど、良好な結果が得られている。

【今後の展望と自己評価】

本研究で開発した理論は、トランスクリプトーム、エピゲノム、免疫レパトアなどのデータにもほぼそのまま適用可能であるため、今後はこうしたデータ解析を行う中で、現在の方法を最適化する予定である。また、提案手法を多くのオミクスデータに適用し細胞分類に寄与する特徴（遺伝子、機能、分子パスウェイなど）を収集することで、より高次の情報を含む2次データベースを構築する予定である。これにより新規のオミクスデータに対してさらに解釈性の高い細胞分類を実現する。

自己評価としては、本研究成果が種々のシーケンスデータ解析に広く適用可能であることを実証できた点、および解析パイプラインを公開できた点は評価できると考えている。本研究で提案する理論の認知度はまだ低い、今後さらに発展させることで新たな分野を拓くことが可能になると期待している。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Ogishima S., Nagaie S., Mizuno S., Ishiwata R., Iida K., et al., dbTMM: an integrated database of large-scale cohort, genome and clinical data for the Tohoku Medical Megabank Project, Human Genome Variation 8, 2021.
2. Ebata K., Yamashiro S., Iida K., Okada M., Building patient-specific models for receptor tyrosine kinase signaling networks, The FEBS Journal, 2021.
3. Tokunaga H., Iida K., Hozawa A., Ogishima S., Watanabe Y., Shigeta S., Shimada M., Yamaguchi-Kabata Y., Tadaka S., Katsuoka F., Ito S., Kumada K., Hamanaka Y., Fuse N., Kinoshita K., Yamamoto M., Yaegashi N., Yasuda J., Novel candidates of pathogenic variants of the BRCA1 and BRCA2 genes from a dataset of 3,552 Japanese whole genomes (3.5KJPNv2), PLoS ONE 16, 1-18, 2021.
4. Iida K., Obata N., Kimura Y., Quantifying heterogeneity of stochastic gene expression, Journal of Theoretical Biology 465, 56-62, 2019.

【1-2:代表的な論文】

1. Iida K., Obata N., Kimura Y., Quantifying heterogeneity of stochastic gene expression, Journal of Theoretical Biology 465, 56-62, 2019.
2. Iida K., Kimura Y., Mathematical theory to compute stochastic cellular processes, Applications + Practical Conceptualization + Mathematics = fruitful Innovation. Springer 11, 117-120, 2015.
3. Iida K., Kitahata H., Nagayama M., Theoretical study on the translation and rotation of an elliptic camphor particle, Physica D 272, 39-50, 2014.
4. Iida K., Suematsu J. N., Miyahara Y., Kitahata H., Nagayama M., Nakata S., Experimental and theoretical studies on the self-motion of a phenanthroline disk coupled with complex formation, Physical Chemistry Chemical Physics 12, 1557-1563, 2010.

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

1. Johannes Nicolaus Wibisana, 飯田溪太, 岡田真里子, in press.

【1-5:著書】

2. Kitahata H, Koyano Y., Iida K., Nagayama M, Self-Organized Motion, Royal Society of Chemistry Book Chapter 2, 2018.

【2:受賞歴】

日本数学会 2019 年度日本数学会応用数学研究奨励賞

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

なし

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 飯田溪太, 生物データの分類と解釈問題に対する 記号学・数学的アプローチ, AMS と MS 数理科学分科会の共催ワークショップ, 2021 年 10 月 2 日.
2. 飯田溪太, 生物データの解釈問題に対する記号学・数学的アプローチ, 第 1 回合原ムーンショットプロジェクト全体会議, 2021 年 8 月 4 日.
3. 飯田溪太, トランスクリプトームデータから生物学的意味の体系を抽出する, 医学研究における数理的方法, 2021 年 2 月 24 日.
4. 飯田溪太, 一般超幾何関数を用いた遺伝子発現モデルの解析, 大阪大学 Zoom 会議, 2020 年 11 月 18 日.
5. 飯田溪太, Probabilistic model of eukaryotic gene expressions, 龍谷大学瀬田キャンパス, 2019 年 12 月 14 日.
6. Keita Iida, Bioinformatic processing of single-cell RNA-seq data for genome-wide parameter estimation upon eukaryotic gene expressions, ICSB2019, OIST, 4th November, 2019.
7. 飯田溪太, 一般化超幾何関数を用いた遺伝子発現モデルの解表示とその応用可能性について, 第 64 回京都大学応用数学セミナー, 京都大学理学部, 2019 年 10 月 23 日.
8. 飯田溪太, 一般超幾何関数を用いた遺伝子発現モデルの解表示、生命データに基づく便利なパラメータ推定法の探求、複雑系分野への展開について, 2019 年 10 月 6 日.

3-3 助教

9. 飯田 溪太, 1 細胞レベルの確率遺伝子発現モデリング、解析、パラメータ推定, 社会創造数学セミナーシリーズ(第 100 回 HMMC セミナー), 北海道大学電子化学研究所, 2019 年 7 月 11 日.
10. 飯田 溪太, 尾畑伸明, 木村芳孝, 遺伝子発現ゆらぎの確率論的定式化と生物学への応用, 数学と諸分野の連携を通じた知の創造, 東北大学「知の館」, 2017 年 12 月 8 日.
11. 飯田 溪太, 尾畑伸明, 木村芳孝, 遺伝子発現系の数理モデリング～確率論と決定論の視点から～, 情報科学研究科重点プロジェクト第 16 回講演会兼第 63 回応用数学連携フォーラム, 東北大学大学院情報科学研究科, 2017 年 6 月 29 日.
12. Keita Iida and Yoshitaka Kimura, Complex systems found in life systems, subHeKKSaGOn Mini-workshop on Mathematical Approaches to Medical and Life Sciences, 2016, Kawai Hall, Graduate School of Science, Tohoku University, Saturday, June 4, 2016.

【3-3:その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2021 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件
2020 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件
2019 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件
2018 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件
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

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

1. 2021 年 蛋白質研究所新分野開拓支援プログラム, 研究代表者 (55 万円)
2. 2020 年 蛋白質研究所新分野開拓支援プログラム, 研究代表者 (100 万円)
3. 2020 年 蛋白研セミナー, 主催代表者 (50 万円)
4. 2020 年 一細胞データから遺伝子の制御構造を定量推定するための確率・統計理論の構築, 若手研究, 研究代表者 (403 万円)
5. 2019 年 確率・統計を用いた 1 細胞遺伝子発現の数理解析と生物学的パラメータの推定, エディタージ・エッジ, 研究代表者 (100 万円)
6. 2015 年—2016 年 科学研究費補助金 (若手研究(B)) 研究代表者 (310 万円)
7. 2014 年 文部科学省ワークショップ統計数理研究所数学協働プログラム (通常枠) (採択番号: 2014W04) 研究代表者

教育活動 — 飯田 溪太 —

【7-1:現在指導している学生数(2021 年度)】

博士課程：4 名 (うち外国人留学生 0 名)
修士課程：5 名 (うち外国人留学生 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】

なし

【7-3:過去 5 年間の学位取得者数】

なし

【7-4: 2021 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

なし

【8:担当授業】

学問への扉 (マチカネゼミ)
生物学実験 1 基礎実験コース

3-3 助教

【9:学外での教育活動 (出張講義など)】

第16回女子中高生のための関西科学塾

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 — 飯田 溪太 —

【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】

2021年1月15日(金)、オミクス解析における実験と数理の協働、主宰代表者

【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 — 飯田 溪太 —

【11-1:論文査読】

Discrete and Continuous Dynamical Systems Series S

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

【12-1:所属学会】

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】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】

International Congress on Industrial and Applied Mathematics, 主催代表者, Valencia, Spain, July 15-19, 2019.

【15-2:国内会議の開催】

1. 代謝統合オミクス若手合宿, 主催代表者, 2020年8月28日, 大阪大学 Zoom 会議
2. 代謝統合オミクス若手合宿, 主催代表者, 2019年8月29-30日, 柏の葉カンファレンスセンター
3. 軽井沢グラフと解析研究集会 2019, セッション主催者, 2019年10月6日, 軽井沢市

学内、所内活動 — 飯田 溪太 —

【16:学内、所内委員など】

IPR Global Projects HP の管理、図書委員会、レクリエーション委員会、MATLAB アカウント管理

【17:その他、特筆すべき活動】

書籍の査読 (コロナ社)

3-3 助教

3-3-3 市川 彩花

職位：助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質ネットワーク生物学研究部門

細胞システム研究室 (2019年10月～)

【研究課題】 動物細胞における増殖シグナル伝達ネットワークの機構解明

【研究内容】

動物細胞は細胞外微小環境から刺激を受け、下流のシグナル伝達経路を介して細胞の運命を決定する。特に細胞の成長や形態形成に関わる細胞周期の進行は、増殖因子刺激および細胞外マトリックスの剛性の違いによる物理的刺激など体内に存在する多様な刺激により誘導されており、その経路として様々なシグナル伝達からなる複雑なネットワークが同定されている。しかし、細胞周期に関わる各分子の時間的な発現量変化およびその動態変化については定量的な理解が進んでいない。そのため、イメージング解析や生化学的解析を通して得られる時間-空間的なシグナル分子の発現量および局在変化の定量的なデータを取得する必要がある。筆者は、これらの情報を含む定量データを取得し数理・計算科学による時系列的な解析を行うことで、動物細胞の増殖動態におけるシグナル伝達の規則性を明らかにすべく研究を進めている。

【2021年の成果】

1. 薬剤応答に対する細胞周期のシグナル伝達動態の解明

乳がん細胞の治療手段として細胞増殖阻害剤が利用されるが、正負のフィードバックを考慮した複雑なシグナル伝達の理解は進んでいない。本研究では、乳がん細胞株 Luminal A 型サブタイプの MCF7 を用い、細胞周期の阻害剤を G1/S 期付近の分子動態が顕著に変化した特定の時間点で投与し、細胞周期の蛍光プローブを利用したイメージング解析および分子動態について生化学的解析を行った。その結果、細胞周期の阻害剤が影響をもたらす新規の経路として、ErbB 受容体と下流のシャペロンタンパク質を介したシグナル伝達経路の関与を明らかにした。この経路は、MCF7 以外の他の乳がんサブタイプおよびマウス胎児繊維芽細胞などでも共通して関与することが実験的に示唆されたことから、動物細胞に共通して見られる新規のシグナル伝達系として考えられる。さらにエピジェネティクス制御について調べるため、いくつかのヒストン修飾に対する ChIP-seq と ATAC-seq の準備を行なった。今年度中にシーケンス解析を行う予定である。ChIP-seq と ATAC-seq のサンプル調整については、今年、所内共通実験機器室に導入された ChIP 自動化装置 SX-8GC (Diagenode) のセットアップも兼ねて、その装置を利用することで行った。以上を進めることで、薬剤応答に対する細胞周期シグナル伝達系のエピジェネティクス制御も含めた包括的な見解を深めつつある。

2. 細胞外マトリックスの剛性に対する細胞周期における転写制御の解明

乳がん発症には細胞外マトリックス (ECM) の剛性が深く関与することが報告されている。これまでに筆者が明らかにしたサブタイプの細胞周期関連分子の発現動態および細胞周期の各フェーズの長さの特徴の違いが、ECM 剛性感受性の違いによって特にエピジェネティクス制御が影響を受けるのか調べるため、ECM の剛性を変化させた培養基盤を作成し、ヒストン修飾に対する ChIP-seq を行う準備を進めている。

【今後の展望と自己評価】

今年度目標にしていたシーケンス解析の準備と解析の目処が立っており、進捗としては概ね良好に進んでいる。本年明らかにした薬剤応答に対する新規の細胞周期シグナル伝達経路についてさらに生物学的知見を深めると共に、エピジェネティクス制御を含めた転写制御について明らかにしたい。

研究活動 — 市川 彩花 —

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Ichikawa Nagasato A., Yamashita H., Matsuo M., Ueda K., Kioka N. The distribution of Vinculin to Lipid Rafts Plays an Important Role in Sensing Stiffness of Extracellular Matrix. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, 81(6), 1136-1147, 2017.
2. Ichikawa T., Kita M., Matsui T. S., Ichikawa Nagasato A., Araki T., Chiang S., Sezaki T., Kimura Y., Ueda K., Deguchi S., Saltiel Alan R. **Journal of Cell Science**, 15+130(20), 3517-3531, 2017.

【1-2:代表的な論文】

1. Ichikawa Nagasato A., Yamashita H., Matsuo M., Ueda K., Kioka N. Distribution of Vinculin to Lipid Rafts Plays an Important Role in Sensing Stiffness of Extracellular Matrix. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, 81(6), 1136-1147, 2017.

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

なし

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

1. 2018年 B.B.B.論文賞 (公益社団法人 日本農芸化学会)
2. 2014年 第87回日本生化学大会若手優秀発表賞
3. 2014年 京都大学農学部教育研究基金国際研究集会等参加助成の授与
4. 2013年 JASSO 特に優れた業績による大学院第一種奨学生変換免除の授与

【3:招待講演】

なし

【3-1:講演-国際学会、外国でのセミナー】

1. Ichikawa Nagasato A., Yamashita H., Matsuo M., Ueda K., Kioka N. The Distribution of Vinculin to Lipid Rafts Plays an Important Role in Sensing Stiffness of Extracellular Matrix. Mechanical Forces in Biology, EMBL, Heidelberg, Germany, 2017

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WSなど】

1. 黒田美都, 市川尚文, 長里彩花, 大町朋弘, 木村泰久, 植田和光, 木岡紀幸, 細胞外マトリックスの硬さによる細胞分化制御へのピンキュリン-YAP/TAZ系の関与, 2017年度生命科学系学会合同年次大会, 神戸, 2017年12月6日-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)】

2021年度 口頭発表件数: 0件、ポスター発表件数: 0件
2020年度 口頭発表件数: 0件、ポスター発表件数: 0件
2019年度 口頭発表件数: 0件、ポスター発表件数: 0件
2018年度 口頭発表件数: 0件、ポスター発表件数: 0件
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

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

3-3 助教

【6:取得研究費】

科研費

若手研究「乳がんサブタイプにおける細胞外マトリックスの硬さ依存的な増殖シグナル伝達系」、代表、2021年度～2023年度(455万円)

それ以外の助成金

1. 蛋白質研究所新分野開拓プログラム、代表、2020年5月～2021年3月(100万円)
2. 文部科学省新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」平成27年度がん若手研究ワークショップにおけるがん若手共同研究支援課題、代表、2015年11月～2016年2月(100万円)

教育活動 — 市川 彩花 —

【7-1:現在指導している学生数 (2021年度)】

博士課程：0名(うち外国人留学生0名)

修士課程：4名(うち外国人留学生1名)

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】

なし

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

なし

【7-4:2021年度および過去5年間の博士研究員の数】

なし

【8:担当授業】

学問への扉(全学)

【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 — 市川 彩花 —

【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. 蛋白研セミナー：オミクス解析における実験と数理の協働 2020年1月15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 — 市川 彩花 —

【11-1:論文査読】

なし

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

3-3 助教

【12-1:所属学会】

日本生化学会

【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】

1. 代謝統合オミクス 2020 年度若手技術セミナー, 2020 年 8 月 28 日, Zoom 会議

学内、所内活動 — 市川 彩花 —

【16:学内、所内委員など】

所内レクリエーション委員 (2020-)

【17:その他、特筆すべき活動】

APRU Asia-pacific Women in Leadership (APWiL) Mentoring Program 2nd Cohort Mentee (2021-)

3-3 助教

3-3-4 伊藤 将

職位：助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質高次機能学研究部門 ゲノム-染色体機能研究室

【研究課題】 マウスにおける減数分裂組換え制御機構の解明

【研究内容】

減数分裂組換えは生命の継承に必須の過程であり、DNA二本鎖切断、RAD51/DMC1 リコンビナーゼによる相同鎖検索反応、組換え DNA 合成、交叉型と非交叉型組換え修復の選択、交叉型組換え修復によるキアズマ形成が連続的かつ協調的に制御されることで、正常な染色体分配を保証している。減数分裂組換えの制御機構は高等真核生物においてより複雑であり、哺乳細胞特異的なタンパク質の関与や性差が報告されているが、その詳細は未解明の点が多い。我々は、マウスをモデル生物として用い、哺乳細胞における減数分裂制御機構の解明に取り組んでいる。特に、生体マウスを扱うのみならず、器官培養や *in vitro* での培養を用いた解析手法を取り入れることで、より詳細な分子メカニズムに迫ろうと試みている。

【2021年の成果】

先行研究で減数分裂組換え制御への関与が明らかになっているタンパク質と相互作用することが報告されている複数のタンパク質について、新たにノックアウト (KO) マウスを作製した。その中で、胚性致死を示すマウスや、精巢の萎縮が見られるマウスが得られた。胚性致死を示すマウスについては、生殖細胞における機能解析のために、生殖細胞特異的な KO マウス (コンディショナル KO マウス) を作製し、減数分裂組換えに異常が生じることを明らかにした (第 39 回染色体ワークショップ・第 19 回核ダイナミクス研究会、第 26 回複製・組換え・修復ワークショップにて発表)。精巢の萎縮が見られる KO マウスについては、減数分裂組換えのどの過程で異常が生じているか、詳細な解析に着手していると共に、雌雄の表現型の違いについても解析を進めている。

【今後の展望と自己評価】

表現型が得られた KO マウス、コンディショナル KO マウスについて、雌雄のマウスを用いて詳細な解析を更に進める。具体的には、これらの遺伝子が RAD51/DMC1 リコンビナーゼによる相同鎖検索反応、あるいは組換え DNA 合成に関与する可能性が示唆されるため、特にこれらの過程に着目して解析を行う。

今年度は生殖細胞特異的な KO マウスの解析で一定の成果が得られ、国内学会で口頭発表を 2 件行うことができた。今後は新たなゲノムワイド解析系や細胞培養系を取り入れ、より詳細な分子機構の検証を進めることで、哺乳細胞における減数分裂制御機構の理解を深める。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Kulkarni DS, Owens SN, Honda M, Ito M, Yang Y, Corrigan MW, Chen L, Quan AL, and Hunter N
「PCNA activates the MutLγ endonuclease to promote crossing over」
*Nature*586, 623-627, 2021.
2. Bhagwat NR, Owens SN, Ito M, Boinapalli JV, Poa P, Ditzel A, Kopparapu S, Mahalawat M, Davies OR, Collins SR, Johnson JR, Krogan NJ, and Hunter N
「SUMO is a pervasive regulator of meiosis」
*eLife*10, e57720, 2021
3. Yun Y, Ito M, Sandhu S, and Hunter N
「Cytological Monitoring of Meiotic Crossovers in Spermatocytes and Oocytes」
*Methods in Molecular Biology*2153, 267-286, 2020
4. Bondarieva A, Raveendran K, Telychko V, Rao HBDP, Ravindranathan R, Zorzompokou C, Finsterbusch F, Dereli I, Papanikos F, Trankner D, Schleiffer A, Fei J, Klimova A, Ito M, Kulkarni DS, Roeder I, Hunter N and Toth A.
「Prorine-rich protein PRR19 functions with cyclin-like CNTD1 to promote meiotic crossing over in mouse」
*Nat. Commun.*11, 3101, 2020
5. Kniewel R, Murakami H, Liu Y, Ito M, Ohta K, Hollingsworth N, and Keeney S
「Histone H3 threonine 11 phosphorylation is catalyzed directly by the meiosis-specific kinase Mek1 and provides molecular readout of Mek1 activity *in vivo*」
*Genetics*207, 1313-1333, 2017

【1-2:代表的な論文】

1. Kulkarni DS, Owens SN, Honda M, Ito M, Yang Y, Corrigan MW, Chen L, Quan AL, and Hunter N
「PCNA activates the MutLγ endonuclease to promote crossing over」
*Nature*586, 623-627, 2020
2. Ito M, Kugou K, Fawcett JA, Mura S, Ikeda S, Innan H, and Ohta K
「Meiotic recombination cold spots in chromosomal cohesion sites」
Genes to Cells 19, 359-373, 2014
3. Miyoshi T*, Ito M*, Kugou K, Yamada S, Furuichi M, Oda A, Yamada T, Hitota K, Masai H, and Ohta K(*equal contribution)
「A central coupler for recombination initiation linking chromosome architecture to S phase checkpoint」
Molecular Cell, 47, 722-733, 2012

【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】

2012年 第84回日本遺伝学会 ベストペーパー賞
2011年 東京大学大学院 広域科学専攻奨励賞

【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】

2021年 第39回染色体ワークショップ・第19回核ダイナミクス研究会
「Anti-recombinase FIGNL1による減数分裂組換え制御」

3-3 助教

2021年 第26回複製・組換え・修復ワークショップ

「アンチリコンビナーゼによる減数分裂組換え制御」

2020年 第43回日本分子生物学会 シンポジウム Dynamic and structural of chromosome inheritance in meiosis (2AS-04)

「A RING finger protein RNF212B regulates meiotic crossing over cooperatively with its paralog RNF212」 AJ0045

【3-3:その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2021年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：0件

2020年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：0件

2019年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：0件

2018年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：2件

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：0件

【4:新聞報道】

毎日新聞 2012年8月

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 若手研究「減数分裂期交叉型組換えの選択機構の解明」、代表 (令和2-5年度)

それ以外の助成金

1. 新分野開拓支援プログラム「*In vitro* 卵細胞培養系を用いた減数分裂組換え解析系の確立」(令和3年度)

教育活動 ー伊藤 将一

【7-1:現在指導している学生数 (2021年度)】

博士課程：2名 (うち外国人留学生2名)

修士課程：2名 (うち外国人留学生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】

2020年度：なし

2019年度：なし

2018年度：なし

2017年度：なし

2016年度：なし

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

なし

【7-4:2021年度および過去5年間の博士研究員の数】

なし

【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 ー伊藤 将一

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

なし

3-3 助教

【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 ー伊藤 将一

【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】

なし

【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】

なし

学内、所内活動 ー伊藤 将一

【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

3-3-5 江川 文子

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

【研究課題】固体 NMR 装置 JEOL 製 1mm プローブと共同利用

【研究内容】

JEOL 製 1mm MAS プローブはわずか 0.8ul の試料量で固体 NMR 測定を行うことができ、試料管を 70kHz の高速に回転することで高分解能な ^1H スペクトルを取得することが可能になる。試料量が少なくても、単位試料量当たりの感度が高いため ^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。2 核プローブに加えて、3 核 HCN プローブも導入され、蛋白質などの構造解析ができるようになった。外部からの共用・共同利用として、今年度の構造解析や製剤設計のための機能解析の一部を次に報告する。

【2021 年の成果】

[事例]クルクミンは、ウコンから抽出されるポリフェノールの一種で肝臓の解毒機能を強化する作用をもっているため、肝機能を向上させる効果や、コレステロール値を低下させる効果があるとして、機能性食品として注目されている。しかし、クルクミンは脂溶性で水に溶けないため、体内への吸収は低いのが現状です。共同研究の長野一也准教授 (阪大院薬学) らは、クルクミンを非晶質化すると水溶性があがることに着目して、食品添加物の PVP という水溶性高分子で調整した。しかし、PVP 製剤の水溶性は一時的に向上するものの時間が経つとクルクミンが析出して、水溶性を維持できないという問題があった。それを解決するため、独自に開発した分散剤 PGFE によって、水溶性が高く維持することがわかった。医薬品には難溶性の薬物が多いので、クルクミン製剤の水溶性のメカニズムを理解することは、品質の高い製剤をデザインするのに重要になる。そこでクルクミン製剤で水溶性の向上と維持するメカニズムを分子レベルで調べることを目的として固体 NMR を使って解析を行った。PVP に添加した PGFE 製剤は水溶性の維持がさらに向上する配合比 15%と 25%を準備した。実験は 2 核 HC プローブを使って、設定温度 -20°C で 2D CHH 測定を行った。クルクミン間、クルクミンと PGFE、PVP と PGFE の分子間由来の信号を解析した結果、固体中の相互作用の違いから 3 つの製剤の水溶性と維持について説明できるモデルを示すことができた。[事例]タンパク質を構成するアミノ酸類は隕石や彗星からも検出されており、宇宙に偏在する分子の 1 つである。1950 年代から生命起源の研究において、初期地球を再現した環境下で非生命アミノ酸合成ができることは報告されているが、タンパク質を構成するアミノ酸がわずか 20 種類の α アミノ酸で、L 体で構成されていることを説明することはできない。本郷やよい博士 (沖縄科学技術大学院大学) は化学合成以外に物理的な要因としてグリシン水溶液の固相上加熱によって、 γ グリシンモノマー結晶に配向し、効率よくグリシンポリマーが得られることを発見した。グリシンポリマーは最も単純なペプチド骨格であるため、部分的に α 位炭素が化学修飾すれば、グリシンポリマーを前駆体に α アミノ酸の様々なペプチドが作られる可能性がある。そこで、湿乾過程によって得られた同位体標識したグリシンポリマーの構造を調べた。最初に設定温度 -40°C で 1 次元 ^{15}N 測定を行なった結果、アミドとアミンの信号が観測され、グリシンモノマーとポリマーの混合物であることがわかった。次に HCN の 3 核プローブでカーボンデカップリングをして 1 次元 ^{15}N CP 測定を行い、化学シフト異方性を調べた。化学シフト異方性テンソルの主値は Herzfeld-Berger 法で算出し、2 次構造について解析中である。また、2 次元 ^{13}C - ^{13}C と ^1H - ^{13}C 測定で NH_3^+ - CH_2 - COO^- と NH_3^+ - CH_2 - COOH 由来の信号が観測され、試料中に中性から酸性状態のグリシンモノマーが含まれていることがわかった。

高速試料回転できないプローブを使った実験では、天然存在比 1%の ^{13}C の 2 次元相関 NMR スペクトルで交差信号を観測することは感度的に困難だが、同位体標識できない試料でも ^{13}C で信号を分離して分子間相互作用を検出できることを示した。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 , ^{19}F の測定も共同利用で多数の実績がある。今後、新しい手法導入によって、微量試料による定量分析や動的構造解析など、材料や創薬の分野での利用が期待できる。

【今後の展望と自己評価】

微量なタンパク質など生体系高分子の構造解析を行うため、1mm の 3 核 HCN プローブを使って超高速試料回転に適した手法の開発を進めていく。また、未開拓の核種における測定の応用方法を導入し、蛋白研の共同利用共同研究拠点として、創薬など産業界への NMR 利用促進にも繋げる。

研究活動 — 江川 文子 —

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Chiharu Anada, Keisuke Ikeda, Ayako Egawa, Toshimichi Fujiwara, Hiroyuki Nakao, Minoru Nakano, "Temperature- and composition-dependent conformational transitions of amphipathic peptide-phospholipid nanodiscs", **J. Colloid Interface Sci.**, Vol 588, pp522-530, (2021).
2. Nat Sakol, Ayako Egawa and Toshimichi Fujiwara, "Gadolinium complexes as contrast agent for cellular NMR spectroscopy," **Int. J. Mol. Sci.**, 21(11), 4042, (2020)
3. Ai Niitsu, Ayako Egawa, Keisuke Ikeda, Kazuo Tachibana and Toshimichi Fujiwara, "Veratridine binding to a transmembrane helix of sodium channel Nav1.4 determined by solid-state NMR," **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Vol. 26, Issue 21, pp 5644-5653, (2018)
4. 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).
5. 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).

【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】

なし

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. Ayako Egawa, Kazuya Nagano, Toshimichi Fujiwara, "Structural Analysis of Amorphous Curcumin Formulations by Solid-State NMR", 60th Annual Meeting of the Nuclear Magnetic Resonance Society of Japan, 2021.8.22-27., オンライン
2. 江川文子, 松木陽, 深澤隼, 藤原敏道"阪大蛋白研の先端固体 NMR 装置の共用促進," 第 64 固体 NMR・材料フォーラム, 2018.10.11., 岡山.
3. 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.
4. 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.

【3-3:その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2018 年度 口頭発表件数 : 0 件、ポスター発表件数 : 1 件

3-3 助教

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

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

なし

教育活動 — 江川 文子 —

【7-1:現在指導している学生数 (2021年度)】

博士課程：2名 (うち外国人留学生 2名)

修士課程：2名 (うち外国人留学生 2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】

2020年度 博士課程：2名 (うち外国人留学生 2名)、修士課程：2名 (うち外国人留学生 2名)

2019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 2名)

2018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)

2017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)

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)

【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：8名 (うち外国人留学生 4名)

【7-4:2021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】

2021年度 4名

2020年度 3名

2019年度 3名

2018年度 2名

2017年度 6名

2016年度 6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 — 江川 文子 —

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2021年：4課題

2020年：4課題

2019年：3課題

2018年：2課題

2017年：2課題

3-3 助教

【10-2:国際共同研究の実施】

2019年：1 課題

2018年：1 課題

2017年：1 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】

2021年：成果占有 2 課題

2020年：成果占有 2 課題

2019年：成果占有 2 課題

2018年：成果占有 5 課題

2017年：成果占有 5 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)

なし

社会貢献 — 江川 文子 —

【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】

日本生物物理学会、日本核磁気共鳴学会

【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 — 江川 文子 —

【16:学内、所内委員など】

蛋白研共通 2000L 液体窒素タンクの管理サポート

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-3 助教

3-3-6 小澤 貴明

職位：助教

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 (2019 年度～)
理学研究科・生物科学専攻 (兼任・2019 年度～)

【研究課題】 感覚・感情・記憶を繋ぐ神経回路とその破綻メカニズム

【研究内容】

モデル動物を対象として、行動解析と神経活動の記録・操作法を組み合わせることにより、我々の適応的行動において重要な役割を果たす感情変化を引き起こす神経回路、およびそれが引き金となって起こる学習行動の脳内メカニズムを明らかにする。また、精神疾患モデル動物の開発と、そこにおける神経分子メカニズムの異常を明らかにすることで、疾患の原因を探り、創薬に繋げる。

【2021 年の成果】

1. 快・不快情動と関連した学習行動の神経メカニズム
マウスにおいて、(1) エサを報酬とした、報酬予測行動および報酬獲得行動を観察するための行動課題、(2) 微弱な電気刺激を使った、恐怖関連行動を観察するための行動課題、を確立した。また、快・不快情動において重要な役割を果たすと考えられているドーパミンを計測するために、近年開発された最先端蛍光ドーパミンセンサー GRABDA と多点ファイバーフォトメトリーを独自に組み合わせた、多点同時ドーパミン計測技術を確立した。この新たな観察法により、快・不快どちらの情動と関連した学習行動においても、脳領域によって異なるドーパミン放出動態が存在することが明らかになった。
2. 精神疾患モデルマウスにおける行動異常の解析
統合失調症のモデルマウスとして、(1) 新生仔期 NMDA 型グルタミン酸受容体遮断マウス、(2) 染色体 22q11.2 領域欠損マウス、における行動異常の解析を行った。その結果、前者では自発的活動量の亢進と感覚運動ゲーティングの障害が認められる可能性が示唆された。また、後者では、感覚運動ゲーティングと精神刺激薬の反応性増強が認められ、認知機能障害および陽性症状と関連した重要な結果を得ることができた。さらに、高速液体クロマトグラフィーを用いたモノアミン解析を行ったところ、全般的な脳内モノアミン代謝の障害が認められた。
3. 味覚の統合と情動制御の神経メカニズム
ヒトにおいて報告されている塩味とうま味の相乗作用を制御する神経メカニズムについて研究を行った。まず行動実験によって、うま味の持つ塩味嗜好性増強効果を実験動物のマウスにおいて初めて示すことができた。次に、イメージングと神経細胞種特異的な抑制技術により、このうま味の効果には脳内報酬系において主要な役割を果たす中脳ドーパミン神経の働きが重要であることを明らかにした。さらに、味覚の処理に重要な腕傍核および前頭前皮質から中脳ドーパミン神経への直接的な神経入力への活動も必要であることを明らかにした。

【今後の展望と自己評価】

確立したドーパミン技術を用いて、快・不快情動と関連した行動中のドーパミン放出動態を明らかにする。また、神経操作技術 (光遺伝学) を用いて、ドーパミン放出と行動との因果関係について研究を進める。さらに、この技術を上記のモデルマウスに適用することで、行動障害を引き起こす神経活動の異常についても研究を進めていく。一連の研究を通して、我々の適応行動とその破綻を引き起こしている神経メカニズムを包括的に明らかにすることを目指す。また、味覚神経回路とドーパミン神経回路の連携について明らかにすることで、感覚から情動への情報変換を担っている神経メカニズムについても明らかにすることを目指す。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

【研究論文】

1. Sakurai K, Itou T, Morita M, Kasahara E, Moriyama T, Macpherson T, Ozawa T, Miyamoto Y, Yoneda Y, Sekiyama A, Oka M, Hikida T. Effects of Importin α /KPNA1 deletion and adolescent social isolation stress on psychiatric disorder-associated behaviors in mice. **PLoS One**. 16(11):e0258364. doi: 10.1371/journal.pone.0258364. 2021.
2. Ozawa T*, Itokazu T*, Ichitani Y, Yamada K. Pharmacologically induced N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction impairs goal-directed food seeking in rats. **Neuropsychopharmacology Reports**. 41(4):526-531. doi: 10.1002/npr2.12209. 2021.
3. Yeh LF*, Ozawa T*, Johansen JP. Functional organization of the midbrain periaqueductal gray for regulating aversive memory formation. **Molecular Brain**. 14(1):136. doi: 10.1186/s13041-021-00844-0. 2021.
4. Ozawa T, Yamada K., Ichitani Y., D-Cycloserine reverses scopolamine-induced object and place memory deficits in a spontaneous recognition paradigm in rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**. 187, 172798. 2019.
5. Ozawa T, Yamada K, Ichitani Y. "Differential requirements of hippocampal de novo protein and mRNA synthesis in two long-term spatial memory tests: Spontaneous place recognition and delay-interposed radial maze performance in rats." **PLoS One**. 12(2):e0171629. 2017.
6. Ozawa T, Ycu EA, Kumar A, Yeh LF, Ahmed T, Koivumaa J, Johansen JP. "A feedback neural circuit for calibrating aversive memory strength." **Nature Neuroscience**. 20(1):90-97. 2017.

【1-2:代表的な論文】

1. Ozawa T, Ycu EA, Kumar A, Yeh LF, Ahmed T, Koivumaa J, Johansen JP. "A feedback neural circuit for calibrating aversive memory strength." **Nature Neuroscience**. 20(1):90-97. 2017.
2. Johansen JP, Diaz-Mataix L, Hamanaka H, Ozawa T, Ycu E, Koivumaa J, Kumar A, Hou M, Deisseroth K, Boyden ES, LeDoux JE. "Hebbian and neuromodulatory mechanisms interact to trigger associative memory formation." **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. 111(51):E5584-92. 2014.
3. Ozawa T, Yamada K, Ichitani Y. "Hippocampal BDNF treatment facilitates consolidation of spatial memory in spontaneous place recognition in rats." **Behavioural Brain Research**. 263:210-6. 2014.
4. Ozawa T, Johansen JP. "Neural circuits: Interacting interneurons regulate fear learning." **Current Biology**. 24(15):R690-3. 2014.
5. Ozawa T, Kumeji M, Yamada K, Ichitani Y. "D-Cycloserine enhances spatial memory in spontaneous place recognition in rats." **Neuroscience Letters**. 509(1):13-6. 2012.
6. Ozawa T, Yamada K, Ichitani Y. "Long-term object location memory in rats: effects of sample phase and delay length in spontaneous place recognition test." **Neuroscience Letters**. 497(1):37-41. 2011.

【1-3:英文総説】

1. Simmler L.D., Ozawa T., Neural circuits in goal-directed and habitual behavior: Implications for circuit dysfunction in obsessive-compulsive disorder. **Neurochemistry International**. 129, 104464. 2019.
2. Ozawa T, Johansen JP. "Learning rules for aversive associative memory formation." **Current Opinion in Neurobiology**. 49:148-157.2018.

【1-4:邦文総説】

1. 小澤貴明. 光で神経活動を操作する——光遺伝学を用いた生理心理学的研究——. **生理心理学と精神生理学**. 38(1). 2020.

【1-5:著書】

1. もっとよくわかる!食と栄養のサイエンス:食行動を司る生体恒常性維持システム 佐々木 努 (編) 羊土社 2021年3月 (ISBN:9784758122092)

【2:受賞歴】

1. 2021年10月 日本動物心理学会 第81回大会 優秀発表奨励賞 Analysis of prefrontal dopamine release dynamics during reward expectation in mice. Yuma Matsumoto, Tomohiro Shibata, Moe Nakamura, Macpherson Tom, Takatoshi Hikida, Takaaki Ozawa
2. 2021年9月 日本味と匂学会 第55回大会 優秀発表賞 うま味成分が持つ塩味嗜好性増強効果における脳内報酬系の役割 柴田智弘, 米丸ひなの, 松本悠真, 中村萌, 岩本涼太郎, 尾山賀信, 櫻井航輝, Macpherson Tom, 疋田貴俊, 小澤貴明
3. 2016年8月 International Union of Psychological Science International Congress of Psychology 2016 Emerging Psychologists' Program 採択

3-3 助教

4. 2015年9月 筑波大学人間系心理学域 松原学術奨励賞
5. 2015年9月 日本心理学会 優秀発表賞
6. 2014年9月 日本神経化学会 神経化学教育セッション優秀発表賞
7. 2014年7月 日本生理学会 若手研究者奨励賞
8. 2014年7月 日本動物心理学会 最優秀発表奨励賞
9. 2014年7月 Molecular and Cellular Cognition Society/The PanEuropean Regional Committee of International Brain Research Organization EMCCS-IBRO/PERC Travel Grants (€ 400)
10. 2014年6月 日本神経科学学会 JNS-SfN Exchange Travel Award Program (\$2,000)
11. 2013年8月 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク 若手優秀発表賞
12. 2012年3月 優秀学位論文賞 (筑波大学大学院感性認知脳科学専攻)
13. 2011年3月 大学院第一種奨学金における特に優れた業績による返還免除

【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. 脳内イメージングによる多様なドーパミン神経伝達の解析, 小澤貴明, 大阪大学蛋白質研究所セミナー「多様なドーパミン神経伝達から脳を探る」大阪/オンライン, 2021年12月13日
2. Dopaminergic circuit controls salt and umami seeking behavior (Young Scientists Symposium), 小澤貴明, 日本味と匂学会 第55回大会 福岡/オンライン, 2021年9月22日
3. うま味物質の持つ塩味嗜好性増強効果における脳内報酬系の関与, 小澤貴明・疋田貴俊, 大阪大学蛋白質研究所セミナー「食行動の脳内基盤と分子機構」大阪, 2021年2月22日
4. 恐怖学習を制御するネガティブフィードバック神経回路, 小澤貴明, 大阪大学蛋白質研究所セミナー「精神疾患の分子・回路病態研究の最前線」大阪, 2019年11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)】

2021年度 口頭発表件数: 4件、ポスター発表件数: 8件
2020年度 口頭発表件数: 3件、ポスター発表件数: 0件
2019年度 口頭発表件数: 1件、ポスター発表件数: 3件
2018年度 口頭発表件数: 0件、ポスター発表件数: 0件
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

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費 (代表)

1. 新学術公募班: 2021年度-2022年度, 「多点同時光計測によるドーパミン時計仮説の包括的検証」
2. 挑戦的研究 (萌芽): 2021年度-2023年度, 「社会的環境が共感的喜びとシャーデンフロイデに及ぼす影響-神経指標を用いた検討-
3. 科研費基盤研究(B): 2019年度-2021年度, 「柔軟な行動の予測と制御 -行動神経科学によるアプローチ-
4. 新学術公募班: 2019年度-2020年度, 「粘り強さを制御する神経メカニズムの解明」
5. 挑戦的研究 (萌芽): 2019年度-2020年度, 「安心感を制御する神経メカニズムの解明」

科研費 (分担)

1. 科研費基盤研究(C): 2019年度-2021年度, 「内的時間意識の比較認知神経科学」
2. 挑戦的研究 (萌芽): 2019年度-2021年度, 「社会的エンリッチメント環境が社会的・非社会的記憶能力に及ぼす影響」
3. 基盤研究(B): 2018年度-2020年度, 「ギャンブル・薬物依存への脆弱性とストレスレジリエンス: 動物モデルを用いた検討」

3-3 助教

4. 新学術領域：2016年度－2020年度、「報酬/目的指向行動の神経回路機構」

その他助成金

1. うま味研究助成, 2021－2022年度, 「塩味とうま味の相乗作用を生み出す神経回路の解明」, 100万円, 代表
2. 公益財団法人 持田記念医学薬学振興財団 2021年度－2022年度「最先端イメージングと神経操作技術を用いた社会性障害治療法の探索」, 100万円, 代表
3. 公益財団法人 興和生命科学振興財団 2020－2021年度「最先端モノアミンイメージングと光操作技術による精神疾患メカニズムの解明」, 100万円, 代表
4. 公益財団法人 光科学技術研究振興財団 2020－2021年度「高速光イメージングによるモノアミン測定を用いた精神疾患メカニズムの解明」, 2020年度：50万円, 2021年度：60万円, 代表
5. 三菱財団助成：2020－2021年度「最先端の高速ドーパミン計測技術と神経操作技術の融合による精神疾患メカニズムの解明」, 400万円, 代表
6. 武田ライフサイエンス助成金, 2020－2022年度, 「最先端の光ドーパミン計測と神経活動操作が明らかにする精神疾患の脳内メカニズム」, 200万円, 代表
7. 成茂神経科学研究助成基金, 2020年度, 「高速光計測による新規ドーパミン放出制御回路の解明」, 65万円, 代表
8. ソルト・サイエンス研究財団, 2020年度, 「食の嗜好性における塩味とうま味の相乗作用に対する脳内報酬系の関与」, 120万円, 代表
9. うま味研究助成, 2019－2020年度, 「うま味物質による減塩食の嗜好性増強効果における脳内報酬系活動の評価」, 100万円, 代表
10. ホクト生物科学振興財団, 2018年度, 「最先端高速モノアミン蛍光イメージング測定による精神疾患メカニズムの解明」, 50万円, 代表
11. 上原記念生命科学財団, 2018－2020年度, 「高速光モノアミン計測による精神疾患メカニズムの解明」, 200万円, 代表
12. かなえ医薬振興財団, 2018－2019年度, 「新規蛍光プローブを用いた精神疾患におけるドーパミン異常メカニズムの解明」, 100万円, 代表

教育活動 — 小澤 貴明 —

【7-1:現在指導している学生数 (2021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)

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】

2020年度：4名

2019年度：3名

2018年度：0名

2017年度：0名

2016年度：0名

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

なし

【7-4:2021年度および過去5年間の博士研究員の数】

なし

【8:担当授業】

(春～夏学期) 学問への扉 (脳ではたらく蛋白質) 2021年度, 全学教育推進機構

(春～夏学期) 生物科学特論 C1, 2021年度, 理学研究科博士前期課程

(春～夏学期) 高次脳機能学半期セミナー, 2021年度, 理学研究科博士前期課程

(秋～冬学期) 高次脳機能学半期セミナー, 2021年度, 理学研究科博士前期課程

(春～夏学期) 高次脳機能学半期セミナー, 2020年度, 理学研究科博士前期課程

(秋～冬学期) 高次脳機能学半期セミナー, 2020年度, 理学研究科博士前期課程

(秋～冬学期) 生物学実験 1, 2020年度, 理学部

3-3 助教

【9:学外での教育活動 (出張講義など)】

中央大学大学院理工学研究科「感性認知脳科学基礎論」非常勤講師

甲南大学文学部「神経・生理心理学」非常勤講師

筑波大学人間総合科学学術院ニューロサイエンス学位プログラム「神経科学先端セミナー1」非常勤講師

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 — 小澤 貴明 —

【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. 大阪大学蛋白質研究所セミナー「多様なドーパミン神経伝達から脳を探る」, 共同オーガナイザー大阪/オンライン, 2021年12月13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 — 小澤 貴明 —

【11-1:論文査読】

Behavioural Brain Research, Journal of Psychiatric Research, Experimental Neurology, Molecular Brain

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

【12-1:所属学会】

日本心理学会, 日本動物心理学会, 日本味と匂学会, 日本神経科学会, Society for Neuroscience

【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】

なし

学内、所内活動 — 小澤 貴明 —

【16:学内、所内委員など】

なし

【17:その他、特筆すべき活動】

国立研究開発法人理化学研究所客員研究員 2016年度—現在

3-3 助教

3-3-7 川本 晃大

現職位：助教

現所属：蛋白質研究所 蛋白質構造生物学研究部門 蛋白質結晶学研究室
理学研究科・高分子科学専攻 (協力)、理学研究科・生物科学専攻 (兼任)
工学研究科・生物工学専攻 (協力)

前所属：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

【研究課題】クライオ電子顕微鏡による蛋白質複合体の構造解析

【研究内容】

検出器や解析技術の進歩により、原子構造の解析が可能になったクライオ電子顕微鏡を用いて、生体分子の立体構造および分子機構の解明を目指した研究を進めている。特に、精製および結晶化が難しい膜蛋白質や蛋白質複合体に着目し、立体構造解析を行なっている。さらに、従来の X 線結晶構造解析では解析が困難なナノサイズの極微結晶を使った電子線回折法 (Micro-crystal Electron Diffraction: MicroED) の新規解析手法の開発を行い、低分子・中分子化合物の構造解析を目指した研究を進めている。

【2021 年の成果】

1. 細菌べん毛基部位 MS リングの構造解析

サルモネラや大腸菌等の細菌は、菌体の周囲にべん毛と呼ばれる長いらせん繊維状の運動器官を数本持ち、それらを回転させることで推進力を発生し、最適な環境を求めて自由に泳ぎ回ることができる。細菌べん毛は、まず膜蛋白質 FliF がモーターの回転子にあたる MS リングを細胞膜中に形成し、それを土台にして他の構成蛋白質が順序よく集合して組み上がっていく。べん毛モーターは、細胞膜内外の電位差と水素イオン濃度差により水素イオンが細胞内に流れ込むエネルギーを動力源としてトルクを発生し、その回転を細胞外に伸びるべん毛繊維に伝えるが、回転子リングはその中心的役割も担っている。しかし、自律集合しリング構造を形成する FliF の結晶化は難しく、詳細な構造は明らかになっていなかった。そこで、クライオ電子顕微鏡による単粒子構造解析法を用いてこの回転子リングの全体構造の構造解析を行なった。構造解析の結果から、34 分子の FliF 蛋白質が 2 つの異なる構造で集合して回転子リングを形成していること、回転子リングの内部に 34 回、23 回、11 回の回転対称構造が明らかになった。そして、べん毛繊維を含むべん毛全体がスムーズに構築されていく仕組みや、発生したトルクをプロペラにしっかりと伝える仕組みを明らかにした。

2. 細菌毒素の高分解能構造解析

特定の *Clostridioides difficile* 株は、2 種類の大型細胞毒素 (TcdA および TcdB) のほかに、アクチンの ADP リボシル化に関与する酵素サブユニット (CDTa) と、受容体を介したエンドサイトーシスによって CDTa を宿主細胞内に送り込むトランスロケーションポア (CDTb) から構成される *C. difficile* 毒素 (CDT) と呼ばれる 2 種類の毒素を産生する。CDTb は 2 重 7 量体であると提唱されているが、その生理的な 7 量体構造はこれまでに報告されていない。そこで、CDTa と CDTb が結合した CDTb-pore (7 量体) の生理的な複合体をクライオ電子顕微鏡で構造解析した。構造解析の結果、CDTa 結合 CDTb-pore の高分解能構造 (2.56Å) が明らかになった。また、CDTa が CDTb-pore に結合するとトランスロケーションが起こり、CDTa の第 1 α -helix が部分的にアンフォールドして傾くことが明らかになった。

【今後の展望と自己評価】

今年度は、細菌べん毛基部位や細菌毒素など、細菌感染に関連する膜蛋白質の構造解析に成功し、生理的な機能構造を明らかにすることができた。また、PS1 や b6f などの光合成関連膜蛋白質や GPCR の高分解能構造解析にも成功しており、光合成電子伝達の調整機構やリガンド認識機構を議論することで、論文化を進めていく。さらに、これまでは精製した蛋白質の構造解析を行ってきたが、細胞内で起きる蛋白質間相互作用や過渡的に形成される複合体構造に着目した構造解析を今後進めていく。具体的には、細菌のミニセル化技術とクライオ電子顕微鏡による構造解析を組み合わせ、細胞内機能構造の高分解能解析技術を開発する。そして、蛋白質輸送過程で組み上がる複合体構造や輸送装置の構造変化を明らかにし、効率の良い蛋白質輸送を可能にしている III 型分泌系の蛋白質分泌機構の解明を目指す。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. †[Kawamoto A](#), †Yamada T, Yoshida T, Kato T, Tsuge H., (†equal contribution) Cryo-EM structures of the translocational binary toxin complex CD-Ta-bound CD-Tb-pore from *Clostridioides difficile*. Research Square, 1019941, 2021
2. Toyonaga T, Kato T, [Kawamoto A](#), Kodera N, Hamaguchi T, Tahara YO, Ando T, Namba K, Miyata M., Chained structure of dimeric F1-like ATPase in *Mycoplasma mobile* gliding machinery. mBio, 12(4), e0141421, 2021
3. Hojo H, Takei T, Asahina Y, Okumura N, Takao T, So M, Suetake I, Sato T, [Kawamoto A](#), Hirabayashi Y., Total synthesis and structural characterization of Caveolin-1. Angew. Chem. Int. Ed. 60(25), 13900-13905, 2021
4. †[Kawamoto A](#), †Miyata T, Makino F, Kinoshita M, Minamino T, Imada K, Kato T, Namba K., (†equal contribution) Native flagellar MS ring is formed by 34 subunits with 23-fold and 11-fold subsymmetries. Nat. Commun. 12, 4223, 2021
5. Coruh O, Frank A, Tanaka H, [Kawamoto A](#), El-Mohsnawy E, Kato T, Namba K, Gerle C, Nowaczyk MM, Kurisu G., Cryo-EM structure of a functional monomeric Photosystem I from *Thermosynechococcus elongates* reveals 'red' chlorophyll cluster. Commun Biol. 4, 304, 2021
6. †Inoue Y, †Hanazono Y, †Noi K, †[Kawamoto A](#), Kimatsuka M, Harada R, Takeda K, Iwamasa N, Shibata K, Noguchi K, Shigeta Y, Namba K, Ogura T, Miki K, Shinohara K, Yohda M., (†equal contribution) Split conformation of *Chaetomium thermophilum* Hsp104 disaggregase. Structure. 29(7), 721-730, 2021
7. Takekawa N, [Kawamoto A](#), Sakuma M, Kato T, Kojima S, Kinoshita M, Minamino T, Namba K, Homma M, Imada K., Two distinct conformations in 34 FliF subunits generate three different symmetries within the flagellar MS-ring. mBio. 12(2), e03199-20, 2021
8. Hakamada K, Nakamura M, Midorikawa R, Shinohara K, Noguchi K, Nagaoka H, Takashima E, Morishima K, Inoue R, Sugiyama M, [Kawamoto A](#), Yohda M., PV1 protein from *Plasmodium falciparum* exhibits chaperone-like functions and cooperates with Hsp100s. Int. J. Mol. Sci. 21(22), 8616, 2020
9. Vizarraga D, [Kawamoto A](#), Matsumoto U, Illanes R, Pérez-Luque R, Martin J, Mazzolini R, Bierge P, Pich QO, Espasa M, Sanfeliu I, Esperalba J, Fernández-Huerta M, Scheffer PM, Pinyol J, Frangakis SA, Lluch-Senar M, Mori S, Shibayama K, Kenri T, Kato T, Namba K, Fita I, Miyata M, Aparicio D., Immunodominant proteins P1 and P40/P90 from human pathogen *Mycoplasma pneumoniae*. Nat. Commun. 11, 5188, 2020
10. Terashima H, Hirano K, Inoue Y, Tokano T, [Kawamoto A](#), Kato T, Yamaguchi E, Namba K, Uchihashi T, Kojima S, Homma M., Assembly mechanism of a supramolecular MS-ring complex to initiate bacterial flagellar biogenesis in *Vibrio* species. J. Bacteriol. 202 e00236-20. 2020
11. †Yamada T, †Yoshida T, †[Kawamoto A](#), Mitsuoka K, Iwasaki K, Tsuge H., (†equal contribution) Cryo-EM structures reveal translocational unfolding in the clostridial binary iota toxin complex. Nat Struct & Mol Biol. 27(3), 288-296, 2020
12. [Kawamoto A](#), Miyata T, Makino F, Kinoshita M, Minamino T, Imada K, Kato T, Namba K., Native structure of flagellar MS ring is formed by 34 subunits with 23-fold and 11-fold subsymmetries. bioRxiv, 334888, 2020
13. Terashima H, Tatsumi C, [Kawamoto A](#), Namba K, Minamino T, Imada K., *In Vitro* autonomous construction of the flagellar axial structure in inverted membrane vesicles. Biomolecules. 10(1), 126, 2020
14. Nishikawa SM, Nakane D, Toyonaga T, [Kawamoto A](#), Kato T, Namba K, Miyata M. Refined mechanism of *Mycoplasma mobile* gliding based on structure, ATPase activity, and sialic acid binding of machinery. mBio. 10(6), e02846-19, 2019
15. Nagamura R, Fukuda M, [Kawamoto A](#), Matoba K, Dohmae N, Ishitani R, Takagi J, Nureki O., Structural basis for oligomerization of the prokaryotic peptide transporter PepTSo2. Acta Crystallographica Section F. 75(5), 348-358, 2019
16. Yamada T, Yoshida T, [Kawamoto A](#), Mitsuoka K, Iwasaki K, Tsuge H., Translocational unfolding in clostridial binary iota toxin complex. bioRxiv. 721969, 2019
17. Berengut FJ, Ruan J, [Kawamoto A](#), Lee KL., Design and synthesis of pleated DNA origami nanotubes with adjustable diameters. bioRxiv. 534792, 2019
18. Terashima H, [Kawamoto A](#), Tatsumi C, Namba K, Minamino T, Imada K., *In Vitro* Reconstitution of functional Type III Protein Export and Insights into Flagellar Assembly. mBio. 9(3), e00988-18, 2018
19. Tahara H, Takabe K, Sasaki Y, Kasuga K, [Kawamoto A](#), Koizumi N, Nakamura S., The mechanism of two-phase motility in the spirochete *Leptospira*: Swimming and crawling. Science Advances. 4(5), eaar7975, 2018
20. Sasaki Y, [Kawamoto A](#), Tahara H, Kasuga K, Sato R, Ohnishi M, Nakamura S, Koizumi N., Leptospiral flagellar sheath protein FcpA interacts with FlaA2 and FlaB1 in *Leptospira biflexa*. PLOS ONE. 13(4), e0194923, 2018
21. Terashima H, [Kawamoto A](#), Morimoto YV, Imada K, Minamino T., Structural differences in the bacterial flagellar motor among bacterial species. Biophys Physicobiol. 14, 191-198, 2017
22. Takabe K, [Kawamoto A](#), Tahara H, Kudo S, Nakamura S., Implications of coordinated cell-body rotations for *Leptospira* motility. Biochem Biophys Res Commun. 491(4), 1040-1046, 2017
23. [Kawamoto A](#), Namba K., Structural Study of the Bacterial Flagellar Basal Body by Electron Cryomicroscopy and Image Analysis. Methods Mol Biol. 1593, 119-131, 2017

3-3 助教

【1-2:代表的な論文】

1. †Kawamoto A, †Miyata T, Makino F, Kinoshita M, Minamino T, Imada K, Kato T, Namba K., (†equal contribution) Native flagellar MS ring is formed by 34 subunits with 23-fold and 11-fold subsymmetries. *Nat. Commun.* 12, 4223, 2021
2. Vizarraga D, Kawamoto A, Matsumoto U, Illanes R, Pérez-Luque R, Martin J, Mazzolini R, Bierge P, Pich QO, Espasa M, Sanfeliu I, Esperalba J, Fernández-Huerta M, Scheffer PM, Pinyol J, Frangakis SA, Lluch-Senar M, Mori S, Shibayama K, Kenri T, Kato T, Namba K, Fita I, Miyata M, Aparicio D., Immunodominant proteins P1 and P40/P90 from human pathogen *Mycoplasma pneumoniae*. *Nat. Commun.* 11, 5188, 2020
3. †Yamada T, †Yoshida T, †Kawamoto A, Mitsuoka K, Iwasaki K, Tsuge H., (†equal contribution) Cryo-EM structures reveal translocational unfolding in the clostridial binary iota toxin complex. *Nat Struct & Mol Biol.* 27(3), 288-296, 2020
4. Kawamoto A, Matsuo L, Kato T, Yamamoto H, M, Namba K, Miyata M., Periodicity in attachment organelle revealed by electron cryotomography suggests conformational changes in gliding mechanism of *Mycoplasma pneumoniae*. *mBio*, 7(2), e00243-16, 2016
5. Kawamoto A, Morimoto YV, Miyata T, Minamino T, Hughes KT, Kato T, Namba K., Common and distinct structural features of Salmonella injectisome and flagellar basal body. *Sci. Rep.* 3, 3369, 2013

【1-3:英文総説】

1. Minamino T, Kawamoto A, Kinoshita M, Namba K., Molecular organization and assembly of the export apparatus of flagellar type III secretion system. *Springer*, 1-17, 2019
2. Minamino T, Morimoto YV, Kawamoto A, Terashima H, Imada K., The bacterial flagellum. *InTechOpen*, 3-18, 2018

【1-4:邦文総説】

高部 響介, 川本 晃大, 中村 修一, . 菌体内べん毛を利用する螺旋形細菌の遊泳メカニズム. *生物物理*, 58(4), 191-195, 2018

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

1. 川本晃大, クライオ電子顕微鏡観察による生体超分子複合体の構造解析に関する研究、令和 3 年度大阪大学賞、2021.11.25、大阪

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Akihiro Kawamoto, Structure and rotational symmetry of the rotor of the bacterial flagellar motor revealed by cryo electron microscopy. *Frontiers in Cryo-Electron Microscopy*, Leicester, UK, October 3-5, 2017

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

2. 川本晃大, クライオ電子顕微鏡観察の実際とコツ, CBI 学会 2019 年大会, 2019.10.21, 東京
3. 川本晃大, クライオ電子顕微鏡を使った病原性細菌の運動機能や分泌機構解明への挑戦, 第 92 回日本生化学会大会, 2019.9.20, 神奈川
4. 川本晃大, クライオ電子顕微鏡による *Mycoplasma pneumoniae* の細胞接着蛋白質 P1 の立体構造解析, 日本マイコプラズマ学会第 46 回学術集会, 2019.5.25, 北海道
5. 川本晃大, 宮田知子, 木下実紀, 南野徹, 今田勝巳, 加藤貴之, 難波啓一, Rotational symmetry structure of the bacterial flagellar motor for torque transmission revealed by cryo-EM, 第 56 回日本生物物理学会, 2018.9.16, 岡山
6. 川本晃大, クライオ電子顕微鏡で解き明かす細菌べん毛モーターのトルク伝達に重要な回転対称構造, ConBio2017 ワークショップ, 2017.12.6, 神戸
7. 川本晃大, クライオ電子顕微鏡で解き明かす細菌べん毛モーター回転子の立体構造と回転対称性, 生理研研究会 2017, 2017.11.28, 愛知
8. 川本晃大, 宮田知子, 木下実紀, 南野徹, 今田勝巳, 加藤貴之, 難波啓一, Structure and rotational symmetry of the rotor of the bacterial flagellar motor revealed by electron cryomicroscopy, 第 55 回日本生物物理学会, 2017.9.21, 熊本

3-3 助教

【3-2a: ポスター発表-海外、国内の学会、シンポ、WS など】

1. Akihiro Kawamoto, Tomoko Miyata, Miki Kinoshita, Tohru Minamino, Katsumi Imada, Takayuki Kato, Keiichi Namba, Structure and rotational symmetry of the rotor of the bacterial flagellar motor revealed by electron cryomicroscopy. 第 18 回日本蛋白質科学会、2018.6.26-28、新潟
2. Akihiro Kawamoto, Tomoko Miyata, Miki Kinoshita, Tohru Minamino, Katsumi Imada, Takayuki Kato, Keiichi Namba, Structure and rotational symmetry of the rotor of the bacterial flagellar motor revealed by electron cryomicroscopy. 第 74 回日本顕微鏡学会、2018.5.29-31、福岡
3. Akihiro Kawamoto, Ayana Kaido, Miki Kinoshita, Tomoko Miyata, Tohru Minamino, Takayuki Kato, Keiichi Namba, Visualization of 11- and 34-fold rotational symmetries in the MS ring of the bacterial flagellum by electron cryomicroscopy. The OIST international Workshop on Bacterial flagella, Injectisome and Type III secretion system、2017.3.1-4、沖縄
4. Akihiro Kawamoto, Ayana Kaido, Miki Kinoshita, Tomoko Miyata, Tohru Minamino, Takayuki Kato, Keiichi Namba, Visualization of 11- and 34-fold rotational symmetries in the MS ring of the bacterial flagellum by electron cryomicroscopy. 第 54 回日本生物物理学会、2016.11.25-27、茨城
5. Akihiro Kawamoto, Tomoko Miyata, Tohru Minamino, Takayuki Kato, Keiichi Namba, Visualization of 11-fold rotational symmetry in the MS ring of the bacterial flagellum by electron cryomicroscopy. Type III secretion systems 2016、2016.4.3-5、Germany

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2021 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：6 件
2020 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：1 件
2019 年度 口頭発表件数：5 件、ポスター発表件数：10 件
2018 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：6 件
2017 年度 口頭発表件数：5 件、ポスター発表件数：8 件
2016 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. JST さきがけ 「III型分泌系の細胞内機能構造の高分解能構造解析」代表、2021-2024 年度
2. 科学研究費助成事業（基盤研究 S）「糖タンパク質の革新的合成法の確立と翻訳後修飾の機能解明に向けた統合的アプローチ」分担、2021-2026 年度
3. 科学研究費助成事業（若手研究）「クライオ電子顕微鏡によるIII型分泌系蛋白質輸送装置の構造基盤研究」代表、2018-2019 年度
4. 科学研究費助成事業（若手研究（B））「III型分泌装置の病原因子分泌機構の解明」代表、2014-2015 年度

それ以外の助成金

1. 蛋白質研究奨励会 「2 種類の腸炎ビブリオIII型分泌系による蛋白質分泌機構の解明」代表、2021 年度

教育活動 -川本 晃大-

【7-1:現在指導している学生数 (2021 年度)】

博士課程：3 名（うち外国人留学生 2 名）
修士課程：7 名（うち外国人留学生 0 名）
学部 4 年生：3 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

2020 年度 博士課程：5 名（うち外国人留学生 4 名）、修士課程：6 名（うち外国人留学生 0 名）
2019 年度 博士課程：7 名（うち外国人留学生 4 名）、修士課程：7 名（うち外国人留学生 0 名）
2018 年度 博士課程：7 名（うち外国人留学生 4 名）、修士課程：7 名（うち外国人留学生 0 名）
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）
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）

3-3 助教

【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：7名（うち外国人留学生0名）

【7-4:2021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】

2021年度 4名
2020年度 3名
2019年度 0名
2018年度 0名
2017年度 0名
2016年度 0名

【8:担当授業】

共通教育：基礎化学実験

大学院（理学部研究科生物科学専攻）：生物科学特論 F2（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 -川本 晃大-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2021年度 1課題（自然科学研究機構）
2019年度 1課題（神戸大学）

【10-2:国際共同研究の実施】

2020年度 1課題（ドイツ）

【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 -川本 晃大-

【11-1:論文査読】

Journal of Biochemistry, Microscopy

【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、日本細菌学会、日本蛋白質科学会、日本光合成学会

【12-2:学会の役員、委員】

なし

【13:科研等の審査委員】

2021 Research Grant awards from the Human Frontier Science Program (HFSP)

【14:データベース等の運営】実績を含む

なし

3-3 助教

【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 -川本 晃大-

【16:学内、所内委員など】

1. 2021 年度 蛋白研-微研若手合同セミナー 蛋白研側 世話人

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-3 助教

3-3-8 岸川 淳一

職位：助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質構造生物学研究部門 電子線構造生物学研究室

【研究課題】

クライオ電子顕微鏡を用いたモータータンパク質を含む膜タンパク質の構造解析

【研究内容】

生体膜に埋まっている膜蛋白質は、エネルギー代謝、細胞外の栄養を取り込み、細胞内外の情報伝達、不要物質の排出など多様な役割を担っている。エネルギー代謝に関わる膜蛋白質のうち、ATP 合成酵素は「回転」によってその機能を発揮することから、分子モーターやモータータンパク質と呼ばれる。モーター蛋白質は、「動く」という性質上、結晶構造解析による構造解析が非常に難しく、近年まで、その詳細な構造は分かっていなかった。近年の電子顕微鏡の飛躍的な技術進歩により、ATP 合成酵素を含むモーター蛋白質の構造が徐々に明らかになってきている。

私の研究内容は、クライオ電子顕微鏡を用いた単粒子解析により、モーター蛋白質や膜蛋白質の構造を明らかにすることである。単粒子解析とは、薄氷に包埋した蛋白質の電子顕微鏡画像から、蛋白質の3次元構造を再構成する手法である。単粒子解析では、様々な条件下で蛋白質を凍結させることにより、その条件下での構造を明らかにすることができる。また、結晶化の手順を必要としないので、複数のサブユニットからなる大きな複合体の構造解析にも向いている。私は、この手法と生化学測定を組み合わせ、モータータンパク質や膜蛋白質の構造機能解析を行うことで、その機構を明らかにしていきたい。

また、蛋白質研はクライオ電子顕微鏡の共同利用施設としての側面もある。持ち込まれる様々なサンプルに対して、電子顕微鏡での撮影および画像解析の支援を行う。

【2021年の成果】

好熱菌 *Thermus thermophilus* のV型ATP合成酵素 ($TthV_0V_1$) は、非常に安定で構造解析や機能解析に適した試料である。 $TthV_0V_1$ は、親水性の V_1 部分と膜内在性 V_0 部分からなり、 V_0 部分は細胞膜横断的なプロトンの輸送を担っている。単粒子解析の技術が飛躍的に進歩したことで、 $TthV_0V_1$ を含む回転分子モーターの構造が明らかになってきた。しかし、報告されている構造の多くは阻害剤や基質アナログで反応を止めた構造であり、「まさしく動いている」構造を捉えた例は非常に少ない。そこで、基質を添加した状態で酵素を急速凍結し、反応過程での構造解析を試みた。その結果、複数の中間体構造が得られた。これまでATPの結合が回転力発生の主要な過程だと考えられてきたが、我々の結果は、ATP結合自体では反応は進まず、他の活性サイトと協同的に反応が進むことを示していた。これは、既存の反応サイクルを覆す新しい結果である。(minor revision)

新型コロナウイルスが猛威を奮っている。コロナウイルスはウイルス表面にあるスパイク蛋白質がヒト細胞の蛋白質に結合することで、感染を開始する。コロナウイルス患者から単離した抗体のうち、いくつかはウイルスの感染を増強することが分かった。この抗体とスパイク蛋白質の複合体の構造解析を行った。その結果、スパイク蛋白質のN末ドメインに結合することが分かった。他の結果と合わせて、抗体はウイルス表面に存在するスパイク蛋白質を橋渡しするように結合し、スパイク蛋白質の構造変化を誘起することが感染を増強すると考えられた。(英文論文1)。

【今後の展望と自己評価】

昨年度から進めていたV型ATP合成酵素の構造解析を論文投稿まですすめることができた。さらに、ATPの代謝に関連する膜蛋白質(ATPリリースチャネル)などを次のターゲットとして、その発現系、精製系の構築に取り組む。また、共同研究も積極的に取り組んでいきたい。共同研究の形でCell誌に論文を掲載することができ、一定の成果を得ることができた。また、研究室の新設に伴う実験室の立ち上げにも積極的に関わり、生化学実験を行うことができる環境の構築することができた。今後も研究室の運営、学生の指導など積極的に行っていきたい。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. An infectivity-enhancing site on the SARS-CoV-2 spike protein targeted by antibodies.
Liu Y, Soh WT, Kishikawa J, Hirose M, Nakayama EE, Li S, Sasai M, Suzuki T, Tada A, Arakawa A, Matsuoka S, Akamatsu K, Matsuda M, Ono C, Torii S, Kishida K, Jin H, Nakai W, Arase N, Nakagawa A, Matsumoto M, Nakazaki Y, Shindo Y, Kohyama M, Tomii K, Ohmura K, Ohshima S, Okamoto T, Yamamoto M, Nakagami H, Matsuura Y, Nakagawa A, Kato T, Okada M, Standley DM, Shioda T, Arase H. *Cell* **184**(13):3452-3466 (2021)
2. Identification of chemical compounds as an inhibitor of mitochondrial ATP synthesis, leading to an increased stress resistance and an extended lifespan in *C. elegans*.
Ikeda T, Kishikawa J, Hayashida Y, Fujikawa M, Yokoyama K. *BBA-Bioenergetics* **1861**(11),148281 (2020)
3. Mechanical inhibition of isolated Vo from V/A-ATPase for proton conductance.
*Kishikawa J, *Nakanishi A (*equally contribution), Furuta A, Kato T, Namba K, Tamakoshi M, Mitsuoka K, Yokoyama K. *eLife* **9**,e56862 (2020)
4. Cryo-EM studies of the rotary H⁺-ATPase/synthase from *Thermus thermophilus*.
Nakanishi A, Kishikawa J, Mitsuoka K, Yokoyama K. *Biophys. Physicobiol.* **16**,140-146 (2019)
5. General anesthetics cause mitochondrial dysfunction and reduction of intracellular ATP levels.
Kishikawa J, Inoue Y, Fujikawa M, Nishimura K, Nakanishi A, Tanabe T, Imamura H, Yokoyama K. *PLoS one* **13**(1),e0190213 (2018)
6. Cryo EM structure of intact rotary H⁺-ATPase/synthase from *Thermus thermophilus*.
*Nakanishi A, *Kishikawa J (*equally contribution), Tamakoshi M, Mitsuoka K, Yokoyama K *Nat. Commun.* **9**(1),89 (2018)
7. Rotation of artificial rotor axles in rotary molecular motors.
Baba M, Iwamoto K, Iino R, Ueno H, Hara M, Nakanishi A, Kishikawa J, Noji H, Yokoyama K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **113**(40),11214-11219 (2016)

【1-2:代表的な論文】

1. Mechanical inhibition of isolated Vo from V/A-ATPase for proton conductance.
*Kishikawa J, *Nakanishi A (*equally contribution), Furuta A, Kato T, Namba K, Tamakoshi M, Mitsuoka K, Yokoyama K. *eLife* **9**,e56862 (2020)
2. Cryo EM structure of intact rotary H⁺-ATPase/synthase from *Thermus thermophilus*.
*Nakanishi A, *Kishikawa J (*equally contribution), Tamakoshi M, Mitsuoka K, Yokoyama K *Nat. Commun.* **9**(1),89 (2018)
3. Molecular Basis of ADP Inhibition of Vacuolar (V)-type ATPase/Synthase.
Kishikawa J, Nakanishi A, Furuike S, Tamakoshi M, Yokoyama K. *J. Biol. Chem.* **289**(1),403-412 (2014)
4. Common Evolutionary Origin for the Rotor Domain of Rotary Atpases and Flagellar Protein Export Apparatus.
Kishikawa J, Ibuki T, Nakamura S, Nakanishi A, Minamino T, Miyata T, Namba K, HKonno H, Ueno H, Imada K, Yokoyama K. *Plos One* **8**(5),e64695 (2013)
5. Reconstitution of Vacuolar-type Rotary H⁺-ATPase/Synthase from *Thermus thermophilus*.
Kishikawa J, Yokoyama K *J. Biol. Chem.* **287**(29),24597-24603 (2012)

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

1. 低温電子顕微鏡を用いた回転分子モーターV型 ATPase 単粒子解析 岸川 淳一 *顕微鏡* **53**(1), 3-7 (2018)
2. クライオ電顕による ATP 合成酵素の単粒子解析 横山謙, 中西温子, 光岡薫, 岸川淳一 *生物物理* **58**(5), 248-250 (2018)

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

1. Paper of The Year 2012.
Reconstitution of Vacuolar-type Rotary H⁺-ATPase/Synthase from *Thermus thermophilus*.
Kishikawa J, Yokoyama K *J. Biol. Chem.* **287**(29),24597-24603 (2012)

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】

なし

【3-2:講演-国内の学会, シンポ, WS など】

1. 岸川淳一 新型コロナウイルスのスパイクタンパク質と感染増強抗体の複合体構造解析 日本生体エネルギー研究会第47回討論会 招待講演、オンライン (2021/12/16-17)
2. 岸川淳一 低温電子顕微鏡による新型コロナウイルスのスパイク蛋白質とその感染増強抗体との複合体構造解析 令和3年度日本結晶学会年会 招待講演、オンライン (2021/11/19-21)
3. 岸川淳一 大阪大学におけるクライオ電顕施設の紹介と実用例 第43回日本分子生物学会年会 ワークショップ招待講演、オンライン (2020/12/2-4)
4. 岸川淳一 好熱菌 V 型 ATPase の単粒子解析から分かってきたこと 第10回分子モーター討論会、招待講演、オンライン (2020/11/2-3)
5. Kishikawa J. Single particle analysis of membrane embedded Vo domain of V-type ATP synthase. 第57回日本生物物理学会年会、シンポジウム招待講演、宮城県宮崎市 (2019/9/24-26)
6. 岸川淳一 動く膜タンパク質の単粒子解析～ATP合成酵素の構造解析～生理研研究会「クライオ電子顕微鏡による蛋白質の高分解能構造解析」、招待講演、愛知県岡崎市 (2018/11/14-15)
7. 岸川淳一、中西温子、光岡薫、横山謙 クライオEMによる好熱菌 V 型 ATP 合成酵素の単粒子解析 ConBio2017、ワークショップ招待講演、兵庫県神戸市 (2017/12/6-9)
8. Kishikawa J., Baba M, Nakanishi A, Yokoyama K. Artificial design of rotary axis reveals the rotation mechanism of rotary motor. 17th Annual Meeting of the Protein Science Society of Japan, シンポジウム招待講演、宮城県仙台市 (2017/6/20~22)
9. Kishikawa J., Baba M, Nakanishi A, Yokoyama K. Rotaion of de novo designed axis and the torque generation mechanism. 54th Annual Meeting of the Biophysical society of Japan. シンポジウム招待講演、茨城県つくば (2016/11/25~27)

【3-3:その他の発表(共同研究者の口頭発表, ポスター発表)】

2021年度 口頭発表件数: 2件、ポスター発表件数: 1件
2020年度 口頭発表件数: 2件、ポスター発表件数: 1件
2019年度 口頭発表件数: 3件、ポスター発表件数: 1件
2018年度 口頭発表件数: 2件、ポスター発表件数: 3件
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: 3件、ポスター発表件数: 2件

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 基盤研究(C) ATP合成酵素のプロトン駆動力から回転エネルギーへの変換機構の解明、代表、令和2年度～4年度
2. 若手研究(B) 構造情報を突破口とした6量体ATPaseの構造機能解析、代表、平成28年度～29年度

それ以外の助成金

1. 内藤記念科学財団 研究助成 ATPを放出するチャネルPannexinの単粒子解析による構造解析、代表、令和1年12月～令和3年度
2. 武田科学振興財団 ライフサイエンス研究助成 クライオET法による膜タンパク質超複合体の構造解析、代表、平成30年9月～令和3年度

3-3 助教

教育活動 — 岸川 淳一 —

【7-1:現在指導している学生数 (2021 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)

【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

2020 年度 博士課程：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】

なし

【7-4: 2021 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

なし

【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 — 岸川 淳一 —

【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 — 岸川 淳一 —

【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】

日本生物物理学会

日本蛋白質科学会

【12-2:学会の役員、委員】

なし

3-3 助教

【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】

なし

学内、所内活動 — 岸川 淳一 —

【16:学内, 所内委員など】

先端研究設備補助事業の仕様策定委員会 委員

【17:その他、特筆すべき活動】

3-3 助教

3-3-9 外間 進悟

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】 蛍光性ナノダイヤモンドによる生体計測

【研究内容】

温度は細胞の恒常性や生理機能を担う重要な物理パラメータのひとつであるが、細胞レベルもしくは分子レベルで温度がどのように生命現象に関わっているのかは不明である。我々はこれまで、ナノ領域を精密に加熱することが可能な、一体型ナノヒーター/温度計を開発した。このプローブは、蛍光性ナノダイヤモンド (FND) 量子センサーを温度計、ポリドーパミン (PAD) をヒーターとして利用しているが、FND-PDA には、①蛍光強度が 1/10 程度に減少してしまう、②発熱がサチュレートしてしまい、照射するレーザー光に対してリニアな応答を示さないことから温度コントロールが困難、③分散性が低い、④細胞への取り込みを制御できない、という問題があった。細胞内局所が加熱された際の細胞の応答を調べることで、熱と生命現象の関係性を明らかにすることを目的とし、上記した問題を解決する新たなプローブの開発に取り組んだ。

【2021 年の成果】

発熱体を PDA から金ナノ粒子 (GNP)へ変更し、その表面を生体親和性の高分岐鎖ポリグリセロール (HPG) で修飾することによって、新規コンポジット型量子センサー (CQS) を開発した。FND と GNP を直接結合させるのではなく、FND の表面を PDA の薄膜で覆いその表面で金イオンを成長させることによって FND-GNP を合成した。粒子同士を結合させる方法と比較して、FND 表面を均一に GNP で覆うことが可能となる。さらに FND-GNP をグリンドールと反応させることによって HPG でコーティングし、CQS を合成した。CQS は照射するレーザー光強度をコントロールすることによって、1 度以下の精度で加熱をコントロールすることが可能であった。分散性も非常に高く、塩を含む溶液中 24 時間経過後も分散性を維持していた。また、その表面にカチオン性の官能基を導入することによって、細胞膜との接着性を高め、細胞への取り込みをコントロールすることに成功、さらに、細胞内においてその発熱をリニアに制御することに成功した。CQS によって物理・化学・光学的性質が大幅に改善され、上記した①—④の問題を解決することに成功した。

【今後の展望と自己評価】

ナノヒーター/温度計プローブとして前年度に開発した FND-PDA の性質を改善した新たな CQS を開発した。本研究成果は、ACS Applied Nano Materials 誌に掲載されている。今後は CQS を細胞内の特定部位に送達させる技術を開発し、その部位を加熱し、それに対する細胞の応答や細胞内蛋白質の発現量の変化を調べることで、熱と細胞の関係を明らかにする研究に取り組む。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. S. Sotoma, Y. Harada, Composite Quantum Sensors Based on Fluorescent Nanodiamonds for Intracellular Controlled Heating in Living Cells, **ACS Applied Nano Materials**, 4, 3969, 2021.
2. S. Sotoma, C. Zhong, J. Kah, H. Yamashita, T. Plakhotnik, Y. Harada, M. Suzuki, In situ measurement of intracellular thermal conductivity using heater-thermometer hybrid diamond nanosensors, **Science Advances**, 7, eabd7888, 2921.
3. R. Igarashi, T. Sugi, S. Sotoma, T. Genjo, Y. Kumiya, E. Walinda, H. Ueno, K. Ikeda, H. Sumiya, H. Tochio, Y. Yoshinari, Y. Harada, M. Shirakawa, Tracking the 3D Rotational Dynamics in Nanoscopic Biological Systems, **Journal of the American Chemical Society**, 142, 7452, 2020.
4. S. Sotoma* and Y. Harada, Polydopamine coating as a scaffold for ring-opening chemistry to functionalize gold nanoparticles, **Langmuir**, 35, 8357, 2019.
5. F.-J. Hsieh, S. Sotoma (co-first), H.-H. Lin, C.-Y. Cheng, T.-Y. Yu, C.-L. Hsieh, C.-H. Lin*, and H.-C. Chang*, Bioorthogonal Fluorescent Nanodiamonds for Continuous Long-Term Imaging and Tracking of Membrane Proteins, **ACS Applied Materials and Interfaces**, 11, 19774, 2019.
6. S. Sotoma*, F.-J. Hsieh, Y.-W. Chen, P.-C. Tsai, and H.-C. Chang*, Highly stable lipid-encapsulation of fluorescent nanodiamonds for bioimaging applications, **Chemical Communication**, 54, 1000, 2018.
7. S.-J. Kuo, P.-C. Tsai, Y.-C. Lee, S.-W. Chang, S. Sotoma, C.-Y. Fang, H.-C. Chang*, and H.-L. Chen*, Manipulating the distribution of electric field intensity to effectively enhance the spatial and spectral fluorescence intensity of fluorescent nanodiamonds, **Nanoscale**, 10, 37, 2018.
8. D. Terada, S. Sotoma, Y. Harada, R. Igarashi*, and M. Shirakawa*, One-pot synthesis of highly dispersible fluorescent nanodiamonds for bioconjugation, **Bioconjugate Chemistry**, 29, 2786, 2018.
9. S. Sotoma*, F.-J. Hsieh, and H.-C. Chang*, Single-Step Metal-Free Grafting of Cationic Polymer Brushes on Fluorescent Nanodiamonds, **Materials**, 11, 1479, 2018.
10. S. Sotoma, D. Terada, T. Segawa, R. Igarashi*, Y. Harada*, and M. Shirakawa*, Enrichment of ODMR-active nitrogen-vacancy centres in five-nanometre-sized detonation-synthesized nanodiamonds: Nanoprobes for temperature, angle and position, **Scientific Reports**, 8, 5463, 2018.
11. S. Sotoma*, F.-J. Hsieh, Y.-W. Chen, J. Chen, K. Wardhani, P.-C. Tsai, H.-C. Chang, Characterization and applications of fluorescent nanodiamonds surface-coated with photo-crosslinked lipids, **Advances in Photonics of Quantum Computing, Memory, and Communication XI**, 10547, 1054704, 2018.
12. T. Sekiguchi, S. Sotoma (co-first), Y. Harada*, Fluorescent nanodiamonds as a robust temperature sensor inside a single cell, **Biophysics and Physicobiology**, 15, 229, 2018.
13. S. Sotoma, R. Igarashi*, and M. Shirakawa*, Moderate plasma treatment enhances the quality of optically detected magnetic resonance signals of nitrogen-vacancy centres in nanodiamonds, **Applied Physics A**, 122, 522, 2016.
14. S. Sotoma, J. Iimura (co-first), R. Igarashi, K. Hirosawa, H. Ohnishi, S. Mizukami, K. Kikuchi, T. Fujiwara, M. Shirakawa*, and H. Tochio*, Selective labeling of proteins on living cell membranes using fluorescent nanodiamond probes, **Nanomaterials**, 6, 56, 2016.
15. T. Genjo, S. Sotoma, R. Tanabe, R. Igarashi*, M. Shirakawa*, A Nanodiamond-peptide Bioconjugate for Fluorescence and ODMR Microscopy of a Single Actin Filament, **Analytical Sciences**, 32, 1165, 2016.
16. S. Sotoma and M. Shirakawa*, Monodispersed colloidal solutions of surface-modified detonation-synthesized nanodiamonds and their aggregation resistance, **Chemistry Letters**, 45, 697, 2016.

【1-2:代表的な論文】

1. S. Sotoma, Y. Harada, Composite Quantum Sensors Based on Fluorescent Nanodiamonds for Intracellular Controlled Heating in Living Cells, **ACS Applied Nano Materials**, 4, 3969, 2021.
2. S. Sotoma, C. Zhong, J. Kah, H. Yamashita, T. Plakhotnik, Y. Harada, M. Suzuki, In situ measurement of intracellular thermal conductivity using heater-thermometer hybrid diamond nanosensors, **Science Advances**, 7, eabd7888, 2921.
3. S. Sotoma* and Y. Harada, Polydopamine coating as a scaffold for ring-opening chemistry to functionalize gold nanoparticles, **Langmuir**, 35, 8357, 2019.
4. F.-J. Hsieh, S. Sotoma (co-first), H.-H. Lin, C.-Y. Cheng, T.-Y. Yu, C.-L. Hsieh, C.-H. Lin*, and H.-C. Chang*, Bioorthogonal Fluorescent Nanodiamonds for Continuous Long-Term Imaging and Tracking of Membrane Proteins, **ACS Applied Materials and Interfaces**, 11, 19774, 2019.
5. S. Sotoma*, F.-J. Hsieh, Y.-W. Chen, P.-C. Tsai, and H.-C. Chang*, Highly stable lipid-encapsulation of fluorescent nanodiamonds for bioimaging applications, **Chemical Communication**, 54, 1000, 2018.

3-3 助教

【1-3:英文総説】

1. S. Sotoma, C. Epperla, and H.-C. Chang*, Diamond Nanothermometry, **ChemNanoMat**, 4, 15, 2018.
2. S. Sotoma, F.-J. Hsieh, and H.-C. Chang*, Biohybrid fluorescent nanodiamonds as dual-contrast markers for light and electron microscopies, **Journal of The Chinese Chemical Society**, 65, 1136, 2018.

【1-4:邦文総説】

1. 外間進悟, ナノ量子センサー: コーティングによる細胞や生体分子の特異的標識, **実験医学**, 38(18), 2020.
2. 外間進悟, 原田慶恵, 量子センサーを用いた生細胞観察, **光学**, 49(8), 2020.

【1-5:著書】

1. 外間進悟, 原田慶恵, 蛍光ナノダイヤモンド, **温度生物学ハンドブック**, 2019.
2. 外間進悟, 原田慶恵, ナノダイヤモンドセンサーで細胞の温度を探る, **温度生物学ニュースレター**, 2019.

【2:受賞歴】

1. Best Article Award, Journal of the Chinese Chemical Society, 2019.
2. IAMS Young Fellow Research Presentation Award, 2017.
3. 日本化学会第 93 春季年会学生講演賞, 2013.
4. The 4th iCeMS Retreat Cross-Disciplinary Research Prize, 2012.

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会、外国でのセミナー】

1. S. Sotoma, Y. Harada, Fluorescent nanodiamonds as a robust temperature sensor inside a single cell. **E-MRS 2019 Fall Meeting**, September 18, 2019 Warsaw, POLAND (Keynote Lecture).
2. S. Sotoma, F. Hsieh, H. Chang, Y. Harada, Surface modification of fluorescent nanodiamonds for biomedical applications. **E-MRS 2019 Fall Meeting**, September 18, 2019 Warsaw, POLAND.
3. S. Sotoma, Y. Harada, Surface modification of fluorescent nanodiamonds for temperature sensing inside cells, The 6th Awaji International Workshop on "Electron Spin Science & Technology: Biological and Materials Science Oriented Applications", Jun 2019 Hyogo, JAPAN.
4. S. Sotoma, F.-J. Hsieh, Y.-W. Chen, J. Chen, K. Wardhani, P.-C. Tsaia, H.-C. Chang, Characterization and applications of fluorescent nanodiamonds surface-coated with photo-crosslinked lipids, **SPIE Photonics West 2018**, Jan 2018, San Francisco, UNITED STATES.

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. Shingo Sotoma, Huan-Cheng Chang, Yoshie Harada, Nanodiamonds for thermal biology, 第 59 回生物物理学会年会, オンライン, 2021 年 11 月
2. 外間進悟, 謝豊任, 張煥正, 原田慶恵, バイオハイブリッド化ナノダイヤモンドによる精密な細胞内局所加熱技術の開発, **バイオサーモロジーワークショップ**, 京都, 2019 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)】

2021 年度 口頭発表件数: 2 件、ポスター発表件数: 1 件
2020 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 0 件
2019 年度 口頭発表件数: 4 件、ポスター発表件数: 1 件
2018 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 3 件
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: 1 件、ポスター発表件数: 0 件

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

1. S. Sotoma, R. Igarashi, Y. Harada and M. Shirakawa, Nano-Diamond Particle and Method for Producing Same, and Fluorescent Molecular Probe and Method for Analyzing Structure of Protein, March 31 2017, Patent number: 2014540890.

【6:取得研究費】

1. 京都技術科学センター研究助成、細胞内の絶対温度計測を可能にする無個性型ダイヤモンド温度計の開発、京都技術科学センター、令和 3 年度

3-3 助教

2. 科学研究費補助金 **若手研究**、ナノ量子センサーによる All-optical な細胞内熱伝導計測、日本学術振興会、課題番号: 21K15053、令和 3 年度-令和 5 年度
3. 科学研究費補助金 **若手研究**、高度に機能制御されたナノダイヤモンド量子センサーの創出と応用、日本学術振興会、課題番号: 19K16089、平成 31 年度-令和 2 年度
4. **特別研究員奨励費 (SPD)**、蛍光性ナノダイヤモンドによる細胞内温度計測及び局所加熱プローブの開発とその応用、日本学術振興会、課題番号: 18J00287、平成 30-令和 2 年度
5. **ATI 研究助成**、細胞内ナノ領域に生じる温度を計測可能な量子センサーの創出、新世代研究所、課題番号: RG3004、平成 30 年度

教育活動 — 外間 進悟 —

【7-1:現在指導している学生数 (2021 年度)】

なし

【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: 2021 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

なし

【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 — 外間 進悟 —

【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 — 外間 進悟 —

【11-1:論文査読】

ACS Applied Materials & Interfaces, Analytical Chemistry, Ceramics International, Diamond and Related Materials, Materials Today Communications, Bulletin of the Chemical Society of Japan, ACS Sensors.

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

3-3 助教

【12-1:所属学会】

生物物理学会、日本化学、ナノ学会、ニューダイヤモンドフォーラム

【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】

なし

学内、所内活動 — 外間 進悟 —

【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

3-3-10 高崎 寛子

職位：助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質構造生物学研究部門 電子線構造生物学研究室

【研究課題】 クライオ電子顕微鏡を用いた膜タンパク質の構造解析
クライオ FIB-SEM を用いたタンパク質の in situ 構造解析

【研究内容】

1. 小さな膜タンパク質、KcsA の構造解析

カリウムチャンネル KcsA は、分子量 70k Da と非常に小さく、チャンネル機能を示す最小単位と考えられている。その膜貫通部位の構造は、原核生物からヒトに至るまで高く保存され、さらにナトリウムやカルシウムのイオンチャンネルとも共通する。KcsA の結晶構造は存在するが、それでは X 線分子追跡法の結果を説明できない。そこで本研究では、クライオ電子顕微鏡・単粒子解析法を用いて KcsA の水溶液中での構造解析を行い、Open/Closed 状態の構造変化とその機能に迫る。

2. 巨大な膜タンパク質、呼吸鎖超複合体の構造解析

これまでに、アミノ酸生産菌から他の細菌では確認されていない、NDH-II が結合した新規タイプの呼吸鎖超複合体の精製を確立してきた。しかし、どのようにして NDH-II が結合し、高効率の電子伝達経路を実現しているかの詳細は不明なままである。そこで、クライオ電子顕微鏡・単粒子解析法を用いて、NDH-II が結合した新規タイプ呼吸鎖超複合体の高分解能構造を取得し、それが高エネルギー変換効率を生み出す分子メカニズムの解明を目指す。

3. クライオ FIB-SEM を用いた in situ 観察

細胞内で今まさに機能しているタンパク質の高分解能構造解析は、構造生物学者が目指す最高の構造である。それを可能にする技術が、クライオ CLEM とクライオ FIB である。クライオ蛍光顕微鏡で細胞やタンパク質の位置を同定し、その場所を FIB で加工して、クライオ電子顕微鏡で観察可能な 100 - 200 nm 厚のラメラを作製する。それを電子顕微鏡で観察することで、タンパク質の in situ 観察を実現し、トモグラフィー法や単粒子解析法による高分解能構造解析を目指す。

【2021 年の成果】

1. 小さな膜タンパク質、KcsA の構造解析

KcsA は酸性溶液下で Open 状態、中性溶液下で Closed 状態をとることがわかっている。それぞれの条件下で、 α -ヘリックスが確認できる約 7Å 分解能の構造を取得し、分子モデルを構築した。結果、同じ条件下でも複数の構造を取りうること、膜ドメインに対し細胞質ドメインが回転していることがわかった。また、酸性条件でのみ、C4 対称性が確認できた。

2. 巨大な膜タンパク質、呼吸鎖超複合体の構造解析

NDH-II が結合した新規タイプの呼吸鎖超複合体の精製を確立し、低分解能ながら初期構造を得た結果についての論文を発表できた。新たに精製した超複合体を蛋白質研究所のクライオ電子顕微鏡 Talos Arctica で観察し、構造解析を行なった結果、3.5 Å 分解能の構造を得たが、NDH-II は確認できず、またこれまでに同定されていない新規タンパク質の密度が確認された。

3. クライオ FIB-SEM を用いた in situ 観察

Leica 社製のクライオ光学顕微鏡 THUNDER EM Cryo CLEM で培養細胞を確認し、FIB-SEM やクライオトモグラフィーでの観察を進めている。Thermo Fisher 社製のクライオ FIB 装置 Aquilos™ Cryo-FIB では、ラメラ作製の成功率を上げ、Titan Krios でのトモグラフィー観察まで可能となった。

【今後の展望と自己評価】

- これまでの結果をまとめ、論文を投稿する。さらに、生体内に近いより自然な状態での高分解能構造取得に向け、近年注目されている Nanodisc や Saposin を利用し、生体内と同じ脂質二重膜内にある KcsA の構造を 3 Å 分解能で取得することを目指す。
- 高性能クライオ電子顕微鏡 Titan Krios での観察を行い、高分解能構造取得を試みる。成功すれば、呼吸鎖超複合体に結合した NDH-II の初めての高分解能構造取得となる。それと同時に、MS 解析を行い、新規タンパク質を含む呼吸鎖超複合体の全構成タンパク質の同定を行う。
- Aquilos2 へのバージョンアップに伴い、より利用しやすい環境作りと効率の良いラメラ作製法を確立する。現在進行中のプロジェクトに関しては、さらにデータを積み重ね、論文投稿につなげる。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. *Takazaki H., *Kusumoto T. (*equally contribution), Ishibashi W., Yasunaga T., Sakamoto J. Extended supercomplex contains type-II NADH dehydrogenase, cytochrome bcc complex, and aa 3 oxidase in the respiratory chain of *Corynebacterium glutamicum*. **J Biosci Bioeng.** 133, 76-82, 2022.
2. Abdellatef S.A., Tadakuma H., Yan K., Fujiwara T., Fukumoto K., Kondo Y., Takazaki H., Boudria R., Yasunaga T., Higuchi H., Hirose K. Oscillatory movement of a dynein-microtubule complex crosslinked with DNA origami. **BioRxiv**. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.06.471346>.
3. Takazaki H., Shimizu H., Yasunaga T. Structural analysis of KcsA by cryo-EM single particle analysis. **Microscopy.** 67, i35, 2018.
4. Bun-Athuek N., Takazaki H., Yoshimoto Y., Khajornrungruang P., Yasunaga T., Suzuki K. Effects of mixed ultrafine colloidal silica particles on chemical mechanical polishing of sapphire. **Jpn. J. Appl. Phys.** 57, 07MD03, 2018.
5. Takazaki H., Shimizu H., Kajimura N., Mitsuoka K., Yasunaga T. An approach to structural analysis of a small membrane protein KcsA by cryo-electron microscopy. **Microscopy.** 66, i39, 2017.
6. Minoura I., Takazaki H., Ayukawa R., Saruta C., Hachikubo Y., Uchimura S., Hida T., Kamiguchi H., Shimogori T., Muto E. Reversal of axonal growth defects in an extraocular fibrosis model by engineering the kinesin-microtubule interface. **Nat. Commun.** 7, 10058, 2016.

【1-2:代表的な論文】

1. 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 mechanical switch from diffusion to directional motion activates ATPase in dynein motor. **Biophys J.** 108, 22A, 2015.
2. Uchimura S., *Fujii T., *Takazaki H. (*equally contribution), 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, 211-222, 2015.
3. Minoura I., Hachikubo Y., Yamakita Y., Takazaki H., Ayukawa R., Uchimura S., Muto E. Overexpression, purification, and functional analysis of recombinant human tubulin dimer. **FEBS Lett.** 587, 3450-3455, 2013.
4. Takazaki H., Liu Z., Jin M., Kamiya R., Yasunaga T. Three outer arm dynein heavy chains of *Chlamydomonas reinhardtii* operate in a coordinated fashion both in vitro and in vivo. **Cytoskeleton.** 67, 466-476, 2010.
5. *Liu Z., *Takazaki H. (*equally contribution), Nakazawa Y., Sakato M., Yagi T., Yasunaga T., King S. M., Kamiya R. Partially functional outer-arm dynein in a novel *Chlamydomonas* mutant expressing a truncated gamma heavy chain. **Eukaryot. Cell.** 7, 1136-1145, 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】

1. Structural analysis of KcsA potassium channel by Cryo-EM. Takazaki H., Shimizu H., Yasunaga T. 日本顕微鏡学会 生体解析分科会研究会 “Frontiers in Cellular, Viral and Molecular Microscopy with Cryo-specimen Preparation Techniques”, September 14th-17th, 2019, Bristol, UK.

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

なし

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)】

2021年度 口頭発表件数：3件、ポスター発表件数：2件
2020年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：1件
2019年度 口頭発表件数：3件、ポスター発表件数：3件
2018年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：3件
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：1件

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費

基盤研究(C)「カリウムチャンネル KcsA の脂質内高分解能構造解析によるゲーティング機構の解明」、代表、2020年度～2023年度

それ以外の助成金

内藤記念科学財団 研究助成 「アミノ酸生産菌の新規タイプ呼吸鎖超複合体の高エネルギー効率電子伝達機構の解明」、代表、2020年12月～2022年度

教育活動 — 高崎 寛子 —

【7-1:現在指導している学生数 (2021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)

【7-2: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

【7-4:2021年度および過去5年間の博士研究員の数】

なし

【8:担当授業】

なし

【9:学外での教育活動 (出張講義など)】

講師「第30回 電顕サマースクール in 北九州」産業医科大学、2019年8月

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 — 高崎 寛子 —

【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】

なし

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】実績を含む(登録件数、ダウンロード件数)

なし

社会貢献 — 高崎 寛子 —

【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(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 — 高崎 寛子 —

【16:学内、所内委員など】

レクリエーション委員会委員

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-3 助教

3-3-11 武居 俊樹

職位：助教

所属：蛋白質研究所 附属蛋白質化学研究部門 機能・発現プロテオミクス研究室、
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】 システイン・セレノシステインを有するペプチド・タンパク質の化学合成

【研究内容】

セレノシステイン (Sec) はいくつかの酸化還元酵素の活性中心に存在する天然アミノ酸であり、活性酸素種の無毒化やタンパク質の品質管理など、生体の恒常性維持に重要な役割を担う。しかし、セレノタンパク質の生合成過程は極めて特殊で、通常の組換え DNA 技術によって望んだセレノタンパク質を充分量得るのは困難である。一方化学合成は、簡便に Sec 含有ペプチド (セレノペプチド) を調製する手法として有効である反面、未だ自在に合成できる段階にはない。そこで筆者は、セレノペプチド・セレノタンパク質を化学合成により効率的に調製する手法を確立するとともに、その機能を評価することで、新たな性質を有する機能性タンパク質の創出を目指して研究を進めている。

【2021 年の成果】

1. Sec 置換型 EGF の化学合成

Sec が形成する SeSe 結合は還元に対して高い安定性を有しており、既存のタンパク質の SS 結合を SeSe 結合に置換することで、タンパク質の生理活性をほとんど保持したままその安定性を向上させることができると考えられている。実際に、いくつかのペプチドホルモンの Sec 置換体が天然と同程度の活性を有することが報告されており、我々が合成した Sec 置換型インスリン (Se-Ins) も天然と同程度の活性を保持しながら半減期が 8 倍向上する結果を得ている。そこで、より実効的なモデルタンパク質として、上皮細胞成長因子 (epidermal growth factor, EGF) 内の SS 結合を SeSe 結合に置換した Sec 置換型 EGF (Se-EGF) を合成し、種々の物性を評価することでその応用可能性を検証した。

EGF は細胞の分化や増殖に関与する 57 残基からなるタンパク質であり、分子内に 3 つの SS 結合を有する。今までに蓄積してきた Sec 含有ペプチド・タンパク質の合成に関する知見を基に、Se-EGF の化学合成を試みた。その結果、通常のペプチドと遜色ない純度で Se-EGF を合成することに成功した。続いてペプチド側鎖の保護基の除去とグルタチオンを用いた酸化的フォールディングを試みたところ、フォールディングの進行により特定の構造に収束する過程が逆相 HPLC にて観測され、これを単離することに成功した。得られた Se-EGF の CD スペクトルを測定することで二次構造を評価したところ、天然の EGF とよく似た CD スペクトルを示した。さらに、培養細胞を用いた EGF 刺激応答実験を行ったところ、天然の EGF と同程度のリン酸化シグナルが観測された。

2. システインパースルフィド含有ペプチド・タンパク質の化学合成

システインパースルフィドまたはポリスルフィド (Cys-S(n)-H) は、古くから存在の認められている活性硫黄分子種である。近年の研究によってその生合成過程が明らかにされ、ミトコンドリア内ではアミノ酸レベルでエネルギー産生に関与することが報告されている一方、タンパク質中の Cys にも修飾としてその存在が見出されている。現在までに、タンパク質中に存在するシステインパースルフィドの機能のいくつかについては実験的に示されているものの、未だその全容は不明瞭である。そこで、システインパースルフィドの潜在的な機能について作業仮説を立て、その仮説を検証するために化学合成を試みている。現在までに、システインパースルフィドを有するモデルペプチドの合成に成功している。

【今後の展望と自己評価】

セレノペプチド、セレノタンパク質を効率的に合成するための方法論を確立しつつあると考えている。そこで、今後はセレノシステインを利用した人工タンパク質や機能性分子創出を具体的に見据え、その応用可能性を追求していきたい。Se-EGF が天然と同等の生理活性を有していることが示された一方、SeSe 結合への置換により天然の EGF とは少し異なる二次構造の形成が CD スペクトルにより示唆された。SeSe 結合は SS 結合よりも 0.3\AA 程度結合長が長く、タンパク質の構造に影響を及ぼしていると考えられる。今後の機能性分子創出を見据える上で、SeSe 結合への置換がタンパク質構造に与える影響を検証することは重要な知見であり、結晶化等による構造解析が可能か検討を進める予定である。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Suetake I., Nakazawa S., Sato K., Mutoh R., Mishima Y., Kawakami T., Takei T., Watanabe M., Sakai N., Fujiwara T., Takui T., Miyata M., Shinohara A., Hojo H., Arata T. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 567, 42-48, 2021.
2. Hojo H., Takei T., Asahina Y., Okumura N., Takao T., So M., Suetake I., Sato T., Kawamoto A., Hirabayashi Y. Total synthesis and structural characterization of caveolin-1. **Angew. Chem. Int. Ed.** 60, 13900-13905, 2021.
3. Takei T., Ando T., Takao T., Ohnishi Y., Kurisu G., Iwaoka M., Hojo H. Chemical synthesis of ferredoxin with 4 selenocysteine residues using a segment condensation method. **Chem. Commun.** 91, 14239-14242, 2020.
4. Shimodaira S., Takei T., Hojo H., Iwaoka M. Synthesis of selenocysteine-containing cyclic peptides *via* tandem N-to-S acyl migration and intramolecular selenocysteine-mediated native chemical ligation. **Chem. Commun.** 54, 11737-11740, 2018.
5. Arai K.*, Takei T.*, Shinozaki R., Noguchi M., Fujisawa S., Katayama H., Moroder L., Ando S., Okumura M., Inaba K., Hojo H., Iwaoka M. Characterization and optimization of two-chain folding pathways of insulin *via* native chain assembly. **Commun. Chem.** 1:26, 2018. (* These authors contributed equally to this work.)
6. Takeda N., Takei T., Asahina Y., Hojo H. Sialyl Tn Unit with TFA-Labile Protection Realizes Efficient Synthesis of Sialyl Glycoprotein. **Chem. Eur. J.** 24, 2593-2597, 2018.
7. 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, 15708-15711, 2017.
8. 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. (* These authors contributed equally to this work.)
9. 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. (* These authors contributed equally to this work.)

【1-2:代表的な論文】

1. Takei T., Ando T., Takao T., Ohnishi Y., Kurisu G., Iwaoka M., Hojo H. Chemical synthesis of ferredoxin with 4 selenocysteine residues using a segment condensation method. **Chem. Commun.** 91, 14239-14242, 2020.
2. Shimodaira S., Takei T., Hojo H., Iwaoka M. Synthesis of selenocysteine-containing cyclic peptides *via* tandem N-to-S acyl migration and intramolecular selenocysteine-mediated native chemical ligation. **Chem. Commun.** 54, 11737-11740, 2018.
3. Arai K.*, Takei T.*, Shinozaki R., Noguchi M., Fujisawa S., Katayama H., Moroder L., Ando S., Okumura M., Inaba K., Hojo H., Iwaoka M. Characterization and optimization of two-chain folding pathways of insulin *via* native chain assembly. **Commun. Chem.** 1:26, 2018. (* These authors contributed equally to this work.)
4. 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, 15708-15711, 2017.
5. 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. (* These authors contributed equally to this work.)

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

なし

【1-5:著書】

1. 武居俊樹、北條裕信、セレンを利用したタンパク質の新展開-セレノシステイン、セレノエステルのタンパク質科学への応用、化学 (化学同人), 73, 5, 68-69, 2018.

【2:受賞歴】

1. 第46回若手ペプチド夏の勉強会 最優秀講演賞 (2014)

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】

(一般講演)

1. Takei T., Hojo H. Synthetic study of the selenocysteine-substituted ferredoxin, 25th American Peptide Symposium, Whistler, Canada, Jun 17-22, 2017. (Poster Presentation)
2. Takei T., H. Hojo, Study of the effect of selenocysteine-substitution on ferredoxin function, Astbury-IPR Young Scientists Symposium, Jan 17-18, University of Leeds, UK, Jan 17-18, 2017. (Poster Presentation)

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

(一般講演)

1. Takei T., Okumura N., Hojo H., Takao T. Synthetic study of the selenocysteine-substituted epidermal growth factor, The 58th Japanese Peptide Symposium, Oct. 20-22, 2021, Tokyo, Japan, (Poster Presentation)
2. 武居俊樹、セレノシステイン置換型フェレドキシンの化学合成、第 5 回日本セレン研究会、東京、2019 年 7 月 20 日 (口頭発表)
3. Takei T. Synthesis of selenocysteine-containing protein, Frontiers in Peptide Science 2018, Institute for Protein Research International Seminar, Suita Campus, Osaka University, Dec 8, 2018. (Oral Presentation)
4. Takei T., Hojo H. Development and Application of One-Pot Four-Segment Ligation Method Using Selenoester: Chemical Synthesis of Superoxide Dismutase, Biomedical Sciences in the Era of Big Data 13th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences joint with the 3rd Symposium of the Inter-University Research Network for Trans-Omics Medicine and the 28th Hot Spring Harbor Symposium, Hospital Campus, Kyusyu University, Oct 18-19, 2018. (Oral Presentation)
5. Takei T., Iwaoka M., Hojo H. Synthetic study of the selenocysteine-substituted ferredoxin, The 54th Japanese Peptide Symposium, Nov. 20-22, 2017, Osaka, Japan, (Oral Presentation)
6. Takei T. Synthetic study of the selenocysteine-substituted ferredoxin, 16th IPR Retreat, Suita Campus, Osaka University, Dec 12-13, 2017. (Oral Presentation)
7. 武居俊樹、セレンの特性を活かしたタンパク質合成法とセレノフェレドキシンの化学合成、大阪大学蛋白質研究所セミナー カルコゲン、ヘテロ元素を含む生体分子の化学、大阪、2017 年 11 月 1 日
8. 武居俊樹、北條裕信、セレノシステインを含むフェレドキシンの化学合成、第 64 回日本生化学会近畿支部例会、大阪、2017 年 5 月 27 日 (口頭発表)
9. Takei T., Hojo H. Study of the effect of selenocysteine-substitution on ferredoxin function, Frontiers in Biomedical Sciences 11th International Symposium of The Institute Network, Kuramoto Campus, Tokushima University, Tokushima, Jan 26-27, 2017. (Poster Presentation)

【3-3:その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2021 年度 口頭発表件数 : 0 件、ポスター発表件数 : 0 件

2020 年度 口頭発表件数 : 0 件、ポスター発表件数 : 0 件

2019 年度 口頭発表件数 : 0 件、ポスター発表件数 : 0 件

2018 年度 口頭発表件数 : 0 件、ポスター発表件数 : 0 件

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

【4:新聞報道】

なし

【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 2019-2020 年度 癌細胞特異的な WFDC2 結合タンパク質の同定と機能解析
2. 特別研究員奨励費 2017-2018 年度 セレノシステインを含むフェレドキシンの化学合成

その他の助成金

1. 金子・成田研究奨励金 2018 年度 セレノタンパク質の効率的合成法の探索

3-3 助教

教育活動 — 武居 俊樹 —

【7-1:現在指導している学生数 (2021年度)】

博士課程：2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】

2020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4名)

2019年度 博士課程：2名 (うち外国人留学生2名)、修士課程：4名 (うち外国人留学生3名)

2018年度 博士課程：2名 (うち外国人留学生2名)、修士課程：0名 (うち外国人留学生0名)

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)

【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3名)、修士号：4名 (うち外国人留学生2名)

【7-4:2021年度および過去5年間の博士研究員の数】

2021年度 0名

2020年度 0名

2019年度 1名

2018年度 1名

2017年度 0名

2016年度 1名

【8:担当授業】

学部：学問への扉 (分担、2020)、大学院：蛋白質分子科学 (分担、2019-)、Protein Chemistry (分担、2019-)

【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 — 武居 俊樹 —

【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 — 武居 俊樹 —

【11-1:論文査読】

Journal of Analytical Science and Technology

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

3-3 助教

【12-1:所属学会】

日本ペプチド学会、日本質量分析学会、日本生化学会

【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】

なし

学内、所内活動 — 武居 俊樹 —

【16:学内、所内委員など】

蛋白質研究所 リトリート委員 (2019-2020)、 図書委員 (2019-)、 レクリエーション委員 (2019-)

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-3 助教

3-3-12 長尾 知生子

職位：助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質ネットワーク生物学研究部門 計算生物学研究室 (2020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】

1. 計算機を用いたタンパク質や核酸などの生体高分子の構造と機能に関する研究
2. 医薬品関連情報のデータ設計に関する研究

【研究内容】

生命現象を理解し、創薬へ応用するために、タンパク質や核酸などの生体高分子の立体構造やそれらの相互作用、機能について、計算機を用いた解析や予測法の開発を進めている。特に、抗体のようにタンパク質や化合物を特異的に認識する機能を持ち、製造の容易さや保存性で優れた特徴があるため、新しい創薬モダリティとして注目されている核酸アプタマーについて、一般的なデザイン手法の確立に向けた研究を行っている。

また、機械学習を用いた予測法を開発する際には、質の高い大量のデータが必要となるため、データの整備に関する研究も行っている。特に、医薬品医療機器総合機構で公開されている医薬品関連文書は、医療関係者だけでなく、製剤や薬物動態などの研究者にとっても重要なリソースであるが、機械可読な形式でないため、利活用されていない状況にある。そのため、人と機械に扱いやすい医薬品関連データの設計について研究を行っている。

【2021年の成果】

1. 計算機を用いたタンパク質や核酸などの生体高分子の構造と機能に関する研究
核酸の塩基部や糖部に修飾を導入した人工核酸アプタマーは、親和性や体内動態の面で天然型の核酸アプタマーを超える性能を発揮する可能性が高いが、修飾の種類や豊富さと構造などの情報の不足により、立体構造予測をはじめとするデザイン手法は開発されていない。我々はこれまでに既知の天然核酸の構造情報を用いて作成された2次構造、3次構造予測法を評価し、最適な方法を組み合わせた立体構造予測のパイプラインの構築を行ってきた。今年度は、核酸アプタマーと標的タンパク質の複合体構造を予測し、実験で取得される複合体情報と比較するための準備を行った。また、ターゲットに特異的に結合する人工核酸アプタマーを効率よく取得するための新規デザイン手法の開発を開始した。
2. 医薬品関連情報のデータ設計に関する研究
前年度、試験的に作成した、医薬品関連文書の1つであるインタビューフォーム (IF) の Resource Description Framework (RDF) 化フォーマットに基づいて、2018年の記載要領に準拠した全IFのRDF化を開始した。IFの記載要領で規定されていない細部の扱いや、MedDRA、日本薬局方など外部の関連データとの連携をどのようにするか、などの問題点が山積しているが、IFを構造化することで可能になることを医療関係者や研究者に広くアピールして、人と機械に扱いやすい医薬品関連文書のデータ形式の提案に進めたい。

【今後の展望と自己評価】

我々が構築した人工核酸アプタマーの立体構造予測のためのパイプラインは、ある程度は有用であるが、ファーマコフォアの作成など、精密な相互作用情報が必要となるような場面においては、不十分であると考えている。実験研究者と協力して実験データを利用した精度の高い構造予測法の開発を進めていきたい。また、標的タンパク質によっては、SELEXを用いて特異的に結合するアプタマーを取得することが困難な場合もあり、その問題を解決するための人工核酸ライブラリのデザイン手法の開発も進めたい。

医薬品関連文書のデータ設計に関しては、日本病院薬剤師会などへの働きかけやライフサイエンスデータベース統合センターとの連携を更に進め、IFのRDF化によって可能になることを医療関係者や研究者にアピールして、医薬品関連文書の利活用に向けて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. Afanasyeva A., Nagao C., Mizuguchi K., Developing a Kinase-Specific Target Selection Method Using a Structure-Based Machine Learning Approach, **Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry**, 13:27-40, 2020.
2. Tokunaga M., Miyamoto Y., Suzuki T., Otani M., Inuki S., Esaki T., Nagao C., Mizuguchi K., Ohno H., Yoneda Y., Okamoto T., Oka M., Matsuura Y., Novel anti-flavivirus drugs targeting the nucleolar distribution of core protein. **Virology**, 541:41-51, 2020
3. Chiba S., Ohue M., Gryniukova A., Borysko P., Zozulya S., Yasuo N., Yoshino R., Ikeda K., Shin W-H., Kihara D., Iwadate M., Umeyama H., Ichikawa T., Teramoto R., Hsin K-Y., Gupta V., Kitano H., Sakamoto M., Higuchi A., Miura N., Yura K., Mochizuki M., Ramakrishnan C., Thangakani A.M., Velmurugan D., Gromiha M.M., Nakane I., Uchida N., Hakariya H., Tan M., Nakamura H.K., Suzuki S.D., Ito T., Kawatani M., Kudoh K., Takashina S., Yamamoto K.Z., Moriwaki Y., Oda K., Kobayashi D., Okuno T., Minami S., Chikenji G., Prathipati P., Nagao C., Mohsen A., Ito M., Mizuguchi K., Honma T., Ishida T., Hirokawa T., Akiyama Y., & Sekijima M., A prospective compound screening contest identified broader inhibitors for Sirtuin 1, **Scientific Reports**, 9:19585, 2019
4. Watanabe R., Ohashi R., Esaki T., Kawashima H., Natsume-Kitatani Y., Nagao C., Mizuguchi K., Development of an in silico prediction system of human renal excretion and clearance from chemical structure information incorporating fraction unbound in plasma as a descriptor, **Scientific Reports**, 9(1):18782, 2019.
5. Kataoka Y., Fujita H., Afanasyeva A., Nagao C., Mizuguchi K., Kasahara Y., Obika S., Kuwahara M., High-Contrast Facile Imaging with Target-Directing Fluorescent Molecular Rotors, the N3-Modified Thioflavin T Derivatives, **Biochemistry**, 58(6):493-498, 2019.
6. Afanasyeva A., Nagao C., Mizuguchi K., Prediction of the secondary structure of short DNA aptamers, **Biophysics and Physicobiology**, 16:287-294, 2019.
7. Esaki T., Watanabe R., Kawashima H., Ohashi R., Natsume-Kitatani Y., Nagao C., Mizuguchi K., Data Curation can improve the Prediction Accuracy of Metabolic intrinsic Clearance, **Mol Inform.**, 38(1-2):e1800086, 2019.
8. Watanabe R., Esaki T., Kawashima H., Natsume-Kitatani Y., Nagao C., Ohashi R., Mizuguchi K., Predicting Fraction Unbound in Human Plasma from Chemical Structure: Improved Accuracy in the Low Value Ranges, **Molecular Pharmaceutics**, 5;15(11):5302-5311, 2018.
9. Prathipati P., Nagao C., Ahmad S., Mizuguchi K., Improved pose and affinity predictions using different protocols tailored on the basis of data availability, **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, 30(9):817-828,2016.

【1-2:代表的な論文】

1. Afanasyeva A., Nagao C., Mizuguchi K., Prediction of the secondary structure of short DNA aptamers, **Biophysics and Physicobiology**, 16:287-294, 2019.
2. Nagao C., N. Nagano, K. Mizuguchi, Prediction of detailed enzyme functions and identification of specificity determining residues by random forests. **PLoS One**. 9:e84623, 2014.
3. Nagao C., Izako N., Soga S., Khan S.H., Kawabata S., Shirai H., Mizuguchi K., Computational design, construction, and characterization of a set of specificity determining residues in protein-protein interactions. **Proteins**, 80:2426-2436, 2012.
4. Nagao C., Nagano N. and Mizuguchi K., Relationships between functional subclasses and information contained in active-site and ligand-binding residues in diverse superfamilies. **Proteins**, **78**, 2369-2384, 2010.
5. Nagao C., Terada T.P., Yomo T. and Sasai M., Correlation between evolutionary structural development and protein folding. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 102:18950, 2005.

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

1. 長尾知生子, 水口賢司. 対象タンパク質を理解するための有用なデータベース. 実験医学 38:897-901, 2020.
2. 渡邊怜子, 江崎剛史, 夏目やよい, 佐藤朋広, 長尾知生子, 川島和, 水口賢司, 薬物動態・毒性予測のためのデータベースと創薬, マテリアルズ・インフォマティクスを用いた新材料開発へのアプローチ, 1975:439-447, 019.
3. 長尾知生子, 夏目やよい, 水口賢司, 創薬における計算機の果たす役割 -プレジジョンメディシンに向けて-, **Precision Medicine**, 1:28-31, 2018.
4. 長尾知生子, 種石慶 データベース・計算環境～知識ベース・AI 基盤, 医薬ジャーナル 254, 113-117 (2018)
5. 伊藤眞里, 長尾知生子, 夏目やよい, 水口賢司. 公共データベースの統合から AI によるデータマイニングに向けて—創薬への応用を目指して—. 日本化学会情報化学部会誌 35:210, 2017.

3-3 助教

【1-5:著書】

1. 長尾知生子, 李秀榮, 水口賢司. 第3章 8. 創薬分野における AI の活用 実験医学別冊 創薬研究のための相互作用解析パーフェクト (津本浩平, 前仲勝実編) 羊土社, 東京 2021.
2. Afanasyeva A, Nagao C, Mizuguchi K. Docking algorithms and scoring functions, (Gromiha M, ed.) Protein Interactions: Computational Methods, Analysis and Applications, World Scientific 2020.
3. 江崎剛史, 渡邊怜子, 夏目やよい, 伊藤真里, 長尾知生子, 川島和, 水口賢司. AI 活用による薬物動態予測システムの開発. (栗原聡編) 人と共生する AI 革命～活用事例からみる生活・産業・社会の未来展望～. pp. 237-242: エヌ・ティー・エス, 東京, 2019.

【2:受賞歴】

1. 2003 年 8 月 日本進化学会第 5 回大会 最優秀ポスター賞

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

なし

【3-2:講演-国内の学会, シンポ, WS など】

1. 創薬 AI 研究のための知識ベース構築に向けて. CBI 学会 2020 大会 (スポンサードセッション: ライフインテリジェンスコンソーシアム), オンライン, 11 月 28 日 2020.
2. 知識データベースの構築. ライフインテリジェンスコンソーシアム報告会 2019 in OSAKA, 大阪, 10 月 2 日 2019.
3. 医薬品文書の利活用に向けたインタビューフォーム構造化の検討. トーゴの日シンポジウム 2020 (オンライン), 10 月 5 日 2020.
4. 創薬・健康・栄養研究を支援する NIBIOHN のデータベース. 特別企画「使ってみようバイオデータベース - つながるデータ, 広がる世界 (BioDB)」第 42 回日本分子生物学会年会, 福岡, 12 月 3-6 日 2019.
5. 創薬・健康・栄養研究を支援する NIBIOHN のデータベース. 特別企画「使ってみようバイオデータベース-つながるデータ, 広がる世界 (BioDB)」第 41 回日本分子生物学会年会, 横浜, 11 月 28-30 日 2018.
6. Developing a kinase-specific target selection method using a structure-based deep learning approach. モダリティ創薬デザイン研究会, 大阪, 11 月 6 日 2018.
7. ABDD 創薬によるバイオ医薬品の低分子化への取り組み. 医薬基盤研究所・東京情報大学合同研究発表会, 大阪, 9 月 14 日 2018.
8. Protein-protein interaction analysis and molecular design (タンパク質相互作用の解析と分子デザイン). 第 1 回徳島大学統合的がん創薬研究クラスター, 徳島, 2 月 15 日 2018.
9. 創薬・健康・栄養 研究を支援する NIBIOHN のデータベース. 特別企画「使ってみようバイオデータベース-つながるデータ, 広がる世界 (BioDB)」2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017), 神戸, 12 月 6-8 日 2017.
10. 医薬基盤・健康・栄養研究所の創薬・疾患研究支援データベースとツール. 特別企画「使ってみようバイオデータベース-つながるデータ, 広がる世界 (BioDB)」第 39 回日本分子生物学会年会, 横浜, 11 月 30 日 - 12 月 2 日 2016.

【3-3:その他の発表(共同研究者の口頭発表, ポスター発表)】

2021 年度 口頭発表件数: 1 件, ポスター発表件数: 1 件
2020 年度 口頭発表件数: 0 件, ポスター発表件数: 0 件
2019 年度 口頭発表件数: 0 件, ポスター発表件数: 8 件
2018 年度 口頭発表件数: 0 件, ポスター発表件数: 7 件
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: 0 件, ポスター発表件数: 2 件

【4:新聞報道】

1. 「LINC に厚労大臣賞 新薬開発過程を AI 化 オープンイノベ大賞」、薬事日報、2020 年 2 月 19 日
2. 「【医薬基盤研】バイオ薬から低分子薬へ 人工核酸アプタマーを活用 国内製薬の創薬“突破口”に」、薬事日報、2019 年 2 月 6 日
3. 「LINC、3 年後めどに「創薬 AI」構築へ」、日刊薬業、2017 年 11 月 7 日

3-3 助教

【5:特許】

1. 特願 2018-44364 ウテログロビンを構造基盤とする二重特異性ポリペプチド
新山真由美, 秋葉宏樹, 阿部康弘, 永田諭志, 伊勢知子, 長尾知生子, 鎌田春彦, 津本浩平, 水口賢司, アリーナ・アフアナシェヴァ, 井上豪, 福田庸太

【6:取得研究費】

科研費

1. 基盤研究(C) 「人工核酸アプタマーの新規デザイン方法の開発」代表、(2021-2023)
それ以外の研究費
1. 令和3年度「蛋白質研究所新分野開拓支援プログラム」
2. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 平成30年度 創薬基盤推進事業
アプタマー情報をベースにした低分子医薬品創製プラットフォームの構築
分担 (2018 - 2022)
3. 大阪大学 女性教員をリーダーとする連携機関及び協力機関との共同研究費支援
卵発生を制御する遺伝子発現ネットワークの解明 ー生殖幹細胞から卵への軌跡をたどるー
分担 (2017, 2018)

他、製薬会社等との共同研究 3件

教育活動 ー 長尾 知生子 ー

【7-1:現在指導している学生数 (2021年度)】

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

2020年度：0名
2019年度：0名
2018年度：0名
2017年度：0名
2016年度：0名

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

なし

【7-4:2021年度および過去5年間の博士研究員の数】

なし

【8:担当授業】

理学研究科博士課程前期 Bio/Chemoinformatics

【9:学外での教育活動 (出張講義など)】

遠隔インタラクティブ講義 (計算生命科学の基礎 VI) 神戸大学計算科学教育センター

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 ー 長尾 知生子 ー

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2021年度 5課題
2020年度 4課題
2019年度 0課題
2018年度 0課題
2017年度 0課題

3-3 助教

【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. “Antibody engineering with AI towards next generation drug discovery” 2021年8月30-31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)

PDBj 国際的な運営高度化グループ

社会貢献 — 長尾 知生子 —

【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】

情報計算化学生物学会 (CBI 学会),

【12-2:学会の役員、委員】

ライフインテリジェンスコンソーシアム (LINC) ワーキング 00 代表、2022 年日本バイオインフォマティクス学会年会・第 11 回生命医薬情報学連合大会(IIBMP2022) 実行委員、「PDB アジア地区 50 周年記念シンポジウム」ポスター審査員

【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)

1. 創薬・疾患研究を支援するためのデータベース横断検索システム Sagace (<https://sagace.nibiohn.go.jp>)
(月のアクセス数は、ユニーク IP アドレス数で約 1,500 件)
2. ライフサイエンス分野の AI 開発のためのデータリソース LINC DB (<https://lincdb.nibiohn.go.jp>)
(LINC 会員に限定公開)
3. LINC 成果物開示サーバ (<https://linc-jupyter.nibiohn.go.jp>)
(LINC 会員に限定公開)

【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 — 長尾 知生子 —

【16:学内、所内委員など】

蛋白研広報室員、電顕画像データ用ファイルサーバ機種選定委員

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-3 助教

3-3-13 藤田 侑里香

職位：助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質高次機能学研究部門

ゲノム-染色体機能研究室 (2020年5月～)

【研究課題】 化学物質が引き起こす染色体不安定化と疾患のメカニズム解明

【研究内容】

我々は日常的に内在性及び外来性の DNA 損傷物質に晒されている。DNA 損傷物質は染色体不安定化や発がんを引き起こすと考えられ、生物は防御機構として多くの修復経路を備えている。中でも相同組換え修復 (homologous recombination, HR) は誤りが少ないことから最重要経路といえ、その修復機構は様々な因子の協働により厳密に制御されている。

エタノールを含むアルコールは、ヒトに対して発がん性・催奇形性を有することが知られている。エタノールの代謝物であるアセトアルデヒドは発ガン物質であり、体細胞において染色体不安定化を引き起こすが、その修復機構及びメカニズムは未だ不明な点が多い。

アセトアルデヒドは DNA 架橋を誘発し、その修復はこれまでファンconi貧血修復経路が主要と考えられていたが、最近の研究により相同組換え修復も寄与している可能性が示唆された。そこで本研究ではアセトアルデヒドの代謝に主要な役割を果たす *Aldh2* の変異体マウスに加え、*Swsap1* 等の相同組換え修復関連遺伝子の変異体マウス、及び変異体マウスから得られたマウス線維芽細胞、さらには種間の保存性確認のためヒト細胞における標的遺伝子のノックダウンによる解析を通し、エタノール摂取による個体や細胞への影響、特に次世代影響と発がん性について解析する。特にエタノール代謝によって誘発される架橋に対する相同組換え修復の機能や役割解明やその寄与の解析を目標に、アセトアルデヒドが引き起こす染色体不安定性と疾患の関連を明らかにすることを目指す。

【2021年の成果】

Aldh2 の変異体マウスの系統を樹立した。去年確立した野生型マウスにおける実験条件をもとにエタノールを投与後胎児を観察し、基礎的な知見を得た。さらにマウス線維芽細胞を取得し、染色体不安定化等の詳細な解析を行うための実験基盤を整えた。また、*Swsap1* 遺伝子等相同組換え修復因子とのダブルノックアウトマウスの系統維持・樹立を始めている。

【今後の展望と自己評価】

樹立した変異体マウスおよび線維芽細胞を用いて、アセトアルデヒドが引き起こす染色体不安定化及び発がん・奇形誘発メカニズムの詳細な解明を目指す。また、合わせて相同組換え修復に関与する遺伝子の各種変異体マウスとのダブルノックアウトマウスにエタノールを投与し、染色体不安定性誘発の有無やそのレベルを確認することでアルデヒド由来の架橋形成に対する相同組換え修復メカニズムの一端を明らかにする。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Rao HBDP, Sato T, Challa K, Fujita Y, Shinohara M and Shinohara A. (2021) Phosphorylation of luminal region of the SUN-domain protein Mps3 promotes nuclear envelope localization during meiosis eLife. 10:e63119
2. Fujita Y*, Morita O. and Honda H.* (2020) In Silico Model for Chemical-Induced Chromosomal Damages Elucidates Mode of Action and Irrelevant Positives. Genes. 11(10), 1181 (*co-correspondence)
3. Yamada T, Yamada S, Ding DQ, Fujita Y, Takaya E, Hiraoka Y, Murakami H, and Ohta K. (2020) Maintenance of meiotic crossover against reduced double-strand break formation in fission yeast lacking histone H2A.Z. Gene. 743, 144615.
4. Fujita Y*, Honda H*, Yamane M, Morita T, Matsuda T and Morita O. (2019) A decision tree-based integrated testing strategy for tailor-made carcinogenicity evaluation of test substances using genotoxicity test results and chemical spaces. Mutagenesis. 34, 101-109. (*Equal contribution)
5. Morita T, Shigeta Y, Kawamura T, Fujita Y, Honda H and Honma M. (2019) In silico prediction of chromosome damage: comparison of three (Q)SAR models. Mutagenesis. 34, 91-100.
6. Yamada S, Kugou K, Ding DQ, Fujita Y, Hiraoka Y, Murakami H, Ohta K and Yamada T. (2018) The conserved histone variant H2A.Z illuminates meiotic recombination initiation. Curr Genet. 64, 1015-1019.
7. Matsumura S, Fujita Y, Yamane M, Morita O and Honda H. (2018) A genome-wide mutation analysis method enabling high-throughput identification of chemical mutagen signatures. Sci Rep. 8, 9583.
8. Honda H*, Fujita Y*, Kasamatsu T, Fuchs A, Fautz R and Morita O. (2018) Necessity for retrospective evaluation of past-positive chemicals in in vitro chromosomal aberration tests using recommended cytotoxicity indices. Genes Environ. 40, 2. (*Equal contribution)
9. Yamada S, Kugou K, Ding DQ, Fujita Y, Hiraoka Y, Murakami H, Ohta K and Yamada T. (2018) The histone variant H2A.Z promotes initiation of meiotic recombination in fission yeast. Nucleic Acids Res. 46, 609-620.
10. Honda H*, Fujita Y*, Hayashi A, Ikeda N, Ito Y and Morita O. (2016) Genotoxicity evaluation of alpha-linolenic acid-diacylglycerol oil. Toxcol Rep. 3, 716-722. (*Equal contribution)
11. Fujita Y, Ito Y, Morita O and Honda H. (2016) Validation of retrospective evaluation method for false genotoxic chemicals with strong cytotoxicity: re-evaluation using in vitro micronucleus test. Fundam. Toxicol. Sci. 3, 251-256.
12. Honda H, Minegawa K, Fujita Y, Yamaguchi N, Oguma Y, Glatt H, Nishiyama N and Kasamatsu T. (2016) Modified Ames test using a strain expressing human sulfotransferase 1C2 to assess the mutagenicity of methyleugenol. Genes Environ. 38, 1.
13. Fujita Y, Morita T, Matsumura S, Kawamoto T, Ito Y, Nishiyama N and Honda H. (2016) Comprehensive retrospective evaluation of existing in vitro chromosomal aberration test data by cytotoxicity index transformation. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 802, 38-49.
14. Fujita Y, Kasamatsu T, Ikeda N, Nishiyama N and Honda H. (2016) A retrospective evaluation method for in vitro mammalian genotoxicity tests using cytotoxicity index transformation formulae. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 796, 1-7.

【1-2:代表的な論文】

1. Fujita Y*, Morita O. and Honda H.* (2020) In Silico Model for Chemical-Induced Chromosomal Damages Elucidates Mode of Action and Irrelevant Positives Genes. 11(10), 1181 (*co-correspondence)
2. Fujita Y*, Honda H*, Yamane M, Morita T, Matsuda T and Morita O. (2019) A decision tree-based integrated testing strategy for tailor-made carcinogenicity evaluation of test substances using genotoxicity test results and chemical spaces. Mutagenesis. 34, 101-109. (*Equal contribution)
3. Yamada S, Kugou K, Ding DQ, Fujita Y, Hiraoka Y, Murakami H, Ohta K and Yamada T. (2018) The histone variant H2A.Z promotes initiation of meiotic recombination in fission yeast. Nucleic Acids Res. 46, 609-620.
4. Honda H*, Fujita Y*, Hayashi A, Ikeda N, Ito Y and Morita O. (2016) Genotoxicity evaluation of alpha-linolenic acid-diacylglycerol oil. Toxcol Rep. 3, 716-722. (*Equal contribution)
5. Fujita Y, Kasamatsu T, Ikeda N, Nishiyama N and Honda H. (2016) A retrospective evaluation method for in vitro mammalian genotoxicity tests using cytotoxicity index transformation formulae. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 796, 1-7.

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

なし

3-3 助教

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

1. Cosmetics Europe Science Conference 2017, Best poster award
2. 第44回日本毒性学会学術年会 (2017) 優秀研究発表賞
3. 日本環境変異原学会第45回大会 (2016) ベストプレゼンテーション賞エルゼビア賞

【3:招待講演】

なし

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Integrated testing strategy for carcinogenicity evaluation of chemicals using genotoxicity tests and chemical properties
○Fujita Y, Honda H, Yamane M, Morita T, Matsuda T, and Morita O
20th International Congress on In Vitro Toxicology (Berlin, Germany, 2018), OP 30

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 部分的化学構造を用いた in vitro CA/MN 試験結果の予測
○藤田侑里香 MMS 研究会 第68回定例会 (御殿場・2016)4

【3-3:その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2021年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：0件
2020年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：0件
2019年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：0件
2018年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：3件
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：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】

令和3年度 蛋白質研究所新分野開拓支援プログラム

教育活動 — 藤田 侑里香 —

【7-1:現在指導している学生数 (2021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】

なし

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

なし

【7-4:2021年度および過去5年間の博士研究員の数】

なし

【8:担当授業】

なし

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 — 藤田 侑里香 —

【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 — 藤田 侑里香 —

【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】

なし

【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】

なし

学内、所内活動 — 藤田 侑里香 —

【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

3-3-14 Tom Macpherson

Present Position: Assistant Professor

Affiliation: Laboratory for Advanced Brain Functions, Institute for Protein Research,
Osaka University

【Research Subjects】

1. Investigating the functional roles of nucleus accumbens D1- and D2-neurons in reward and aversive learning
2. Elucidating the role of dopamine signaling within the ventral pallidum in reward and aversive learning
3. Anatomical, molecular, and functional characterization of subthalamic nucleus neurons

【Research Outline】

My work is largely focused on investigating the neurocircuitry and neurochemical mechanisms underlying reward and aversive learning. This research is mostly undertaken by using transgenic mouse lines and viral strategies to identify pathways controlling specific aspects of reward and aversive learning in behavioral tasks. Specifically, I have used optogenetic, chemicogenetic, and in-vivo calcium imaging techniques to investigate the functional role of nucleus accumbens (NAc), ventral pallidum (VP), and subthalamic nucleus (STN) neurons.

【Research Results/Progress in 2021】

In 2021, I have continued to work on three main projects. The first is in-vivo miniature microscope calcium imaging of specific cell-types (D1-/D2-MSNs) in the nucleus accumbens (NAc) during a head-fixed reward and aversive Pavlovian conditioning task. Over the last year, I was able to identify novel subpopulations of NAc neurons that contribute to different aspects of direct and conditioned rewards. This work provides an update to previous simple models of reward and aversive learning and has helped to identify new levels of complexity in limbic processing within the brain.

The second project I have been working on is investigating the anatomical and functional role of the ventral pallidum (VP), specifically the functional role of dopamine release onto VP neuron types. Using RNAscope in-situ hybridization of RNA expression of D1 and D2 receptors in the VP, I have revealed that GABAergic, glutamatergic, and cholinergic neurons all express both dopamine receptor types. In addition to these experiments, I have been using optogenetics to artificially inducing dopamine release in the VP. In real-time place preference and open field tests, stimulation of VP dopamine release was revealed to induce a rewarding and motor stimulatory effect in mice.

In the third project, I have continued to study the anatomical and functional role of the subthalamic nucleus (STN). Using in-vivo calcium imaging techniques, I have begun to identify how specific projection pathways from the STN neurons to downstream nuclei in the substantia nigra and globus pallidus contribute to motor behavior and reward learning in open field and Pavlovian reward conditioning tests, respectively.

Finally, during 2021, I have published two review papers (both published in Neural Networks) as a first-author concerning the role of parallel and hierarchical neural organization in conferring brain functions and the influence of neuroscience research on the development of artificial intelligence. Additionally, I contributed to one published research paper as a co-author, concerning the role of KPNA1 in the symptoms of psychiatric disorders (published in PlosOne). In addition to these manuscripts, I received a KAKENHI early career scientist research grant, and have been writing research paper and review paper that will both be submitted in early 2021.

【Prospects of Research and Self-assessment】

In 2022, I plan to continue to continue the next stage of my project investigating how subpopulations of NAc D1- and D2-MSNs control reward and aversive learning. This will involve the expression of viral vectors specifically in populations of NAc D1- or D2-MSNs activated by the presentation of rewards or punishments (activity-dependent tagging of specific neuron types). This will allow retrograde tracing of the inputs onto these reward/punishment-sensitive neurons by monosynaptic rabies viruses, tracing of the downstream projection targets of these neurons by fluorescent reporter viruses, and artificial manipulation of the activity of these neurons during behavioral tasks (e.g. real-time place preference)

3-3 助教

using optogenetic techniques. I am aiming to complete these studies by autumn of 2021 and hope to publish the results in a high impact journal.

For the VP project, I am planning to continue with optogenetic experiments manipulating dopamine release in the VP. This will then be combined with the molecular data from RNAscope experiments performed last year and written up for publication.

Finally, for the STN project, I will continue to perform in-vivo calcium imaging of substantia nigra- and globus pallidum-projecting STN pathways during reward learning and motor tasks using fiber photometry recording. In addition to these experiments, I will use viral techniques to trace the specific projects of populations of STN neurons, with the aim of better understanding how specific pathways contribute to the various functional roles of the STN.

【Publication List】

1. Sakurai K, Itou T, Morita M, Kasahara E, Moriyama T, Macpherson T, Ozawa T, Miyamoto Y, Yoneda Y, Sekiyama A, Oka M, Hikida T. (2021) Effects of Importin α 1/KPNA1 deletion and adolescent social isolation stress on psychiatric disorder-associated behaviors in mice. *PloS ONE* 16(11): e0258364.
2. Nishioka T, Macpherson T, Hamaguchi K, Hikida T. (2021) Distinct Roles of Dopamine D1 and D2 Receptor-expressing Neurons in the Nucleus Accumbens for a Strategy Dependent Decision Making. *BioRxiv* (preprint)
3. Saito N, Tainaka K, Macpherson T, Hikida T, Yamaguchi S, Sasaoka T. (2020) Neurotransmission through dopamine D1 receptors is required for aversive memory formation and Arc activation in the cerebral cortex. *Neuroscience Research* 156:58-65.
4. Hikida T*, Yao S*, Macpherson T*, Fukakusa A, Morita M, Kimura H, Hirai K, Ando T, Toyoshiba H, Sawa A. (2020) Nucleus accumbens pathways control cell-specific gene expression in the medial prefrontal cortex. *Scientific Reports* 10(1): 1838. *co-first authorship
5. Hikida T, Morita M, Kuroiwa M, Macpherson T, Shuto T, Sotogaku N, Niwa M, Sawa A, Nishi A. (2020) Adolescent psychosocial stress enhances sensitization to cocaine exposure in genetically vulnerable mice. *Neuroscience Research* 151: 38-45.
6. Macpherson T, Mizoguchi H, Yamanaka A, Hikida T. (2019) Preproenkephalin-expressing ventral pallidal neurons control inhibitory avoidance learning. *Neurochemistry International* 126: 11-18.
7. Macpherson T, Hikida T. (2018) Nucleus accumbens dopamine D1-receptor-expressing neurons control the acquisition of sign-tracking to conditioned cues in mice. *Frontiers in Neuroscience* 12: 418.
8. Macpherson T, Morita M, Wang Y, Sasaoka T, Sawa A, Hikida T. (2016) Nucleus accumbens dopamine D2-receptor expressing neurons control behavioral flexibility in a place discrimination task in the IntelliCage. *Learning and Memory* 23 (7): 359-364.
9. Hikida T, Morita M, Macpherson T. (2016) Neural mechanisms of the nucleus accumbens circuit in reward and aversive learning. *Neuroscience Research* 108: 1-5.

【Primary Publications】

1. Macpherson T, Mizoguchi H, Yamanaka A, Hikida T. (2019) Preproenkephalin-expressing ventral pallidal neurons control inhibitory avoidance learning. *Neurochemistry International* 126: 11-18.
2. Macpherson T, Hikida T. (2018) Nucleus accumbens dopamine D1-receptor-expressing neurons control the acquisition of sign-tracking to conditioned cues in mice. *Frontiers in Neuroscience* 12: 418.
3. Macpherson T, Morita M, Wang Y, Sasaoka T, Sawa A, Hikida T. (2016) Nucleus accumbens dopamine D2-receptor expressing neurons control behavioral flexibility in a place discrimination task in the IntelliCage. *Learning and Memory* 23 (7): 359-364.
4. Macpherson T, Morita M, Hikida T. (2014) Striatal direct and indirect pathways control decision-making behavior. *Frontiers in Psychology* 5: 1301.
5. Maguire EP*, Macpherson T*, Swinny JD*, Dixon CI, Herd MB, Belevi D, Stephens DN, King SL, Lambert JJ. (2014). Tonic inhibition of accumbal spiny neurons by extrasynaptic $\alpha 4\beta\delta$ GABAA receptors modulates the actions of psychostimulants. *Journal of Neuroscience* 34(3): 823-838. *co-first authorship

【Review Articles】

1. Macpherson T, Churchland A, Sejnowski T, DiCarlo J, Kamitani Y, Takahashi H, Hikida T. (2021) *Natural and Artificial Intelligence: a brief introduction to the interplay between AI and neuroscience research*. *Neural Networks*, 144:603-613.
2. Macpherson T, Matsumoto M, Gomi, H, Morimoto J, Uchibe E, Hikida T. (2021) Parallel and hierarchical neural mechanisms for adaptive and predictive behavioral control. *Neural Networks* 144:507-521.
3. Macpherson T, Hikida T. (2019) Role of basal ganglia neurocircuitry in the pathology of psychiatric disorders. *Psychiatry and Clinical Neuroscience* 73(6): 289-301.
4. Hikida T, Macpherson T, Morita M. (2017) Basal Ganglia Circuit Mechanisms in Cognitive Learning. *Japanese Journal of Psychopharmacology*. 37(2) 35-8.

3-3 助教

【Awards】

2009-2013	MRC PhD Studentship
2013	British Neuroscience Association Travel Award
2013	Medical Research Council UK Centenary Grant Award
2014-2015	JSPS Postdoctoral Fellowship for Research in Japan (Short-Term Program)
2015-2017	JSPS Postdoctoral Fellowship for Research in Japan (Standard Program)
2017	JNS-SfN Travel Award

【Invited Lectures at International Symposium/ Seminar】

1. **Institute for Protein Research Seminar.** Osaka University, Osaka, Japan. (2021). Neural Mechanisms in Reward and Aversion.
2. **15th Annual Meeting of the Japanese Society for Motor Control.** Online. (2021). Parallel Neural Circuit Mechanisms in Behavioral Flexibility.
3. **97th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan.** (2020). A role for Enkephalin-expressing ventral pallidal neurons in controlling aversive Pavlovian Conditioning.
4. **International Symposium on Artificial Intelligence and Brain Science.** Tokyo, Japan. (2019). Nucleus accumbens output pathways control gene expression in the medial prefrontal cortex.
5. **42nd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society.** Niigata, Japan. (2019). A role for nucleus accumbens pathways in controlling learning impaired in psychiatric disorders.
6. **11th Federation of European Neuroscience Societies Forum.** Berlin, Germany. (2018). Ventral pallidum neurons control aversive learning.
7. **2nd Joint Symposium on Protein Structure and Function.** Osaka, Japan. (2017). Dopamine D2L receptors control behavioral flexibility.
8. **26th Annual Meeting of the International Behavioral Neuroscience Society.** Hiroshima, Japan. (2017). Nucleus accumbens dopamine D1-receptor-expressing neurons control incentive salience to reward-predictive cues.
9. **17th Biennial Meeting of the European Behavioral Pharmacology Society.** Heraklion, Athens. (2017). Nucleus Accumbens D1-receptor-expressing neurons control attribution of incentive salience in an autoshaping task.

【Oral and Poster Presentations】

1. **44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society.** Kobe, Japan. (2021). Nucleus accumbens D2-receptor-expressing neurons regulate reversal learning in the Attentional Set-Shifting Test. (Poster Presentation)
2. **43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society.** Online. (2020). Nucleus accumbens pathways control cell-specific gene expression in the medial prefrontal cortex. (Poster Presentation)
3. **10th Takeda Science Foundation Symposium.** Osaka, Japan. (2020). Altered medial prefrontal cortex gene expression following nucleus accumbens pathway neurotransmission blocking. (Poster Presentation).
4. **48th Annual Meeting of the Society for Neuroscience.** San Diego, USA. (2018). Ventral pallidum neurons control aversive learning. (Poster Presentation).
5. **41st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society.** Kobe, Japan. (2018). Ventral pallidum neurons control aversive learning. (Oral Presentation).
6. **44th Naito Conference.** Sapporo, Japan. (2017). Nucleus Accumbens D1-receptor-expressing neurons control Pavlovian approach behavior. (Poster Presentation).
7. **47th Annual Meeting of the Society for Neuroscience.** Washington DC, USA. (2017). Nucleus Accumbens D1-receptor-expressing neurons control autoshaping behavior. (Poster Presentation).
8. **40th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society.** Chiba, Japan. (2017). Nucleus Accumbens D1-receptor-expressing neurons control autoshaping behavior. (Poster Presentation)
9. **46th Annual Meeting of the Society for Neuroscience.** San Diego, USA. (2016). Neurotransmission in dopamine D2-receptor-expressing nucleus accumbens neurons is necessary for behavioral flexibility in an IntelliCage place discrimination task. (Oral Presentation).
10. **10th Meeting of Federation for European Neuroscience Society.** Copenhagen, Denmark. (2016). Nucleus accumbens dopamine D2-receptor expressing neurons control behavioral flexibility in a place learning task in the IntelliCage. (Poster Presentation).
11. **39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society.** Yokohama, Japan. (2016). Nucleus accumbens dopamine D2-receptor expressing neurons control behavioral flexibility in a place learning task. (Poster Presentation).

【Grants/Funds】

2021-2023	KAKENHI early career scientist grant
2015-2017	JSPS Postdoctoral Fellowship for Research in Japan (Standard Program)
2014-2015	JSPS Postdoctoral Fellowship for Research in Japan (Short-Term Program)

3-3 助教

-Educational works-

【Number of Students you supervise in 2021】

5

【Educational Responsibilities】

1. Dec 2017-Present Supervision of PhD, masters, undergraduate, & exchange students.
2. 16th June 2018 Advanced Lecture of Bioscience C1, 1 Lecture.
3. 31st May 2019 Advanced Lecture of Bioscience C1, 1 lecture.
4. 7th May 2021 Advanced Lecture of Bioscience C1, 1 lecture.
5. 24th May-24th June 2021 “Door to Academia” (Machikane Seminar), 5 lectures.
6. 15th July 2021 Osaka University International Summer Program, 1 lecture.

【Editorial Activities】

Guest Editor for Frontiers in Neuroscience, 2021

【Academic Society Membership】

JNSS, SfN

3-3 助教

3-3-15 TU HUNG-YA

Present Position: Assistant Professor

Affiliation: Laboratory for Molecular and Developmental Biology, Institute for Protein Research,
Osaka University

【Research Subjects】

1. Mechanisms underlying the cell fate determination and switch of the photoreceptor and amacrine cells in the mouse retina (single cell transcriptomics)
2. Mechanisms underlying the differentiation of amacrine cell populations and their neurocircuitry in the mouse retina (patch clamp recording)
3. Cellular mechanism underlying the mouse hypothalamic interneuron differentiation and sexual dimorphism (animal behavior)

【Research Outline】

My research is mainly focused on the cell fate determination and development of interneurons, and the circuits they contribute to, in both mouse retina and hypothalamus. With mouse lines generated with potential deficiency in the development of interneurons, these works are undertaken by incorporating the dry lab approaches (single cell transcriptomics) and wet lab approaches (gene expression manipulation, electrophysiology, animal behavior test, etc.), to identify the genes critical for the cell fate determination and switch during retinal and hypothalamic development.

【Research Results/Progress in 2021】

From 2021 January, I joined this laboratory where the research interests and experimental approaches are mainly focused on the molecular mechanisms driving retinal cell differentiation and development. In my previous position I have dedicated to the functional characterization and reconstruction of neurocircuitries in degenerated and regenerated retinas using electrophysiology including patch clamp and multielectrode array recordings. While presenting the fact that stem cell derived retinal organoids may have the potential to functionally integrate into the degenerated retinal circuitry, clues for the underlying mechanisms of the key events necessary for circuit reconstruction, such as the photoreceptor maturation in the organoids and the *de novo* synaptic formation of the degenerated retina, remain unseen. I therefore expect to answer these questions by re-visiting and exploring the retinal differentiation and development mechanisms.

In 2021, I have been mainly working on three projects. The first is the single cell transcriptomics of *Otx2* conditional knockout (*Dkk3-Cre*) mouse retinas during neonatal development, aiming to clarify the mechanism underlying the rod photoreceptor cell fate determination and their fate switch to amacrine cells in the absence of *Otx2*. From the single cell RNA sequencing (scRNA-seq) analyses of embryonic day (E) 17.5, postnatal day (P) 2, and P7 retinas, gene expression correlation among pairs of critical transcription factors are found changed in cells switching from the progenitor state to precursor state. This ongoing project has also shed light on several uncharacterized, amacrine cell specific transcription factors and co-factors that may play important roles in the differentiation and development of other interneurons in the retina, especially amacrine cells. Targeted knockout mouse lines of these genes have been generated by CRISPR/Cas9 and are now under establishment. Along with this, I have recently set up the patch clamp recording system specialized for both flat mount retina and acute retinal slice recordings.

Additionally, the retinal specific knockout of *Prdm13*, PR domain zinc finger protein 13, has been previously reported to show reduction of amacrine cell population by ~30%. *Prdm13* is also expressed in the hypothalamus, with a preliminary observation showing the expression peak at around E14.5. The forebrain-specific (*Nkx2.1-Cre*) *Prdm13* knockout leads to hypoplasia of genitalia and reproductive organs in both male and female mice, along with the decrease of sexual and aggressive behaviors in male mice. Preliminarily but interestingly, the male *Prdm13* CKO mice show increased social and parenting behaviors against the neonatal mice, either known or unknown pups.

【Prospects of Research and Self-assessment】

In 2022, I am going to further explore the photoreceptor-amacrine cell fate switch mechanism by performing the single cell multiomics at the critical timepoints during development based on the scRNA-seq data and analyses. Along with the dry lab approaches, I will incorporate the conventional molecular biology approaches, including acute manipulation of gene expression *in vivo* by electroporation/retrovirus injection, to figure out the gene-gene interaction. With the patch clamp recording system, I will assess both the light response and intrinsic membrane properties of amacrine cells and their downstream cells in the mouse lines potentially bearing retinal interneuron development defects. The insights acquired from the retinal studies will also be applied to the ongoing hypothalamic project, in which the mechanisms underlying the interneurons' differentiation and circuitry formation remain unclear. Cellular composition of the *Prdm13*-deficient hypothalamus will be confirmed by immunohistochemistry with diverse interneuron markers, followed by the bulk RNA sequencing analysis to probe the underlying molecular mechanism.

3-3 助教

【Publication List】

1. Matsuyama T., Tu H.-Y., Sun J., Hashiguchi T., Akiba R., Sho J., Fujii M., Onishi A., Takahashi M., Mandai M. Genetically engineered stem cell-derived retinal grafts for improved retinal reconstruction after transplantation. **iScience**, 24 (8), art. no. 102866, 2021
2. Akiba R., Matsuyama T., Tu H.-Y., Hashiguchi T., Sho J., Yamamoto S., Takahashi M., Mandai M. Quantitative and qualitative evaluation of photoreceptor synapses in developing, degenerating and regenerating retinas. **Front Cell Neurosci**, 13, art. no. 16, 2019
3. Tu H.-Y., Watanabe T., Shirai H., Yamasaki S., Kinoshita M., Matsushita K., Hashiguchi T., Onoe H., Matsuyama T., Kuwahara A., Kishino A., Kimura T., Eiraku M., Suzuma K., Kitaoka T., Takahashi M., Mandai M. Medium- to long-term survival and functional examination of human iPSC-derived retinas in rat and primate models of retinal degeneration. **EBioMedicine**, 39, pp. 562-574, 2019
4. Iraha S., Tu H.-Y., Yamasaki S., Kagawa T., Goto M., Takahashi R., Watanabe T., Sugita S., Yonemura S., Sunagawa G.A., Matsuyama T., Fujii M., Kuwahara A., Kishino A., Koide N., Eiraku M., Tanihara H., Takahashi M., Mandai M. Establishment of Immunodeficient Retinal Degeneration Model Mice and Functional Maturation of Human ESC-Derived Retinal Sheets after Transplantation. **Stem Cell Reports**, 10 (3), pp. 1059-1074, 2018
5. Kobayashi W., Onishi A., Tu H.-Y., Takihara Y., Matsumura M., Tsujimoto K., Inatani M., Nakazawa T., Takahashi M. Culture systems of dissociated mouse and human pluripotent stem cell-derived retinal ganglion cells purified by two-step immunopanning. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 59 (2), pp. 776-787, 2018
6. Tu H.-Y., Hsu C.-C., Chen Y.-J., Chen C.-K. Patch clamp recording of starburst amacrine cells in a flat-mount preparation of deafferented mouse retina. *Journal of Visualized Experiments*, 2016 (116), art. no. e54608, 2016
7. Tu H.-Y., Chen Y.-J., McQuiston A.R., Chiao C.-C., Chen C.-K. A novel retinal oscillation mechanism in an autosomal dominant photoreceptor degeneration mouse model. **Front Cell Neurosci**, 9, art. no. 513, 2016
8. Tu H.-Y., Chiao C.-C. Cx36 expression in the AII-mediated rod pathway is activity dependent in the developing rabbit retina. **Dev Neurobiol**, 76 (5), pp. 473-486, 2016

【Primary Publications】

1. Matsuyama T., Tu H.-Y., Sun J., Hashiguchi T., Akiba R., Sho J., Fujii M., Onishi A., Takahashi M., Mandai M. Genetically engineered stem cell-derived retinal grafts for improved retinal reconstruction after transplantation. **iScience**, 24 (8), art. no. 102866, 2021
2. Tu H.-Y., Watanabe T., Shirai H., Yamasaki S., Kinoshita M., Matsushita K., Hashiguchi T., Onoe H., Matsuyama T., Kuwahara A., Kishino A., Kimura T., Eiraku M., Suzuma K., Kitaoka T., Takahashi M., Mandai M. Medium- to long-term survival and functional examination of human iPSC-derived retinas in rat and primate models of retinal degeneration. **EBioMedicine**, 39, pp. 562-574, 2019
3. Iraha S., Tu H.-Y., Yamasaki S., Kagawa T., Goto M., Takahashi R., Watanabe T., Sugita S., Yonemura S., Sunagawa G.A., Matsuyama T., Fujii M., Kuwahara A., Kishino A., Koide N., Eiraku M., Tanihara H., Takahashi M., Mandai M. Establishment of Immunodeficient Retinal Degeneration Model Mice and Functional Maturation of Human ESC-Derived Retinal Sheets after Transplantation. **Stem Cell Reports**, 10 (3), pp. 1059-1074, 2018
4. Tu H.-Y., Chen Y.-J., McQuiston A.R., Chiao C.-C., Chen C.-K. A novel retinal oscillation mechanism in an autosomal dominant photoreceptor degeneration mouse model. **Front Cell Neurosci**, 9, art. no. 513, 2016
5. Tu H.-Y., Chiao C.-C. Cx36 expression in the AII-mediated rod pathway is activity dependent in the developing rabbit retina. **Dev Neurobiol**, 76 (5), pp. 473-486, 2016

【Books】

1. Tu H.-Y., Matsuyama T. Multielectrode Array Recording of Mouse Retinas Transplanted with Stem Cell-Derived Retinal Sheets. **Methods in Molecular Biology**, 2092, pp. 207-220, 2020

【Awards】

- 2018 ARVO Annual Meeting 2018 International Travel Award
2017-2019 Taiwan MOST Fellowship for Postdoctoral Research Abroad Program
2009-2010 Taiwan NTHU Presidential PhD Student Scholarship

【Talks at International Symposium/ Seminar】 2016-2021

1. Tu H.-Y., Matsuyama T., Sun J., Hashiguchi T., Sho J., Sunagawa G.A., Fujii M., Onishi A., Takahashi M., Mandai M. Genetically engineered iPSC-retina for improved retinal reconstruction after transplantation. ARVO Annual Meeting 2018 (Hawaii, USA) (travel grant awarded)
2. Tu H.-Y., Iraha S., Yamasaki S., Matsuyama T., Sunagawa G.A., Watanabe T., Hashiguchi T., Sho J., Takahashi M., Mandai M. Functional integration of human ESC-derived retinal sheets after transplantation into immune-deficient retinal degeneration mice. TERMIS World Congress 2018 (Kyoto, Japan)

3-3 助教

【Oral and Poster Presentations】

1. Tu H.-Y., Yamasaki S., Kuwahara A., Kishino A., Kimura T., Takahashi M., Mandai M. Functional examination of genetically engineered human ESC-retinas transplanted in an immunodeficient rat model with retinal degeneration. ARVO Annual Meeting 2019 (Vancouver, Canada) (poster)
2. Akiba R., Matsuyama T., Tu H.-Y., Hashiguchi T., Junki S., Yamamoto S., Tabata Y., Takahashi M., Mandai M. Effect of ambient light and BDNF on photoreceptor synaptogenesis after mouse ESC/iPSC-derived retinal organoid transplantation. ARVO Annual Meeting 2019 (Vancouver, Canada) (poster)
3. Chen Y.-J., Tu H.-Y., Chen Y.-L., Shay A., Zhang A., Chen C.-K. The presence of recombinase activity in just one type of wide-field ON-OFF amacrine cells in a DAT-Cre mouse line. Invest. ARVO Annual Meeting 2019 (Vancouver, Canada) (poster)
4. Chen C.-K., Chen Y.-J., Chen Y.-H., Hsu C.-C., Tu H.-Y. Dependence of Flupirtine-resistant RGC oscillation in deafferented mouse retinas on Connexin 36. ARVO Annual Meeting 2017 (Baltimore, USA) (poster)

【Co-researchers' Oral and Poster Presentations】

2021 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：2 件
2020 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：3 件
2019 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：2 件
2018 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件
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：2 件

【Grants/Funds】

科研費

1. 若手研究「iPS 細胞由来網膜移植にて視機能再建のための変性網膜の視覚回路の解析と最適化」、代表、2020-2023 年度
2. 基盤研究(A)「哺乳類の低代謝機構を応用した革新的組織保存法の開発」、分担、2019-2020 年度
3. 若手研究(B)「変性網膜内層機能の最適化と iPSC 由来網膜移植時のシナプス形成の促進に関する研究」、代表、2017-2020 年度

【Number of Students you supervise in 2021】

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

【Educational Responsibilities】

大学院：生物科学特論 (分担、2021-)
学部：生物学実験 1 (分担、2021-)

【Peer Review】

Cell Reports, Cell Mol Neurobiol, J Vis Exp, Front Neural Circuits

【IPR Activities】

リトリート委員会委員(2021)

4-1 特任教授

4-1-1 今井 由美子

職位：特任教授 (常勤)

所属：蛋白質研究所 蛋白質ネットワーク生物学研究部門 感染病態システム研究室

【研究課題】 外的要因に対する肺の応答システムの解明と治療応用

【研究内容】

肺は気道を介して外界とつながっているので、病原体 (ウイルスなど) 環境物質に生涯にわたって曝露される。このような外的要因に対する肺の応答システムや病態の形成メカニズムを解明し、それに基づいた先制医療、創薬の開発を目指して以下の研究を行っている。

- 1) 呼吸器ウイルス感染症の病態解明と治療法開発
- 2) 重症呼吸不全・敗血症における気道・腸管マイクロバイオーーム
- 3) COVID-19 の病態解明
- 4) サルコペニアの病態解明

【2021 年の成果】

1. 呼吸器ウイルス感染症の病態解明と治療法開発

呼吸器ウイルス感染によってウイルスの増殖に必須の宿主遺伝子のクロマチン領域がオープンクロマチンの構造に変化して転写活性化状態になることを見出した。さらにここにかかわるメカニズムを明らかにした。

2. 重症呼吸不全・敗血症における気道・腸管マイクロバイオーーム

ICU 入院中の重症呼吸不全・敗血症患者の気道液に加え、糞便を用いた細菌叢のマイクロバイオーーム解析を行った。

3. COVID-19 の病態解明

患者肺組織検体を用いて、シングルセル解析を含むオミクス解析を進めた。この成果は、COVID-19 に対する先制医療、創薬の達成につながるものである。

4. サルコペニアの病態解明

ユビキチン化に関わる遺伝子改変マウスモデルを用いて、同分子が ICU 重症患者のサルコペニアに関与している可能性が示唆された。

【今後の展望と自己評価】

今後は今年度取得したデータを基に、外的要因に対する肺の応答システムの解明、さらにこれに基づいた創薬、診断法、先制医療の確立を目指した研究を発展させたい。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Siswanto S, Yamamoto H, Furuta H, Kobayashi M, Nagashima T, Kayanuma G, Nagayasu K, Imai Y, Kaneko S. Drug Repurposing Prediction and Validation From Clinical Big Data for the Effective Treatment of Interstitial Lung Disease. **Front Pharmacol.** 12:635293. 2021
2. Shiimori M, Nukiwa R, Imai Y. Dynamics of the host chromatin three-dimensional response to influenza virus infection. **Int Immunol.** 25;33(10):541-545. 2021
3. Shiimori M, Ichida Y, Nukiwa R, Sakuma T, Abe H, Kajitani R, Fujino Y, Kikuchi A, Kawamura T, Kodama T, Toyooka S, Shirahige K, Schotta G, Kuba K, Itoh T, Imai Y. Suv4-20h2 protects against influenza virus infection by suppression of chromatin loop formation. **iScience.** 29;24(6):102660. 2021
4. Minato T, Nirasawa S, Sato T, Yamaguchi T, Hoshizaki M, Inagaki T, Nakahara K, Yoshihashi T, Ozawa R, Yokota S, Natsui M, Koyota S, Yoshiya T, Yoshizawa-Kumagaye K, Motoyama S, Gotoh T, Nakaoka Y, Penninger JM, Watanabe H, Imai Y, Takahashi S, Kuba K. B38-CAP is a bacteria-derived ACE2-like enzyme that suppresses hypertension and cardiac dysfunction. **Nature Communications.** 11(1):1058. 2020
5. Momota M, Lelliott P, Kubo A, Kusakabe T, Kobiyama K, Kuroda E, Imai Y, Akira S, Coban C, Ishii KJ. ZBP1 governs the inflammasome-independent IL-1 α and neutrophil inflammation that play a dual role in anti-influenza virus immunity. **Int Immunol.** pii: dxz070. 2019
6. Koizumi Y, Fukushima J, Kobayashi Y, Kadowaki A, Natsui M, Yamaguchi T, Imai Y, Sugiyama T, Kuba K. Genome-Scale CRISPR/Cas9 Screening Reveals Squalene Epoxidase as a Susceptibility Factor for Cytotoxicity of Malformin A1. **Chembiochem.** 20(12):1563-1568. 2019
7. Sato T, Kadowaki A, Suzuki T, Ito H, Watanabe H, Imai Y, Kuba K. Loss of Apelin Augments Angiotensin II-Induced Cardiac Dysfunction and Pathological Remodeling. **Int J Mol Sci.** 20(2). 2019
8. Fujiwara S, Hoshizaki M, Ichida Y, Lex D, Kuroda E, Ishii KJ, Magi S, Okada M, Takao H, Gandou M, Imai H, Hara R, Herzog H, Yoshimura A, Okamura H, Penninger JM, Slutsky AS, Uhlig S, Kuba K, Imai Y. Pulmonary phagocyte-derived NPY controls the pathology of severe influenza virus infection. **Nat Microbiol.** 4(2):258-268. 2019
9. Koizumi Y, Nagai K, Gao L, Koyota S, Yamaguchi T, Natsui M, Imai Y, Hasumi K, Sugiyama T, Kuba K. Involvement of RSK1 activation in malformin-enhanced cellular fibrinolytic activity. **Sci Rep.** 8(1):5472. 2018
10. Yamaguchi T, Suzuki T, Sato T, Takahashi A, Watanabe H, Kadowaki A, Natsui M, Inagaki H, Arakawa S, Nakaoka S, Koizumi Y, Seki S, Adachi S, Fukao A, Fujiwara T, Natsume T, Kimura A, Komatsu M, Shimizu S, Ito H, Suzuki Y, Penninger JM, Yamamoto T, Imai Y, Kuba K. The CCR4-NOT deadenylase complex controls Atg7-dependent cell death and heart function. **Sci Signal.** 11(516). 2018
11. Rodríguez-Gil A, Ritter O, Saul VV, Wilhelm J, Yang CY, Grosschedl R, Imai Y, Kuba K, Kracht M, Schmitz ML. The CCR4-NOT complex contributes to repression of Major Histocompatibility Complex class II transcription. **Sci Rep.** 7(1):3547. 2017
12. Sato T, Sato C, Kadowaki A, Watanabe H, Ho L, Ishida J, Yamaguchi T, Kimura A, Fukamizu A, Penninger JM, Reversade B, Ito H, Imai Y, Kuba K. ELABELA-APJ axis protects from pressure overload heart failure and angiotensin II-induced cardiac damage. **Cardiovasc Res.** 113(7):760-769. 2017
13. Tsutsui K, Kanbayashi T, Takaki M, Omori Y, Imai Y, Nishino S, Tanaka K, Shimizu T. N-Methyl-D-aspartate receptor antibody could be a cause of catatonic symptoms in psychiatric patients: case reports and methods for detection. **Neuropsychiatr Dis Treat.** 13:339-345. 2017
14. Kimura H, Eguchi S, Sasaki J, Kuba K, Nakanishi H, Takasuga S, Yamazaki M, Goto A, Watanabe H, Itoh H, Imai Y, Suzuki A, Mizushima N, Sasaki T. Vps34 regulates myofibril proteostasis to prevent hypertrophic cardiomyopathy. **JCI Insight.** 2(1): e89462. 2017
15. Tanaka KI, Tamura F, Sugizaki T, Kawahara M, Kuba K, Imai Y, Mizushima T. Evaluation of Lecithinized Superoxide Dismutase for the Prevention of Acute Respiratory Distress Syndrome in Animal Models. **Am J Respir Cell Mol Biol.** 56(2):179-190. 2017
16. Yang CY, Ramamoorthy S, Boller S, Rosenbaum M, Rodriguez Gil A, Mittler G, Imai Y, Kuba K, Grosschedl R. Interaction of CCR4-NOT with EBF1 regulates gene-specific transcription and mRNA stability in B lymphopoiesis. **Genes Dev.** 30(20):2310-2324. 2016
17. Blank T, Detje CN, Spieß A, Hagemeyer N, Brendecke SM, Wolfart J, Staszewski O, Zöller T, Papageorgiou I, Schneider J, Paricio-Montesinos R, Eisel UL, Manahan-Vaughan D, Jansen S, Lienenklaus S, Lu B, Imai Y, Müller M, Goelz SE, Baker DP, Schwaninger M, Kann O, Heikenwalder M, Kalinke U, Prinz M. Brain Endothelial- and Epithelial-Specific Interferon Receptor Chain 1 Drives Virus-Induced Sickness Behavior and Cognitive Impairment. **Immunity.** 44(4):901-12. 2016

【1-2:代表的な論文】

1. Shiimori M, Ichida Y, Nukiwa R, Kajitani R, Fujino Y, Kikuchi A, Kawamura T, Kodama T, Toyooka S, Shirahige K, Schotta G, Kuba K, Itoh T, and Imai Y. Suv4-20h2 protects from influenza virus infection through suppression of chromatin loop formation. **iScience.** 29;24(6):102660. 2021

4-1 特任教授

2. Fujiwara S, Hoshizaki M, Ichida Y, Lex D, Kuroda E, Ishii KJ, Magi S, Okada M, Takao H, Gandou M, Imai H, Hara R, Herzog H, Yoshimura A, Okamura H, Penninger JM, Slutsky AS, Uhlig S, Kuba K, Imai Y. Pulmonary phagocyte-derived NPY controls the pathology of severe influenza virus infection. **Nat Microbiol.** 4(2):258-268. 2018
3. Morita M, Kuba K, Ichikawa A, Nakayama M, Katahira J, Iwamoto R, Watanebe T, Sakabe S, Daidoji T, Nakamura S, Kadowaki A, Ohto T, Nakanishi H, Taguchi R, Nakaya T, Murakami M, Yoneda Y, Arai H, Kawaoka Y, Penninger JM, Arita M, Imai Y. The lipid mediator protectin D1 inhibits influenza virus replication and improves severe influenza. **Cell.** 153(1):112-25. 2013
4. Imai Y, Kuba K, Neely GG, Yaghubian-Malhami R, Perkmann T, van Loo G, Ermolaeva M, Veldhuizen R, Leung YH, Wang H, Liu H, Sun Y, Pasparakis M, Kopf M, Mech C, Bavari S, Peiris JS, Slutsky AS, Akira S, Hultqvist M, Holmdahl R, Nicholls J, Jiang C, Binder CJ, Penninger JM. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. **Cell.** 133(2):235-49. 2008
5. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Yang P, Sarao R, Wada T, Leong-Poi H, Crackower MA, Fukamizu A, Hui CC, Hein L, Uhlig S, Slutsky AS, Jiang C, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. **Nature.** 436(7047):112-6. 2005

【1-3:英文総説】

1. Shiimori M., Nukiwa R., Imai Y. Dynamics of the host chromatin three-dimensional response to influenza virus infection. **Int Immunol.** 25;33(10):541-545. 2021.
2. Kuba K, Sato T, Imai Y, Yamaguchi T. Apelin and Elabela/Toddler; double ligands for APJ/Apelin receptor in heart development, physiology, and pathology. **Peptides.** pii: S0196-9781(18)30085-8. 2018.
3. Imai Y, Sakuma T, Imai H, Kuba K, Fujiwara S. Potential cellular targets for anti-influenza drug development. **Cellular Immunology and Immunotherapeutics.** 2016.
- 4.

【1-4:邦文総説】

1. 今井由美子、レニンアンジオテンシン系とサイトカインストームを伴う急性肺障害、**実験医学**、39(4):530-534、2021
2. 今井由美子、インフルエンザウイルス感染に伴う宿主クロマチン高次構造の変化、**Medical Science Digest**、46(10):47(643)-50(646)、2020
3. 今井由美子、インフルエンザウイルス感染症の病態、**ファルマシア**、55(12):1105-1110、2019
4. 今井由美子、神経ペプチドによるインフルエンザの重症化機構、**実験医学**、37(11):1808-1811、2019
5. 今井由美子、神経ペプチド NPY のインフルエンザにおける役割、**日刊薬業**、15037:7-8、2018
6. 今井由美子、脂肪酸代謝物によるインフルエンザウイルス増殖抑制、**感染 炎症 免疫**、46(1)2-7、2016

【1-5:著書】

1. 新しい薬理学、今井由美子他 (共著)、西村書店、2018
2. イラストレイテッド薬理学「原書 6 版」(翻訳)、今井由美子他 (共訳)、丸善出版、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】

1. Interaction of flu virus and host nuclear protein activates host genes by chromatin looping. Yumiko Imai, CHROMOSOME DYNAMICS An international symposium on chromatin and chromosome stability, Basel, December 8-10, 2019
2. Dynamic changes in host nuclear system to influenza virus infection. Yumiko Imai, The 3rd Annual Chiba University-UCSD Symposium on Mucosal Immunology, Allergy and Vaccines: Impact on Mucosal Diseases and Global Health, San Diego, February 13, 2019 (招待講演)
3. Pulmonary phagocyte-derived NPY controls the pathology of severe influenza virus infection. Yumiko Imai, the 18th WORLD CONGRESS OF BASIC AND CLINICAL PHARMACOLOGY(WCP2018), Kyoto, July3-4, 2018
4. Dynamic changes in host nuclear system to influenza virus infection. Yumiko Imai, JMCB symposium, Shanghai, June 9, 2018
5. Host chromatin 4D response to influenza virus infection. Yumiko Imai, Chromatin OS International meeting, Stockholm, May 30, 2018
6. A Lysine methyltransferase suppresses influenza virus replication through regulation of functional chromatin domain formation. Yumiko Imai, Cutting Edge Developments in RNA Biology for the Control of Gene Expression, Okinawa, November 16, 2017

4-1 特任教授

7. Dynamic changes in host histone modification and chromatin architecture to influenza virus infection. Yumiko Imai, Chromatin OS International meeting, London, 2016

【3-2:講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 今井由美子、大阪大学シンポジウム (招待講演)、輝く女性の未来がはじまるー関西から世界へ繋げるダイバーシティ研究環境、2021.10.5、web
2. 今井由美子、大阪大学微生物病研究所 Advanced Seminar (招待講演)、ウイルスに対する宿主応答システムの理解と感染症精密医療、2021.9.3、web
3. 今井由美子、COVID-19 の精密医療を目指した多階層おミクスの計測・解析プラットフォームの構築、第43回日本呼吸療法医学会学術集会 (招待講演)、2021.7.3、神奈川
4. 貫和亮太、今井由美子、ARDS マウスモデルを用いた ICU 関連筋力低下の病態の検討、第43回日本呼吸療法医学会学術集会、2021.7.3、神奈川
5. 今井由美子、振興・再興感染症制圧に向けての取り組み、現状と未来について、第1回 NIID-NCGM 共同web セミナー (招待講演)、2021.5.24、web
6. 今井由美子、東京大学医科学研究所大学院セミナー (招待講演)、感染症克服について、2021.4.5、web
7. 今井由美子、COVID-19 の精密医療を目指した多階層オミクスの計測・解析プラットフォームの構築、第94回日本薬理学会年会 (招待講演)、2021.3.8、web
8. 今井由美子、ウイルス感染に対する宿主クロマチン 4D 応答機構、第14回次世代アジュバント研究会、2021.1.9、web
9. 今井由美子、Dynamic changes in host nuclear system to virus infection、第49回日本免疫学会学術集会、2020.12.8、web
10. 市田悠、今井由美子、インフルエンザウイルス感染におけるクロマチン 3D 構造の変化、第30回日本循環薬理学会、2020.11.27、web
11. 椎森仁美、今井由美子、インフルエンザウイルス感染におけるヒストンユビキチン化の役割、第30回日本循環薬理学会、2020.11.27、web
12. 貫和亮太、今井由美子、マウス ARDS モデルを用いた ICU 関連筋力低下の病態の検討、第30回日本循環薬理学会、2020.11.27、web
13. 今井由美子、ウイルス感染症の重症化メカニズム、国立大学附置研究所・センター会議第2部会シンポジウム、2020.11.14-30、オンライン配信
14. 今井由美子、インフルエンザウイルスに対する宿主核内応答、第69回日本感染症学会 東日本地方会学術集会 第67回日本化学療法学会 東日本支部総会 合同学会 2020、2020.10.21-23、web
15. 今井由美子、呼吸器ウイルス感染症の重症化メカニズム、第48回日本臨床免疫学会総会、2020.10.15-17、web
16. 今井由美子、Pulmonary phagocyte-derived NPY controls the pathology of severe influenza virus infection、第48回日本免疫学会学術集会、2019.12.11-13、静岡
17. 今井由美子、重症呼吸不全における宿主核内システムの応答機構、第29回日本循環薬理学会・第55回高血圧関連疾患モデル学会 合同学術集会、2019.11.29-30、香川
18. 貫和亮太、今井由美子、下肢固定マウスを用いた ICU 関連筋力低下の病態の検討、第29回日本循環薬理学会・第55回高血圧関連疾患モデル学会 合同学術集会、2019.11.29-30、香川
19. 今井由美子、インフルエンザの重症化メカニズムー宿主核内システムの応答機構ー、第41回日本呼吸療法医学会学術集会 (招待講演)、2019.8.3-4、大阪
20. 今井由美子、人口呼吸器関連肺障害と ICU 関連筋力低下、第41回日本呼吸療法医学会学術集会 (招待講演)、2019.8.3-4、大阪
21. 今井由美子、こんな Translational Research、Reverse Translational Research をやってきた、やっている、やってみたい、第41回日本呼吸療法医学会学術集会 (招待講演)、2019.8.3-4、大阪
22. 貫和亮太、今井由美子、下肢固定マウスを用いた ICU 関連筋力低下の病態の検討、第41回日本呼吸療法医学会学術集会、2019.8.3-4、大阪
23. 市田悠、今井由美子、インフルエンザウイルス感染における宿主ゲノム 3D 構造の変化、第7回 CCR4-NOT 研究会、2019.7.26-28、宮城
24. 椎森仁美、今井由美子、転写・翻訳制御機構における CNOT4 の機能解析、第7回 CCR4-NOT 研究会、2019.7.26-28、宮城
25. 椎森仁美、今井由美子、インフルエンザウイルス感染におけるヒストンユビキチン化の役割、第135回日本薬理学会近畿部会、2019.6.21、岐阜
26. 市田悠、今井由美子、インフルエンザウイルス感染における宿主ゲノム 3D 構造の変化、第135回日本薬理学会近畿部会、2019.6.21、岐阜

4-1 特任教授

27. 貫和亮太、今井由美子、下肢固定マウスを用いた ICU 関連筋力低下の病態の検討、第 135 回日本薬理学会近畿部会、2019.6.21、岐阜
28. 今井由美子、インフルエンザの重症化メカニズム、日本麻酔科学会第 66 回学術集会 (招待講演)、2019.5.31-6.1、兵庫
29. 今井由美子、ウイルス感染に対する宿主核内システムの応答機構、早稲田大学理工学部/大学院理工学研究科講演会 (招待講演)、2019.4.24、東京
30. 今井由美子、ウイルス感染に対する宿主染色体 3D 変化のダイナミクス、第 92 回日本薬理学会年会 (招待講演)、2019.3.14-16、大阪
31. 市田悠、今井由美子、インフルエンザウイルス感染に伴う宿主ゲノム 3D 構造の変化、第 92 回日本薬理学会年会、2019.3.14-16、大阪
32. 椎森仁美、今井由美子、インフルエンザウイルス感染における mRNA 翻訳制御機構の解析、第 92 回日本薬理学会年会、2019.3.14-16、大阪
33. 今井由美子、Chromatin 3D structure in influenza virus infection. 新学術領域第 8 回領域会議、2019.1.28、山形
34. 今井由美子、宿主核内システムから見たウイルス感染症の重症化機構、第 12 回次世代アジュバント研究会 (招待講演)、2019.1.22、大阪
35. 今井由美子、食細胞由来の神経ペプチドによるインフルエンザ重症化機構、第 28 回日本循環薬理学会、2018.12.7、東京
36. 今井由美子、ウイルス感染に対する宿主核内システムの応答機構、第 46 回日本臨床免疫学会総会、2018.11.8、長野
37. 今井由美子、神経ペプチドによるインフルエンザ重症化の制御機構、心血管膜輸送研究会 2018、2018.11.2、愛知
38. 今井由美子、ウイルス感染に対する宿主核内システムの応答機構、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 (招待講演)、2018.9.27、大阪
39. 今井由美子、ウイルス感染に対する宿主エピゲノム応答、千葉大学未来医療セミナー (招待講演)、2018.8.24、千葉
40. 今井由美子、Dynamic changes in host nuclear system to influenza virus infection. Institute of Protein Research (IPR) seminar, 2018.4.19、大阪
41. 椎森仁美、今井由美子、Spacer acquisition in *Pyrococcus furiosus* CRISPR-Cas system、第 6 回 CCR4-NOT 研究会、2018.5.13、和歌山
42. 今井由美子、ウイルス-宿主核内相互作用を標的としたウイルス感染症治療薬の可能性、京大薬・基盤研連携 Kick-off 会議、2017.12.27、京都
43. 今井由美子、Dynamic changes in host histone modifications and chromatin architectures to influenza virus infection. ワクチンアジュバント研究センターキックオフミーティング、2017.10.20、大阪
44. 今井由美子、インフルエンザウイルス感染に対する宿主染色体 4D 応答と病態形成機構、染色体 OS 研究会議、2017.9.29、大阪
45. 今井由美子、ウイルス-宿主核内相互作用を標的としたウイルス感染症治療薬の可能性、昭和大学学会シンポジウム (招待講演)、2017.7.1、東京
46. 今井由美子、ウイルス-宿主核内相互作用を標的とした抗インフルエンザ薬の可能性、薬学会シンポジウム、2017.3.26、宮城
47. 今井由美子、ウイルス-宿主核内相互作用を標的としたウイルス感染症治療薬の可能性、千里ライフサイエンスセミナー (招待講演)、2016.11.15、大阪
48. 今井由美子、インフルエンザウイルス感染に対する宿主核内応答機構、インターフェロン学会 (招待講演)、2016.5.13-14、長崎
49. 今井由美子、ウイルス-宿主核内相互作用を標的としたインフルエンザ治療薬の可能性、感染症学会 (招待講演)、2016.4.15-16、宮城

【3-2a:ポスター発表-海外、国内の学会、シンポ、WS など】

1. 椎森仁美、今井由美子、Single-cell full-length total RNA sequencing of lung cells、Joint Labo Retreat、2019.11.8、大阪
2. 市田悠、今井由美子、Single cell analysis of lung cells、Joint Labo Retreat、2019.11.8、大阪
3. 市田悠、今井由美子、Influenza virus infection affects host epigenome structure associated with histone methylation、第 18 回 国際薬理学・臨床薬理学会議(WCP2018)、2018.7.3、京都
4. 星崎みどり、藤原誠樹、市田悠、丹下喜恵、黒田悦史、石井健、久場敬司、今井由美子、食細胞由来の NPY とその Y1 受容体の重症インフルエンザの病態における役割、第 11 回次世代アジュバント研究会、2018.1.23、大阪

4-1 特任教授

【3-3:その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2021年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：0件
2020年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：0件
2019年度 口頭発表件数：3件、ポスター発表件数：2件
2018年度 口頭発表件数：4件、ポスター発表件数：4件
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：5件、ポスター発表件数：4件

【4:新聞報道】

1. 日経バイオテク、2021年10月27日「KM バイオロジクス、新型コロナの不活性化ワクチンを2022年内にも供給へ」
2. 薬事日報、2021年10月4日、11面「国産ワクチン開発を国が支援」
3. 朝日新聞、2021年8月16日、夕刊3面「インフル新薬できるかも？」
4. 日本工業新聞、2021年5月24日、18面「コロナ研究データ集約 医薬基盤・健康・栄養研究所 活用基盤を構築」
5. 朝日新聞、2021年5月20日、DIGITAL「患者1778人分のデータ 新型コロナ研究に利用へ」
6. 薬事日報、2020年8月19日、7面「不活化ワクチン商業化へ」
7. 薬事日報、2020年3月2日、2面「新型コロナ対策に新酵素」
8. 日本経済新聞、2020年2月27日、朝刊34面「肺炎の重症化 抑える酵素発見」

【5:特許】

1. 発明の名称：原核微生物由来ポリペプチドを含有する肺損傷および障害を処置または予防するための医薬組成物、発明者：今井由美子、出願日:2020年10月16日、出願番号：特願2020-17437
2. 発明の名称：神経ペプチドNPYとその受容体の抗インフルエンザ作用、発明者：今井由美子、出願日:2018年11月9日、出願番号：特願2018-211311
3. 発明の名称：アンジオテンシン変換酵素2活性を有する原核微生物由来ポリペプチドの医療用途、発明者：今井由美子、出願日：2018年9月5日、出願番号：特願2018-165890

【6:取得研究費】

科研費

1. 基盤(S) 2017-2021年度 (代表)「重症ウイルス感染症における高次エピゲノム作動原理の解明と新規治療基盤の確立」196,170,000円
2. 新学術領域研究 (研究領域提案型) 2015-2019年度 (代表)「ウイルス感染に対する宿主染色体の4D応答機構」98,150,000円
3. 挑戦的研究 (萌芽) 2017-2018年度 (代表)「シンクロトロン放射光を用いた調節人工呼吸中のマウス肺胞メカニクスのイメージング」6,500,000円
4. 基盤研究(A) 2014-2016年度 (代表)「ウイルス感染の重症化を調節する核内ネットワークの解明」41,730,000円
5. 新学術領域研究 (研究領域提案型) 2015年度 (代表)「インフルザウイルス感染に対する宿主染色体高次構造のダイナミクス」5,850,000円
6. 新学術領域研究(研究領域提案型) 2014-2015年度 (代表)「インフルエンザウイルス感染におけるエピゲノム・代謝システムのクロストーク」9,360,000円
7. 挑戦的萌芽研究 2014-2015年度 (代表)「インフルエンザウイルスのウイルスRNA核外輸送機構の解明」3,640,000円

それ以外の助成金

1. 内閣官房「ポストコロナ時代の実現に向けた所要技術の実証・導入に係る事業企画」2021年度 (代表)「COVID-19医療データを用いた重症化予測AIアルゴリズムの開発」20,647,000円
2. AMED 2020-2021年度 (分担)「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 霊長類モデルならびにヒト検体を用いた病態解明に関する研究」16,000,000円
3. AMED 2020年度 (分担)「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する低分子治療薬開発」30,000,000円
4. AMED 2020年度 (分担)「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する不活化ワクチンの開発」39,000,000円
5. AMED 2020年度 (分担)「感染動物モデルにおける吸入療法システムの予防治療効果の検証」3,900,000円

4-1 特任教授

6. 内閣府戦略的イノベーション創造プログラム (SIP) 第 2 期「AI (人工知能) ホスピタルによる高度診断・治療システム」2020 年度 (代表)「新型コロナウイルスの治療薬・ワクチンの開発に資するデータ連携基盤の構築」156,703,758 円
7. 武田科学振興財団学術研究助成 (分担)「感染症克服の新機軸としての ITAM/ITIM 関連パターン認識受容体研究」8,292,561 円

教育活動 — 今井 由美子 —

【7-1:現在指導している学生数 (2021 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：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】

2020 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)
2019 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)
2018 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)
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)
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 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：0 名 (うち外国人留学生 0 名)

【7-4:2021 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】

2021 年度 2 名
2020 年度 2 名
2019 年度 2 名
2018 年度 3 名
2017 年度 3 名
2016 年度 2 名

【8:担当授業】

共通教育：0
学部：0
大学院：0

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. 今井由美子、大阪大学大学院薬学研究科講義：感染制御学、2021.4.12、web
2. 今井由美子、京都府立医科大学特別講義：宿主核内システムを標的とした抗インフルエンザ薬の可能性、2020.11.12、京都
3. 今井由美子、大阪大学大学院薬学研究科講義：ウイルス感染に対する生体の応答機構—核内システム—、2020.6.1、大阪
4. 今井由美子、近畿大学農学部大学院特別講義III、2020.6.1、大阪 (リモート)
5. 今井由美子、大阪大学大学院薬学研究科講義：感染制御学インフルエンザウイルス感染に対する生体の応答機構—核内システム—、2019.4.22、大阪
6. 今井由美子、京都大学大学院薬学研究科講義：臨床薬学特論、2018.11.27、京都
7. 今井由美子、第 55 回日本生物物理学会年会市民講演会、2017.9.18、熊本
8. Hayashi T, Imai Y. Favipiravir (T-705): a promising anti-influenza drug and beyond. World Congress of Basic and Clinical Pharmacology. Introduction of drugs developed in Japan. June 2018
9. Ichida Y, Imai Y. Ivermectin, 'Wonder drug' from Japan. World Congress of Basic and Clinical Pharmacology. Introduction of drugs developed in Japan. June 2018

4-1 特任教授

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 — 今井 由美子 —

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】(2017-2021 年度の課題数)

なし

【10-2:国際共同研究の実施】(2017-2021 年度の課題数)

なし

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

1. IPR Seminar BioNetworks in Health and Diseases、Dynamic changes in host nuclear system to influenza virus infection、2018.4.19

【10-4:大型機器の共同利用の実施】(2017-2021 年度の実施状況)

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)(2017-2021 年度の実施状況)

なし

社会貢献 — 今井 由美子 —

【11-1:論文査読】

Am J Respir Crit Care Med 誌
Crit Care Med 誌

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

【12-1:所属学会】

日本薬理学会
日本循環薬理学会
日本生化学会
日本分子生物学会
日本ウイルス学会
日本免疫学会
日本臨床薬理学会
創薬薬理フォーラム
日本メディカル AI 学会
CBI 学会
日本オミックス医学会

【12-2:学会の役員、委員】

日本薬理学会理事
日本循環薬理学会理事
日本創薬フォーラム幹事
日本医学会幹事
日本医学会連合理事

【13:科研等の審査委員】

日本学術振興会：専門委員
科学技術振興機構：領域アドバイザー
日本医療研究開発機構：課題評価委員
内藤記念科学振興財団：選考委員
アステラス病態代謝研究会：学術委員、選考委員
文部科学省：基礎研究医養成推進委員

4-1 特任教授

【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 — 今井 由美子 —

【16:学内、所内委員など】

なし

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

4-1 特任教授

4-1-2 永野 隆

職位：特任教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質ネットワーク生物学研究部門 細胞核動態情報研究室

【研究課題】クロマチン・染色体の高次構造とそのダイナミクスの解明

【研究内容】

多細胞生物一個体の持つ様々な体細胞はほぼ同一のゲノム情報を有するが、そこに各細胞種独自のエピゲノム情報 (DNA やクロマチン蛋白質の化学修飾、クロマチンへのアクセシビリティ、高次クロマチン構造など) の違いが加わることで各細胞種に特有の遺伝子発現パターンなどの細胞形質が安定して生み出される。しかし他のエピゲノム情報と比べると、細胞形質変化における高次クロマチン構造の意義にはいまだに不明確な点が多い。

このようなエピゲノム情報や遺伝子発現パターンは、従来は「均一と考えられる細胞集団」から「平均的な情報」として得るのが通例であった。しかし近年 1 細胞解析技術が発達した結果、これまで均一と見なされていた細胞集団内に異質なサブグループが見出されたりエピゲノム情報のダイナミックな変化が捉えられるなど、従来の「細胞集団の平均」に基づく常識を書き換える新発見がもたらされている。我々も数千個の未分化 ES 細胞の高次クロマチン構造を 1 細胞ごとに捉えて横断的に比較することで、細胞形質が一定でも細胞周期が G1 期・S 期・G2 期と進行するに伴って高次クロマチン構造には大規模で連続的な再構成が起きていることを 2017 年に世界に先駆けて見出した。すなわち高次クロマチン構造は、細胞形質が変化する場面においてその形質変化の一端を担うだけでなく、細胞形質が一定の場合でも細胞周期進行と共に変化し続けるという、他のエピゲノム情報とは異なる二面性を有することが明らかになった。そしてこの二面性こそが、これまで細胞の分化や癌化など形質変化をつかさどる固有の高次クロマチン構造変化の見極めを困難にしていた要因と考えられる。

この二面性を包括的に理解して高次クロマチン構造の細胞形質変化における意義を明らかにするためには、高次クロマチン構造の情報と細胞形質の情報を 1 細胞ごとに突き合わせて関連付け、それを集計して解析する必要がある。しかし現在の技術では、高次クロマチン構造や細胞形質に関する情報をそれぞれ 1 細胞ごとに取得することはできても、それらを同じ 1 細胞から取得して比較することはできない。我々はその技術的な限界を克服することを目的として、高次クロマチン構造とその他のエピゲノム情報や細胞形質に関する情報を同じ 1 細胞から同時に取得する新技術の開発に邁進してきた。

【2021 年の成果】

クロマチンの高次構造解析技術である Hi-C と遺伝子発現解析技術である RNA-seq を 1 細胞レベルで統合する新技術は、2020 年度までの研究により実用化の目処を付けることができた。今後この成果を生物学的に興味深い事象の解析に活用するべく、2021 年度は大規模なデータ取得を進めた。具体的には、エピゲノム情報の維持が不安定な癌細胞株における遺伝子発現と高次クロマチン構造の連携や、非対称細胞分裂を経て分化すると考えられる造血幹細胞の娘細胞ペア間での遺伝子発現と高次クロマチン構造の比較などを解析する予定であり、データ取得は目下順調に進捗している。これらは従来のバルク解析や単一オミクスの 1 細胞解析では明らかにできない知見であり、マルチオミクス 1 細胞同時解析の真価が発揮される。

【今後の展望と自己評価】

当研究室で開発中の新手法により、従来「細胞集団データどうしの間」或いは「1 細胞データと細胞集団データとの間」で行われてきたクロマチン高次構造と他のエピゲノムや細胞形質情報との間の関連付けを、真の 1 細胞解像度で行なうことが可能になる。この新たな視点の導入により、近い将来にはクロマチン高次構造とエピゲノムによる細胞制御のダイナミックな真の姿の解明に貢献できると自負している。

研究活動 — 永野 隆 —

【論文】

【1-1: 英文論文】

1. Nagano, T., Lubling, Y., Várnai, C., Dudley, C., Leung, W., Baran, Y., Mendelson-Cohen, N., Wingett, S., Fraser, P., Tanay, A., Cell-cycle dynamics of chromosomal organization at single-cell resolution. **Nature**, 547, 61-67, 2017.
2. Nagano, T., Wingett, S.W., Fraser, P., Capturing Three-Dimensional Genome Organization in Individual Cells by Single-Cell Hi-C. **Methods Mol. Biol.** 1654, 79-97, 2017.
3. Koohy, H., Bolland, D.J., Matheson, L.S., Schoenfelder, S., Stellato, C., Dimond, A., Várnai, C., Chovanec, P., Chessa, T., Denizot, J., Manzano Garcia, R., Wingett, S.W., Freire-Pritchett, P., Nagano, T., Hawkins, P., Stephens, L., Elderkin, S., Spivakov, M., Fraser, P., Corcoran, A.E., Varga-Weisz, P.D., Genome organization and chromatin analysis identify transcriptional downregulation of insulin-like growth factor signaling as a hallmark of aging in developing B cells. **Genome Biol.** 19, 126, 2018.
4. Collombet, S., Ranisavljevic, N., Nagano, T. (co-first author), Várnai, C., Shisode, T., Leung, W., Piolot, T., Galupa, R., Borensztein, M., Servant, N., Fraser, P., Ancelin, K., Heard, E., Parental-to-embryo switch of chromosome organization in early embryogenesis. **Nature**, 580, 142-146, 2020.

【1-2: 代表的な論文】

1. Nagano, T., Yoneda, T., Hatanaka, Y., Kubota, C., Murakami, F., Sato, M., Filamin A-interacting protein (FILIP) regulates cortical cell migration out of the ventricular zone. **Nat Cell Biol.** 4, 495-501, 2002.
2. Nagano, T., Mitchell, J.A., Sanz, L.A., Pauler, F.M., Ferguson-Smith, A.C., Feil, R., Fraser, P., The Air noncoding RNA epigenetically silences transcription by targeting G9a to chromatin. **Science**, 322, 1717-1720, 2008.
3. Nagano, T., Lubling, Y., Stevens, T.J., Schoenfelder, S., Yaffe, E., Dean, W., Laue, E.D., Tanay, A., Fraser, P., Single-cell Hi-C reveals cell-to-cell variability in chromosome structure. **Nature**, 502, 59-64, 2013.
4. Nagano, T., Várnai, C., Schoenfelder, S., Javierre, B.M., Wingett, S.W., Fraser, P., Comparison of Hi-C results using in-solution versus in-nucleus ligation. **Genome Biol.** 16, 175, 2015.
5. Nagano, T., Lubling, Y., Várnai, C., Dudley, C., Leung, W., Baran, Y., Mendelson-Cohen, N., Wingett, S., Fraser, P., Tanay, A., Cell-cycle dynamics of chromosomal organization at single-cell resolution. **Nature**, 547, 61-67, 2017.
6. Collombet, S., Ranisavljevic, N., Nagano, T. (co-first author), Várnai, C., Shisode, T., Leung, W., Piolot, T., Galupa, R., Borensztein, M., Servant, N., Fraser, P., Ancelin, K., Heard, E., Parental-to-embryo switch of chromosome organization in early embryogenesis. **Nature**, 580, 142-146, 2020.

【1-3: 英文総説】

なし

【1-4: 邦文総説】

1. 永野 隆, 個々の細胞ごとのゲノム構造解析のためのシングルセル Hi-C 法. **実験医学** 34, 1797-1806, 2016.
2. 永野 隆, Hi-C 技術で捉えた染色体・クロマチンの高次構造. **実験医学** 36, 2925-2932, 2018.

【1-5: 著書】

1. 永野 隆, シングルセル Hi-C 法によるクロマチン高次構造解析. 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; 羊土社刊) 224-240, 2017.
2. 永野 隆, 1 細胞 Hi-C による高次クロマチン構造解析の現状. 実験医学別冊 クロマチン解析実践プロトコール (大川恭行・宮成悠介編; 羊土社刊) 136-139, 2020.
3. Leung, W., Nagano, T., High-throughput preparation of improved single-cell Hi-C libraries using an automated liquid handling system. *Spatial Genome Organization: Methods and Protocols* (edited by Sexton, T., published by Springer Science+Business Media, New York), in press.

【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. Invited talk at RIKEN CDB Symposium, Kobe, Japan, March 28, 2018.
2. Invited talk at the 13th International Workshop on Advanced Genomics, Tokyo, Japan, June 26, 2019.

4-1 特任教授

3. Talk at Chromosome Dynamics - an international symposium on chromatin and chromosome stability, Basel, Switzerland, December 10, 2019.

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 大阪大学蛋白質研究所セミナー、2016年12月20日
2. 大阪大学生物科学セミナー、2017年10月4日
3. 東京工業大学 細胞制御工学研究センターコロキウム、2017年10月6日
4. 第12回日本エピジェネティクス研究会年会 指名講演、2018年5月25日
5. 第91回日本生化学会大会 シンポジスト、2018年9月24日
6. 理化学研究所 生命医科学研究センター IMS Seminar、2019年9月20日
7. 第42回日本分子生物学会年会 シンポジスト、2019年12月6日

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 基盤研究 (B) 2018-2020 代表 「真の1細胞情報に基づく、クロマチンダイナミクスの正確な解明」
2. 新学術領域 2018-2019 代表 「1細胞Hi-Cを用いた、G2期姉妹染色分体間の立体的関係の探索」
3. 挑戦的研究 (萌芽) 2019-2020 代表 「娘細胞に継承されるエピジェネティック修飾の非対称性を親細胞内で捉える新技術の開発」
4. 新学術領域 2019-2023 分担 「複製サイクルにおけるエピゲノム情報と高次クロマチン構造との連携の解明」

その他の助成金

1. 武田科学振興財団 2018年度生命科学助成 「細胞核内クロマチン高次構造の動的制御メカニズム解明に向けた新戦略」

4-2 特任准教授

4-2-1 西嶋 雅彦

職位： 特任准教授 (常勤)

所属： 蛋白質研究所 蛋白質結晶学研究部門 蛋白質結晶学研究室

蛋白質研究所 蛋白質構造生物学研究部門 電子線構造生物学研究室 (兼任)

前所属：東北大学研究推進支援機構先端電子顕微鏡センター

【研究課題】

光合成オルガネラ間コミュニケーションの動的分子基盤

創薬等ライフサイエンス研究のための多改装構造生命科学解析技術の支援と高度化

【研究内容】

蛋白質あるいは有機系低分子化合物の構造決定には単結晶 X 線結晶解析が分解能も高く強力な手法であるが、良質な単結晶 (数十 μm ~ mm) 作製は通常極めて難しいか試行錯誤により時間がかかる。本研究では X 線に比べて、相互作用の強い電子線を用いて、微結晶 (100nm~1 μm) サイズでも構造決定が可能なマイクロ電子回折法 (Micro-crystal Electron Diffraction: MicroED)の開発を行う。MicroED 法により有機系の低分子・中分子化合物の解析検討をまず中心として行い、将来的には蛋白質への適用も視野に入れた解析手法の確立を目指す。

クライオ FIB および電子線トモグラフィー法は、生体において機能が保たれた細胞環境での蛋白質の構造や空間的な位置情報がナノオーダーで得られる重要な西郷等の 3 次元観察手法である。本手法は SEM と FIB を有効に組合わせた FIB-SEM 連続断面法による 3 次元構築とオーダー的にも重なり相補的に考えられている。本研究では、局所加工が出来る FIB の特徴を生かした電子線トモグラフィー法による 3 次元構造取得、高分解能つ化けをまず目的とする。更に集束イオンビームの低加速加工を生かした試料加工と共にブロード加工等も比較して単粒子法試料や負染色試料での観察応用も検討してゆく。

【2021 年の成果】

成果としてあるとはいえない。

Thermo Fisher 社の TALOS によるマイクロ ED では、標取得方法やソフトウェア面での改善点は多々あるが、準物質とされるヒスチジン等では品質よい解析が可能なデータを取得出来る事が確認できた。

日本電子 JEM-2200FS では、電子銃の経年劣化に伴う電子線形状変化により良質なデータを取得する事は出来ず、電子銃の故障した事によりデータを取得する事は出来ていない。

【今後の展望と自己評価】

マイクロ ED 法での電子回折データ取得においては、試料作製法に引き続き試行すると共に良質なデータとなる低損傷を念頭に電子回折パターン取得を目指す。

FIB-SEM トモグラフィーによる構造解析においても、試料作製の工夫検討を精力的に行いより高分解能化に取り組みたい。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. M. Matsuura, M. Nishijima, K. Konno, H. Ofuchi, K. Takenaka, A. Makino. Structure analyses of Cu nanoclusters in the soft magnetic Fe_{85.2}Si₁B₉P₄Cu_{0.8} alloy by XAFS and fcc cluster model. *Journal of Physics: Conference Series*, 712(1), (2016)
2. Neelam Kaushik, Parmanand Sharma, Masahiko Nishijima, Akihiro Makino, Masayoshi Esashi, Shuji Tanaka Structural, mechanical and optical properties of thin films deposited from a graphitic carbon nitride target. *Diamond and Related Materials*, 66, (2016), 149-156
3. Hengquan Chen, Masahiko Nishijima, Guangjin Wang, Samson Khene, Mingqiao Zhu, Xin Deng, Xingmin Zhang, Wen Wen, Yu Luo, Qinggang Hea. The ordered and disordered nano-intermetallic AuCu/C catalysts for the oxygen reduction reaction: The differences of the electrochemical performance. *Journal of the Electrochemical Society*, 164(14), (2017), F1654-F1661
4. N. Masahashi, Y. Mori, H. Tanaka, A. Kogure, H. Inoue, K. Ohmura, Y. Kodama, M. Nishijima, E. Itoi, S. Hanada Study of bioactivity on a TiNbSn alloy surface. *Thin Solid Films*, 639, (2017), 22-28
5. Tengyang Gao, Jian Yang, Masahiko Nishijima, Hamish Andrew Miller, Francesco Vizza, Heyun Gu, Hengquan Chen, Yongfeng Hu, Zheng Jiang, Lin Wang, Ling Shuai, Ming Qiu, Chaojun Lei, Anyun Zhang, Yang Hou, Qinggang He. Evidence of the Strong Metal Support Interaction in a Palladium-Ceria Hybrid Electrocatalyst for Enhancement of the Hydrogen Evolution Reaction. *Journal of the Electrochemical Society*, 165(14), (2018), 1147-1153
6. R. Nakanishi, J. Satoh, K. Katoh, H. Zhang, B. K. Breedlove, M. Nishijima, Y. Nakanishi, H. Omachi, H. Shinohara, M. Yamashita. DySc₂N@C₈₀ Single-Molecule Magnetic Metallofullerene Encapsulated in a Single-Walled Carbon Nanotube. *Journal of the American Chemical Society*, (2018)
7. Kaichi Saito, Shingo Kuzuya, Masahiko Nishijima, Katsuhiko Sato, Kenji Hiraga. HAADF-STEM study of Long-Period Stacking-Ordered phases formed in the quaternary MgLiYZn alloys. *Materials Transactions*, 59(8), (2018), 1259-1266
8. Kakeru Fujiwara, Shohei Tada, Tetsuo Honma, Hiro Sasaki, Masahiko Nishijima, Ryuji Kikuchi. Influences of particle size and crystallinity of highly loaded CuO/ZrO₂ on CO₂ hydrogenation to methanol. *American Institute of Engineers Journal*, 65 (12), (2019)
9. Mikio Fukuhara, Tomoyuki Kuroda, Fumihiko Hasegawa, Masayoshi Takahashi, Tomoyuki Suwa, Toshiyuki Hashida, Kazuhisa Sato, Masahiko Nishijima, Kazuya. Konno. Effects of temperatures and carbon dioxide nanobubbles on superior electric storage for anodically oxidized films of AlY₁₀ amorphous alloy. *AIP Advances*, 9 (9), (2019), 095202
10. N. Masahashi, Y. Mori, H. Tanaka, A. Kogure, H. Inoue, K. Ohmura, Y. Kodama, M. Nishijima, E. Itoi, S. Hanada. Bioactive TiNbSn alloy prepared by anodization in sulfuric acid electrolytes. *Materials Science and Engineering C*, 98 (5), (2019), 753-763
11. S. Tsukada, S. Kuroda, M. Nishijima, H. Araki, A. Yumoto, M. Watanabe. Effects of amorphous phase on hot corrosion behavior of plasma-sprayed LaMgAl₁₁O₁₉ coating. *Surface and Coatings Technology*, 363, (2019), 95-105
12. M. Miyahara, E. Ohtani, M. Nishijima, A. El Goresy. Olivine melting at high pressure condition in the chassignite Northwest Africa 2737. *Physics of the Earth and Planetary Interiors*, 291, (2019), 1-11
13. Shohei Tada, Fumito Otsuka, Kakeru Fujiwara, Constantinos Moularas, Yiannis Deligiannakis, Yuki Kinoshita, Sayaka Uchida, Tetsuo Honma, Masahiko Nishijima, and Ryuji Kikuchi. Development of CO₂ -to-Methanol Hydrogenation Catalyst by Focusing on the Coordination Structure of the Cu Species in Spinel-Type Oxide Mg_{1-x}Cu_xAl₂O₄. *ACS Catalysis* 10 (24) (2020) 15186-15194
14. Mikio Fukuhara, Tomoyuki Kuroda, Fumihiko Hasegawa, Toshiyuki Hashida, Hotaka Yagyū, Kazuya Konno, Masahiko Nishijima and Eunsang Kwon. Surface analyses of amorphous aluminum oxides with AlO₆ clusters. *MRS Communications*, 10 (4), (2020), 674-679
15. Yuki Shibasaki, Rui Yamada, Junji Saida, Yoshio Kono, Masato Wakeda, Keiji Itoh, Masahiko Nishijima and Koji Kimoto. High-pressure annealing driven nanocrystal formation in Zr₅₀Cu₄₀Al₁₀ metallic glass and strength increase. *Communications Materials* 1, (2020), 53
16. Takahisa Shiraishi, Yuta Muto, Yoshiharu Ito, Takanori Kiguchi, Kazuhisa Sato, Masahiko Nishijima, Hidehiro Yasuda, Hiroshi Funakubo, Toyohiko J. Konno. Structural and electrical characterization of hydrothermally deposited piezoelectric (K,Na)(Nb,Ta)O₃ thick films. *Journal of Materials Science*, 55 (21), (2020), 8829-8842
17. Shohei Tada, Kakeru Fujiwara, Taihei Yamamura, Masahiko Nishijima, Sayaka Uchida, Ryuji Kikuchi. Flame spray pyrolysis makes highly loaded Cu nanoparticles on ZrO₂ for CO₂-to-methanol hydrogenation. *Chemical Engineering Journal*, 381, (2020) 122750
18. Hironori Nagase, Rei Naito, Shohei Tada, Ryuji Kikuchi, Kakeru Fujiwara, Masahiko Nishijima, Tetsuo Honma. Ru nanoparticles supported on amorphous ZrO₂ for CO₂ methanation. *Catalysis Science and Technology*, 10 (14) (2020) 4479-4846

4-2 特任准教授

19. Kakeru Fujiwara, Shogo Kayano, Masahiko Nishijima, Keisuke Kobayashi, Tetsuya Nanba, Taku Tsujimura. Porous NiO prepared by flame spray pyrolysis for 80 wt% Ni-CeO₂ catalyst and its activity for CO₂ methanation. Journal of the Japan Petroleum Institute 64(5) (2021)261-270 2021
20. Yuki Ikeda, Masahiko Nishijima, Takanori Kiguchi, Toyohiko J. Konno. Crystal structure characterization of martensite of Cu-Zn-Al ternary alloy by spherical aberration corrected scanning transmission electron microscopy. Intermetallics 137, (2021) 107286-107286

【1-2:代表的な論文】

1. Masahiko Nishijima, Kenji Hiraga, Michiaki Yamasaki, Yoshihito Kawamura. Characterization of b' phase precipitates in an Mg-5 at% Gd alloy aged in a peak hardness condition, studied by high-angle annular detector dark-field scanning transmission electron microscopy. Materials Transactions, 47, (8), (2006), 2109-2112
2. Michiaki Yamasaki, Minami Sasaki, Masahiko Nishijima, Kenji Hiraga, Yoshihito Kawamura. Formation of 14H long period stacking ordered structure and profuse stacking faults in Mg-Zn-Gd alloys during isothermal aging at high temperature. Acta Materialia, 55(20), (2007), 6798-6805
3. Masahiko Nishijima, Kenji Hiraga. Structural changes of precipitates in an Mg-5 at% Gd alloy studied by transmission electron microscopy. Materials Transactions, 48 (1), (2007), 10-15
4. Itaru Ohira, Eiji Ohtani, Takeshi Sakai, Masaaki Miyahara, Naohisa Hirao, Yasuo Ohishi, Masahiko Nishijima. Stability of a hydrous delta-phase, AlOOH-MgSiO₂(OH)(2), and a mechanism for water transport into the base of lower mantle. Earth and Planetary Science Letters, 401, (2014), 12-17
5. Masahiko Nishijima, Makoto Matsuura, Yan Zhang, Akihiro Makino. Observation of Cu nanometre scale clusters formed in Fe₈₅Si₂B₈P₄Cu₁ nanocrystalline soft magnetic alloy by a spherical aberration-corrected TEM/STEM. Philosophical Magazine Letters, 95 (5), (2015), 277-284

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

1. 今野 豊彦, 権 垠相, 西嶋雅彦. 微細構造解析プラットフォーム (東北大) まてりあ 第58巻 第12号 (2019) 717-722

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

1. 第56回日本金属学会金属組織写真賞A部門佳作賞 (2006.3)
2. ASM International Metallographic Contest 2006 1st place (2006.8)
3. 第57回日本金属学会金属組織写真賞A部門佳作賞 (2007.3)
4. 第58回日本金属学会金属組織写真賞A部門奨励賞 (2008.3)
5. 第59回日本金属学会金属組織写真賞A部門奨励賞 (2009.3)
6. 日本金属学会第1回まてりあ論文賞 (2011.3)

【3:招待講演】

なし

【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. 西嶋 雅彦, 松浦 真, 竹中 佳生, 今野 豊彦, 竹内章, 牧野 彰宏. FeSiBPCuC ナノ結晶軟磁性合金の電子顕微鏡による組織定量評価. 日本顕微鏡学会第72回学術講演会, (2016.5)
2. 西嶋 雅彦, 竹中 佳生, 松浦 真, 竹内 章, 今野 豊彦, 牧野 彰宏. Fe_{85.2}Si₁B₉P₄Cu_{0.8} ナノ結晶軟磁性合金におけるCuクラスター近傍でのbcc-Fe析出のTEM/STEMとXAFSによる研究. 日本顕微鏡学会第73回学術講演会, (2017.5)
3. 西嶋 雅彦, 竹中 佳生, 牧野 彰宏. Microstructural characterization for Fe-based nanocrystalline soft-magnetic alloy, studied by aberration corrected STEM and XAFS. 日本応用物理学会強制的秩序とその操作に関する第12回講演会 (2021.01)オンライン

4-2 特任准教授

【3-3:その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2021年度 口頭発表件数：3件、ポスター発表件数：0件

2020年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：1件

2019年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：0件

2018年度 口頭発表件数：4件、ポスター発表件数：0件

2017年度 口頭発表件数：6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

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

なし

教育活動 — 西嶋 雅彦 —

【7-1:現在指導している学生数 (2021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】

2020年度：0名

2019年度：0名

2018年度：0名

2017年度：0名

2016年度：0名

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

なし

【7-4:2021年度および過去5年間の博士研究員の数】

2021年度：0名

2020年度：0名

2019年度：0名

2018年度：0名

2017年度：0名

2016年度：0名

【8:担当授業】

なし

【9:学外での教育活動 (出張講義など)】

なし

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 — 西嶋 雅彦 —

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

なし

4-2 特任准教授

【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 — 西嶋 雅彦 —

【11-1:論文査読】

Proceedings A, Journal of Alloys and Compounds, Journal of CO2 utilization, Philosophical Magazine, Vacuum

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

【12-1:所属学会】

日本顕微鏡学会
応用物理学会
金属学会

【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】

なし

学内、所内活動 — 西嶋 雅彦 —

【16:学内, 所内委員など】

なし

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

4-2 特任講師

4-2-2 田畑 祥

職位：特任講師（常勤）

所属：蛋白質研究所 蛋白質ネットワーク生物学研究部門 細胞システム研究室

【研究課題】 がんのシグナル伝達・代謝のシステム生物学研究

【研究内容】

① NFκB の持続的な活性化による細胞老化の誘導：

Nuclear Factor-kappa B (NFκB) は、がん、炎症、老化、免疫応答など、多くの生命現象に関わる重要な転写因子である。NFκB の活性化経路（古典的経路）は複数のフィードバックが存在し、NFκB の活性（核内 NFκB 量）は振動することが知られる。Inhibitor of NFκB alpha (IκBα) は、NFκB の標的遺伝子である一方、負のフィードバック因子で、NFκB 活性が振動する要因の一つである。IκBα 遺伝子をノックアウトすると、炎症性サイトカイン TNFα 刺激下で持続的な NFκB 活性が誘導され、振動性の NFκB 活性とは異なる遺伝子発現パターンが見られる。しかしながら、この NFκB 活性の動態変化がどのような細胞表現型に寄与するのか、十分に理解されていない。

細胞老化は、DNA 損傷、テロメアの機能不全、癌遺伝子の活性化などの内因性および外因性のストレスで引き起こる不可逆的な増殖停止を特徴としている。NFκB は、細胞老化関連分泌形質 (SASP) のマスター転写因子であり、細胞老化の進行に関与する。一方で、SASP 以外の細胞老化における NFκB の役割は意外にもあまり知られていない。興味深いことに、高齢ラットの腎臓では、IκBα 蛋白質が顕著に減少することが報告されており、NFκB の持続的な活性化が予想される。そこで、我々は、IκBα ノックダウンによる NFκB 活性の動態変化が、細胞老化に関与するか検討を行っている。

② 細胞周期 G1 期の増殖および代謝における ERK の役割について (Ulrike 特任助教との共同研究)：

近年、増殖シグナルの Key となる ERK が、PKM2 (解糖系酵素)、SAICAR (ペントースリン酸経路の代謝物質)、PFAS (ペントースリン酸経路の代謝酵素) などを介して代謝を制御することが報告されている。その ERK による代謝制御は細胞周期に関与することから、増殖シグナルと代謝のクロストークが注目されているが、その包括的なメカニズムは十分に理解されていない。我々は、EGF 刺激による ERK の活性化、代謝変化、細胞周期関連蛋白質について経時的な解析を行い、数理モデルを用いてその包括的な理解を目指す。数理モデルは Ulrike 特任助教が行い、田畑は数理モデルに必要な実験データを取得する。

③ オミックス解析による肺がん上皮間葉転換の代謝機構の解明：

上皮間葉転換 (EMT) は、上皮細胞 (細胞接着能の高い) が間葉系細胞 (細胞接着能が低く、運動能が高い) に変化する現象である。我々は、EMT 誘導因子である TGF-β が EMT を引き起こすプロセスで、網羅的な遺伝子発現 (トランスクリプトーム) および代謝物レベル (メタボローム) を組み合わせた多層オミックス解析を行い、EMT 代謝の分子基盤の解析を行っている。

④ 大腸がんにおける 2-ヒドロキシグルタル酸の分子作用メカニズムの解明：

2-ヒドロキシグルタル酸 (2HG) は、直接的にがんの悪性化に関与する代謝物質として、「オンコメタボライト」と称され、注目を集めている。我々は、ヒト大腸がんの臨床検体を用いた網羅的代謝解析で、非がん部位と比べて、がん部位で 2HG レベルが顕著に上昇していることを見出しており、大腸がん細胞における 2HG の役割について研究を行っている。

【2021 年の成果】

①のテーマ： 乳がん MCF7 細胞において、IκBα のノックダウンおよび TNFα 刺激で持続的な NFκB の活性化を誘導した結果、細胞サイズの増大、SA-β gal 活性の増加、SASP 発現の亢進、および細胞増殖の抑制が見られた。また、細胞周期に注目したところ、mTOR complex 2 (mTORC2) の構成因子 RICTOR を介して Cyclin D1 発現を減少させることが明らかになった。さらに、メタボロームおよびトランスクリプトーム解析で、NFκB の持続的活性化による代謝変化を探索したところ、クエン酸回路、ペントースリン酸経路、プリン代謝の変化が明らかになった。

②のテーマ： 数理モデルに使用するデータ収集を行った。

③のテーマ： 論文化した。

④のテーマ： 論文の作成を進めた。

【今後の展望と自己評価】

①のテーマ： *In vitro* の解析で、NFκB の持続的な活性化は細胞老化を誘導することが明らかになった。今後は、*in vivo* の加齢マウスにおける NFκB の持続的な活性化の役割について検証する。

②のテーマ： 数理モデルに必要な実験データを引き続き取得する。

④のテーマ： 論文化する。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Nakasuka F[#], Tabata S^{#*}, Sakamoto T, Hirayama A, Ebi H, Yamada T, Umetsu K, Ohishi M, Ueno A, Goto H, Sugimoto M, Nishioka Y, Yamada Y, Tomita M, Sasaki AT, Yano S, and Soga T. TGF- β -dependent reprogramming of amino acid metabolism induces epithelial–mesenchymal transition in non-small cell lung cancers. **Commun Biol** 4:782. 2021([#]co-first authors, *Corresponding authors)
2. Hayasaka R, Tabata S, Hasebe M, Ikeda S, Ohnuma S, Mori M, Soga T, Tomita M, Hirayama A. Metabolomic Analysis of Small Extracellular Vesicles Derived from Pancreatic Cancer Cells Cultured under Normoxia and Hypoxia. **Metabolites** 11:215. 2021
3. Nishida H, Okada M, Yang L, Takano T, Tabata S, Soga T, Ho DM, Chung J, Minami Y, Yoo SK. Methionine restriction breaks obligatory coupling of cell proliferation and death by an oncogene Src in Drosophila. **Elife** 10:e59809. 2021
4. Kanazawa T, Michida H, Uchino Y, Ishihara A, Zhang S, Tabata S, Suzuki Y, Imamoto A, Okada M. Cell shape-based chemical screening reveals an epigenetic network mediated by focal adhesions. **FEBS J** 288:5613-5628. 2021
5. Guo J, Satoh K, Tabata S, Mori M, Tomita M, Soga T. Reprogramming of glutamine metabolism via glutamine synthetase silencing induces cisplatin resistance in A2780 ovarian cancer cells. **BMC Cancer** 21:174. 2021
6. Hirayama A, Tabata S, Kudo R, Hasebe M, Suzuki K, Tomita M, Soga T. The use of a double coaxial electrospray ionization sprayer improves the peak resolutions of anionic metabolites in capillary ion chromatography-mass spectrometry. **J Chromatogr A** 1619:460914. 2020
7. Nishihara T, Kuno S, Nonaka H, Tabata S, Saito N, Fukuda S, Tomita M, Sando S, Soga T. Beta-galactosidase-responsive synthetic biomarker for targeted tumor detection. **Chem Commun (Camb)**. 54:11745-11748. 2018
8. Hirayama A, Abe H, Yamaguchi N, Tabata S, Tomita M, Soga T. Development of a sheathless CE-ESI-MS interface. **Electrophoresis** 39:1382-1389. 2018
9. Tabata S^{*}, Yamamoto M, Goto H, Hirayama A, Ohishi M, Kuramoto T, Mitsuhashi A, Ikeda R, Haraguchi M, Kawahara K, Shinsato Y, Minami K, Saijo A, Toyoda Y, Hanibuchi M, Nishioka Y, Sone S, Esumi H, Tomita M, Soga T, Furukawa T^{*}, Akiyama SI. Thymidine catabolism promotes NADPH oxidase-derived reactive oxygen species (ROS) signalling in KB and yumoto cells. **Sci Rep.** 8:6760. 2018 (*Corresponding authors)
10. Satoh K, Yachida S, Sugimoto M, Oshima M, Nakagawa T, Akamoto S, Tabata S, Saitoh K, Kato K, Sato S, Igarashi K, Aizawa Y, Kajino-Sakamoto R, Kojima Y, Fujishita T, Enomoto A, Hirayama A, Ishikawa T, Taketo MM, Kushida Y, Haba R, Okano K, Tomita M, Suzuki Y, Fukuda S, Aoki M, Soga T. Global metabolic reprogramming of colorectal cancer occurs at adenoma stage and is induced by MYC. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.** 114:E7697-E7706. 2017
11. Nishihara T, Inoue J, Tabata S, Murakami S, Ishikawa T, Saito N, Fukuda S, Tomita M, Soga T. Synthetic Biomarker Design by Using Analyte-Responsive Acetaminophen. **Chembiochem** 18:910-913. 2017
12. Tabata S^{*}, Yamamoto M, Goto H, Hirayama A, Ohishi M, Kuramoto T, Mitsuhashi A, Ikeda R, Haraguchi M, Kawahara K, Shinsato Y, Minami K, Saijo A, Hanibuchi M, Nishioka Y, Sone S, Esumi H, Tomita M, Soga T, Furukawa T^{*}, Akiyama SI^{*}. Thymidine Catabolism as a Metabolic Strategy for Cancer Survival. **Cell Reports** 19:1313-1321. 2017 (*Corresponding authors)

【1-2:代表的な論文】

1. Nakasuka F[#], Tabata S^{#*}, Sakamoto T, Hirayama A, Ebi H, Yamada T, Umetsu K, Ohishi M, Ueno A, Goto H, Sugimoto M, Nishioka Y, Yamada Y, Tomita M, Sasaki AT, Yano S, and Soga T. TGF- β -dependent reprogramming of amino acid metabolism induces epithelial–mesenchymal transition in non-small cell lung cancers. **Commun Biol** 4:782. 2021([#]co-first authors, *Corresponding authors)
2. Tabata S^{*}, Yamamoto M, Goto H, Hirayama A, Ohishi M, Kuramoto T, Mitsuhashi A, Ikeda R, Haraguchi M, Kawahara K, Shinsato Y, Minami K, Saijo A, Toyoda Y, Hanibuchi M, Nishioka Y, Sone S, Esumi H, Tomita M, Soga T, Furukawa T^{*}, Akiyama SI. Thymidine catabolism promotes NADPH oxidase-derived reactive oxygen species (ROS) signalling in KB and yumoto cells. **Sci Rep.** 8:6760. 2018 (*Corresponding authors)
3. Tabata S^{*}, Yamamoto M, Goto H, Hirayama A, Ohishi M, Kuramoto T, Mitsuhashi A, Ikeda R, Haraguchi M, Kawahara K, Shinsato Y, Minami K, Saijo A, Hanibuchi M, Nishioka Y, Sone S, Esumi H, Tomita M, Soga T, Furukawa T^{*}, Akiyama SI^{*}. Thymidine Catabolism as a Metabolic Strategy for Cancer Survival. **Cell Rep.** 19:1313-1321. 2017 (*Corresponding authors)
4. Uetaki M, Tabata S^{*}, Nakasuka F, Soga T, Tomita M. Metabolomic alterations in human cancer cells by vitamin C-induced oxidative stress. **Sci. Rep.** 5:13896. 2015 (*Corresponding author)
5. Tabata S, Ikeda R, Yamamoto M, Shimaoka S, Mukaida N, Takeda Y, Yamada K, Soga T, Furukawa T, Akiyama S. Thymidine phosphorylase activates NF κ B and stimulates the expression of angiogenic and metastatic factors in human cancer cells. **Oncotarget** 15:10473-85. 2014

4-2 特任講師

【1-3:英文総説】

1. Furukawa T, Tabata S, Yamamoto M, Kawahara K, Shinsato Y, Minami K, Shimokawa M, Akiyama SI. Thymidine phosphorylase in cancer aggressiveness and chemoresistance. **Pharmacol. Res.** 132:15-20. 2018

【1-4:邦文総説】

1. 古川 龍彦, 田畑 祥, 曾我 朋義 チミジン異化経路を介したがん細胞の低栄養抵抗性と悪性化 生化学 91:50-57. 2019
2. 田畑 祥, 古川 龍彦, 秋山 伸一 がん代謝 ワールブルグを超えて全容解明に挑む (項: チミジン異化代謝)実験医学 35:1619-1624. 2017

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

1. 日本がん分子標的治療学会 特別賞 2010.
2. メタボロームシンポジウム トラベルアワード 2010.

【3:招待講演】

なし

【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. 田畑 祥, 溝口亜紀美, Miguel Luis A. Francisco, 高橋 政友, 和泉 自泰, 馬場 健史, 岡田 眞里子 NFκBの持続的な活性化による細胞老化の誘導 第44回日本分子生物学会年会、2021.
2. 田畑 祥, 曾我朋義 オンコメタボライト L-2HGによる新規がん生存シグナル 第6回がん代謝研究会、鹿児島、2018.
3. 田畑 祥, がんの代謝戦略としてのチミジン異化代謝 第1回がん代謝研究会・若手の会、東京、2018.
4. 田畑 祥, 山本雅達, 後東久嗣, 平山明由, 西岡安彦, 江角浩安, 富田 勝, 曾我朋義, 古川龍彦, 秋山伸一 Thymidine 異化代謝による新規エネルギー産生機構 第4回がん代謝研究会、鹿児島、2016.

【3-2a: ポスター発表-海外、国内の学会、シンポ、WS など】

1. Sho Tabata, Masatatsu Yamamoto, Hisatsugu Goto, Yasuhiko Nishioka, Masaru Tomita, Tomoyoshi Soga, Tatsuhiko Furukawa and Shin-ichi Akiyama. Novel linkage of thymidine catabolism and the glycolytic pathway in human cancer cells. American Association for Cancer Research Annual Meeting 2018, Chicago, 2018.
2. 中宿 文絵, 田畑 祥, 山田 忠明, 富田 勝, 矢野 聖二, 曾我 朋義 非小細胞肺癌における TGF-β 誘導性上皮間葉転換の代謝特性 平成 29 年度共同利用・共同研究拠点シンポジウム、石川、2017.
3. 中宿 文絵, 田畑 祥, 山田 忠明, 富田 勝, 矢野 聖二, 曾我 朋義 非小細胞肺癌における TGF-β 誘導性上皮間葉転換の代謝特性 平成 28 年度共同利用・共同研究拠点シンポジウム、石川、2017.
4. Sho Tabata, Masatatsu Yamamoto, Hisatsugu Goto, Yasuhiko Nishioka, Masaru Tomita, Tomoyoshi Soga, Tatsuhiko Furukawa and Shin-ichi Akiyama. Novel Thymidine Catabolism for ROS Generation and Survival in Human Cancer Cells. Tenth AACR-JCA joint Conference on Breakthroughs in Cancer, Maui Hawaii, 2016.

【3-3:その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2021 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：3 件
2020 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件
2019 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：4 件
2018 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：4 件
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：2 件

【4:新聞報道】

なし

4-2 特任講師

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科学研究費補助金

1. 国際共同研究加速基金、「上皮間葉転換における GTP 代謝シグナルの解明と新たながん治療戦略」代表、2018-2021 年度
2. 若手研究 (B)、「肺がん上皮間葉転換の代謝特性の解明および治療法の開発」代表、2016-2018 年度
3. 基盤研究 (C)、「放射線照射後早期の PET トレーサーの一過性の腫瘍集積亢進の分子メカニズムの解明」分担、2015-2018 年度
4. 若手研究 (B)、「ヒトがん細胞における thymidine 異化代謝の役割」代表、2014-2016 年度

その他

1. 内藤記念海外研究留学助成金、「新規 GTP 代謝による EMT 制御とがん転移」代表、2018-2019 年度
2. 平成 29 年度金沢大学がん進展制御研究所共同研究課題 (継続)、「メタボローム解析による肺がん上皮間葉転換を標的とした治療法の開発」代表、2017-2018 年度
3. 平成 28 年度金沢大学がん進展制御研究所共同研究課題 (継続)、「メタボローム解析による肺がん上皮間葉転換を標的とした治療法の開発」代表、2017-2018 年度

社会貢献 — 田畑 祥 —

【11-1:論文査読】

Cancer Science, npj Systems Biology and Applications, iScience

【12-1:所属学会】

日本癌学会、がん分子標的治療学会、がんと代謝研究会、日本分子生物学会

4-2 特任講師

4-2-3 中根 崇智

職位：特任講師 (常勤)

所属：蛋白質次世代構造解析センター プロテインデータバンク研究室

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 (兼任)

【研究課題】結晶回折法および単粒子解析法におけるデータ解析技術の開発と提供

【研究内容】

物質の構造を原子レベルで明らかにすることは、物質の機能を理解し制御する上で重要である。そのため的手段として X 線回折法がもっとも普及しているが、この 10 年ほどで新たな測定手法が次々と台頭してきた。X 線自由電子レーザー (XFEL) を用いたシリアルフェムト秒結晶学 (SFX) では事実上放射線損傷のない構造をフェムト秒オーダーの時間分解能で得られ、反応に伴う構造変化を動画として捉えることができる。低温電子顕微鏡による単粒子解析法 (SPA) は、結晶化が不要であることと、ある程度の不均一性なら計算処理によって分離できることを強みとし、膜蛋白質や動的複合体など結晶化困難かつ組成や立体構造が変化する標的の構造を次々と明らかにした。私はこれまで、これらの手法におけるデータ解析法の開発に従事してきた。具体的には、SACLA における SFX データ処理パイプラインの構築・SFX による実験的位相決定法の確立・SPA データ処理プログラム RELION の開発などである。また実験家との共同研究や CCPEM などのオンラインフォーラムを通じて、最新の解析ノウハウの提供と普及に努めてきた。確立した技術やノウハウを活かしてデータ解析に携わったプロジェクトとしては、時分割 SFX によるバクテリオロドプシンやチャンネルロドプシン作動機構の解明・蛋白質の SPA として世界初の原子分解能達成などが挙げられる。

蛋白研では、上の手法に加えて回転電子回折法 (MicroED) に取り組む。電子回折では X 線回折よりも小さな結晶からの構造解析ができ、これまで粉末回折像しか得られなかった試料からも単結晶データを得られる可能性が高い。また電子散乱は X 線散乱よりも水素や電荷に敏感であるため、X 線回折法と相補的な情報を与えることが期待される。一方、多重散乱を強く生じること、Ewald 球がほぼ平面であること、ゴニオメーターの回転角に限界があることなどにより、データ解析上の困難も大きい。解析技術の高度化と普及を図る。

このように解析技術を高度化したり、確立した技術を教育したり、解析結果の妥当性を検証するためには、実験で取得した生データが再利用・検索可能な形で公開されていることが重要である。EMPIAR や XRDa など複数のレポジトリがあるが、残念ながら登録率は高くない。メタデータが不十分で再解析に苦労する場合も多い。データセットによっては容量が数テラバイトに及ぶので、適切な可逆圧縮を施すことも重要である。これらの点を改善し、オープンデータ・オープンサイエンスを推進する。

【2021 年の成果】

11 月 16 日に着任したばかりで、まだ大きな成果はないが、既に以下を実施した。

- 単粒子解析プログラム RELION を前処理プログラム Warp および精密化プログラム M と連携して利用するため、データ形式変換などのノウハウを確立し、チュートリアルとして公開した。
- Zenodo, SBGridDB, EMPIAR などで公開されている MicroED 生データを網羅的に収集し、約 50 データセットを得た。これらの再解析を開始した。

【今後の展望と自己評価】

SFX や SPA においては、データ解析の専門家として既に実績と評価を重ねている。データ解析技術は日進月歩なので、最新の手法を取り入れ続け、この立場を維持したい。一方 MicroED については参入したばかりである。収集した公開データセットの網羅的再解析を通じて、データ解析のベスト・プラクティスを確立し、共有を図りたい。その過程で見つかった問題点については、DIALS 開発者らと連携してプログラムを改良する予定である。開発したプログラムは、オープンソースとして公開する。また、共同研究や共同利用の形で集まった学内外のユーザのデータ解析を行う。

SPA や MicroED データ・アーカイブにおけるメタデータや圧縮のあり方について検討を行い、PDBj を通じて、関連組織に提言を行いたい。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

* 印は equal contribution.

1. 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. Oil-free hyaluronic acid matrix for serial femtosecond crystallography. *Sci. Rep.* (2016)
2. Omura H, Oikawa D, Nakane T, Kato M, Ishii R, Ishitani R, Tokunaga F, Nureki O. Structural and Functional Analysis of DDX41: a bispecific immune receptor for DNA and cyclic dinucleotide. *Sci. Rep.* (2016)
3. Hirano H, Gootenberg JS, Horii T, Abudayyeh OO, Kimura M, Hsu PD, Nakane T, Ishitani R, Hatada I, Zhang F, Nishimasu H, Nureki O. Structure and Engineering of Francisella novicida Cas9. *Cell.* 164 (5), 950-961 (2016)
4. 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. Redox-coupled structural changes in nitrite reductase revealed by serial femtosecond and microfocus crystallography. *J. Biochem.* 159 (5), 527-538 (2016)
5. 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. Redox-coupled proton transfer mechanism in nitrite reductase revealed by femtosecond crystallography. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 113 (11), 2928-2933 (2016)
6. Kabe Y*, Nakane T*, Koike I, Yamamoto T, Sugiura Y, Harada E, Sugase K, Shimamura T, Ohmura M, Muraoka K, Yamamoto A, Uchida T, Iwata S, Yamaguchi Y, Krayukhina E, Noda M, Handa H, Ishimori K, Uchiyama S, Kobayashi T, Suematsu M. Haem-dependent dimerization of PGRMC1/Sigma-2 receptor facilitates cancer proliferation and chemoresistance. *Nat. Commun.* 7 (2016)
7. White TA, Mariani V, Brehm W, Yefanov O, Barty A, Beyerlein KR, Chervinskii F, Galli L, Gati C, Nakane T, Tolstikova A, Yamashita K, Yoon CH, Diederichs K, Chapman HN. Recent developments in CrystFEL. *J. Appl. Crystallogr.* 49 (2), 680-689 (2016)
8. Yamano T, Nishimasu H, Zetsche B, Hirano H, Slaymaker IM, Li Y, Fedorova I, Nakane T, Makarova KS, Koonin EV, Ishitani R, Zhang F, Nureki O. Crystal structure of Cpf1 in complex with guide RNA and target DNA. *Cell.* 165 (4), 949-962 (2016)
9. Nakane T, Joti Y, Tono K, Yabashi M, Nango E, Iwata S, Ishitani R, Nureki O. Data processing pipeline for serial femtosecond crystallography at SACLA. *J. Appl. Crystallogr.* 49 (3), 1035-1041 (2016)
10. Morita J, Kato K, Nakane T, Kondo Y, Fukuda H, Nishimasu H, Ishitani R, Nureki O. Crystal structure of the plant receptor-like kinase TDR in complex with the TDIF peptide. *Nat. Commun.* 7 (2016)
11. Edlund P, Takala H, Claesson E, Henry L, Dods R, Lehtivuori H, Panman M, Pande K, White T, Nakane T, Berntsson O, Gustavsson E, Båth P, Modi V, Roy-Chowdhury S, Zook J, Berntsen P, Pandey S, Poudyal I, Tenboer J, Kupitz C, Barty A, Fromme P, Koralek JD, Tanaka T, Spence J, Liang M, Hunter MS, Boutet S, Nango E, Moffat K, Groenhof G, Ihalainen J, Stojković EA, Schmidt M, Westenhoff S. The room temperature crystal structure of a bacterial phytochrome determined by serial femtosecond crystallography. *Sci Rep.* (2016)
12. 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. Membrane protein structure determination by SAD, SIR, or SIRAS phasing in serial femtosecond crystallography using an iododetergent. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 113 (46), 13039-13044 (2016)
13. Kasuya G*, Hiraizumi M*, Maturana AD, Kumazaki K, Fujiwara Y, Liu K, Nakada-Nakura Y, Iwata S, Tsukada K, Komori T, Uemura S, Goto Y, Nakane T, Takemoto M, Kato HE, Yamashita K, Wada M, Ito K, Ishitani R, Hattori M, Nureki O. Crystal structures of the TRIC trimeric intracellular cation channel orthologues. *Cell. Res.* 26 (12), 1288-1301 (2016)
14. Nango E*, Royant A*, Kubo M*, Nakane T, Wickstrand C, Kimura T, Tanaka T, Tono K, Song C, Tanaka R, Arima T, Yamashita A, Kobayashi J, Hosaka T, Mizohata E, Nogly P, Sugahara M, Nam D, Nomura T, Shimamura T, Im D, Fujiwara T, Yamanaka Y, Jeon B, Nishizawa T, Oda K, Fukuda M, Andersson R, Båth P, Dods R, Davidsson J, Matsuoka S, Kawatake S, Murata M, Nureki O, Owada S, Kameshima T, Hatsui T, Joti Y, Schertler G, Yabashi M, Bondar AN, Standfuss J, Neutze R, Iwata S. A three-dimensional movie of structural changes in bacteriorhodopsin. *Science.* 354 (6319), 1552-1557 (2016)
15. 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. Light-induced structural changes and the site of O=O bond formation in PSII caught by XFEL. *Nature.* 543, 131-135 (2017)
16. 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. Atomic resolution structure of serine protease

4-2 特任講師

- proteinase K. *Sci. Rep.* 7, 45604 (2017)
17. 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. Hydroxyethyl cellulose matrix applied to serial crystallography. *Sci. Rep.* 7 (1) (2017)
 18. Yamada M, Watanabe Y, Gootenberg JS, Hirano H, Ran FA, Nakane T, Ishitani R, Zhang F, Nishimasu H, Nureki O. Crystal Structure of the Minimal Cas9 from *Campylobacter jejuni* Reveals the Molecular Diversity in the CRISPR-Cas9 Systems. *Mol. Cell.* 65 (6), 1109-1121 (2017)
 19. 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. Experimental phase determination with selenomethionine or mercury-derivatization in serial femtosecond crystallography. *IUCrJ.* 4 (5), 639-647(2017)
 20. Kubo M, Nango E, Tono K, Kimura T, Owada S, Song C, Mafuné F, Miyajima K, Takeda Y, Kohno J, Miyauchi N, Nakane T, Tanaka T, Nomura T, Davidsson J, Tanaka R, Murata M, Kameshima T, Hatsui T, Joti Y, Neutze R, Yabashi M, Iwata S. Nanosecond pump-probe device for time-resolved serial femtosecond crystallography developed at SACLA. *J. Synch. Rad.* 24 (5), 1086-1091 (2017)
 21. Hutchison CDM, Cordon-Preciado V, Morgan RML, Nakane T, Ferreira J, Dorlhiac G, Sanchez-Gonzalez A, Johnson AS, Fitzpatrick A, Fare C, Marangos JP, Yoon CH, Hunter MS, DePonte DP, Boutet S, Owada S, Tanaka R, Tono K, Iwata S, van Thor JJ. X-ray Free Electron Laser Determination of Crystal Structures of Dark and Light States of a Reversibly Photoswitching Fluorescent Protein at Room Temperature. *Int. J. Mol. Sci.* 18 (9), 1918 (2017)
 22. Kasuya G, Yamaura T, Ma X, Nakamura R, Takemoto M, Nagumo H, Tanaka E, Dohmae N, Nakane T, Yu Y, Ishitani R, Matsuzaki O, Hattori M, Nureki O. Structural insights into the competitive inhibition of the ATP-gated P2X receptor channel. *Nat. Commun.* 8, 876 (2017)
 23. Tosha T, Nomura T, Nishida T, Saeki N, Okubayashi K, Yamagiwa R, Sugahara M, Nakane T, Yamashita K, Hirata K, Ueno G, Kimura T, Hisano T, Muramoto K, Sawai H, Takeda H, Mizohata E, Yamashita A, Kanematsu Y, Takano Y, Nango E, Tanaka R, Nureki O, Shoji O, Ikemoto Y, Murakami H, Owada S, Tono K, Yabashi M, Yamamoto M, Ago H, Iwata S, Sugimoto H, Shiro Y, Kubo M. Capturing an initial intermediate during the P450_{nor} enzymatic reaction using time-resolved XFEL crystallography and caged-substrate. *Nat. Commun.* 8, 1585 (2017)
 24. Sanchez-Gonzalez A, Johnson AS, Fitzpatrick A, Hutchison CDM, Fare C, Cordon-Preciado V, Dorlhiac G, Ferreira JL, Morgan RM, Marangos JP, Owada S, Nakane T, Tanaka R, Tono K, Iwata S, van Thor JJ. Coincidence timing of femtosecond optical pulses in an X-ray free electron laser. *J. Appl. Phys.* 122 (20), 203105 (2017)
 25. Miyauchi H, Kumazaki K, Yamashita K, Ito K, Hirata K, Dohmae N, Nureki O, Ishitani R, Moriyama S, Miyaji T, Nakane T, Nishizawa T, Kusakizako T, Moriyama Y. Structural basis for xenobiotic extrusion by eukaryotic MATE transporter. *Nat. Commun.* 8, 1633 (2017)
 26. 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. XFEL structures of the influenza M2 proton channel: Room temperature water networks and insights into proton conduction. *Proc Natl Acad Sci.* 114 (51), 13357-13362 (2017)
 27. Suno R, Kimura KT, Nakane T, Yamashita K, Wang J, Fujiwara T, Yamanaka Y, Im D, Horita S, Tsujimoto H, Tawaramoto MS, Hirokawa T, Nango E, Tono K, Kameshima T, Hatsui T, Joti Y, Yabashi M, Shimamoto K, Yamamoto M, Rosenbaum DM, Iwata S, Shimamura T, Kobayashi T. Crystal Structures of Human Orexin 2 Receptor Bound to the Subtype-Selective Antagonist EMPA. *Structure.* 26 (1), 7-19 (2018)
 28. Nakane T, Kimanius D, Lindahl E, Scheres SHW. Characterisation of molecular motions in cryo-EM single-particle data by multi-body refinement in RELION. *eLife* 7, e36861 (2018)
 29. Kasuya G, Nakane T, Yokoyama T, Jia Y, Inoue M, Watanabe K, Nakamura R, Nishizawa T, Kusakizako T, Tsutsumi A, Yanagisawa H, Dohmae N, Hattori M, Ichijo H, Yan Z, Kikkawa M, Shirouzu M, Ishitani R, Nureki O. Cryo-EM structures of the human volume-regulated anion channel LRRC8. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 25 (9), 797-804 (2018)
 30. Weitowich NC, Halavaty AS, Waltz P, Kupitz C, Valera J, Tracy G, Gallagher KD, Claesson E, Nakane T, Pandey S, Nelson G, Tanaka R, Nango E, Mizohata E, Owada S, Tono K, Joti Y, Nugent AC, Patel H, Mapara A, Hopkins J, Duong P, Bizhga D, Kovaleva SE, Peter RS, Hernandez CN, Ozarowski WB, Roy-Chowdhuri S, Yang J, Edlund P, Takala H, Ihalaainen J, Brayshaw J, Norwood T, Poudyal I, Fromme P, Spence JCH, Moffat K, Westenhoff S, Schmidt M, Stojkovic EA. Structural basis for light control of cell development revealed by crystal structures of a myxobacterial phytochrome. *IUCrJ.* 5 (5), 619-634 (2018)
 31. Neutze R, Nango E, Tanaka T, Nakane T, Iwata S, Royant A, Standfuss J, Nogly P, Wickstrand C. Time-resolved serial femtosecond crystallography studies at an X-ray free electron laser reveals structural changes in bacteriorhodopsin. *Biochim. Biophys. Acta. Bioenergetics.* 1859, e28 (2018)
 32. Zivanov J*, Nakane T*, Forsberg BO*, Kimanius D, Hagen WJH, Lindahl E, Scheres SHW. New tools for automated high-resolution cryo-EM structure determination in RELION-3. *eLife.* 7, e42166 (2018)
 33. Fukuhara S, Nakane T, Yamashita K, Ishii R, Ishitani R, Nureki O. Crystal structure of the *Agrobacterium*

4-2 特任講師

- tumefaciens type VI effector-immunity complex. *Acta. Crystallogr. F* 74 (12), 810-816 (2019)
34. Zivanov J, Nakane T, Scheres SHW. A Bayesian approach to beam-induced motion correction in cryo-EM single-particle analysis. *IUCrJ* 6 (1), 5-17 (2019)
 35. Toyoda Y, Morimoto K, Suno R, Horita S, Yamashita K, Hirata K, Sekiguchi Y, Yasuda S, Shiroishi M, Shimizu T, Urushibata Y, Kajiwaru Y, Inazumi T, Hotta Y, Asada H, Nakane T, Shiimura Y, Nakagita T, Tsuge K, Yoshida S, Kuribara T, Hosoya T, Sugimoto Y, Nomura N, Sato M, Hirokawa T, Kinoshita M, Murata T, Takayama K, Yamamoto M, Narumiya S, Iwata S, Kobayashi T. Ligand binding to human prostaglandin E receptor EP 4 at the lipid-bilayer interface. *Nat. Chem. Biol.* 15 (1), 18-26 (2019)
 36. Kato T, Kumazaki K, Wada M, Taniguchi R, Nakane T, Yamashita K, Hirata K, Ishitani R, Ito K, Nishizawa T, Nureki O. Crystal structure of plant vacuolar iron transporter VIT1. *Nat. Plants* 5 (3), 308-315(2019)
 37. Lee Y, Wiriyasermkul P, Jin C, Quan L, Ohgaki R, Okuda S, Kusakizako T, Nishizawa T, Oda K, Ishitani R, Yokoyama T, Nakane T, Shirouzu M, Endou H, Nagamori S, Kanai Y, Nureki O. Cryo-EM structure of the human L-type amino acid transporter 1 in complex with glycoprotein CD98hc. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 26 (6), 510-517 (2019)
 38. Kato T, Makino F, Nakane T, Terahara N, Kaneko T, Shimizu Y, Motoki S, Ishikawa I, Yonekura K, Namba K. CryoTEM with a Cold Field Emission Gun That Moves Structural Biology into a New Stage. *Microsc. Microanal.* 25 (S2), 998-999 (2019)
 39. Koiwai K, Tsukimoto J, Higashi T, Mafuné F, Miyajima K, Nakane T, Matsugaki N, Kato R, Sirigu S, Jakobi R, Wilmanns M, Sugahara M, Tanaka T, Tono K, Joti Y, Yabashi M, Nureki O, Mizohata E, Nakatsu T, Nango E, Iwata S, Chavas LMB, Senda T, Itoh K, Yumoto F. Improvement of Production and Isolation of Human Neuraminidase-1 in Cellulo Crystals. *ACS Appl. Bio Mater.* 2 (11), 4941-4952 (2019)
 40. Ishchenko A, Stauch B, Han GW, Batyuk A, Shiriaeva A, Li C, Zatsepin N, Weierstall U, Liu W, Nango E, Nakane T, Tanaka R, Tono K, Joti Y, Iwata S, Moraes I, Gati C, Cherezov V. Toward G protein-coupled receptor structure-based drug design using X-ray lasers. *IUCrJ* 6 (6) (2020)
 41. Shimazu Y, Tono K, Tanaka T, Yamanaka Y, Nakane T, Mori C, Kimura KT, Fujiwara T, Sugahara M, Tanaka R, Doak RB, Shimamura T, Iwata S, Nango E, Yabashi M. High-viscosity sample-injection device for serial femtosecond crystallography at atmospheric pressure. *J. Appl. Crystallogr.* 52 (6) (2019)
 42. Wolff AM, Young ID, Sierra RG, Brewster AS, Martynowycz MW, Nango E, Sugahara M, Nakane T, Ito K, Aquila A, Bhowmick A, Biel JT, Carbajo S, Cohen AE, Cortez S, Gonzalez A, Hino T, Im D, Koralek JD, Kubo M, Lazarou TS, Nomura T, Owada S, Samelson AJ, Tanaka T, Tanaka R, Thompson EM, Bedem HVD, Woldeyes RA, Yumoto F, Zhao W, Tono K, Boutet S, Iwata S, Gonen T, Sauter NK, Fraser JS, Thompson MC. Comparing serial X-ray crystallography and microcrystal electron diffraction (MicroED) as methods for routine structure determination from small macromolecular crystals. *IUCrJ* 7 (2) (2020)
 43. Zivanov J, Nakane T, Scheres SHW. Estimation of high-order aberrations and anisotropic magnification from cryo-EM data sets in RELION-3.1. *IUCrJ* 7 (2) (2020)
 44. Ramlal K, Palmer CM, Nakane T, Aylett CHS. Mitigating Local Over-fitting During Single Particle Reconstruction with SIDESPLITTER. *J. Struct. Biol.* 211 (2) (2020)
 45. Nakane T*, Kotecha A*, Sente A*, McMullan G, Masiulis S, Brown P MGE, Grigoras IT, Malinauskaite L, Malinauskas T, Miehlung J, Uchański T, Yu L, Karia D, Pechnikova EV, de Jong E, Keizer J, Bischoff M, McCormack J, Tiemeijer P, Hardwick SW, Chirgadze DY, Murshudov G, Aricescu AR, Scheres SHW. Single-particle cryo-EM at atomic resolution. *Nature* 587 (7832) (2020)
 46. Lee BG, Merkel F, Allegretti M, Hassler M, Cawood C, Lecomte L, O'Reilly FJ, Sinn LR, Gutierrez-Escribano P, Kschonsak M, Bravo S, Nakane T, Rappsilber J, Aragon L, Beck M, Löwe J, Haering CH. Cryo-EM structures of holo condensin reveal a subunit flip-flop mechanism. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 27 (8) (2020)
 47. Ihara K, Hato M, Nakane T, Yamashita K, Kimura-Someya T, Hosaka T, Ishizuka-Katsura Y, Tanaka R, Tanaka T, Sugahara M, Hirata K, Yamamoto M, Nureki O, Tono K, Nango E, Iwata S, Shirouzu M. Isoprenoid-chained lipid EROCO 17+ 4: a new matrix for membrane protein crystallization and a crystal delivery medium in serial femtosecond crystallography. *Sci. Rep.* 10 (1) (2020)
 48. Ke Z, Oton J, Qu K, Cortese M, Zila V, McKeane L, Nakane T, Zivanov J, Neufeldt CJ, Cerikan B, Lu JM, Peukes J, Xiong X, Kräusslich HG, Scheres SHW, Bartenschlager R, Briggs JAG. Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions. *Nature* 588 (7837) (2021)
 49. Im D, Inoue A, Fujiwara T, Nakane T, Yamanaka Y, Uemura T, Mori C, Shiimura Y, Kimura KT, Asada H, Nomura N, Tanaka T, Yamashita A, Nango E, Tono K, Kadji FMN, Aoki J, Iwata S, Shimamura T. Structure of the dopamine D 2 receptor in complex with the antipsychotic drug spiperone. *Nat. Commun.* 11 (1) (2020)
 50. Kimanius D, Zickert G, Nakane T, Adler J, Lunz S, Schönlieb C-B, Öktem O, Scheres SHW. Exploiting prior knowledge about biological macromolecules in cryo-EM structure determination. *IUCrJ* 8 (1) (2021)
 51. Li H, Nakajima Y, Nomura T, Sugahara M, Yonekura S, Chan SK, Nakane T, Yamane T, Umena Y, Suzuki M, Masuda T, Motomura T, Naitow H, Matsuura Y, Kimura T, Tono K, Owada S, Joti T, Tanaka R, Nango E, Akita F, Kubo M, Iwata S, Shen JR, Suga M. Capturing structural changes of the S1 to S2 transition of photosystem II using time-resolved serial femtosecond crystallography. *IUCrJ* 8 (3) (2021)
 52. Oda K*, Nomura T*, Nakane T*, Yamashita K*, Inoue K, Ito S, Vierock J, Hirata K, Maturana AD, Katayama K, Ikuta T, Ishigami I, Izume I, Umeda R, Eguma R, Oishi S, Kasuya G, Kato T, Kusakizako T, Shihoya W, Shimada H, Takatsuji T, Takemoto M, Taniguchi R, Tomita A, Nakamura R, Fukuda M, Miyauchi H, Lee Y, Nango E,

4-2 特任講師

- Tanaka R, Tanaka T, Sugahara M, Kimura T, Shimamura T, Fujiwara T, Yamanaka Y, Owada S, Joti Y, Tono K, Ishitani R, Hayashi S, Kandori H, Hegemann P, Iwata S, Kubo M, Nishizawa T, Nureki O. Time-resolved serial femtosecond crystallography reveals early structural changes in channelrhodopsin. *eLife* 10 (2021)
53. Kimanius D, Dong L, Sharov G, Nakane T, Scheres SHW, New tools for automated cryo-EM single-particle analysis in RELION-4.0. *Biochem. J.* (2021)
54. Hanashima S, Nakane T, Mizohata E, Heavy Atom Detergent/Lipid Combined X-ray Crystallography for Elucidating the Structure-Function Relationships of Membrane Proteins. *Membranes* 11 (11) (2021)
55. Pan D, Oyama R, Sato T, Nakane T, Mizunuma R, Matsuoka K, Joti Y, Tono K, Nango E, Iwata S, Nakatsu T, Kato H, Crystal structure of CmABCB1 multi-drug exporter in lipidic mesophase revealed by LCP-SFX. *IUCrJ.* 9 (1) (2022)

【1-2:代表的な論文】

1. 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. Native sulfur/chlorine SAD phasing for serial femtosecond crystallography. *Acta Crystallogr. D.* 71 (12), 2519-2525 (2015)
2. Nakane T, Joti Y, Tono K, Yabashi M, Nango E, Iwata S, Ishitani R, Nureki O. Data processing pipeline for serial femtosecond crystallography at SACLA. *J. Appl. Crystallogr.* 49 (3), 1035-1041 (2016)
3. Nakane T, Kimanius D, Lindahl E, Scheres SHW. Characterisation of molecular motions in cryo-EM single-particle data by multi-body refinement in RELION. *eLife* 7, e36861 (2018)
4. Zivanov J*, Nakane T*, Forsberg BO*, Kimanius D, Hagen WJH, Lindahl E, Scheres SHW. New tools for automated high-resolution cryo-EM structure determination in RELION-3. *eLife* 7, e42166 (2018)
5. Nakane T*, Kotecha A*, Sente A*, McMullan G, Masiulis S, Brown P MGE, Grigoras IT, Malinauskaite L, Malinauskas T, Miehlung J, Uchański T, Yu L, Karia D, Pechnikova EV, de Jong E, Keizer J, Bischoff M, McCormack J, Tiemeijer P, Hardwick SW, Chirgadze DY, Murshudov G, Aricescu AR, Scheres SHW. Single-particle cryo-EM at atomic resolution. *Nature* 587 (7832) (2020)

【1-3:英文総説】

1. Nakane T, Scheres SHW. Multi-body Refinement of Cryo-EM Images in RELION. *Methods Mol. Biol.* (2021)
2. Nakane T, Pink beam crystallography demonstrated in SFX. *IUCrJ.* 8 (2021)

【1-4:邦文総説】

1. 南後恵理子, 中根崇智, 岩田想「SACLAにおけるシリアルフェムト秒結晶構造解析の現状と展望」*日本結晶学会誌* 59, 12-17 (2017)
2. 中根崇智, 岩田 想, 溝端栄一「X線自由電子レーザーによるダメージフリーのタンパク質構造決定法」*日本生化学会誌* 89 (4), 571-576 (2017)
3. 中根崇智「低温電子顕微鏡による単粒子解析法の最前線」*日本結晶学会誌* 60, 230-232 (2018)
4. 中根崇智「欧州における放射光施設と構造生物学データベースの動向」*実験医学* 38 (5), 197-199 (2020)

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

1. MRC-LMB Brenner Postdoc Prize, 2020

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Nakane T, Single-particle cryo-EM at atomic resolution, **CCPEM Spring Symposium**, 2021年4月22日

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WSなど】

1. 中根崇智「SACLAでのシリアル結晶学のためのデータ処理パイプライン」**PF研究会**, 2016年8月2日
2. 中根崇智「単粒子解析相談会」**SBRC International Cryo-EM Seminar Series**, 8, 2021年3月2日
3. 中根崇智, 山下恵太郎「低温電子顕微鏡単粒子解析による蛋白質の原子分解能構造解析」**日本結晶学会設立70年記念シンポジウム**, 2021年11月20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)】

なし

4-2 特任講師

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

1. 日本学術振興会 海外特別研究員 (2018-2020)

社会貢献 — 中根 崇智 —

【11-1:論文査読】

以下の雑誌など多数。

- IUCrJ
- Acta Crystallographica D
- Molecules

4-3 特任助教

4-3-1 小手石 泰康

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 蛋白質結晶学研究室

【研究課題】海洋性珪藻における二酸化炭素濃縮機構の構造基盤

【研究内容】

海洋性珪藻類は地球上の一次生産の約 20%を担っており、炭素循環における重要な生物である。地上植物が気孔から気体状二酸化炭素 (CO_2) を取り込み炭素固定反応を行うのに対し、二酸化炭素は水溶液中では主に重炭酸イオン (HCO_3^-) として存在しているため、珪藻類では HCO_3^- を炭素固定反応の中心地である葉緑体中のピレノイドまで積極的に輸送するシステムが存在している (CO_2 濃縮機構, CO_2 -concentrating mechanism: CCM)。CCM における無機炭素輸送では、細胞膜や葉緑体包膜といった複数の区画を通過する必要があり、各オルガネラで特異的な HCO_3^- 輸送体が機能している。本研究では海洋性珪藻 *Thalassiosira pseudonana* および *Phaeodactylum tricornutum* において、ピレノイドに局在し HCO_3^- 輸送体として働くと考えられている Best 輸送体の作用機構を原子レベルで明らかにするため、X 線結晶構造解析やクライオ電子顕微鏡法を用いて立体構造を明らかにすることを目的としている。

【2021 年の成果】

1. 蛋白質発現系の構築：昆虫細胞 (Sf9) -バキュロウイルス系を用い、N 末端に 6×His タグを融合した 4 種類のピレノイド局在 Best 輸送体 (TpBest1, TpBest2, PtBest3, PtBest4)、およびそれぞれのコンストラクトの C 末端に GFP を融合させたコンストラクト 4 種類を作製した。まずは GFP 融合コンストラクトを用い、GFP の蛍光を確認することにより、目的サンプルの大量発現を確認できた。しかしその後、膜画分から可溶化するための界面活性剤のスクリーニングを行ったところ、良好な可溶化条件を見つけられていない。

【今後の展望と自己評価】

ホモログタンパク質との比較から、Best 輸送体は 5 量体を形成すると考えられており、GFP のような大きな融合タンパク質が多量体化を阻害しているなどの可能性がある。そこで、GFP を融合していないコンストラクトで同様の発現・可溶化実験を行う。可溶化条件が見つかり次第サンプルの単離精製を行い、結晶化やクライオ電顕での観察に進む。可溶化条件が見つからない場合はコンストラクトのデザインまで戻る必要がある。本年度の進捗は思わしくなく、よりシステムティックなスクリーニングを計画し、精力的に進めていく。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Yoshioka, D., Fukushima, S., Koteishi, H., Okuno, D, Ide, T., Matsuoka, S., Ueda., M., Single-molecule imaging of PI(4,5)P₂ and PTEN in vitro reveals a positive feedback mechanism for PTEN membrane binding, *Commun. Biol.*, 3, 92 (2020).
2. Miyagawa, T., Koteishi, H., Kamimura, Y., Miyanaga, Y., Takeshita, K., Nakagawa, A., Ueda, M., Structural basis of Gp1 for cytosolic sequestration of G-protein in wide range chemotaxis., *Nat. Commun.*, 9, 4635 (2018).

【1-2:代表的な論文】

1. Miyagawa, T., Koteishi, H., Kamimura, Y., Miyanaga, Y., Takeshita, K., Nakagawa, A., Ueda, M., Structural basis of Gp1 for cytosolic sequestration of G-protein in wide range chemotaxis., *Nat. Commun.*, 9, 4635 (2018).
2. Fukuda, Y., Koteishi, H., Yoneda, R., Tamada, T., Takami, H., Inoue, T., *Nojiri, M., Structural and functional characterization of the Geobacillus copper nitrite reductase: involvement of the unique N-terminal region in the interprotein electron transfer with its redox partner. *Biochim. Biophys. Acta*, **1837**, 396 -405 (2014). (Equally contributed to this work with the first author.)
3. Tsuda A., Ishikawa R., Koteishi H., Tange K., Fukuda Y., Kobayashi K., Inoue T., *Nojiri M., Structural and mechanistic insights into the electron flow through protein for cytochrome c-tethering copper nitrite reductase., *J. Biochem.*, **154**, 51-60 (2013).
4. Koteishi H., Nojiri M., Yamaguchi K., *Suzuki S., Cytochrome *c*₅₅₁ Is a Mediator of Electron Transfer between Copper-containing Nitrite Reductase and Azurin in a Denitrifying Bacterium, *Achromobacter xylosoxidans*, *Bull. Chem. Soc. Jpn. C.S.J.*, **82**, 1003-1005 (2009).
5. Nojiri M., Koteishi H., Nakagami K., Kobayashi K., Inoue T., Yamaguchi K., Suzuki S., Structural basis of inter-protein electron transfer during biological denitrification, *Nature*, **462**, 117-120 (2009).

【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】

Koteishi H., Nojiri M. , Yamaguchi K., Suzuki S. , “A single methionine residue at the docking interface dramatically affects the interprotein electron transfer from Cytochrome *c* to Cu-containing nitrite reductase” 14th International Conference on biological inorganic chemistry, P007, 於 名古屋国際会議場 名古屋, 2009年9月 ポスター発表 (ポスター賞受賞, 1st prize)

Koteishi H., Nojiri M. , Yamaguchi K. , Suzuki S. , “Interprotein electron transfer from cytochrome *c* to Cu-containing nitrite reductase: structural and mechanistic insights into interactions between the two proteins” 第19回金属の関与する生体関連反応シンポジウム, 於 大阪大学 吹田, 2009年6月 ポスター発表 (ポスター賞受賞)

【3:招待講演】

なし

【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: ポスター発表-海外、国内の学会、シンポ、WS など】

1. Koteishi H. , Miyagawa T. , Kamimura Y. , Miyanaga Y. , Ueda M. , “Comprehensive alanine scanning analysis of

4-3 特任助教

heterotrimeric G protein interacting partner Gip1” 日本生物物理学会 第 55 回年会 於 熊本大学 熊本 2017 年 9 月 ポスター発表

【3-3:その他の発表】

2019 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件

2017 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】

なし

4-3 特任助教

4-3-2 杉木 俊彦

職位：特任助教 (常勤)

所属：蛋白質研究所 附属蛋白質次世代構造解析センター 高磁場 NMR 分光学研究室、
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・解析手法の開発と創薬への応用

【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や生理活性ペプチドについて、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い、蛋白質の機能発現メカニズムの解明と構造活性相関の知見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: 高分子量もしくは酵素活性等を有し、複雑かつ動的な構造揺らぎを有するなどのため、これまでの NMR 測定法では高分解検出・解析が困難である生体分子 (膜蛋白質などの高難度試料) の NMR 測定・解析を可能にする先端的な NMR 測定法・解析法・NMR 用試料調製法の開発を行う。また、生きた細胞内における目的蛋白質の NMR シグナルを高分解能で検出する手法 (in-cell NMR 法) の汎用化・高度化へ向けた基盤技術開発も行う。

【2021 年の成果】

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: クラミジア菌がもつ膜貫通型蛋白質 IncD の大量精製と、人工脂質二重膜ディスク Nanodisc への再構成に成功し、IncD 蛋白質とヒト脂質輸送蛋白質 CERT の相互作用を溶液 NMR 実験で解明することに成功し、その実験結果に基づいた変異型 CERT 蛋白質の作成と IncD 蛋白質の相互作用実験も行うことで、CERT 蛋白質上の IncD 結合部位を世界に先駆けて明瞭に同定することに成功した(投稿準備中)。また、脂質結合蛋白質と Nanodisc の相互作用の機序を溶液 NMR 法と等温滴定カロリーメトリー法 (ITC) のハイブリッド戦略により解明する新たな手法を開発し、これにより CERT 蛋白質が Golgi 体へ選択的に局在できる物理的根拠を世界に先駆けて解明した (Anal. Biochem. 2021)。さらに、計算科学的手法を駆使して設計された、天然には存在していないフォールドを持つ全く新しいデザイン蛋白質について、その立体構造を溶液 NMR 実験で高精度に決定した (PNAS, 2020) (さらに 2 件を BioRxiv に投稿した)。
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 測定などの高難度 NMR 実験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、線幅の広幅化等である。そのため質の高い in-cell NMR スペクトルを得ることは容易では無く、汎用的な手法に達しているとは言い難い。そこで我々は in-cell NMR 実験のパラメータを網羅的に検討し、大腸菌を用いて質の高い in-cell NMR スペクトルを再現性よく得るうえで特に重要な実験条件の特定に成功した (Sci.Rep., 2020)。また哺乳動物細胞の In-cell NMR 実験法についても同様に、長時間に渡り高分解能 NMR スペクトルの測定を可能にする画期的かつロバスタな実験プロトコルの開発に成功している (投稿準備中)。また、⁷⁷Se などの広範な多核種を観測対象として、幅広い試料の構造と機能の解明へ利用できる新規 NMR 実験法の開発を進めている (投稿準備中 1 件)。また、INPHARMA などの創薬指向型溶液 NMR 測定法の感度の低さを根本から改善させる技術開発を、本学 QIQB センターとの共同研究として 2021 年度より本格的に開始し、溶液トリプレット DNP 法による超高感度化を実装した創薬指向型溶液 NMR 実験法の開発に関する 2 件の成果について論文投稿準備を開始した。

【今後の展望と自己評価】

これまでに 15 種類の蛋白質の立体構造を溶液 NMR 実験で新規に決定することに成功しており、順次論文投稿 (2 件) およびその準備 (1 件) を進めている。クラミジア菌の膜蛋白質 IncD がヒト脂質輸送蛋白質 CERT を乗っ取る機序の溶液 NMR 解析についても、2021 年度中の論文投稿を目指して準備を進めている。またその構造活性相関の知見を利用して、IncD と CERT の相互作用を阻害する新規化合物の探索を、¹⁹F NMR による化合物スクリーニング実験等により進める計画である。

先端的 NMR 測定法の開発 (⁷⁷Se を観測する新たな NMR 測定法の開発、および哺乳動物細胞を用いた in-cell NMR 法の基盤技術開発など) についても現在論文作成を進めており、2021 年度中の投稿を目指す。基礎研究は着実かつ順調にハイインパクトな成果を出しており、今後はその知見を創薬研究へと繋げる展望である。

さらに、溶液トリプレット DNP 法により超高感度化した創薬指向型溶液 NMR 実験法の開発研究に関しても成果が出始めており、2021 年度中に少なくとも 1 報の論文投稿を目指している。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Sugiki T, Lee YH, Alsanousi N, Murata K, Kawamura I, Fujiwara T, Hanada K, Kojima C. A hybrid strategy combining solution NMR spectroscopy and isothermal titration calorimetry to characterize protein-nanodisc interaction. *Anal. Biochem.* 639: 114521, 2021.
2. Kobayashi D, Kohmura Y, Sugiki T, Kuraoka E, Denda M, Fujiwara T, Otaka A. Peptide cyclization mediated by metal-free S-arylation: S-protected cysteine sulfoxide as an umpolung of the cysteine nucleophile. *Chemistry*, 27: 14092-14099, 2021.
3. So M, Kimura Y, Yamaguchi K, Sugiki T, Fujiwara T, Aguirre C, Ikenaka K, Mochizuki H, Kawata Y, Goto Y. Polyphenol-solubility alters amyloid fibril formation of α -Synuclein. *Protein Sci.* 30: 1701-1713, 2021.
4. Furuita K, Sugiki T, Takamuku M, Hattori Y, So M, Kawata Y, Ikegami T, Fujiwara T, Kojima C. Sensitivity enhancement by sequential data acquisition for ^{13}C -direct detection NMR. *J. Magn. Reson.* 322: 106878, 2020.
5. Koga R, Yamamoto M, Kosugi T, Kobayashi N, Sugiki T, Fujiwara T, Koga N. Robust folding of a de novo designed ideal protein even with most of the core mutated to valine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 117: 31149-31156, 2020.
6. Sugiki T, Yamaguchi Y, Fujiwara T, Inouye M, Ito Y, Kojima C. In-cell NMR as a sensitive tool to monitor physiological condition of Escherichia coli. *Sci. Rep.* 10: 2466, 2020.
7. Lin Y, Sahoo BR, Ozawa D, Kinoshita M, Kang J, Lim MH, Okumura M, Huh YH, Moon E, Jang JH, Lee HJ, Ryu KY, Ham S, Won HS, Ryu KS, Sugiki T, Bang JK, Hoe HS, Fujiwara T, Ramamoorthy A, Lee YH. Diverse Structural Conversion and Aggregation Pathways of Alzheimer's Amyloid- β (1-40). *ACS Nano* 13: 8766-8783, 2019.
8. Mio M, Sugiki T, Matsuda C, Mitsushashi H, Kojima C, Chan SY, Hayashi YK, Mio M. Structural instability of lamin A tail domain modulates its assembly and higher order function in Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 512: 22-28, 2019.
9. Krishnarjuna B, Sugiki T, Morales RAV, Seow J, Fujiwara T, Wilde KL, Norton RS, MacRaidl CA. Transient antibody-antigen interactions mediate the strain-specific recognition of a conserved malaria epitope. *Commun. Biol.* 1: 58, 2018.
10. Sugiki T, Furuita K, Fujiwara T, Kojima C. Amino acid selective ^{13}C labeling and ^{13}C scrambling profile analysis of protein α and side-chain carbons in Escherichia coli utilized for protein nuclear magnetic resonance. *Biochemistry* 57: 3576-3589, 2018.
11. Sugiki T, Egawa D, Kumagai K, Kojima C, Fujiwara T, Takeuchi K, Shimada I, Hanada K, Takahashi H. Phosphoinositide binding by the PH domain in ceramide transfer protein (CERT) is inhibited by hyperphosphorylation of an adjacent serine-repeat motif. *J. Biol. Chem.* 293: 11206-11217, 2018.
12. Terakawa MS, Lee YH, 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. *Biochim. Biophys. Acta. Biomembr.* 1860: 757-766, 2017.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.

【1-2:代表的な論文】

1. Koga R, Yamamoto M, Kosugi T, Kobayashi N, Sugiki T, Fujiwara T, Koga N. Robust folding of a de novo designed ideal protein even with most of the core mutated to valine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 117: 31149-31156, 2020.
2. Sugiki T, Yamaguchi Y, Fujiwara T, Inouye M, Ito Y, Kojima C. In-cell NMR as a sensitive tool to monitor physiological condition of Escherichia coli. *Sci. Rep.* 10: 2466, 2020.
3. Krishnarjuna B, Sugiki T, Morales RAV, Seow J, Fujiwara T, Wilde KL, Norton RS, MacRaidl CA. Transient antibody-antigen interactions mediate the strain-specific recognition of a conserved malaria epitope. *Commun. Biol.* 1: 58, 2018.
4. Sugiki T, Furuita K, Fujiwara T, Kojima C. Amino acid selective ^{13}C labeling and ^{13}C scrambling profile analysis of protein α and side-chain carbons in Escherichia coli utilized for protein nuclear magnetic resonance. *Biochemistry* 57: 3576-3589, 2018.

4-3 特任助教

5. Sugiki T, Egawa D, Kumagai K, Kojima C, Fujiwara T, Takeuchi K, Shimada I, Hanada K, Takahashi H. Phosphoinositide binding by the PH domain in ceramide transfer protein (CERT) is inhibited by hyperphosphorylation of an adjacent serine-repeat motif. *J. Biol. Chem.* 293: 11206-11217, 2018.

【1-3:英文総説】

1. Sugiki T, Lin Y, Lee YH. In-cell nuclear magnetic resonance spectroscopy for studying intermolecular interactions. *J. Korean Magn. Reson. Soc.* 23: 33-39, 2019.
2. Terakawa MS, Lin Y, Kinoshita M, Kanemura S, Itoh D, Sugiki T, Okumura M, Ramamoorthy A, Lee YH. Impact of membrane curvature on amyloid aggregation. *Biochim. Biophys. Acta. Biomembr.* 1860: 1741-1764, 2018.
3. Sugiki T, Lee YH. Advanced techniques of solution nuclear magnetic resonance spectroscopy for structural investigation of protein-protein interaction. *J. Korean Magn. Reson. Soc.* 22: 76-81, 2018.
4. Sugiki T, Furuita K, Fujiwara T, Kojima C. Current NMR for Structure-Based Drug Discovery. *Molecules* 23: E148, 2018.
5. 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.

【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) 杉木俊彦, 児嶋長次郎. 第6章 第1節 NMRによる生体高分子の立体構造解析. *NMRによる有機材料分析とその試料前処理、データ解釈* (株式会社技術情報協会). 2021.
2. (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.
3. (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.
4. (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.
5. (分担執筆) Hanada K, Sugiki T. Characterization of lipid transfer proteins. *NeuroMethods: Lipidomics.* 2017.

【2:受賞歴】

2007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. International Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins, Seoul Natl. Univ., 2020年1月31日-2月1日
2. Bilateral Symposium between Astbury Center of Leeds and IPR, Osaka Univ., 2018年5月10日
3. Second RSC/IPR Joint Symposium, Osaka Univ., 2017年12月3日
4. 蛋白質研究所国際セミナー-Protein NMR Beyond, Osaka Univ., 2016年6月3日

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WSなど】

1. °杉木俊彦, 熊谷圭悟, 新家粧子, 小林直宏, 藤原敏道, 花田賢太郎, 児嶋長次郎, ヒト脂質輸送蛋白質 CERT がクラミア封入体の膜蛋白質 IncD にハイジャックされる分子機序の溶液 NMR 解析, 第 59 回 NMR 討論会, 2020 年 11 月 19 日, G メッセ群馬、高崎
2. 杉木俊彦, 超高磁場溶液 NMR による蛋白質の立体構造解析・リガンドスクリーニングの支援と高度化, 第 2 回 BINDS NMR セミナー「創薬支援 NMR」、2019 年 11 月 29 日、大阪大学蛋白質研究所
3. °杉木俊彦, Vladimír Sychrovský, 原田健一, 平岡万里菜, 藤原敏道, 児嶋長次郎, セレノメチオニン標識蛋白質の ⁷⁷Se-NMR, 第 58 回 NMR 討論会-電子スピンスイエンズ学会 2019 連合大会, 2019 年 11 月 7 日、川崎市コンベンションホール、神奈川
4. 杉木俊彦, 超高磁場溶液 NMR による蛋白質の立体構造解析・リガンドスクリーニング, 第 1 回 BINDS NMR セミナー「創薬支援 NMR」、2018 年 7 月 31 日、理化学研究所、横浜
5. °杉木俊彦, 山口良弘, 井上正順, 藤原敏道, 伊藤隆, 児嶋長次郎, In-cell NMR 実験の質や再現性を直接左右する最も critical な実験パラメータの同定, 第 56 回 NMR 討論会, 2017 年 11 月 16 日、首都大学東京

4-3 特任助教

【3-2a:ポスター発表-海外、国内の学会、シンポ、WS など】

1. °Toshihiko Sugiki, Young-Ho Lee, Kaito Murata, Izuru Kawamura, Toshimichi Fujiwara, Kentaro Hanada, Chojiro Kojima. Elucidation and characterization of the interaction mode between lipid-binding protein and nanodisc by hybrid strategy combining solution NMR spectroscopy and isothermal titration calorimetry. 第44回日本分子生物学会年会. 2021年12月1日、オンライン
2. °Toshihiko Sugiki, Young-Ho Lee, Nesreen Alsanousi, Kaito Murata, Izuru Kawamura, Toshimichi Fujiwara, Kentaro Hanada, Chojiro Kojima. Elucidation of protein-nanodisc interaction by hybrid strategy combining solution NMR spectroscopy and isothermal titration calorimetry. PDB アジア地区 50 周年記念シンポジウム. 2021年11月24日、オンライン
3. °Toshihiko Sugiki, Yoshihiro Yamaguchi, Toshimichi Fujiwara, Masayori Inouye, Yutaka Ito, Chojiro Kojima. Development of in-cell NMR as a sensitive tool to monitor physiological condition of *Escherichia coli* for recombinant protein production. ISMAR-APNMR2021. 2021年8月26日、オンライン
4. °杉木俊彦、熊谷圭悟、新家粧子、小林直宏、藤原敏道、花田賢太郎、児嶋長次郎. セラミド輸送蛋白質 CERT がクラミジア封入体の膜蛋白質 IncD に選択的にハイジャックされる分子機序の溶液 NMR 解析. 第21回日本蛋白質科学会年会、2021年6月18日、オンライン
5. °杉木俊彦、熊谷圭悟、新家粧子、小林直宏、藤原敏道、花田賢太郎、児嶋長次郎、クラミジア封入体膜蛋白質 IncD が脂質輸送蛋白質 CERT に選択的に結合する分子機構の溶液 NMR 解析、第42回日本分子生物学会年会、2019年12月6日、神戸
6. °杉木俊彦、熊谷圭悟、新家粧子、小林直宏、江川大地、藤原敏道、花田賢太郎、児嶋長次郎、クラミジア菌封入体膜蛋白質 IncD がセラミド輸送蛋白質 CERT の PH ドメインと選択的に相互作用する機序の構造生物学的解明、第19回日本蛋白質科学会年会 第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会、2019年6月24日、神戸
7. °Toshihiko Sugiki, Keigo Kumagai, Shoko Shinya, Naohiro Kobayashi, Daichi Egawa, Toshimichi Fujiwara, Kentaro Hanada, Chojiro Kojima, Structural basis for the specific association between the *Chlamydia trachomatis* inclusion membrane protein IncD and the PH domain of the ceramide transport protein CERT, 60th International Conference on the Bioscience of Lipids (ICBL2019)、2019年6月17日、東京
8. 新家粧子、°杉木俊彦、熊谷圭悟、小林直宏、藤原敏道、花田賢太郎、児嶋長次郎、ヒト脂質輸送タンパク質 CERT 及び OSBP の各 PH ドメインとクラミジア菌 IncD タンパク質との相互作用の差を解明する溶液 NMR 解析、第41回日本分子生物学会年会、2018年11月28日、横浜
9. 新家粧子、熊谷圭悟、°杉木俊彦、小林直宏、藤原敏道、花田賢太郎、児嶋長次郎、セラミド輸送蛋白質 CERT の PH ドメインとクラミジア菌寄生胞 IncD 蛋白質の会合機序の構造生物学的解明、第18回日本蛋白質科学会年会、2018年6月26日、新潟
10. °杉木俊彦、江川大地、熊谷圭悟、児嶋長次郎、藤原敏道、竹内恒、花田賢太郎、高橋栄夫、セラミド輸送蛋白質 CERT のリン酸化による機能制御の構造生物学的解析、2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)、2017年12月7日、神戸
11. °杉木俊彦、服部良一、小林直宏、David Heidenreich, Elena Schmidt, Peter Güntert、三尾宗代、三尾和弘、藤原敏道、児嶋長次郎、遺伝性疾患ラミノパシー発症の分子基盤の構造生物学的解析：ラミノパシーを引き起こす変異型 lamin A 蛋白質の網羅的な溶液構造解析、第17回日本蛋白質科学会年会、2017年6月20日、仙台
12. °杉木俊彦、熊谷圭悟、江川大地、児嶋長次郎、藤原敏道、竹内恒、嶋田一夫、花田賢太郎、高橋栄夫、セラミド輸送蛋白質 CERT の PH ドメイン-Golgi 体間結合が CERT のリン酸化によって抑制される構造基盤：溶液 NMR 法による解析、第39回日本分子生物学会年会、2016年12月2日、横浜
13. °Toshihiko Sugiki, Yoshikazu Hattori, David Heidenreich, Naohiro Kobayashi, Elena Schmidt, Peter Güntert, Toshimichi Fujiwara, Chojiro Kojima, Structural basis of laminopathy: comprehensive study of structure and dynamics of laminopathy-causing LMNA mutants, 第42回内藤コンファレンス「In the Vanguard of Structural Biology: Revolutionizing Life Sciences 生命科学に革命をもたらす最先端構造生物学」、2016年10月6日、札幌
14. °Toshihiko Sugiki, Yoshihiro Yamaguchi, Toshimichi Fujiwara, Masayori Inouye, Chojiro Kojima, Identification of experimental parameter of which has direct and potent influence for high quality and reproducible *Escherichia coli* In-cell NMR measurements, XXVII International Council on Magnetic Resonance in Biological Systems (ICMRBS)、2016年8月21日、京都
15. °杉木俊彦、ネスリーン アルサヌーシ、古板恭子、宗正智、李映昊、後藤祐児、藤原敏道、児嶋長次郎、ヒト内在性神経細胞保護ペプチド Humanin が β アミロイドの凝集を制御するメカニズムに関する構造生物学的解析、第16回日本蛋白質科学会年会、2016年6月8日、福岡

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)】

2021年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：6件
2020年度 口頭発表件数：3件、ポスター発表件数：4件
2019年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：5件
2018年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：5件
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

【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(挑戦的萌芽研究)「NMR分子置換法の開発」連携、2016-2017年度
2. 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
3. 科学研究費補助金(挑戦的萌芽研究)「高分子量蛋白質複合体の NMR 構造解析法の開発」連携、2014-2015年度
4. 科学研究費補助金(挑戦的萌芽研究)「クラミジア菌による宿主細胞脂質輸送ハイジャックを阻止する分子戦略研究」連携、2013-2014年度
5. 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

その他民間等との共同研究

なし

教育活動 — 杉木 俊彦 —

【7-1:現在指導している学生数 (2021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)

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】

2020年度 博士課程：2名 (うち外国人留学生 2名)、修士課程：5名 (うち外国人留学生 4名)

2019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 2名)

2018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 2名)

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)

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

博士号：6名 (うち外国人留学生 2名)、修士号：4名 (うち外国人留学生 2名)

【7-4:2021年度および過去5年間の博士研究員の数】

2021年度 5名

2020年度 4名

2019年度 10名

2018年度 10名

2017年度 8名

2016年度 6名

4-3 特任助教

【8:担当授業】

大学院等高度副プログラム：高磁場 NMR 構造解析特論 B (2018)

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 — 杉木 俊彦 —

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

1 件：森田勇人 教授(城西大学 理学部)高磁場 NMR 共同利用研究員

社会貢献 — 杉木 俊彦 —

【11-1:論文査読】

Genes to Cells : 1 件 (2017)、ACS Omega : 1 件 (2019)、Biochemistry (ACS) : 1 件 (2020)、Molecules, RSC Chemical Biology : 2 件 (2021)

【11-2:雑誌の編集者等】

韓国核磁気共鳴学会誌 (Journal of the Korean Magnetic Resonance Society) 編集委員、2018 年 9 月 20 日-9 月 19 日

【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

【12-2:学会の役員、委員】

日本核磁気共鳴学会 評議員選挙管理委員 (2017, 2018 年度)

【15-2:国内会議の開催】

- ・ 第 2 回 BINDS NMR セミナー「創薬支援 NMR」、2019 年 11 月 29 日 (ポスター作成など雑務を担当)
- ・ 国内 NMR ワークショップ、「生体系 NMR の最前線 基礎から学ぶ最新 NMR 解析法 —構造解析の自動化—」、2020 年 11 月 5-6 日(構造解析オンライン講習におけるデモの一部を担当)

学内、所内活動 — 杉木 俊彦 —

【16:学内、所内委員など】

- ・ 大型設備の調達に係る仕様策定委員 (2015)
- ・ リトリート委員 (2018)

【17:その他、特筆すべき活動】

- ・ いちよう祭における高磁場 NMR 装置群の一般公開、来客者への説明 (2015, 2016)
- ・ AMED 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 (PDIS)」の試料調製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、杉木は計 15 件の高難度蛋白質試料の調製と、溶液 NMR 実験を含む各種機器分析実験の支援を担当 (2013-2016 年度)
- ・ AMED 「創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 (BINDS)」における構造解析ユニットの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と技術高度化を担当 (2017 年度から現在に至る)。これまでに 4 件の NMR 実験と解析を支援し、そのうち 2 件の支援を 2020 年中に完了。残り 2 件の支援も 2021 年度中に完了の見込み
- ・ 2020 年度より、創薬のための溶液 NMR 実験法の超高感度化へ向けた基盤技術開発研究に関して、本学の量子情報・量子生命研究センター (QIQB) と共同研究を開始するとともに、JST 「光・量子飛躍フラッグシッププログラム (Q-LEAP)」事業に参加して当該研究を推進中
- ・ 当研究室の児嶋長次郎客員教授(横浜国立大学 教授)の横浜国大の研究室の学部学生 1 名、修士課程学生 4 名、博士課程学生 1 名の指導を行うなど、複数の学生の教育・研究指導を実施

4-3 特任助教

4-3-3 杉田 祐子

職位：特任助教 (常勤)

所属：蛋白質研究所 蛋白質高次機能研究部門 分子発生学研究室

【研究課題】 煎茶に含まれるカテキンが視覚機能に与える影響の解析

【研究内容】

我々の身近な食品の一つである抹茶には、ヒトの身体や精神への様々な効果があると注目されているが、網膜や視覚機能への詳細な効果はまだ明らかになっていない。

本研究は、抹茶に含まれるカテキンが、視覚機能に影響を与えるのかについて明らかにするため、視運動応答 (OKR: Optokinetic Response) に着目し、マウスの右眼からビデオ形式で眼球運動を計測した。若年野生型マウス (2 ヶ月齢) に通常の餌、抹茶を含んだ餌、さらに煎茶を含んだ餌を1ヶ月間与えた場合の3つの群において、精密 OKR による視覚機能の測定と解析を定性的かつ定量的に行った。さらに、カテキンの効果を調べるために、抹茶に含まれるカテキンの中で最も多く含まれているエピガロカテキンガレート (EGCG) をマウスに腹腔内投与を行った後、OKR を測定した。

今後は、老化による視覚機能低下に対するカテキンの効果が定性的ならびに定量的に明らかにし、ヒトの視覚機能の維持や視覚低下の抑制法の開発につながる研究を重ねていく予定である。

【2021年の成果】

網膜が広い視野に渡る動きを検知すると、視運動性応答 (OKR: Optokinetic Response) と呼ばれる眼球運動が起こる。OKR は視覚機能の良い指標としてこれまでヒトを含む複数の動物種で調べられている。

本研究は、抹茶に含まれるカテキンが、視覚機能に影響を与えるのかについて明らかにするため、コントロール群 (通常の餌) と実験群 (カテキンを含んだ餌 (抹茶、煎茶)) のマウスの OKR を測定した。正弦波縞刺激のパラメータを空間周波数と時間周波数を変えていき、時空間特性を調べる。空間周波数は視覚刺激の刺激が動く時の縞の細かさ、時間周波数は縞の速さである。全ての実験群で空間周波数、時間周波数が低すぎても高すぎても反応は弱かった。コントロール (通常の餌) に比べ、抹茶、煎茶のマウスは最適時間周波数、反応の強さ (1秒間にどのくらい眼が動くのか)、最適速度、ゲインが高く、早いスピードで動くものに対する反応が大きいことが明らかになった。さらに、お茶に多く含まれるエピガロカテキンガレート (EGCG: Epigallocatechin gallate) を4日間、野生型マウスに腹腔投与をすると、OKR において視覚刺激パラメータの最適時間周波数と反応の強さが有意に上昇することも発見した。この結果は、抹茶、煎茶摂取の実験結果と一致しており、抹茶、煎茶摂取により時間特性が変化したことは、EGCG によるものである可能性が示唆された。

【今後の展望と自己評価】

前年度の研究では、自然老齢 (老化) マウスの OKR は若年マウスに比べて、最適時空間周波数が低下することを発見し、老化の視覚機能の異常が明らかになった。本年度は若年マウスでカテキンが視覚機能の向上に効果があることが示唆された。

このことを踏まえて、老化マウスに対して抹茶、煎茶を与えた場合、最適時空間周波数が上昇するのかについて検討し、さらに EGCG 投与による実験を現在行っている。EGCG の老化網膜への影響を検証するため、若年マウス、自然老化マウスに EGCG を腹腔内に連続投与し、OKR の視覚機能の解析を行う。また、網膜組織切片を作製し、免疫染色を行ってシナプスリモデリングへの影響を見る。得られた結果から、カテキン投与をしていない老化マウスの OKR と比べて、各パラメータにどのような変化があるのか解析し、老化による網膜の組織と回路機能の異常に対する EGCG の影響を考察する。今まで知られていなかった老化による視覚機能低下に対するカテキンの効果が定性的ならびに定量的に明らかになれば、ヒトの老化による視覚機能低下の回復や視覚機能保護へ応用できるかもしれない。また、OKR 測定を用いることによって、カテキンにとどまらず、他の生理活性物質の視覚機能への影響を明らかにしていくことが期待される。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Chaya T, Ishikane H, Varner LR, Sugita Y, Maeda Y, Tsutsumi R, Motooka D, Okuzaki D, Furukawa T. Deficiency of the neurodevelopmental disorder-associated gene *Cyfp2* alters the retinal ganglion cell properties and visual acuity. **Hum Mol Genet**, 2021
2. Sugita Y, Yamamoto H, Maeda M, Furukawa T. Influence of aging on the retina and visual motion processing for optokinetic responses in mice. **Front Neurosci**, Dec 1; 14: 586013, 2020.
3. Sugita Y, Miura K, Furukawa T. Retinal ON and OFF Pathways contribute to initial optokinetic responses with different temporal characteristics. **Eur J Neurosci**, 52(4): 3160-3165, 2020.
4. Miura K, Sugita Y, Furukawa T, Kawano K. Two-frame apparent motion presented with an inter-stimulus interval reverses optokinetic responses in mice. **Sci Rep**, 8(1):17816, 2018.
5. Ueno A, Omori Y, Sugita Y, Watanabe S, Chaya T, Kozuka T, Kon T, Yoshida S, Matsushita K, Kuwahara R, Kajimura N, Okada Y, Furukawa T. *Lrit1*, a retinal transmembrane protein, regulates selective synapse formation in cone photoreceptor cells and visual acuity. **Cell Rep** 22(13):3548-3561, 2018.
6. 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.
7. Sugita Y, Watanabe S, Furukawa T. Response: Commentary: “Prdm13 Regulates Subtype Specification of Retinal Amacrine Interneurons and Modulates Visual Sensitivity. **Front Cell Neurosci**, Jan 28; 9:520, 2016.

【1-2:代表的な論文】

1. Sugita Y, Yamamoto H, Maeda M, Furukawa T. Influence of aging on the retina and visual motion processing for optokinetic responses in mice. **Front Neurosci**, Dec 1; 14:586013, 2020.
2. Sugita Y, Miura K, Furukawa T. Retinal ON and OFF Pathways contribute to initial optokinetic responses with different temporal characteristics. **Eur J Neurosci**, 52(4): 3160-3165, 2020.
3. 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**, 10:1371/ journal.pone.0124132, 2015.
4. 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.
5. Sugita Y, Miura K, Kawano K. Principal Fourier component of motion stimulus dominates the initial optokinetic response in mice. **Neurosci Res**. 73(2): 133-141, 2012.

【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】

1. Yuko Sugita, Kenichiro Miura, Takahisa Furukawa, Retinal ON pathways contribute to temporal characteristics of visual, motion processing in mice, 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (FAOPS2019), Kobe, March, 2019
2. Taro Chaya, Yuko Sugita, Hiroshi Ishikane, Takahisa Furukawa, Functional roles of the Fragile X Syndrome-related gene in the retina, ISER 2018, Belfast Waterfront, Belfast, Northern Ireland, UK, Sep. 11, 2018
3. Akiko Ueno, Yoshihiro Omori, Yuko Sugita, Taro Chaya, Takashi Kozuka, Satoshi Watanabe, Satoyo Yoshida, Shoichi Irie, Ryusuke Kuwahara, Naoko Kajimura, Yasushi, Okada, Takahisa Furukawa, Analysis of photoreceptor synapse formation machinery in the mouse retina, 12th International Symposium of the Institute Network -Driving Next-Generation Medicine: the Spirit of Pioneering Discovery in Medical Science-, Tokyo, November, 2017

4-3 特任助教

4. 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, WA, USA, May, 2016.

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ, WS など】

1. 杉田祐子, 古川貴久 「煎茶に含まれるカテキンが視運動性応答に与える影響の解析」第98回日本生理学会 Web開催 2021.
2. 杉田祐子, 古川貴久 「煎茶に含まれるカテキンが視運動性応答に与える影響の解析」第44回日本神経科学学会 (Neuro 2021) 神戸 2021.
3. 杉田祐子, 山本悠, 前田和, 古川貴久 「視運動性応答における老化網膜の影響」第43回日本神経科学学会 (Neuro 2020) 神戸 2020.
4. 杉田祐子, 三浦健一郎, 古川貴久 「視細胞リボンシナプスは光刺激に対する順応を調整する働きを持つ」第97回日本生理学会 別府 2020.
5. 杉田祐子, 三浦健一郎, 古川貴久 「視細胞リボンシナプスは光刺激に対する順応を調整する働きを持つ」第42回日本神経科学学会 (Neuro 2019) 新潟 2019.
6. 杉田祐子, 三浦健一郎, 古川貴久 「視運動性反応開始時の目の動きにおける Pikachurin 欠損の影響」第41回日本神経科学学会 (Neuro 2018) 神戸 2018.
7. 茶屋太郎, 杉田祐子, 三草周平, 古川貴久 「網膜における脆弱 X 症候群関連遺伝子の機能解析」第41回日本神経科学学会 (Neuro 2018) 神戸 2018.
8. 杉田祐子, 三浦健一郎, 古川貴久 「網膜 ON・OFF 回路は視運動性眼球運動の初期応答に対して異なる時間特性を持つ」第40回日本神経科学学会 (Neuro 2017) 千葉 2017.
9. 茶屋太郎, 松本彰弘, 杉田祐子, 栗原隆亮, 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.

【3-3: その他の発表 (共同研究者の口頭発表, ポスター発表)】

2021年度 口頭発表件数: 0件、ポスター発表件数: 2件
2020年度 口頭発表件数: 0件、ポスター発表件数: 2件
2019年度 口頭発表件数: 1件、ポスター発表件数: 1件
2018年度 口頭発表件数: 0件、ポスター発表件数: 2件
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: 3件

【4: 新聞報道】

なし

【5: 特許】

2019年度 特願 2019-126523 「動体視力向上用組成物」

【6: 取得研究費】

科研費

1. 若手研究 2018-2019年度 代表 「網膜 ON・OFF 回路の視覚情報処理における生理学的解析」

それ以外の助成金

1. 公益財団法人 中谷医工計測技術振興財団 技術開発研究助成 奨励研究
2020年度 代表 「脳機能の新たな評価法を目指した視運動性応答計測の開発」
2. 公益財団法人 本庄国際奨学財団 食と健康研究助成金
2019年度 代表 「煎茶に含まれるカテキンが老化網膜の視覚機能に与える影響の解析」
3. 公益財団法人 三島海雲記念財団 学術研究奨励金
2018年度 代表 「カテキンが老化網膜の視覚機能に与える影響」

教育活動 — 杉田 祐子 —

【7-1: 現在指導している学生数 (2021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)

4-3 特任助教

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】

2020年度 博士課程：0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）
2019年度 博士課程：0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）
2018年度 博士課程：0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）
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）
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）

【7-4:2021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】

2021年度 0名
2020年度 0名
2019年度 0名
2018年度 0名
2017年度 0名
2016年度 0名

【8:担当授業】

大学院：生物化学特論（分担）2021年度
大学院高度副プログラム：蛋白質高次機能特論A（分担）2020年度
大学院：生物化学特論（分担）2019年度
大学院高度副プログラム：蛋白質高次機能特論A（分担）2018年度

【9:学外での教育活動（出張講義など）】

大阪サイエンスデイ、大阪、2020
大阪サイエンスデイ、大阪、2019 サイエンスフェスタ大阪2019、大阪、2019
サイエンスアゴラ2018、東京、2018

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 — 杉田 祐子 —

【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】

なし

【10-4:大型機器の共同利用の実施】（2017-2021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）

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 — 杉田 祐子 —

【11-1:論文査読】

Frontiers in Neural Circuits

4-3 特任助教

【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,日本生理学会

【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】 ※国内実施での国際会議を含みます

なし

【15-2:国内会議の開催】

なし

学内、所内活動 — 杉田 祐子 —

【16:学内、所内委員など】

図書委員 2019-2021 年度 広報室室員 2019-2021 年度 リトリート委員 2019 年度

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

4-3 特任助教

4-3-4 渡邊 哲史

職位：特任助教 (常勤)

所属：蛋白質研究所 蛋白質化学研究部門 分子創製学研究室

【研究課題】

蛋白質工学的手法による指向性ウイルスベクターの開発と遺伝子治療への応用

【研究内容】

遺伝子治療は、遺伝子を患者に送達して治療用蛋白質を機能させて行う治療法である。例えば遺伝性疾患に対しては、正常な型の遺伝子を送達し正常蛋白質の機能を回復させることにより、根本治療を目指すことが最も単純な原理の遺伝子治療法である。遺伝子治療の中心技術は遺伝子の送達技術であり、一般的にウイルスベクターが利用される。その中で最も有望視されているものがアデノ随伴ウイルス (Adeno-associated virus, AAV) ベクターである。これまで臨床応用のため用いられてきた AAV は、自然界から見出された外殻蛋白質を持ったものであったが、標的臓器・細胞種への遺伝子導入の特異性がないことにより目的遺伝子の発現レベルが低く、十分な治療効果を得るのに多量のベクター投与が必要となり多大な製造コストと副作用の危険性が伴ってしまう。現在、研究領域全体で取り組まれている主要な問題となっている。この現状を打破するため、我々は東京大学菅裕明教授との共同研究で生まれた任意の蛋白質へ、標的分子特異的な結合能を付与する技術である LassoGraft Technology®を、AAV 外殻蛋白質に適用した LassoGraft-AAV (LG-AAV) の開発を進めている。これにより導入効率や標的細胞特異性を向上させた新たな指向性を持つ AAV が生まれることが期待される。

【2021 年の成果】

私は、以前にも分子創製学研究室には 2019 年 10 月から 2020 年 9 月までの 1 年間所属していた。その際、LG-AAV の培養細胞における概念実証実験を担当した。LG-AAV が、特定の受容体を発現する細胞に対して指向性を持って遺伝子導入することが明らかとなり、2021 年 3 月に *nature communications* 誌に報告した。その後、米国のジョーンズホプキンス大学井上尊生教授の研究室に 1 年間の研究留学を経て研究成果を発表した (Watanabe *et al*, 2021, bioRxiv、査読付き国際誌にて in revision)。留学先では細胞内小器官の新規操作技術を開発する過程で、細胞生物学やライブセルイメージングについて実践を通して学んだ。これにより核酸や蛋白質などの分子レベルから、それらの複合体であるウイルス、細胞とそれらが高度に組織化した実体である実験動物に至るまでの多階層の実験技術と研究経験を得ることが出来た。現所属には本年 9 月から再度着任した。着任して間もないので目に見える形での研究成果はまだないが、既に培養細胞レベルでの LG-AAV の汎用性や最適化について大部分の研究が進められたことにより、個体レベルでの実証実験に着手することが出来た。マウス生体イメージングに必要な機器を持ち、経験豊富な微研の研究者の協力もあり、実験系の立ち上げが完了した。

【今後の展望と自己評価】

今後は、このプロジェクトで最も重要な局面と捉えている、マウスにおける LG-AAV による遺伝子導入実験と評価を行う。培養細胞と大きく異なり、生体では様々な分子が入り混じっている。過去の AAV 基礎研究の文献調査も踏まえると、このような環境下では AAV が培養細胞で見られたものと全く異なる挙動を示すことが起こり得る。果たしてマウスに投与した LG-AAV が付与した特徴に依存した遺伝子導入パターンを示すのかどうかを生体イメージングシステムにより調べていく。一連の動物実験は当研究室の背景と全く異なる実験手法であるが、私にとってはこれまで培ったウイルスベクターと動物実験の経験を十分に生かすことのできるため、迅速に進めていけるものと信じている。マウス実験が目論見通りに行かない場合は、細胞レベルのアッセイ系に随時立ち戻りながら、LG-AAV の別のエンジニアリング様式を試すことで、問題解決を図っていく。同プロジェクトに取り組む大学院生 1 名の研究・技術指導を行い、早期に自立して研究が進められるようにすることを目指す。基礎蛋白質科学から遺伝子治療の技術革新が生まれる最前線にいると己を鼓舞し、2022 年度中に LG-AAV の応用可能性の具現化、即ち具体的な前臨床試験策定が議論出来る段階までプロジェクトを推し進める。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Satoshi Watanabe, Yuta Nihongaki, Kie Itoh, Shigeki Watanabe, Takanari Inoue
Defunctionalizing Intracellular Organelles with Genetically-Encoded Molecular Tools Based on Engineered Phospholipase A/Acyltransferases (PLAATs)
bioRxiv, 463806, 2021
2. Emiko Mihara, Satoshi Watanabe, Nasir K Bashiruddin, Nozomi Nakamura, Kyoko Matoba, Yumi Sano, Rumit Maini, Yizhen Yin, Katsuya Sakai, Takao Arimori, Kunio Matsumoto, Hiroaki Suga, Junichi Takagi
Lasso-grafting of macrocyclic peptide pharmacophores yields multi-functional proteins.
Nature Communications, 12(1), 1543 – 1543, 2021
3. Hiroko Morimoto, Mito Kanatsu-Shinohara, Narumi Ogonuki, Satoshi Kamimura, Atsuo Ogura, Chihiro Yabe-Nishimura, Yoshifumi Mori, Takeshi Morimoto, Satoshi Watanabe, Kinya Otsu, and Takashi Shinohara
ROS amplification drives mouse spermatogonial stem cell self-renewal.
Life Science Alliance, 2, 2, 2019
4. Takashi Kozuka, Yoshihiro Omori, Satoshi Watanabe, Etsuko Tarusawa, Haruka Yamamoto, Taro Chaya, Furuhashi M, Makiko Morita, Tetsuya Sato, Shinichi Hirose, Yasuyuki Ohkawa, Yumiko Yoshimura, Takatoshi Hikida, Takahisa Furukawa
miR-124 dosage regulates prefrontal cortex function by dopaminergic modulation.
Scientific Reports, 3445, 9(1) 2019
5. Satoshi Watanabe, Mito Kanatsu-Shinohara, Takashi Shinohara
Sendai virus-mediated transduction of mammalian spermatogonial stem cells
Biology of Reproduction, 523-534, 100(2), 2019
6. Mito Kanatsu-Shinohara, Hiroko Morimoto, Satoshi Watanabe, Takashi Shinohara
Reversible inhibition of the blood-testis barrier protein improves stem cell homing in mouse testes.
Journal of Reproduction and Development, 511-522, 64(6), 2018
7. Satoshi Watanabe, Mito Kanatsu-Shinohara, Narumi Ogonuki, Shogo Matoba, Atsuo Ogura, Takashi Shinohara
In Vivo Genetic Manipulation of Spermatogonial Stem Cells and Their Microenvironment by Adeno-Associated Viruses.
Stem Cell Reports, 1551-1564, 10(5), 2018
8. Akiko Ueno, Yoshihiro Omori, Yuko Sugita, Satoshi Watanabe, Taro Chaya, Takashi Kozuka, Tetsuo Kon, Satoyo Yoshida, Kenji Matsushita, Ryusuke Kuwahara, Naoko Kajimura, Yasushi Okada, Takahisa Furukawa
Lrit1, a Retinal Transmembrane Protein, Regulates Selective Synapse Formation in Cone Photoreceptor Cells and Visual Acuity.
Cell Reports, 3548-3561, 22(13), 2018
9. Taro Chaya, Akihiro Matsumoto, Yuko Sugita, Satoshi Watanabe, Ryusuke Kuwahara, Masao Tachibana, Takahisa Furukawa
Versatile functional roles of horizontal cells in the retinal circuit.
Scientific Reports, 5540, 7(1) 2017
10. Satoshi Watanabe, Mito Kanatsu-Shinohara, Narumi Ogonuki, Shogo Matoba, Atsuo Ogura, Takashi Shinohara
Adeno-associated virus-mediated delivery of genes to mouse spermatogonial stem cells.
Biology of Reproduction, 221-231, 96(1) 2017
11. Yuko Sugita, Satoshi Watanabe, Takahisa Furukawa
Response: Commentary: "Prdm13 regulates subtype specification of retinal amacrine interneurons and modulates visual sensitivity".
Frontiers in Cellular Neuroscience, 520, 9, 2016

【1-2:代表的な論文】

1. Satoshi Watanabe, Yuta Nihongaki, Kie Itoh, Shigeki Watanabe, Takanari Inoue
Defunctionalizing Intracellular Organelles with Genetically-Encoded Molecular Tools Based on Engineered Phospholipase A/Acyltransferases (PLAATs)
bioRxiv, 463806, 2021
2. Emiko Mihara, Satoshi Watanabe, Nasir K Bashiruddin, Nozomi Nakamura, Kyoko Matoba, Yumi Sano, Rumit Maini, Yizhen Yin, Katsuya Sakai, Takao Arimori, Kunio Matsumoto, Hiroaki Suga, Junichi Takagi
Lasso-grafting of macrocyclic peptide pharmacophores yields multi-functional proteins.
Nature Communications, 12(1), 1543 – 1543, 2021
3. Satoshi Watanabe, Mito Kanatsu-Shinohara, Takashi Shinohara
Sendai virus-mediated transduction of mammalian spermatogonial stem cells
Biology of Reproduction, 523-534, 100(2), 2019
4. Satoshi Watanabe, Mito Kanatsu-Shinohara, Narumi Ogonuki, Shogo Matoba, Atsuo Ogura, Takashi Shinohara
In Vivo Genetic Manipulation of Spermatogonial Stem Cells and Their Microenvironment by Adeno-Associated

4-3 特任助教

Viruses.

Stem Cell Reports, 1551-1564, 10(5), 2018

5. Satoshi Watanabe, Mito Kanatsu-Shinohara, Narumi Ogonuki, Shogo Matoba, Atsuo Ogura, Takashi Shinohara
Adeno-associated virus-mediated delivery of genes to mouse spermatogonial stem cells.
Biology of Reproduction, 221-231, 96(1) 2017
6. Satoshi Watanabe, Rikako Sanuki, Yuko Sugita, Wataru Imai, Ryoji Yamazaki, Takashi Kozuka, Mizuki Ohsuga, Takahisa Furukawa
Prdm13 regulates subtype specification of retinal amacrine interneurons and modulates visual sensitivity.
Journal of Neuroscience, 8004-8020, 35(20), 2015
7. Satoshi Watanabe, Rikako Sanuki, Shinji Ueno, Toshiyuki Koyasu, Toshiaki Hasegawa, Takahisa Furukawa
Tropisms of AAV for subretinal delivery to the neonatal mouse retina and its application for in vivo rescue of developmental photoreceptor disorders.
PLOS ONE, e54146, 8(1), 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)】

なし

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

なし

教育活動 — 渡邊 哲史 —

【7-1:現在指導している学生数 (2021 年度)】

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】

2020年度：0名

2019年度：1名

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

なし

4-3 特任助教

【7-4: 2021 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

なし

【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 — 渡邊 哲史 —

【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 — 渡邊 哲史 —

【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】

なし

【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】

なし

学内、所内活動 — 渡邊 哲史 —

【16:学内, 所内委員など】

なし

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

4-3 特任助教

4-3-5 Gert-Jan Bekker

Present Position: Specially Appointed Assistant Professor

Affiliation: Protein Data Bank Japan, Institute for Protein Research, Osaka University

【Research Subjects】

1. Dynamic docking (protein/small molecule, protein/protein) using advanced MD simulations
2. Protein dynamics via Molecular Dynamics (MD) simulations
3. Development of the new archives Biological Structure Model Archive (BSMA) and X-Ray Diffraction Archive (XRDA)
4. Maintaining and improving Protein Data Bank Japan (PDBj) services

【Research Outline】

My work is split up into two categories; database related and computational research. During my PhD, I worked on protein dynamics and docking using MD simulations and I am still continuing similar research. For my work related to dynamic docking (subject #1), 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 accelerate drug design. Furthermore, I'm currently studying the dynamics of several biological systems using MD simulations, some of which in collaboration with external researchers (subject #2). For subject #3, I am developing a new archive for data derived from computational approaches, similar to how the PDB is for data derived from experimental approaches, in addition to a new archive for raw X-ray diffraction images. Before my PhD, I developed several services and tools for PDBj, such as the PDBj web & search interfaces and Molmil, which I am still maintaining and improving.

【Research Results/Progress in 2021】

This year, I published five new papers. Three of my own research papers used my developed dynamic docking technique to study the binding between an antibody and a peptide ligand (Ref. 1), the binding between a β 2AR GPCR molecule and a high affinity inhibitor (Ref. 3) and finally the binding between the anti-apoptotic protein BCL-xL and two of its high affinity inhibitors. I also published a paper related to PDBj's recent activities (Ref. 2). Finally, I'm also a co-author of two new book chapters.

【Prospects of Future Research and Self-assessment】

Next year (2022), I will continue publishing papers related to computational research and will probably also publish a paper related to XRDA, a new archive for raw X-ray diffraction images that I am currently developing (<https://xrda.pdbj.org/>). I am currently collaborating with several external researchers, including corporate researchers.

4-3 特任助教

【Publication List】

1. Gert-Jan Bekker, Narutoshi Kamiya (2021) "N-Terminal-Driven Binding Mechanism of an Antigen Peptide to Human Leukocyte Antigen-A*2402 Elucidated by Multicanonical Molecular Dynamic-Based Dynamic Docking and Path Sampling Simulations" *The Journal of Physical Chemistry B*, 125, 13376-13384.
2. Gert-Jan Bekker, Masashi Yokochi, Hirofumi Suzuki, Yasuyo Ikegawa, Takeshi Iwata, Takahiro Kudou, Kei Yura, Toshimichi Fujiwara, Takeshi Kawabata, Genji Kurisu (In Press) "Protein Data Bank Japan: Celebrating our 20th anniversary during a global pandemic as the Asian hub of three dimensional macromolecular structural data" *Protein Science*.
3. Gert-Jan Bekker, Mitsugu Araki, Kanji Oshima, Yasushi Okuno, Narutoshi Kamiya (2021) "Accurate Binding Configuration Prediction of a G-Protein-Coupled Receptor to Its Antagonist Using Multicanonical Molecular Dynamics-Based Dynamic Docking" *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61, 5161-5171.
4. Mitsugu Araki, Shigeyuki Matsumoto, Gert-Jan Bekker, Yuta Isaka, Yukari Sagae, Narutoshi Kamiya, Yasushi Okuno (2021) "Exploring ligand binding pathways on proteins using hypersound-accelerated molecular dynamics" *Nature Communications*, 12, 2793.
5. Gert-Jan Bekker, Ikuo Fukuda, Junichi Higo, Yoshifumi Fukunishi, Narutoshi Kamiya (2021) "Cryptic-site binding mechanism of medium-sized Bcl-xL inhibiting compounds elucidated by McMD-based dynamic docking simulations" *Scientific Reports*, 11, 5046.
6. Miho Emori, Nobutaka Numoto, Akane Senga, Gert-Jan Bekker, Narutoshi Kamiya, Yuma Kobayashi, Nobutoshi Ito, Fusako Kawai, Masayuki Oda (2021) "Structural basis of mutants of PET - degrading enzyme from *Saccharomonospora viridis* AHK190 with high activity and thermal stability" *Proteins*, 89, 502-511.
7. Gert-Jan Bekker, Mitsugu Araki, Kanji Oshima, Yasushi Okuno, Narutoshi Kamiya (2020) "Exhaustive search of the configurational space of heat - shock protein 90 with its inhibitor by multicanonical molecular dynamics based dynamic docking" *J. Comput. Chem*, 41, 1606-1615.
8. Gert-Jan Bekker, Takeshi Kawabata, Genji Kurisu (2020) "The Biological Structure Model Archive (BSM-Arc): an archive for in silico models and simulations" *Biophys. Rev.*, 12, 371-375.
9. Gert-Jan Bekker, Ikuo Fukuda, Junichi Higo, Narutoshi Kamiya (2020) "Mutual population-shift driven antibody-peptide binding elucidated by molecular dynamics simulations" *Sci. Rep.*, 10, 1406.
10. Gert-Jan Bekker, 工藤 高裕, 池川 恭代, 山下 鈴子, 栗栖 源嗣 (2019) "Protein Data Bank で利用する PDBx/mmCIF 形式について" *日本結晶学会誌*, 61, 159-160.
11. Satomi Inaba, Narutoshi Kamiya, Gert-Jan Bekker, Fusako Kawai, Masayuki Oda (2019) "Folding thermodynamics of PET-hydrolyzing enzyme Cut190 depending on Ca²⁺ concentration" *J. Therm. Anal. Calorim.*, 135, 2655-2663.
12. Akane Senga, Yoshiji Hantani, Gert-Jan Bekker, Narutoshi Kamiya, Yuki Kimura, Fusako Kawai, Masayuki Oda (2019), "Metal binding to cutinase-like enzyme from *Saccharomonospora viridis* AHK190 and its effects on enzyme activity and stability", *The Journal of Biochemistry*, 166, 149-156.
13. Gert-Jan Bekker, Mitsugu Araki, Kanji Oshima, Yasushi Okuno, Narutoshi Kamiya (2019), "Dynamic Docking of a Medium-Sized Molecule to Its Receptor by Multicanonical MD Simulations", *The Journal of Physical Chemistry B* 123, 2479-2490.
14. Gert-Jan Bekker, Benson Ma, Narutoshi Kamiya (2019), "Thermal stability of single domain antibodies estimated by molecular dynamics simulations", *Protein Sci.*, 28, 429-438.
15. wwPDB consortium (Gert-Jan Bekker is a member of the wwPDB consortium) (2018), "Protein Data Bank: the single global archive for 3D macromolecular structure data", *Nucleic Acids Res.*, 47, D520-D528.
16. Nobutaka Numoto, Narutoshi Kamiya, Gert-Jan Bekker, Yuri Yamagami, Satomi Inaba, Kentaro Ishii, Susumu Uchiyama, Fusako Kawai, Nobutoshi Ito, Masayuki Oda (2018), "Structural Dynamics of the PET-Degrading Cutinase-like Enzyme from *Saccharomonospora viridis* AHK190 in Substrate-Bound States Elucidates the Ca²⁺-Driven Catalytic Cycle", *Biochemistry*, 57, 5289-5300.
17. Masayuki Oda, Satomi Inaba, Narutoshi Kamiya, Gert-Jan Bekker, Bunzo Mikami (2018), "Structural and thermodynamic characterization of endo-1, 3-β-glucanase: insights into the substrate recognition mechanism", *Biochim. Biophys. Acta, Proteins Proteomics*, 1866, 415-425.
18. Akira R. Kinjo, Gert-Jan Bekker, Hiroshi Wako, Shigeru Endo, Yuko Tsuchiya, Hiromi Sato, Hafumi Nishi, Kengo Kinoshita, Hirofumi Suzuki, Takeshi Kawabata, Masashi Yokoshi, Takeshi Iwata, Naohiro Kobayashi, Toshimichi Fujiwara, Genji Kurisu, Haruki Nakamura (2018), "New tools and functions in data-out activities at Protein Data Bank Japan (PDBj)", *Protein Sci.* 27, 95-102.
19. Gert-Jan Bekker, Narutoshi Kamiya, Mitsugu Araki, Ikuo Fukuda, Yasushi Okuno, Haruki Nakamura (2017), "Accurate Prediction of Complex Structure and Affinity for a Flexible Protein Receptor and Its Inhibitor", *J. Chem. Theory Comput.* 13, 2389-2399.

4-3 特任助教

20. Akira R. Kinjo, Gert-Jan Bekker, Hirofumi Suzuki, Yuko Tsuchiya, Takeshi Kawabata, Yasuyo Ikegawa and Haruki Nakamura (2016), "Protein Data Bank Japan (PDBj): updated user interfaces, resource description framework, analysis tools for large structures", Nucl. Acids Res., 45, D282-D288.
21. Gert-Jan Bekker, Haruki Nakamura, Akira R. Kinjo (2016), "Molmil: a molecular viewer for the PDB and beyond", J. Cheminform., 8, 42.

【Primary Publications】

2, 3, 5, 8, 19

【Review Articles】

None

【Books】

1. “どうして心臓は動き続けるの？” ISBN: 978-4-7598-1981-6
2. Gert-Jan Bekker and Narutoshi Kamiya (2021) "Dynamic Docking Using Multicanonical Molecular Dynamics: Simulating Complex Formation at the Atomistic Level" in "*Protein-Ligand Interactions and Drug Design*" (Ed: Flavio Ballante). ISBN: 978-1-0716-1209-5 and 978-1-0716-1208-8.
3. Masayuki Oda, Nobutaka Numoto, Gert-Jan Bekker, Narutoshi Kamiya, Fusako Kawai (2021) "Cutinases from thermophilic bacteria (actinomycetes): From identification to functional and structural characterization" in "*Enzymatic Plastic Degradation*" (Ed: Gert Weber, Uwe T. Bornscheuer, Ren Wei). ISBN: 978-0-12-822012-2.
4. Bhaskar Dasgupta, Gert-Jan Bekker, Narutoshi Kamiya (2021) "Dynamical Methods to Study Interaction in Proteins Facilitating Molecular Understanding of Cancer" in "*Handbook of Oxidative Stress in Cancer: Mechanistic Aspects*" (Ed: Sajal Chakraborti, Bimal K Ray, Sushanta Roychowdhury). ISBN: 978-981-15-4501-6.

【Awards】

None

【Invited Lectures at International Symposium/ Seminar】

None

【Talks at International Symposium/ Seminar】

1. Gert-Jan Bekker "PDBj tools and services for analyzing and visualizing structural data", Luncheon seminar at the 59th Annual Meeting of The Biophysical Society of Japan, Online, Nov 2021.
2. Gert-Jan Bekker "PDBj tools and services for analyzing, editing and registering structural data", Luncheon seminar at the 21st Annual Meeting of The Protein Science Society of Japan, Online, Jun 2021.
3. Gert-Jan Bekker "New tools for editing and annotating structural data", Luncheon seminar at the 57th Annual Meeting of The Biophysical Society of Japan, Miyazaki, Sep 2019.
4. Gert-Jan Bekker "Introduction to PDBj services for searching and exploring the PDB", Luncheon seminar at CrSJ2018, Tokyo, Nov 2018.
5. Gert-Jan Bekker "Introduction to PDBj services for searching and exploring the PDB", Luncheon seminar at IIBMP2018, Tsuruoka, Sep 2018.
6. Gert-Jan Bekker. "Molmil: A versatile WebGL based molecular viewer" Luncheon seminar at the 17th Annual Meeting of The Protein Science Society of Japan, Sendai, Jun 2017.
7. Gert-Jan Bekker "Molmil: A Molecular Viewer for the PDB and Beyond." Oral presentation presented at the NII Shonan Meeting on Web-based Molecular Graphics, Shonan, Sep 2016.

【Oral and Poster Presentations】

1. Gert-Jan Bekker, Takeshi Kawabata, Genji Kurisu. "Biological Structure Model Archive: An archive for computationally obtained data" 57th Annual Meeting of The Biophysical Society of Japan, Miyazaki, Sep 2019.
2. Gert-Jan Bekker, Benson Ma, Narutoshi Kamiya "Estimation of Single Domain Antibody Stability by MD Simulations", Oral presentation at the 56th Annual Meeting of The Biophysical Society of Japan, Okayama, Sep 2018.
3. Gert-Jan Bekker "Flexible docking and affinity calculation between CDK2 and its inhibitor using multicanonical MD

4-3 特任助教

- and thermodynamic integration”, Seminar at Frontier of dynamic structural biology, Institute for Protein Research, Osaka University, Osaka, Sep 2018.
4. Gert-Jan Bekker, Akira R Kinjo, Haruki Nakamura, Genji Kurisu “Advanced search and visualization tools for the PDB by Protein Data Bank Japan”, Poster presentation at the 18th Annual Meeting of The Protein Science Society of Japan, Niigata, Jun 2018.
 5. Gert-Jan Bekker, Narutoshi Kamiya, Mitsugu Araki, Ikuo Fukuda, Yasushi Okuno, Haruki Nakamura. “Flexible docking and affinity calculation between CDK2 and its inhibitor CS3 using multicanonical MD and thermodynamic integration” Poster presentation at the 55th Annual Meeting of The Biophysical Society of Japan, Kumamoto, Sep 2017.
 6. Gert-Jan Bekker, Narutoshi Kamiya, Mitsugu Araki, Ikuo Fukuda, Yasushi Okuno, Haruki Nakamura. “Prediction of Complex Structure and Affinity of CDK2 and Its Inhibitor using McMD and TI Simulations”, Poster presentation at the 19th IUPAB congress, Edinburgh UK, Jul 2017.
 7. Gert-Jan Bekker, Narutoshi Kamiya, Mitsugu Araki, Ikuo Fukuda, Yasushi Okuno, Haruki Nakamura. “Flexible Docking between cyclin-dependent kinase 2 and its inhibitor CS3 using multicanonical MD and thermodynamic integration simulations” Poster presentation at the 17th Annual Meeting of The Protein Science Society of Japan, Sendai, Jun 2017.
 8. Gert-Jan Bekker, Narutoshi Kamiya, Mitsugu Araki, Yasushi Okuno, Haruki Nakamura. “Flexible docking between cyclin-dependent kinase 2 and its inhibitor using multicanonical MD” Poster presentation at the 54th Annual Meeting of Biophysical Society of Japan, Tsukuba, Nov 2016.
 9. Gert-Jan Bekker, Narutoshi Kamiya, Haruki Nakamura. “iso-GMD: An efficient new methodology for path elucidation and binding free energy calculation” Poster presentation at the 16th Annual Meeting of the Protein Science Society of Japan, Fukuoka, June 2016

【Media Reports (TV / Newspaper coverages etc.) 】 2013—2021

None

【Patents】

None

【Grants/Funds】

HPCI computational resources grant 2015, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021 (hp150146, hp170024, hp180011, hp190021, hp190027, hp200025, hp200063, hp210002, hp210005, hp210048).

Grand-in-Aid for Scientific Research from the Japan Society for the Promotion of Science (JP20H03229 (co-investigator))

-Educational works-

【Number of Students you supervised in 2021】

0

【Educational Responsibilities】

None

【Peer Review】

In 2020, 1 for Biophys. Rev.

【Editorial Activities】

None

【Academic Society Membership】

BSJ, PSSJ

【Other Remarkable Activities】

None

4-3 特任助教

4-3-6 Ulrike Tatjana Elisabeth Münzner

Present Position: Specially Appointed Assistant Professor

Affiliation: Laboratory for Cell Systems, Institute for Protein Research, Osaka University

【Research Subjects】

My research approach is dynamic modeling of biological processes directed at two topics:

- (1) COVID-19 patient stratification using a stochastic Boolean model
- (2) Analysis of ERK influence on metabolism in early G₁ in HeLa cells

【Research Outline】

COVID-19 is a heterogeneous disease with different phenotypes of disease severity. In my research, I am aiming to stratify COVID-19 patients into disease severity phenotypes by developing a Boolean model and using scRNAseq data derived from blood samples (PBMC data) for model calibration.

The other research project is concerned with the investigation of the role of ERK in metabolism in early G₁ in HeLa cells.

【Research Results/Progress in2021】

A Boolean model based on an ODE model (Nagai *et al.*, *unpublished*) describing SARS-CoV-2 cellular entry and activation of inflammatory pathways was developed. The Boolean model currently comprises 52 nodes, including two output nodes: *Inflammation* and *ISG*, which act as a proxy to monitor the inflammatory status of the cell, and interferon pathway activation, respectively. A pipeline was developed based on the PROFILE approach (Beal *et al.*, *Front. Physiol.*, 2019) allowing personalization of Boolean models. In brief, public gene expression data from COVID-19 patients (Lee *et al.*, *Sci. Immunol.*, 2020; Ren *et al.*, *Cell*, 2021) was extracted and normalized. In a next step, the normalized gene expression values were used to calibrate transition rates of the Boolean network. The Boolean network was then simulated in a stochastic manner using the patient-specific transition rates, and hence, allowing the calculation of patient-specific dynamic profiles. These dynamic profiles were used to stratify patient phenotypes.

In another analysis, differentially expressed genes were calculated from a COVID-19 patient data set derived from nasal swab samples (Chua *et al.*, *Nat. Biotechnol.*, 2020). Control groups were distinguishable from moderately and severely ill patients, respectively. However, the distinction between moderately and severely ill patients was too subtle preventing the identification of differentially expressed genes or differential activation of disease pathways.

The focus of the project related to ERK and its role in metabolism has changed from prior knowledge driven modeling to data-driven analysis. To this end, 174 metabolites in HeLa cells were measured by Prof. Bamba (external collaborator, Kyushu U). The resulting data set is based on two experiments: One in which HeLa cells were stimulated with EGF, and one in which HeLa cells were stimulated with EGF and treated with an ERK inhibitor. In total, seven time points over a range from 0 to 240 mins after stimulation were measured. The underlying cell seeding and stimulation experiments were conducted by Dr. Tabata (Laboratory of Cell Systems, Osaka U). The data is currently being analyzed. Clustering of the metabolite time course data shows that the dynamics of many metabolites are affected by ERK inhibition.

A paper (Münzner *et al.*, *PLOS Comput. Biol.*, 2022) from a previous project has been accepted.

4-3 特任助教

【Prospects of Research and Self-assessment】

In the COVID-19 project, using the current Boolean model version and data, patients cannot be well stratified. I will pursue two strategies to improve the results. One strategy is to refine the underlying model topology. The other strategy is to extract monocyte counts from the scRNAseq data set and repeat the analysis workflow.

In the project investigating the role of ERK in metabolism, the metabolite data will be investigated with regard to fold changes. Possibly, other types of data such as HeLa scRNAseq will be analyzed in order to identify cells in G₁ phase and the metabolic pathways active in this cell cycle stage.

【Publication List】

1. Münzner, U., Mori, T., Krantz, M., Klipp, E., Akutsu, T., Identification of periodic attractors in Boolean networks using *a priori* information. PLOS Computational Biology 18(1): e1009702, 2022.
2. Romers, J.C., Thieme, S., Münzner, U., Krantz, M., A scalable method for parameter-free simulation and validation of mechanistic cellular signal transduction network models, *npj Systems Biology and Applications* 6, (2), 2020.
3. Münzner, U., Klipp, E., Krantz, M., A comprehensive, mechanistically detailed, and executable model of the Cell Division Cycle in *Saccharomyces cerevisiae*, *Nature Communications* 10(1):1308, 2019.
4. Romers, J., Thieme, S., Münzner, U., Krantz, M., Using rxncon to Develop Rule-Based Models. In *Modeling Biomolecular Site Dynamics*, Hlavacek, W. (Ed.), Chapter 4, Springer, 2019.
5. Münzner, U., Lubitz, T., Klipp, E., Krantz, M., Towards Genome-Scale Models of Signal Transduction Networks. In *Systems Biology*, Nielsen, J. and Hohmann, S. (Eds.), Chapter 8, First Edition. Wiley-VCH, 2017.

【Primary Publications】

Same as above.

【Review Articles】

None.

【Books】

None.

【Awards】

- 2019 Best poster award, SysMod Organization at Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB) conference
- 2018 Student Travel Award, SysMod Organization at Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB) conference
- 2018 – 2019 JSPS postdoctoral fellowship (short-term)

【Invited Lectures at International Symposium/ Seminar】

None.

【Talks at International Symposium/ Seminar】

1. International Summer Program (ISP), *online*, July 2021.
2. International Conference on Yeast Genetics and Molecular Biology (ICYGMB), Gothenburg, Sweden, August 2019.
3. Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB), Chicago, USA, July 2018.

【Oral and Poster Presentations】

1. Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB), Basel, Switzerland, July 2019 (poster presentation).
2. EMBO Workshop Single Cell Biology, Tokyo, Japan, May 2019 (poster presentation).
3. Informatics In Biology, Medicine and Pharmacology, Tsuruoka, Japan, September 2018 (oral presentation).
4. IPSJ Special Interest Group Meeting, Onna, Japan, June 2018 (oral presentation).

4-3 特任助教

5. The 41st Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan, Yokohama, Japan, November 2018 (poster presentation).
6. International Workshop Bioinformatics and Systems Biology (IBSB), Tokyo, Japan, August 2016 (poster presentation).

【Media Reports (TV / Newspaper coverages etc.) 】

None.

【Patents】

None.

【Grants/Funds】

None.

-Educational works-

【Number of Students you supervise in 2021】

0

【Educational Responsibilities】

None.

【Peer Review】

Ad hoc peer review for npj Systems biology & Applications, PLOS Computational Biology, Computers in Biology and Medicine

【Editorial Activities】

None.

【Academic Society Membership】

JSBi (Japanese Society for Bioinformatics)

ISCB (International Society for Computational Biology)

【Other Remarkable Activities】

Speaker and panelist at *European Research Day & Night* organized by EURAXESS Japan, December 2020

4-3 特任助教

4-3-7 WANG QIUYI

職位：特任助教 (常勤)

所属：蛋白質研究所 蛋白質化学研究部門 機能・発現プロテオミクス研究室

【研究課題】

General linear model for dynamic aging prediction using LC-MS/MS based steroid profiling

【研究内容】

Aging is associated with genes, environment and lifestyle, with genetic factors accounting for only 20-25%, and non-genetic factors affecting human aging to a much greater extent. Some small molecule compounds, which are closely related to the environment, diet, lifestyle habits and stress, are some of the metabolites whose concentrations and types can reflect the physiological functions associated with aging. We are developing a new extremely sensitive assay to detect steroid hormones based on the known metabolic pathways of human steroid hormones. After finding potential biomarkers, their metabolic pathways and corresponding enzymes can be quickly targeted, making it easier to find their specific relationship with aging.

【2021年の成果】

The highly sensitive LC-MS/MS analysis of multi-class steroid hormones was applied to human serum samples. The result that several steroids related to human aging was found in commercial samples. The results obtained are as follows:

- 1) The commercial samples are from US and contains the subjects from different races. Our result shows that the endogenous steroids level does not have significant difference between races.
- 2) Although steroids are closely related to sex development, after multivariate data processing, we can eliminate sex-related hormones and find common biomarkers that apply to both genders.
- 3) The formula for calculating the biological age is simulated by a general linear model. We found that biological age is not only related to chronological age, but also related to lifestyle habits, making the distribution of biological age wider for the older population.

【今後の展望と自己評価】

Currently, with our commercial serum, we are unable to obtain information about the lifestyle habits of the individuals in our samples. We are looking for serum samples that include information on lifestyle to validate our model. We also would like to examining the universality of the model by analyzing Japanese samples.

【1:論文】

【1-1:英文論文】

- [1] Qiuyi Wang, Kimiko Shimizu, Kanako Maehata, Yue Pan, Koki Sakurai, Takatoshi Hikida, Yoshitaka Fukada, and Toshifumi Takao, Lithium ion adduction-based UPLC-MS/MS analysis of multi-class steroid hormones containing a 3-hydroxyl group, **Journal of Lipid Research**, 2020, 61: 4, 570-579
- [2] Kanako Maehata, Kimiko Shimizu, Tomoko Ikeno, Qiuyi Wang, Ayaka Sakurai, Zefeng Wei, Yue Pan, Toshifumi Takao and Yoshitaka Fukada, Hippocampal 7α -Hydroxylated Neurosteroids Are Raised by Training and Bolster Remote Spatial Memory with Increase of the Spine Densities, **Isience**, 2020, 23(10), 101559.
- [3] Qiu-Yi Wang, Tiantian Ye, Shu-Jian Zheng, Er-Cui Ye, Ren-Qi Wang and Yu-Qi Feng, A stable isotope labelling assisted LC-MS method for the determination of polyamines in micro-tissues of rice, **Analytical Methods**, 2017, 9, 3541-3548

【1-2:代表的な論文】

- [1] Qiuyi Wang, Kimiko Shimizu, Kanako Maehata, Yue Pan, Koki Sakurai, Takatoshi Hikida, Yoshitaka Fukada, and Toshifumi Takao, Lithium ion adduction-based UPLC-MS/MS analysis of multi-class steroid hormones containing a 3-hydroxyl group, **Journal of Lipid Research**, 2020, 61: 4, 570-579
- [2] Qiu-Yi Wang, Tiantian Ye, Shu-Jian Zheng, Er-Cui Ye, Ren-Qi Wang and Yu-Qi Feng, A stable isotope labelling assisted LC-MS method for the determination of polyamines in micro-tissues of rice, **Analytical Methods**, 2017, 9, 3541-3548
- [3] Yun-Qing Huang¹, Qiu-Yi Wang¹, Jia-Qi Liu, Yan-Hong Hao, Bi-Feng Yuan and Yu-Qi Feng. Isotope labelling-paired homologous double neutral loss scan-mass spectrometry for profiling of metabolites with a carboxyl group. **Analyst** 2014, 139, 3446–3454
- [4] Bao-Ling Qi¹, Ping Liu¹, Qiu-Yi Wang, Wen-Jing Cai, Bi-Feng Yuan, Yu-Qi Feng. Derivatization for liquid chromatography-mass spectrometry. **Trends in Analytical Chemistry** 2014, 59: 121-132.

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

なし

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

1. Dr. Qiuyi Wang (Assistant Professor) 第 69 回質量分析総合討論会、ベストプレゼンテーション賞 (口頭発表部門) 2021 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. QY. Wang, K. Shimizu, K. Maehata, Y. Pan, Koki Sakurai, Takatoshi Hikida, Y. Fukada, T. Takao, “Lithium ion adduction-based UPLC-MS/MS analysis of multi-class ketolic steroid hormones containing a 3-hydroxyl group, American Society for Mass Spectrometry 2020 Reboot, ePoster Program (session) Code: WP 397, (Online, 6 月 2020 年)
2. QY. Wang, K. Shimizu, K. Maehata, Y. Pan, Koki Sakurai, Takatoshi Hikida, Y. Fukada, T. Takao, “Profiling of multi-class ketolic steroids by lithium ion adduction-based UPLC-MS/MS”, 10th Asia-Oceania Human Proteome Organization Congress, Poster Code:C-13, Online, 2021 年 6 月 (Poster Presentation)
3. QY. Wang, K. Shimizu, K. Maehata, Y. Pan, Koki Sakurai, Takatoshi Hikida, Y. Fukada, T. Takao, “Lithium ion adduction-based UPLC-MS/MS analysis of multi-class ketolic steroid hormones containing a 3-hydroxyl group, 第 15 回生命医科学生命ネットワーク国際シンポジウム, Online, 2020 年 11 月 (口頭発表)

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. QY. Wang, K. Shimizu, K. Maehata, Y. Pan, Koki Sakurai, Takatoshi Hikida, Y. Fukada, T. Takao, “Lithium ion adduction-based UPLC-MS/MS analysis of multi-class ketolic steroid hormones containing a 3-hydroxyl group”, 第 69 回質量分析総合討論会, 若手研究者セッション: 基礎研究の展望, 講演番号: 1E-O5-1530, オンライン会

4-3 特任助教

場, 2021年5月(口頭発表), ベストプレゼンテーション賞・口頭発表部門優秀賞

2. Qiuyi Wang, Nobuyuki Akinaga, Tomoko Kuriki, Naoko Norioka, and Toshifumi Takao, "Identification of modified lysine residues by combination of a protein sequencer and LC-MS/MS", 第92回日本生化学会大会, 講演番号 2P-074, パシフィコ横浜, 神奈川, 9月2019年 (Poster Presentation)
3. QY. Wang, K. Shimizu, K. Maehata, Y. Pan, Y. Fukada, T. Takao, "Sample pretreatment optimized for steroid analysis of mouse brain", 第67回質量分析総合討論会, 講演番号 2P-30, つくば国際会議場 つくばエポカル, 茨城, 5月2019年 (Poster Presentation)
4. QY. Wang, K. Maehata, K. Shimizu, Y. Fukada, T. Takao, "Detection of hydrophilic steroids in negative mode by Triple Quadrupole Mass Spectrometry", 第66回質量分析総合討論会, 講演番号 1P-47, (ホテル阪急エキスポパーク, 大阪, 5月2018年 (Poster Presentation))
5. QY. Wang, et al リン酸化の同定と定量: Ser/Thr キナーゼ処理した合成ペプチドでの試み, 第63回質量分析総合討論会, 講演番号 2P-35, つくば国際会議場 つくばエポカル, 茨城, 6月2015年 (Poster Presentation)

【3-3:その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2021年度 口頭発表件数: 0件、ポスター発表件数: 0件
2020年度 口頭発表件数: 0件、ポスター発表件数: 2件
2019年度 口頭発表件数: 0件、ポスター発表件数: 1件
2018年度 口頭発表件数: 0件、ポスター発表件数: 0件
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

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

なし

教育活動 — WANG QIUYI —

【7-1:現在指導している学生数(2021年度)】

博士課程: 1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】

2020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4名)
2019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3名)
2018年度 博士課程: 1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2名)
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)
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: 4名(うち外国人留学生2名)

【7-4:2021年度および過去5年間の博士研究員の数】

0名

【8:担当授業】

なし

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

なし

4-3 特任助教

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 — WANG QIUYI —

【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 — WANG QIUYI —

【11-1:論文査読】

Journal of the Mass Spectrometry Society of Japan

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

【12-1:所属学会】

日本質量分析学会

【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】

なし

学内、所内活動 — WANG QIUYI —

【16:学内、所内委員など】

リトリート委員 (2021)

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

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 (ニッポ) 寄附研究部門

【研究課題】細胞外マトリックスによる細胞・組織制御の分子的基盤の解明

【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、再生医療と創薬を支える次世代細胞培養技術の開発を目指している。

【2021年の成果】

1. 再生医療用 3次元ゲル基材の開発：多能性幹細胞用培養基材として有効なラミニン E8 断片を組み込んだ再生医療用 3次元ゲル基材の開発を進めた。具体的には組織接着剤として臨床で使われているフィブリンゲルに着目し、ラミニン活性を組み込んだフィブリンゲルを作製した。フィブリンゲルをつくるフィブリノゲンは、ラミニンと同様、 $\alpha\beta\gamma$ 鎖が coiled-coil で会合したヘテロ三量体分子である。この構造上の類似性に着目し、フィブリノゲンの N 末端側自己会合領域とラミニンの C 末端側 E8 領域を coiled-coil 領域で組み換えたキメラ蛋白質を作製した。このキメラ蛋白質をフィブリノゲンと混合してトロンビン処理すると、キメラ蛋白質を組み込んだフィブリンゲルが生成し、このゲル内に iPS 細胞を包埋して培養すると、細胞は増殖して大きな集塊を形成した。現在、このラミニン E8 断片を担持したフィブリンゲルの再生医療用 3次元ゲル基材としての有用性の確認を進めている。
2. 高機能化ラミニン E8 断片の作製：ラミニンからインテグリンを介して入力されるシグナルは増殖因子からその受容体を介して入力されるシグナルと協調し、相互に増幅し合うことにより、細胞の増殖を制御している。基底膜ではパールカンなどのヘパラン硫酸プロテオグリカンが様々な増殖因子を捕捉し、ラミニンシグナルと増殖因子シグナルの協調入力を制御する役割を担っている。このヘパラン硫酸プロテオグリカンの役割に着目し、パールカンとラミニン E8 断片のキメラ蛋白質 (P-ラミニン E8 断片) を作製し、その培養基材としての有用性を検証した。これまでに iPS 細胞から骨格筋幹細胞や真皮幹細胞への分化誘導効率が P-ラミニン E8 断片により増加すること、また、iPS 細胞から誘導した神経前駆細胞をパーキンソン病モデル動物に移植する際、P-ラミニン E8 断片で細胞を前処理すると、移植細胞の成熟が促進されることを見いだしている。
3. 新規細胞外マトリックス蛋白質 polydom の機能解明：インテグリン $\alpha9\beta1$ の新規リガンドとして同定された polydom の機能解明を進めている。polydom ノックアウトマウスは集合リンパ管の形成不全により出生直後に死亡する。この点に着目し、polydom がリンパ管内皮細胞 (LEC) の遊走に及ぼす影響を検討した。その結果、polydom は走化性因子として LEC の遊走を強く促進すること、この遊走は Rac 阻害剤および PI3K 阻害剤で阻害されることを見いだした。現在、polydom による Rac 活性化の検証を進めている。また、polydom の発現が脂肪組織で高いことに着目し、脂肪幹細胞 (ASC) が polydom を高発現していることを見いだした。polydom の発現を siRNA により抑制すると、ASC の増殖が in vitro で抑制される。現在、PDGFR α 陽性細胞特異的に polydom 遺伝子を欠失させたマウスを作製し、このマウスを用いて polydom による ASC の増殖制御の検証を進めている。

【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、そのインテグリン受容体との相互作用の分子的基盤を生化学的・構造生物学的手法を駆使して解明するとともに、ラミニン E8 断片を利用したヒト ES/iPS 細胞の培養基材の開発を進めてきた。これまでの研究開発によって二次元培養基材としての有用性は確立できたので、今後はその高機能化と三次元培養基材への展開を加速する。また、私たちが新規細胞外マトリックス蛋白質として同定した polydom が脂肪幹細胞の増殖に必要であることがわかってきたので、その間葉系幹細胞用培養基材としての有用性の検証を今後進めていく。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Hayakawa, T., Fujita, F., Okada, F., and Sekiguchi, K. Establishment and characterization of immortalized sweat gland myoepithelial cells. **Sci. Rep.** 2021 Dec 08, accepted for publication.
2. Taniguchi, Y., Nagano, C., Sekiguchi, K., Tashiro, A., Sugawara, N., Sakaguchi, H., Umeda, C., Aoto, Y., Ishida, S., Rossanti, R., Sakakibara, N., Horinouchi, T., Yamamura, T., Kondo, A., Nagai, S., Nagase, H., Iijima, K., Miner, JH., and Nozu, K. Clear evidence of LAMA5 gene biallelic truncating variants causing infantile nephrotic syndrome. **Kidney** **360**, 2(12) 1968-1978, 2021. doi: 10.34067/KID.0004952021.
3. Sougawa, N., Miyagawa, S., Kawamura, T., Matsuura, R., Harada, A., Sakai, Y., Mochizuki-Oda, N., Sato-Nishiuchi, R., Sekiguchi, K., and Sawa, Y. Combined administration of laminin-221 and prostacyclin agonist enhances endogenous cardiac repair in an acute infarct rat heart. **Sci. Rep.**, 11(1): 22243, 2021. doi: 10.1038/s41598-021-00918-y.
4. Arimori, T., Miyazaki, N., Mihara, E., Takizawa, M., Taniguchi, Y., Cabanas, C., Sekiguchi, K., and Takagi, J. Structural mechanism of laminin recognition by integrin. **Nat. Commun.**, 12(1):4012, 2021. doi: 10.1038/s41467-021-24184-8.
5. Tsutsui, K., Machida, H., Nakagawa, A., Ahn, K., Morita, R., Sekiguchi, K., Miner, JH., and Fujiwara, H. Mapping the molecular and structural specialization of the skin basement membrane for inter-tissue interactions. **Nat. Commun.**, 12(1): 2577, 2021. doi: 10.1038/s41467-021-22881-y.
6. Kiyozumi, D., Yaguchi, S., Yaguchi, J., Yamazaki, A., and Sekiguchi, K. Human disease-associated extracellular matrix orthologs ECM3 and QBRICK regulate primary mesenchymal cell migration in sea urchin embryos. **Exp. Anim.**, 70(3): 378-386, 2021. doi: 10.1538/expanim.21-0001.
7. Yuzuriha, A., Nakamura, S., Sugimoto, N., Kihara, S., Nakagawa, M., Yamamoto, T., Sekiguchi, K., and Eto, K. Extracellular laminin regulates hematopoietic potential of pluripotent stem cells through integrin β 1-ILK- β -catenin-JUN axis. **Stem Cell Res.**, 53: 102287, 2021. doi:10.1016/j.scr.2021.102287.
8. Elbitar, S., Renard, M., Arnaud, P., Hanna, N., Jacob, MP., Guo, DC., Tsutsui, K., Gross, MS., Kessler, K., Tosolini, L., Dattilo, V., Dupont, S., Jonquet, J., Langeois, M., Benarroch, L., Aubart, M., Ghaleb, Y., Abou Khalil, Y., Varret, M., El Khoury, P., Ho-Tin-Noe, B., Alembik, Y., Gaertner, S., Isidor, B., Gouya, L., Milleron, O., Sekiguchi, K., Milewicz, D., De Backer, J., Le Goff, C., Michel, JB., Jondeau, G., Sakai, LY., Boileau, C., and Abifadel, M. Pathogenic variants in THSD4, encoding the ADAMTS-like 6 protein, predispose to inherited thoracic aortic aneurysm. **Genet. Med.**, 23(1): 111-122, 2021. doi: 10.1038/s41436-020-00947-4.
9. Samura, T., Miyagawa, S., Kawamura, T., Fukushima, S., Yokoyama, JY., Takeda, M., Harada, A., Ohashi, F., Sato-Nishiuchi, R., Toyofuku, T., Toda, K., Sekiguchi, K., and Sawa, Y. Laminin-221 enhances therapeutic effects of human-induced pluripotent stem cell-derived 3-dimensional engineered cardiac tissue transplantation in a rat ischemic cardiomyopathy model. **J. Am. Heart Assoc.**, 9: e015841, 2020. doi: 10.1161/JAHA.119.015841.
10. Shibata, S., Hayashi, R., Kudo, Y., Okubo, T., Imaizumi, T., Katayama, T., Ishikawa, Y., Kobayashi, Y., Toga, J., Taniguchi, Y., Honma, Y., Sekiguchi, K., and Nishida, K. Cell-type-specific adhesiveness and proliferation propensity on laminin isoforms enable purification of iPSC-derived corneal epithelium. **Stem Cell Reports**, 14: 663-676, 2020. doi: 10.1016/j.stemcr.2020.02.008
11. Chanthra, N., Abe, T., Miyamoto, M., Sekiguchi, K., Kwon, C., Hanazono, Y., and Uosaki, U. A novel fluorescent reporter system identifies laminin-511/521 as potent regulators of cardiomyocyte maturation. **Sci. Rep.**, 10: 4249, 2020. doi: 10.1038/s41598-020-61163-3.
12. Kiyozumi, D., Nakano, I., Sato-Nishiuchi, R., Tanaka, S., and Sekiguchi, K. Laminin is the ECM niche for trophoblast stem cells. **Life Sci. Alliance**, 3: e201900515, 2020. doi: 10.26508/lsa.201900515.
13. Suzuki, N., Hyodo, M., Hayashi, C., Mabuchi, Y., Sekimoto, K., Onchi, C., Sekiguchi, K., and Akazawa, C. Laminin α 2, α 4, and α 5 chains positively regulate migration and survival of oligodendrocyte precursor cells. **Sci. Rep.**, 9: 19882, 2020. doi: 10.1038/s41598-019-56488-7.
14. Taniguchi, Y., Takizawa, M., Li, S., and Sekiguchi, K. Bipartite mechanism for laminin-integrin interactions: identification of the integrin-binding site in LG domains of the laminin α chain. **Matrix Biol.**, 87: 66-76, 2020. doi: 10.1016/j.matbio.2019.10.005.
15. Kamitani, T., Murota, H., Arase, N., Wataya-Kaneda, M., Sato-Nishiuchi, R., Sekiguchi, K., Okuzaki, D., Motooka, D., and Katayama I. Expression of polydom in dermal neurofibroma and surrounding dermis in von Recklinghausen's disease. **J. Dermatol. Sci.**, 96: 73-80, 2019. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.09.005
16. Futaki, S., Nakano, I., Kawasaki, M., Sanzen, N., and Sekiguchi, K. Molecular profiling of the basement membrane of pluripotent epiblast cells in post-implantation stage mouse embryos. **Regen. Ther.**, 12: 55-65, 2019. doi: org/10.1016/j.reth.2019.04.010.
17. Sougawa, N., Miyagawa, S., Fukushima, S., Yokoyama, J., Kitahara, M., Harada, A., Mochizuki-Oda, N., Sato-Nishiuchi, R., Sekiguchi, K., and Sawa, Y. Laminin-511 supplementation enhances stem cell localization with suppression in the decline of cardiac function in acute infarct rats. **Transplantation**, 103:e119-127, 2019. doi: 10.1097/TP.0000000000002653.

5-1 寄附研究部門教授

18. Sato, Y., Kiyozumi, D., Futaki, S., Nakano, I., Shimono, C., Kaneko, N., Ikawa, M., Okabe, M., Sawamoto, K., and Sekiguchi, K. Ventricular-subventricular zone fractones are speckled basement membranes that function as a neural stem cell niche. **Mol. Biol. Cell**, 30: 56-68, 2019. doi: 10.1091/mbc.E18-05-0286.
19. Shibata, S., Hayashi, R., Okubo, T., Kudo, Y., Katayama, T., Ishikawa, Y., Toga, J., Yagi, E., Honma, Y., Quantock, A.J., Sekiguchi, K., and Nishida, K. Selective laminin-directed differentiation of human induced pluripotent stem cells into distinct ocular lineages. **Cell Rep.**, 25: 1668-1679, 2018. doi: 10.1016/j.celrep.2018.10.032.
20. Kiyozumi, D., Taniguchi, Y., Nakano, I., Toga, J., Yagi, E., Hasuwa, H., Ikawa, M., and Sekiguchi, K. Laminin γ 1 C-terminal Glu to Gln mutation induces early postimplantation lethality. **Life Sci. Alliance**, 1: e201800064, 2018. doi: 10.26508/lsa.201800064.
21. Fujisaki, H., Futaki, S., Yamada, M., Sekiguchi, K., Hayashi, T., Ikejima, T., and Hattori, S. Respective optimal calcium concentrations for proliferation on type I collagen fibrils in two keratinocyte line cells, HaCaT and FEPE1L-8. **Regen. Ther.** 8: 73-79, 2018.
22. Shiokawa, M., Kodama, Y., Sekiguchi, K., Kuwada, T., Tomono, T., Kuriyama, K., Yamazaki, H., Morita, T., Marui, S., Sogabe, Y., Kakiuchi, N., Matsumori, T., Mima, A., Nishikawa, Y., Ueda, T., Tsuda, M., Yamauchi, Y., Sakuma, Y., Maruno, T., Uza, N., Tsuruyama, T., Mimori, T., Seno, H., and Chiba, T. Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis. **Sci. Transl. Med.**, 10: eeq0997, 2018. doi: 10.1126/scitranslmed.aag0997.
23. Ishii, K., Sakurai, H., Suzuki, N., Mabuchi, Y., Sekiya, I., Sekiguchi, K., and Akazawa, C. Recapitulation of extracellular LAMININ environment maintains stemness of satellite cells in vitro. **Stem Cell Rep.**, 10: 568-582, 2018. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.12.013.
24. Takayama, K., Hagihara, Y., Toba, Y., Sekiguchi, K., Sakurai, F., and Mizuguchi, H. Enrichment of high-functioning human iPS cell-derived hepatocyte-like cells for pharmaceutical research. **Biomaterials**, 161: 24-32, 2018. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.01.019.
25. Yoshida, S., Hasegawa, T., Suzuki, M., Sugeno, N., Kobayashi, J., Ueyama, M., Fukuda, M., Ido-Fujibayashi, A., Sekiguchi, K., Ezura, M., Kikuchi, A., Baba, T., Takeda, A., Mochizuki, H., Nagai, Y., and Aoki, M. Parkinson's disease-linked DNAJC13 mutation aggravates alpha-synuclein-induced neurotoxicity through perturbation of endosomal trafficking. **Hum. Mol. Genet.**, 27: 823-836, 2018. doi: 10.1093/hmg/ddy003.
26. 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.**, 1:1058-1069, 2017.
27. 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.**, 65: 75-90, 2018.
28. Takizawa, M., Arimori, T., Taniguchi, Y., Kitago, Y., Yamashita, E., Takagi, J., and Sekiguchi, K. Mechanistic basis for the recognition of laminin-511 by α 6 β 1 integrin. **Sci. Adv.**, 3: e1701497, 2017. doi: 10.1126/sciadv.1701497.
29. 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.
30. 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 α 6 β 1 integrin. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 487: 525-531, 2017.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Fujioka, T., Kaneko, N., Ajioka, I., Nakaguchi, K., Omata, T., Ohba, H., Fässler, R., Garcia-Verdugo, J.M., Sekiguchi, K., Matsukawa, N., and Sawamoto, K. β 1 integrin signaling promotes neuronal migration along vascular scaffolds in the post-stroke brain. **EBioMedicine**, 16: 195-203, 2017.
35. 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.
36. Kurata, R., and Sekiguchi, K. Sweat gland stem cells in gland homeostasis and regeneration. **Skin Care**, 11:39-43, 2016.

5-1 寄附研究部門教授

- 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.
- 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.
- Ozawa, A., Sato, Y., Imabayashi, T., Uemura, T., Takagi, J., and Sekiguchi, K. Molecular basis of the ligand-binding specificity of $\alpha\beta 8$ integrin. **J. Biol. Chem.**, 291: 11551-11565, 2016.

【1-2:代表的な論文】

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

- ラミニン3量体の立体構造解析とインテグリンとの相互作用、瀧沢 士、有森貴夫、谿口征雅、高木淳一、関口清俊、生物物理、59(2) : 091-093. doi: 10.2142/biophys.59.091, 2018
- 再生医療用細胞培養基質の開発、谿口征雅、関口清俊、生物工学会誌、96、328-332、2018

【1-5:著書】

- (分担執筆)「細胞外マトリックス実験法」 第4章 細胞外マトリックス接着機構 : 4-1 基礎知識、関口清俊、丸善出版、pp.137-141, 2021
- (分担執筆)「細胞外マトリックス実験法」 第4章 細胞外マトリックス接着機構 : 4-2 細胞外マトリックスへの細胞接着アッセイ、谿口征雅、関口清俊、丸善出版、pp.141-148, 2021
- (分担執筆)「細胞外マトリックス実験法」 第4章 細胞外マトリックス接着機構 : 4-3 基細胞外マトリックスとインテグリンの相互作用の解析—分子組織レベルの解析、佐藤祐哉、関口清俊、丸善出版、pp.156-162, 2021 レベルの解析、丸善出版、pp.148-156, 2021
- (分担執筆)「細胞外マトリックス実験法」 第4章 細胞外マトリックス接着機構 : 4-5 基細胞外マトリックスとインテグリンの相互作用の解析—個体レベルの解析、佐藤祐哉、関口清俊、
- (分担執筆)「細胞外マトリックス実験法」 第4章 細胞外マトリックス接着機構 : 4-4 基細胞外マトリックスとインテグリンの相互作用、丸善出版、pp.162-168, 2021
- (分担執筆)「細胞外マトリックス実験法」 第8章 マトリックス研究における培養法 : 8-7 ラミニン断片を用いる iPS 細胞の培養法、戎富美、関口清俊、丸善出版、pp.420-426, 2021
- 外マトリックスとインテグリンの相互作用の解析—個体レベルの解析、佐藤祐哉、関口清俊、
- どうして心臓は動き続けるの? : “コラーゲンってなあに?” 関口清俊、化学同人、pp.2-12, 2018.
- 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】

2021年 大学発ベンチャー表彰 2021 日本ベンチャー学会会長賞
2020年 令和2年度全国発明表彰・未来創造発明賞
2017年 日本結合組織学会学術賞
2016年 科学技術分野・文部科学大臣表彰・科学技術賞 (開発部門)
2015年 第13回産学官連携功労者表彰・文部科学大臣賞

5-1 寄附研究部門教授

2014年 大阪大学総長顕彰 (研究部門)

2013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. American Society for Matrix Biology Biennial Meeting 2018, Las Vegas, USA, October 15, 2018
2. Sekiguchi, K. 5th TERMIS (Tissue Engineering and Regenerative Medicine) World Congress, Kyoto, Japan, September 5, 2018
3. Sekiguchi, K. Mini-Symposium on Extracellular Matrix and Stem Cells, CHA University, Seoul, Korea, November 28, 2016

【3-2:講演-国内の学会、シンポジウム、WS など】

1. 第93回日本生化学会大会シンポジウム、招待講演、Web開催、2020年9月
2. 第19回日本再生医療学会総会、シンポジウム、Web開催、2020年3月
3. 第26回肝細胞研究会、マトリクソーム研究が拓く次世代幹細胞培養技術、教育講演 (招待講演)、横浜、2019年5月
4. 第16回日本糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム、特別講演、東京、2018年11月
5. 第91回日本生化学会大会シンポジウム、京都、2018年9月
6. 第65回トキシシンポジウム、特別講演、金沢、2018年7月
7. 第14回湯島スキンケア研究会、特別講演、東京、2018年4月
8. 第17回日本再生医療学会総会シンポジウム、神奈川、2018年3月
9. 科学技術未来戦略ワークショップ 「生体との相互作用を自在制御するバイオ材料工学」、東京、2018年3月
10. 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
11. 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
12. 第4回汗と皮膚疾患の研究會、基調講演、東京、2017年8月
13. 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
14. 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
15. 東海医学会講演会例会、招待講演、神奈川、2017年2月
16. 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
17. 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
18. 第24回日本発汗学会総会、基調講演、大阪、2016年8月
19. 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
20. 大阪大学 産学連携蛋白質研究所セミナー、大阪、2016年6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)】

2021年度 口頭発表件数：5件、ポスター発表件数：1件
2020年度 口頭発表件数：7件、ポスター発表件数：3件
2019年度 口頭発表件数：8件、ポスター発表件数：5件
2018年度 口頭発表件数：3件、ポスター発表件数：2件
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

【4:新聞報道】

1. 「筋肉の幹細胞 体外で増やす」、日本経済新聞、2018年1月15日
2. 「細胞培養の足場接着原理を解明」、日本経済新聞、2017年9月4日
3. 「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
4. 「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
5. 「A fascination with proteins」、Nature 誌、2014年10月2日
6. 「生体知る手掛りつかむ」、日経産業新聞、2014年4月24日
7. 「iPS から神経細胞量産」、朝日新聞、2014年3月7日
8. 「iPS 細胞で大量培養」、日刊工業新聞、2014年3月7日
9. 「安全な iPS 細胞量産」、朝日新聞、2014年1月9日
10. 「iPS 感染症リスク低く」、日経新聞、2014年1月9日
11. 「iPS 細胞 効率作製」、日刊工業新聞、2014年1月9日
12. 「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
13. 「培養法の標準技術模索」、日経産業新聞、2013年1月16日
14. 「iPS 事業化始動」、日本経済新聞、2013年1月8日

5-1 寄附研究部門教授

【5:特許】

1. フィブリノゲンフラグメントとラミニンフラグメントを含むキメラタンパク質およびその利用、大阪大学、(株)マトリクソーム、PCT出願、2021年
2. 不死化汗腺筋上皮細胞を管腔細胞へ分化誘導する方法、(株)マンダム、大阪大学、2020年
3. 毛乳頭細胞の培養方法、花王(株)、大阪大学、PCT出願、2020年
4. 皮膚由来多能性前駆細胞の作製方法、花王(株)、大阪大学、PCT出願、2020年
5. 不死化汗腺筋上皮細胞、(株)マンダム、大阪大学、特許第6563145号、2019年
6. 多能性幹細胞の分化制御方法、大阪大学、PCT出願、2019年
7. 汗腺の動態の観察方法、(株)マンダム・大阪大学、特許第6276487号、2018年
8. 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
9. 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、PCT出願、2017年
10. 血管内皮細胞の誘導方法、京都大学・大阪大学、特許第6531335号、2019年
11. ヒト骨格筋衛星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
12. 多能性幹細胞由来心筋細胞集団の製造方法、大阪大学、特許第6265515号、2018年
13. 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、特許6278324号、2018年；US Patent 10,428,311 B2
14. 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、特許6101351号、2017年；US Patent 10,287,541.
15. 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、特許第6421335号、2018年
16. 網膜色素上皮細胞の製造方法、(株)ヘリオス・理化学研究所・大阪大学、特許第6518878号、2019年
17. 網膜色素上皮細胞の純化方法、(株)ヘリオス・大阪大学、特許第6518879号、2019年
18. 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、US Patent 10,000,554, 2018年
19. 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・ユーザイ アンド ディー マネジメント(株)、特許第6558580号、2019年
20. 新規インテグリン $\alpha\beta 1$ リガンドとその応用、大阪大学、特許6281979号、2018年
21. 汗腺細胞の検出方法、(株)マンダム・大阪大学、特許06044950号、2016年
22. 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
23. 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
24. I型-IV型コラーゲン混成ゲル、(株)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】

(委託研究)

1. 日本医療研究開発機構 (AMED)/再生医療実現拠点ネットワークプログラム・疾患特異的iPS細胞の利活用・難病研究加速プログラム 2020-2022 代表、次世代型マトリックスによる高効率骨格筋幹細胞分化誘導法の開発
2. 日本医療研究開発機構 (AMED)/再生医療実現拠点ネットワークプログラム・技術開発個別課題 2020-2021 代表、再構成基底膜ゲルを用いる移植心筋細胞の生着・成熟促進技術の開発
3. 日本医療研究開発機構 (AMED)/再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業 2020-2021 分担、腸肝循環の薬物動態を再現可能なデバイスの開発
4. 日本医療研究開発機構 (AMED)/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 2014-2018 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
5. 日本医療研究開発機構 (AMED)/再生医療実現拠点ネットワークプログラム・技術開発個別課題 2013-2017 代表、幹細胞培養用基材の開発

(その他民間等との共同研究)

1. ラミニンの生理活性を組み込んだ新規3次元培養基材の開発、2019-2021 (株)マトリクソーム
2. ラミニン511E8断片(iMatrix-511)上でのヒトiPS細胞の継代プロトコルの最適化、2019-2021 (株)マトリクソーム
3. 培養基質の最適化に有効なマトリクソームアレイの開発、2017-2020 (株)マトリクソーム
4. 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 2016-2019 花王(株)
5. 表皮及び汗腺幹細胞の培養及び観察方法の確立 2016-2021 (株)マンダム
6. 再生医療用の次世代足場材の開発 2016-2018 味の素(株)

教育活動 — 関口 清俊 —

【7-1:現在指導している学生数 (2021年度)】

なし

5-1 寄附研究部門教授

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2020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）
2019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）
2018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）
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）
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）

【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：0名（うち外国人留学生0名）

【7-4:2021年度および過去5年間の博士研究員の数】

2021年度 3名
2020年度 3名
2019年度 1名
2018年度 1名
2017年度 3名
2016年度 2名

【8:担当授業】

共通教育：基礎セミナー（13-15）

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）

【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】

2021年度 9課題（所内推薦型8課題を含む）
2020年度 9課題（すべて所内推薦型）
2019年度 8課題（すべて所内推薦型）
2018年度 0課題
2017年度 0課題

【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. 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】

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

【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, Matrix Biol.

【11-2:雑誌の編集者等】

Regenerative Biomaterials (Editorial Board; 2014-2019)
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、日本結合組織学会、日本再生医療学会、米国細胞生物学会 (ASCB)、米国生化学分子生物学会 (ASBMB)、国際幹細胞学会 (ISSCR)、米国マトリックス生物学会 (ASMB)

【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、2015-2021)、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】

大阪国際がんセンター研究所 評価委員、2014-2021
(財)日本皮革研究所 理事 2010- 2021
(財)大阪バイオサイエンス研究所 理事 2007-2012
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)

マウス基底膜ボディマップ、蓄積量 6300 枚、アクセス件数 1000 件

【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4回シンポジウム、副会長、大阪、2021年11月27日 (オンライン開催)
2. 第19回日本再生医療学会総会、プログラム委員、オンライン開催、2020年5月18日~5月29日
3. 「幹細胞の培養法・培養工学のためのコンソーシアム」、第4回シンポジウム、副会長、大阪、2019年12月21日
4. 第91回日本生化学会大会、プログラム委員、京都、2018年9月24-26日
5. 「幹細胞の培養法・培養工学のためのコンソーシアム」、第3回シンポジウム、副会長、大阪、2018年10月13日
6. 「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
7. 「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

5-1 寄附研究部門教授

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 (株)マトリクソームを設立(2015年12月)

大学間共同研究の実施 — 関口 清俊 —

1. 肺幹細胞を制御する ECM の研究、理化学研究所生命機能科学研究センター、2020-2021 年度
2. 基底膜イメージングモデルマウスを用いた血管基底膜ターンオーバー解析、大阪医科大学、2019-2020 年度
3. ヒト iPS 細胞から神経細胞への分化誘導とその脳内移植において有効な培養基質の探索、京都大学・iPS 細胞研究所、2018-2020 年度
4. 筋サテライト細胞の三次元ゲル培養系の開発、長崎大学・医歯薬学総合研究科、2017-2018 年度
5. ヒト iPS 細胞由来の造血・免疫系細胞の分化誘導に有効な培養基質の探索、理化学研究所・統合生命医科学研究センター、2017-2019 年度
6. 多能性幹細胞由来心筋細胞の生着を高めるラミニンフラグメントの探索、信州大学・医学部、2017-2018 年度
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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、2015-2019 年度
15. 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、2014-2018 年度
16. 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、2014-2017 年度
17. 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、2014-2018 年度
18. 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
19. 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、2014-2018 年度
20. 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、2010-2018 年度

5-2 寄附研究部門講師

5-2-1 谿口 征雅

職位：寄附研究部門講師

所属：蛋白質研究所 マトリクソーム科学 (ニッポ) 寄附研究部門

【研究課題】

細胞外マトリックス分子が制御する細胞挙動の分子基盤の解明と細胞培養工学への応用

【研究内容】

細胞外マトリックス(ECM)は細胞周囲または直下に存在する構造体であり、細胞のECM分子受容体を通じて生存(アポトーシスの回避)やその後の増殖や極性化、分化形質の維持など様々な挙動を制御する。本研究では、『ECM分子がその受容体に認識される分子メカニズムの解明』・『ECM分子を用いた細胞接着スクリーニングアレイの開発』・『ラミニンを基盤とした新規3次元培養基質の開発』の3つを軸に研究を進めている。

基底膜は細胞の直近に存在する非常に薄いシート状のECMであり、その主要構成因子としてラミニンが知られている。ヒトでは少なくとも12種類のラミニンアイソフォームが同定されており、これらアイソフォームが部位特異的・発生時期特異的に発現する。細胞はラミニンアイソフォームの発現情報を識別するために、インテグリン、ジストログリカン、CD146、CD239などのラミニン受容体を利用している。特に、インテグリンはラミニンの主要な細胞膜受容体であり、ラミニン-インテグリン相互作用こそが細胞-基底膜相互作用の中核となっている。本研究では、ラミニンによる細胞挙動制御の起点となるラミニン-インテグリン相互作用に注目し、その相互作用の分子メカニズムを明らかにすることを通じて、細胞がラミニンアイソフォームを識別する分子基盤を確立することを目指している。同時に、本課題から得られた成果を元に開発した新規3次元培養基質の再生医療分野での有用性を検証し、社会実装を目指す。

細胞培養の技術が日進月歩で進んでいる現代においても、組織から単離した初代実質細胞を機能を失うことなく培養することは非常に難しい技術である。多能性幹細胞を分化誘導して様々な実質細胞様細胞が作製されているが、初代細胞ほどの機能を発揮できる分化誘導細胞は得られていない。細胞培養の成否は、培地・液性因子・細胞接着分子の3要素で決定される。培地と液性因子は様々な因子やそれらの組み合わせが試されている一方、細胞接着分子の試験はコラーゲン、フィブロネクチン、ビトロネクチン、マトリゲルなど大量に得られる細胞外マトリックス分子に限られていた。本研究では、細胞がインテグリンを利用してECM分子へ接着する点に着目し、多種類のインテグリンリガンドを搭載した細胞接着スクリーニングアレイを作製し、初代実質細胞に対する有用性を明らかにすることを目指している。

【2021年の成果】

ECM分子を用いた細胞接着スクリーニングアレイの開発：これまでに、初代ヒト肝細胞の培養に最適な培養基質はコラーゲンであり、その接着と伸展は $\alpha 1\beta 1$ インテグリンに依存していることを明らかとしている。本年は $\alpha 1\beta 1$ インテグリンに対して高い結合活性を示すコラーゲン分子種を選出することを目指した。具体的には、I型・II型・III型・IV型・V型・VI型・XV型(自作)・XVIII型(自作)コラーゲンに対する組換え $\alpha 1\beta 1$ インテグリンの結合活性を固相結合アッセイで調べた。その結果、 $\alpha 1\beta 1$ インテグリンはIV型コラーゲンに対して最も高い結合親和性(0.8 ± 0.1 nM)を示した。生体内で、IV型コラーゲンはヒト肝細胞の直近に発現しており、ヒト肝細胞にとって最適な培養基質であることを支持している。

ラミニンを基盤とした新規3次元培養基質の開発：生体適合性の高い3次元培養素材に組み込むことができる組換えラミニン改変体を創製し、ヒトiPS細胞をモデル細胞として3次元培養を実施した。その結果、ヒトiPS細胞が未分化性を維持したまま増加しており、本ラミニン改変体の3次元培養での有用性が実証された。

ラミニン $\alpha 5$ 鎖ナンセンス変異に起因するステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の分子メカニズムの解明：神戸大学医学研究科野津教授との共同研究である。本症候群に罹患する小児のゲノムで、ラミニン $\alpha 5$ 鎖のコイルドコイル部(R2720)ないし球状ドメイン2(R3078)にナンセンス変異が生じており、生化学的解析から、変異ラミニン $\alpha 5$ 鎖はラミニン β 鎖とラミニン γ 鎖とヘテロ3量体を形成するが、細胞外への分泌量が正常型の40%未満に減少していることを明らかとした。

【今後の展望と自己評価】

細胞接着スクリーニングアレイに関しては、他の初代ヒト細胞を用いてその有用性試験を続ける。また、新規3次元培養基質の開発に関しても、ヒトiPS細胞の心筋細胞への分化誘導やオルガノイド形成をモデルとして、その有用性の検証を続けていく。同時に、成果をまとめて国内外に発信していくよう努力を続ける。

研究活動 — 谿口 征雅 —

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Arimori T., Miyazaki N., Mihara E., Takizawa M., Taniguchi Y., Cabañas C., Sekiguchi K., Takagi J. Structural mechanism of laminin recognition by integrin. **Nat. Commun.** 12(1):4012, 2021.
2. Taniguchi Y., Nagano C., Sekiguchi K., Tashiro A., Sugawara N., Sakaguchi H., Umeda C., Aoto Y., Ishiko S., Rossanti R., Sakakibara N., Horinouchi T., Yamamura T., Kondo A., Nagai S., Nagase H., Iijima K., Miner J.H. and Nozu K. Clear evidence of LAMA5 gene biallelic truncating variants causing infantile nephrotic syndrome. **Kidney** 360. 2 (12) 1968-1978, 2021.
3. Taniguchi Y.*, Takizawa M.*, Li S., and Sekiguchi K. Bipartite mechanism for laminin-integrin interactions: identification of the integrin-binding site in LG domains of the laminin α chain. **Matrix Biol.** 87:66-76, 2020. (*These authors contributed equally to this work.)
4. Shibata S., Hayashi R., Kudo Y., Okubo T., Imaizumi T., Katayama T., Ishikawa Y., Kobayashi Y., Toga J., Taniguchi Y., Honma Y., Sekiguchi K., Nishida K. Cell-Type-Specific Adhesiveness and Proliferation Propensity on Laminin Isoforms Enable Purification of iPSC-Derived Corneal Epithelium. **Stem Cell Reports.** 14(4):663-676, 2020.
5. Kiyozumi D., Taniguchi Y., Nakano I., Toga J., Yagi E., Hasuwa H., Ikawa M., and Sekiguchi K., Laminin γ 1 C-terminal Glu to Gln mutation induces early postimplantation lethality. **Life Sci. Alliance** 1:e201800064, 2018.
6. 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. **Hepatology.** 1(10):1058-1069, 2017.
7. Takizawa M.*, Arimori T.*, Taniguchi Y.*, Kitago Y., Yamashita E., Takagi J., and Sekiguchi K. Mechanistic basis for the recognition of laminin-511 by α 6 β 1 integrin. **Sci. Adv.** 3(9):e1701497, 2017. (*These authors contributed equally to this work.)
8. 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 α 6 β 1 integrin. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 487(3):525-531, 2017. (*These authors contributed equally to this work.)
9. Ohta R., Niwa A., Taniguchi Y., Suzuki N.M., Toga J., Yagi E., Saiki N., Nishinaka-Arai Y., Okada C., Watanabe A., Nakahata T., Sekiguchi K., and Saito M.K. Laminin-guided highly efficient endothelial commitment from human pluripotent stem cells. **Sci. Rep.** 6:35680, 2016.
10. 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(1):91-6, 2016.

【1-2:代表的な論文】

1. Taniguchi Y.*, Takizawa M.*, Li S., and Sekiguchi K. Bipartite mechanism for laminin-integrin interactions: identification of the integrin-binding site in LG domains of the laminin α chain. **Matrix Biol.** 87:66-76, 2020. (*These authors contributed equally to this work.)
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 α 6 β 1 integrin. **Sci. Adv.** 3(9):e1701497, 2017. (*These authors contributed equally to this work.)
3. 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 α 6 β 1 integrin. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 487(3):525-531, 2017. (*These authors contributed equally to this work.)
4. Taniguchi Y., Ido H., Sanzen N., Hayashi M., Sato-Nishiuchi R., Futaki S., and Sekiguchi K. The C-terminal region of laminin β chains modulates the integrin binding affinities of laminins. **J. Biol. Chem.** 284(12):7820-31, 2009
5. Ido H., Ito S., Taniguchi Y., Hayashi M., Sato-Nishiuchi R., Sanzen N., Hayashi Y., Futaki S., and Sekiguchi K. Laminin isoforms containing the γ 3 chain are unable to bind to integrins due to the absence of the glutamic acid residue conserved in the C-terminal regions of the γ 1 and γ 2 chains. **J. Biol. Chem.** 283(42):28149-57, 2008.

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

1. ラミニン 3 量体の立体構造解析とインテグリンとの相互作用. 瀧沢 士, 有森 貴夫, 谿口 征雅, 高木 淳一, 関口 清俊. 生物物理 59(2) 091-093, 2019.
2. 再生医療用細胞培養基質の開発. 谿口 征雅, 関口 清俊. 生物工学会誌 96(6) 328-332, 2018.

5-2 寄附研究部門講師

【1-5:著書】

1. 細胞外マトリックス実験法 -コラーゲンの基礎研究から再生医療への応用まで- (新井 克彦, 服部 俊治 編著) 谿口 征雅, 関口 清俊. 丸善出版株式会社, pp.141-153, 2021.

【2:受賞歴】

1. 2020 年 令和 2 年度全国発明表彰 未来創造発明賞, 公益社団法人発明協会
2. 2014 年 Biennial Meeting 2014 Travel and Poster Award. American Society for Matrix Biology

【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. Molecular mechanism of laminin-integrin interactions essential for maintenance of stem cells by basement membrane. Taniguchi Y. International Society for Stem Cell Research Annual Meeting 2019, Los Angeles CA USA, 2019 年 6 月 28 日

(一般講演)

1. Biochemical Elucidation of the Bipartite Binding Site of Laminin for Integrins. Taniguchi Y.*, Takizawa M.*, Li S., and Sekiguchi K. Gordon Research Conference 2019 -Fibronectin, Integrins and Related Molecules-, Lucca (Barga) Italy, 2019 年 5 月 8 日 (*These authors contributed equally to this work.)
2. Probing the acidic residue within the integrin binding site of laminin-511 that directly interacts with the metal ion-dependent adhesion site of integrin $\beta 1$ by comprehensive site-directed mutagenesis. Taniguchi Y., Li S., Yamashita E., Takizawa M., Oonishi E., Toga J., Yagi E., and Sekiguchi K. American Society for Matrix Biology Biennial Meeting 2016, St. Petersburg FL USA, 2016 年 11 月 15 日

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

(招待講演)

1. ラミニン-インテグリン間相互作用の分子メカニズム. 谿口 征雅. 第 50 回日本結合組織学会学術大会, 福岡, 2018 年 6 月 30 日 (WS)
1. ラミニン-インテグリン間の高親和性結合におけるイオン相互作用の寄与. 谿口 征雅, 瀧沢 士, 河内 悠華子, 関口 清俊. 第 53 回日本結合組織学会学術大会, WEB 開催, 2021 年 6 月 26 日

(一般講演)

1. 初代ヒト肝細胞の基質接着特性の探索. 谿口 征雅, 河内 悠華子, 関口 清俊. 第 27 回肝細胞研究会, WEB 開催, 2020 年 12 月 16 日
2. 初代ヒト肝細胞の基質接着特性の探索. 谿口 征雅, 河内 悠華子, 関口 清俊. 第 52 回日本結合組織学会学術大会, WEB 開催, 2020 年 9 月 19 日
3. 細胞-細胞外マトリックス相互作用を基盤とした幹細胞培養基材の開発. 谿口 征雅, 関口 清俊. 第 19 回日本再生医療学会総会, WEB 開催, 2020 年 5 月

【3-2a:ポスター発表-海外、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)】

2021 年度 口頭発表件数 : 1 件、ポスター発表件数 : 0 件
2020 年度 口頭発表件数 : 1 件、ポスター発表件数 : 2 件
2019 年度 口頭発表件数 : 1 件、ポスター発表件数 : 3 件
2018 年度 口頭発表件数 : 1 件、ポスター発表件数 : 0 件
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

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

1. 特許名 : 改変ラミニンおよびその利用. 発明者 : 関口 清俊, 谿口 征雅, 中川 誠人. 特許番号 : 特許第 5761826 号. 登録日 : 2015 年 6 月 19 日. 出願国 : 日本 (US Patent : US9758765B2)
2. 特許名 : ヒト多能性幹細胞用培養基材およびその利用. 発明者 : 関口 清俊, 二木 杉子, 谿口 征雅, 林 麻利亜, 中辻 憲夫, 宮崎 隆道, 川瀬 栄八郎, 末盛 博文. 特許番号 : 特許第 5590646 号. 登録日 : 2014 年 8 月 8 日. 出願国 : 日本 (US Patent : US8877493)

5-2 寄附研究部門講師

【6:取得研究費】

なし

教育活動 — 谿口 征雅 —

【7-1:現在指導している学生数 (2021 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】

2020 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)

2019 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)

2018 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)

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)

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)

【7-4:2021 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】

2021 年度 0名

2020 年度 0名

2019 年度 0名

2018 年度 0名

2017 年度 0名

2016 年度 0名

【8:担当授業】

なし

【9:学外での教育活動 (出張講義など)】

なし

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 — 谿口 征雅 —

【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】

なし

社会貢献 — 谿口 征雅 —

【11-1:論文査読】

なし

5-2 寄附研究部門講師

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

【12-1:所属学会】

日本結合組織学会
日本再生医療学会
米国マトリックス学会
肝細胞研究会

【12-2:学会の役員, 委員】

1. 第 53 回日本結合組織学会学術大会 若手の会第 2 章 立案・運営メンバー
2. 第 52 回日本結合組織学会学術大会 若手の会第 1 章 立案・運営メンバー

【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 — 谿口 征雅 —

【16:学内, 所内委員など】

所内安全衛生委員, 所内 RI 委員

【17:その他, 特筆すべき活動】

なし

6. 資料

6-1 部局の令和2年度計画と達成状況評価（教育・研究・社会貢献）

【部局の強み・特色を活かすための基本理念】

<p>1. 教育</p> <p>蛋白質研究所は、生物学、化学、物理学、医学、情報科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を推進するとともに、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、さらに SPring-8 の放射光ビームライン、超高磁場 NMR 装置群、超高解像クライオ電子顕微鏡等の大型装置利用や、蛋白質の立体構造情報の提供（日本蛋白質立体構造データベース：PDBj）などの活動を通して、新しい蛋白質科学の発展に寄与することを目指している。蛋白質研究所では、理学研究科、医学系研究科、生命機能研究科と協力して、学内の教育に貢献するとともに、大学の枠を超えて国内外の若手研究者や大学院生に対する 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を行い、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、高度副プログラム「蛋白質解析先端研究プログラム」を開講し、学内の全ての研究科の大学院生を対象として教育を行い、これまでの学問の枠を超えた複眼的、俯瞰的な視野を持つ学生育成の一端を担う。</p>
<p>2. 研究</p> <p>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継続して推進する。</p> <p>研究所の4部門（蛋白質化学研究部門、蛋白質構造生物学研究部門、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の成果をもとに、さらに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ための改組計画を進める。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。</p> <p>共同利用・共同研究拠点活動においては、「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つの柱に基づいた活動を進め、2018年度までに完成させた「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—」を基に、国内外の蛋白質研究コミュニティに対する貢献を高める。SPring-8の放射光ビームライン、超高磁場 NMR 装置群、超高解像クライオ電子顕微鏡など、最先端の大型装置を活用した技術開発を行い、国内外の研究者の利用に供する。また、蛋白質構造データベース（PDB）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、分野横断的なバイオサイエンス研究の最前線で活躍できる国内外の学生・大学院生および若手研究者の人材育成にも努める。</p>
<p>3. 社会貢献</p> <p>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、蛋白質構造データベースの編集・配布活動、放射光ビームライン、超高磁場 NMR やクライオ電子顕微鏡の利用を中心に、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。協働研究所や協働研究ユニット、寄附研究部門、企業からの客員教員の招へいによる共同研究などを通して、社会との連携を深めていく。</p>
<p>4. グローバル化</p> <p>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會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。クロス・アポイントメント制度や特任教員・特任研究員制度を利用して外国人教員・研究者の雇用をさらに拡充する。これまでに築き上げてきたネットワークをさらに</p>

深化・発展させつつ、さらにより多くの大学・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。

5. 業務運営

部局長のリーダーシップの下、所長補佐会議・代議員会・教授会を通して所員の意見を集約し、長期的視点に立った運営を進める。大型装置や蛋白質立体構造データバンクの維持・高度化や重点的に進めるべき研究課題に対して集中的に予算をつけるなど、メリハリのある予算執行を行うとともに、若手研究者への支援をこれまで以上に積極的に行い、共同研究を通じた新しい分野開拓を進める。さらに、クロス・アポイントメントや男女共同参画の推進、若手独立ポストの活用などを積極的に行い、次世代の生命科学の礎となる新しい蛋白質科学を先導する拠点体制作りを進め、成果の最大化を目指す。

また、リスクマネジメント、安全衛生管理、研究倫理教育等を徹底し、法令を遵守した適正な管理運営を行う。

【理事が提示する大学年度計画の達成に資する年度計画】

項目	令和2年度計画	年度計画に係る 部局独自の成果指標	自己 評価	自己評価の理由を簡潔に 記述願います。
1. 教育	1-1 学生定員を有しない部局は 対象外	【全学的に重視する指標①】 ・全学生数に占める外国語力の 基準を満たす学生数の割合 (学部)		
	1-2 同上	【全学的に重視する指標①】 ・全学生数に占める外国語力の 基準を満たす学生数の割合 (大学院)		
	1-3 同上			
2. 研究	2-1 附属蛋白質解析先端研究センターの成果を基に、さらに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ための改組計画を進める。蛋白質の解析技術の基盤開発、高度化を推し進め、先駆的な研究、開発の推進をサポートする。また、蛋白質研究所は、専門分野の異なる研究者により構成されているため、その特徴を生かして新領域研究など、従来の蛋白質研究所の枠にとらわれない新分野への参入を強力に推進し、インパクトの高い論文の創出を目指す。	【全学的に重視する指標②】 ・常勤教員の論文数	IV	附属蛋白質解析先端研究センターを、大型装置設備やデータベースの高度化、運営とそれらを利用した研究に特化した「附属蛋白質次世代構造解析センター」に改組し、旧センターに属していたPI教授研究室を研究所本体に移して研究体制を強化するとともに、「多階層蛋白質統合研究部門」を廃止して蛋白質相互作用ネットワークに基づく生命現象の解明を目指す「蛋白質ネットワーク生物学研究部門」に再編することで、既存の3部門とあわせて、次世代の蛋白質科学研究を展開する体制を構築した。 さらに、コロナ禍での共同利用・共同研究活動の停滞を防ぎ、ニューノーマルに対応した研究力強化を図るため、独自予算(所長裁量経費)や、文科省からの補正予算、学内の資金補助などの外部予算を受けて(236百万円)、最先端の研究機器の導入やリモート測定を整備した。 また、数値目標を達成するため、

			<p>教授会等において発表論文数を提示し、構成員間での情報共有、論文発表の推進を図った。<u>その結果、論文数は153報となり、数値目標（130報）を18ポイント上回った。</u></p>
<p>2-2 これまでに蛋白質研究所において培ってきた海外とのネットワーク、特に学术交流協定を結んだ大学、研究所などと、研究や人材交流を図り、国際ジョイントラボの設置を推進する。また学内の国際共同研究促進プログラムに応募し、国際ジョイントラボの設置を増やす。</p>	<ul style="list-style-type: none"> 国際ジョイントラボの設置数 	IV	<p>蛋白質研究所のグローバル化を推進するため、<u>令和2年度に共和国大学（ウルグアイ）・化学科（翻訳語修飾を認識する環状ペプチドの合成）との国際共同研究促進プログラムに採択され、国際ジョイントラボを設置した。</u></p> <p>なお、現在、ミュンスター大学、シカゴ大学との国際共同研究促進プログラムを含めて、3件の国際共同研究促進プログラム及び2件の国際ジョイントラボを設置し、国際共同研究を推進している。</p> <p>令和2年度は、新型コロナウイルスの世界的感染拡大により国をまたいだ人的交流が大きく制限されたが、これまでに交わした<u>学术交流協定に基づくネットワークに加えて協定の無い研究者間の人的ネットワークを活用して、「もの」と「情報」のやり取りのみでできる共同研究を多数進めた。</u>例えば、学术交流協定機関であるダブリン大学の研究者による公開オンラインセミナー（計6回）では、学内外から延べ140名が参加した。また、同様の協定機関であるシカゴ大学やリーズ大学とは、オンラインやメール会議を行いながらウェブシステムを用いた共同研究を実質的に進めた。その他にも新規の国際共同研究がコロナ禍においても複数開始された。</p> <p>台湾国立清華大学とは、オンラインで学术交流協定延長の調印式を行った。</p>
<p>2-3 若手研究者に対して、所内予算により異分野融合研究を公募し、その活性化をはかる。また、微生物病研究所等、他部局との共同セミナー開催等を通して、研究内容の共有化を図り、異分野融合研究を推進する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> 異分野融合研究採択件数 措置した総額 	IV	<p>若手教員からの異分野融合研究への参画を促進するため、「蛋白質研究所新分野開拓支援プログラム」を創設し、<u>本研究所内独自予算の中から最長3年間、1件最大150万円の共同研究プロジェクトの提案を募集し、初年度（令和元年度）は6件、令和2年度は継続課題6件、新規課題5件を採択した。</u></p> <p>また、<u>採択金額は、令和元年度が</u></p>

			<p>4,100千円、令和2年度は継続課題も含めて9,950千円である。これらの措置により、所内、及び所外での新規の異分野融合研究が多数開始された。共同研究への企業の呼び込み(1件)、また論文投稿(1件)、学会発表(7件)など、順調に成果が得られつつある。</p> <p>平成30年度より年1回の若手研究者による微生物病研究所との共同セミナーを継続して開催している。令和2年度は新型コロナウイルスの影響により次年度へ延期することとした。</p>
	<p>2-4 若手教員向けに、昨年度採択された科学研究費課題のうち、作成者からの閲覧許可を得、個別に書類を閲覧可能とするシステムを作り、採択率の向上を目指す。</p>	<p>【全学的に重視する指標③】 ・競争的資金(科研費等)の獲得件数・金額</p>	<p>III 若手研究者向けに、昨年度採択され科学研究費課題のうち、作成者からの閲覧許可を得、閲覧可能とするシステムを作った。また、教授会等で競争的資金(科研費等)の応募について推奨した。</p> <p>その結果、令和2年度の新規応募件数は69件となり、昨年度比21.1%の増(令和元年度新規応募件数57件)となった。</p> <p>上記の取組を行ったが、令和2年度の競争的資金(科研費等)の獲得件数・金額は、獲得件数が数値目標112件に対して、獲得件数が85件、また、獲得金額は数値目標831,503千円に対して759,771千円となり、数値目標を達成するには至らない結果となった。</p> <p>来年度は令和2年度の競争的資金の分析を行い、教授会等で競争的資金の獲得に向けて議論することとしたい。</p>
<p>3. 社会貢献 (産学連携、社学連携、診療など)</p>	<p>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形成事業、創薬等先端技術支援プラットフォーム基盤事業などを通じて、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。</p>	<p>【全学的に重視する指標④】 ・共同研究・受託研究の受入金額</p>	<p>III 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形成事業、創薬等先端技術支援プラットフォーム基盤事業などを通じて、先端機器を共同利用・共用利用する企業等に対して、各担当教員より共同研究の実施について促進を行った。</p> <p>上記の取組を計画通り行ったが、令和2年度は新型コロナウイルスの影響で当初計画していた活動ができなかったことなどもあり、共同研究・受託研究の受入金額は104,882千円となり、数値目標(121,812千円)を達成するには至らない結果となった。</p> <p>来年度の共同研究・受託研究の受け入れ増大に向けて、所内で</p>

				議論を開始した。
	<p>3-2 蛋白質研究所では企業との連携、国際共同研究推進のため、産学・国際連携研究室を設置し、客員教授を受け入れている。教授の人的なネットワークを通して、企業との連携強化を図り、蛋白質研究所で見いだされたシーズの実用化を推進する。</p>	・発明届出件数	IV	<p>令和2年度は、新型コロナウイルス感染拡大を受ける中、年度当初は思うように共同研究が出来なかったが、大学及び企業等との共同研究を推進し、<u>出願件数は10件、登録件数は9件</u>とシーズの実用化を推進した。</p> <p>また、<u>蛋白質研究所への配分額は、4,117千円となり、昨年度(3,513千円)に比べて17%の増となった。</u></p>
	<p>3-3 所内コロキウム、蛋白研リトリート等の所内研究発表会を利用し、知的財産権の単願に繋がりそうなシーズを見出し、必要な場合、出願費用の支援を行う。</p>	・単独出願件数	III	<p>令和2年度は新型コロナウイルス感染拡大を受け、当初は所内コロキウムを開催できない状況となったが、令和2年11月から、本研究所講堂においてオンサイトとオンライン併用によるハイブリッド型の蛋白研コロキウムを3回開催した。</p> <p>また、所内の学生を含む全研究者が参加する蛋白研リトリートについては、毎年秋頃に開催しているが、令和2年度は新型コロナウイルス感染拡大の影響を鑑み、次年度へ見送ることを決定した。</p> <p>さらに、所長補佐会議等において、各教員の成果をもとに、知的財産権の単願につながりそうなシーズの見出しを図ったが、単独出願には至らなかった。</p> <p>なお、令和2年度の共同出願件数は10件であった。</p>
4. グローバル化	4-1 学生定員を有しない部局は対象外	【全学的に重視する指標⑥】 ・外国人留学生比率		
	4-2 同上	【全学的に重視する指標⑦】 ・日本人海外派遣学生比率		
	4-3 同上	【全学的に重視する指標⑤】 ・外国大学との国際共同学位プログラム数		
5. 業務運営	5-1 外国人教員を年間3-4名、一人当たり半月から1ヶ月、特任教員、招へい教員として採用する。	【全学的に重視する指標⑨】 ・外国籍教員の割合	III	<p>蛋白質研究所では、外国人教員を1ヶ月から半年間、特任教員、招へい教員として採用する制度を設けている(予算額3,000千円/年)。</p> <p>令和2年度に、外国人の女性助教を1名採用した。また、台湾・清華大学・教授及び台湾・Academia Sinica, Institute of Information Science Research Fellowを特任教授(常勤)、特任准教授(常勤)として受け入れを決定した。</p>

				しかし、世界的な新型コロナウイルス感染拡大の影響で来日することはできなかつたため、外国籍教員の割合は、7.27%となり、数値目標を達成するには至らない結果となった。来年度は、外国人教員の受け入れについて、より一層推進することとしたい。
5-2	クロスアポイントによる女性教員の採用の促進、また、教授会で応募者の男女外別内訳を示して議論する等により、女性研究者の割合の向上を目指す。なお以前から、研究所に「マルチスケール生命科学による高次生命機能解析の研究」プロジェクトを立ち上げ、各研究室から女性限定で優れた研究者を推薦してもらい、所内会議で選考し助教として採用する方策を実施しており、それを継続して、女性研究者の割合の向上に努める。	【全学的に重視する指標⑧】 ・常勤研究者に占める女性研究者の割合	IV	蛋白質研究所では、従来から各研究室から女性限定で優れた研究者を推薦してもらい、所内会議で選考し助教として採用する方策を実施しており、令和2年度も3名の女性助教を採用した。また、外国人の女性助教も1名採用した。その他、特任の研究者を多数採用している。 さらに、クロス・アポイントメント制度を活用し、帯広畜産大学から令和3年4月から女性の助教を採用することを決定している。 上記のとおりダイバーシティを推進した結果、女性研究者比率は33.33%となり、数値目標28.93%を4.4ポイント上回った。
5-3	部局長のリーダーシップの下、所員の意見を集約し、長期的視点に立った運営を進める。	・教授会の開催数 ・運営協議会の開催数	III	蛋白質研究所では、拠点活動による人材育成、また、若手研究者の支援のために「新分野開拓支援プログラム」など、若手研究者の人材育成に力を入れている。 また、助教等の選考にあたっては、国際公募を行い、優秀な若手研究者の獲得に努めた。 その結果、令和2年度においては、優秀な若手研究者3名(准教授1名、助教2名)を採用することができ、数値目標32.43%を達成した。

【部局独自の年度計画】

項目	令和2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以外の場合は、その理由を簡潔に記述願います。
1. 教育	1-1 博士課程の充足率を上げるため、優秀な博士後期課程の学生をRAとして受入れることで学費などの負担を軽減する策を継続する。また、外国人留学生を積極的に受け入れる。そのため、博士後期課程の外国人留学生はその成績に応じて、RAあるいは、蛋白研奨	博士号取得者数 海外学会派遣した学生・大学院生（若手研究者）の数 大学院生の論文発表数・学会発表数 外国の大学や研究機関への学生の派遣者数 学部学生、大学院修士・博士課程学生の数	IV	令和2年度は、外国人留学生の13名の受入れを決定していたが、新型コロナウイルスの影響により、4名については来日が難しい状況となっている。(令和2年度の在籍者数：48名) 博士後期課程の学生全員にRAとして日本人学生60万円、外国人留学生96万円を支援している

	<p>励会の奨学生に推薦し、より積極的な経済的支援を行う。</p>			<p>が、さらに追加の支援として、各研究室でRA等として雇用する場合は、上限なしとすることを決定した。</p> <p>令和3年度からは、日本人学生へのRAの支援金額を60万円から72万円に増額し、より手厚い支援を進める(外国人留学生は令和2年度同様96万円)。</p>
	<p>1-2 平成29年度から開講した、高度副プログラム“蛋白質解析先端研究プログラム”を継続開講する。外国人教員を招へいし、英語の授業を取り入れることで国際感覚を身につけた大学院生を育成する。また、理工情報系オーナー大学院制度を積極的に活用して、人材育成を図る。</p>	<p>副プログラム受講者数</p>	<p>III</p>	
2. 研究	<p>2-1 クロス・アポイントメント制度を用い、教授を雇用し、研究推進のみならず、学生の教育などを強化する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> クロス・アポイントメントにより採用された教員数 講義回数 	<p>IV</p>	<p>令和元年度に引き続き、<u>国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所とクロス・アポイントメント制度に関する協定書を結び、2名(男性1名、女性1名)の教授を採用している。</u></p> <p>また、蛋白質研究所から1名の教授を派遣している。</p> <p>令和2年度に採用している1名の教授には、「蛋白質計算科学特論B」の講義を担当していただき、通年・集中講義を実施した。</p> <p>また、もう1名の教授には、10月に開催された学生を含む一般聴衆向け大学附置研究所・センター会議シンポジウムで、新型コロナウイルス感染症に関するオンライン講演もしていただいている。</p> <p>さらに、<u>平成3年度から、国立大学法人帯広畜産大学と協定を結び、女性の助教1名を採用することを決定しており、教育にも貢献して頂く予定である。</u></p>
	<p>2-2 共同利用・共同研究拠点として、1)共同研究員の採用、2)ビームライン、NMR、電子顕微鏡等の大型研究設備の共同利用、3)蛋白質研究所セミナーの開催、4)客員フェローの採用等を通じて蛋白質研究所内のみならず、所外の蛋白質コミュニティや産業における蛋白質科学研究の向上を図る。</p>	<ul style="list-style-type: none"> 共同研究員数 ビームライン共同研究課題数 超高磁場NMR共同利用研究課題数 クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題数 蛋白研セミナー開催数 客員フェロー人数 	<p>IV</p>	<p>令和2年度の共同研究員等の採択件数は以下のとおりである。</p> <p>新型コロナウイルスの影響により、共同研究や設備利用については「もの」と「情報」のやりとりを主体とした活動を促進するための環境整備(クライオ電子顕微鏡のマシントimeオンライン申請システムの立ち上げや、放射光ビームラインおよびNMR装置群のリモート測定機器などの設備導入を含む)を進め、情報発信の充実(ホームページの刷新)や</p>

			<p>事務手続きの簡素化(申請書類等の改訂と押印箇所の一部廃止など)を行った。また、蛋白質科学分野をリードする研究所としての使命を果たすため、新型コロナをはじめとした新興感染症の予防と治療に役立つ蛋白質研究を支援し、さらには自らもそれに参画するなど、意識的な改革を進めた。</p> <p>拠点活動の更なる向上のため、拠点経費及び所長裁量経費(16,827千円)により、NMR用オートサンプルチェンジャー、PDBj用ファイルサーバ(720TB)など、機器等の充実を図った。</p> <p>さらに、本部からの共同利用・共同研究拠点の活動支援経費により、蛋白研ビームラインのリモート測定機器及び膨大なデータの転送、保存を行うためのネットワーク機器・ファイルサーバの充実を図った。</p> <p>その結果、成果指標について、コロナ禍の影響を最低限に押さえることができた。</p> <p>[課題採択数]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・共同研究員数 67件 ・ビームライン共同研究課題数 64件 ・超高磁場 NMR 共同利用研究課題数 17件 ・クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題数 6件 ・蛋白研セミナー開催数 12件 ・客員フェロー人数 2人
3. 社会貢献	<p>3-1</p> <p>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 の活動を推進し、企業を含む研究コミュニティだけでなく、社会へ蛋白質構造情報の資料を提供する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ PDBj における登録処理件数、構造データのダウンロード数 	<p>IV</p> <p>蛋白質の構造データベースのアジア、中東地区の拠点として日本蛋白質立体構造データバンク (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、令和 2 年度において 3,887 件 (昨年度比 5.6%増) であり、日本、中国、韓国、台湾からの登録を中心に世界全体の約 20%であった。また、構造データのダウンロード件数は、昨年度と同様、約 1 億 3 千万件となった。</p> <p>新型コロナウイルス治療薬の開発の基礎データとなる、新型コロナウイルス由来メインプロテアーゼと阻害剤複合体の原子構造が令和 2 年 1 月に登録された</p>

			<p>のを皮切りに、新型コロナウイルス感染症に直接関係する蛋白質の構造データが、蛋白質構造データバンク (PDB) に次々と登録が行われた。最初のデータも含め、初期の構造は中国からの登録が多く日米欧の地域分担のルールに則り日本蛋白質立体構造データバンク (PDBj) が登録作業を行ったが、その構造情報の重要性・緊急性を鑑み、従来の枠組みにとられず、論文発表を待たずに即時にデータを全世界で共有できる仕組みづくりを行った。さらに、SARS や MERS などの紛らわしい類縁ウイルスの情報をフィルタし、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に関連した構造情報データのみを特集ページを作成して正確に集約して発信した。また、新型コロナウイルス SARS-CoV-2 を構成する蛋白質や酵素について、非専門家でも分かり易い解説記事を日英中韓の各言語でホームページから発信した。</p>
<p>3-2 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、いちよう祭、サイエンスアゴラなどを通じて大学知を広く一般に還元する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> サイエンスアゴラなどの参加者数 学外へのアウトリーチ活動、公開講座、模擬講義等の件数と参加者数 	<p>IV</p>	<p>新型コロナウイルス感染拡大の影響を受けて研究活動が制限されるなか令和 2 年度においては、「iPS 角膜上皮細胞の安価で簡便な純化法を確立」など、16 件の研究成果の発表を行った。</p> <p>また、オンラインで開催されたサイエンスアゴラに出展し「ようこそ、タンパク質ワンダーランドへ!」というオンライン講演を行い、小中高生を中心に 134 名の参加があり大変好評であった。</p> <p>大阪府立千里高校において 12 月 24 日に「蛋白質研究—生物物理, 生化学, 生物学の視点から—」と題した模擬講義を行い、進路選択を直前に控えた高校 3 年生 160 名が聴講し大学での研究について視野を広げることに貢献した。ナノサイエンスデザイン教育研究センターが主催する「ナノ高度学際教育研究訓練プログラム」の講義を分担し、12 月 17 日にオンラインにより「タンパク質の構造解析 (X 線回折から電子回折, TEM 法まで)」と題する講義を配信した。</p> <p>令和 2 年度国立大学附置研究所・センター会議第 2 部会シンポジウム「コロナ新時代における蛋白質科学研究」をオンライン配信</p>

				し、令和3年3月時点で延べ1000回以上の視聴があった。 その他、公開講座1件、出前講義2件を実施している。
4. グローバル化	4-1 蛋白質研究所の国際共同研究員制度を利用して、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し、共同研究を進め、交流の促進と人材育成を図る。	・国際共同研究員制度を利用した国際共同研究数	III	
	4-2 これまで築き上げてきた学術交流協定等によるネットワークをさらに深化、発展させ、中国やアメリカ、台湾、韓国、インド、アイルランドやイギリス等の大学や研究所と学生を含めた人材の交流を図り、共同研究を進める。	海外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	III	
5. 業務運営	5-1 平成29年度に策定した教員評価制度を用い、教員の個別評価を実施する。大学の教員業績評価制度との連携を図る。	教員評価制度に基づく評価の実施状況 ・所内教員評価委員会の開催数	III	
	5-2 部局長のリーダーシップの下、所員の意見を集約するとともに運営協議会の意見も反映させ、長期的視点に立った運営を進める。	教授会の開催数 運営協議会の開催数	IV	所長のリーダーシップの下、教授・准教授で構成される教授会（11回）、所長、学内外有識者で構成される運営協議会（4回）を開催し、意見を集約するとともに長期的視点に立った研究所の運営に努めた。 また、 <u>研究所の研究活動の更なる向上のため、所長裁量経費（12,429千円）により、SX-8GC Compact for エピジェネティクス</u> など、最新の機器の導入を図った。 〔所長裁量経費による導入機器〕 ・SX-8GC Compact for エピジェネティクス ・NanoDrop3300, 制御用パソコン ・日本分光 P-2100 型 旋光計及び付属品（セル、標準板）など

【特記事項】

【理事が提示する大学年度計画の達成】

2. 研究

①蛋白質研究所の改組及び発表論文数

附属蛋白質解析先端研究センターを、大型装置設備やデータベースの高度化、運営とそれらを利用した研究に特化した「附属蛋白質次世代構造解析センター」に改組し、旧センターに属していたPI教授研究室を研究所本体に移して研究体制を強化するとともに、「多階層蛋白質統合研究部門」を廃止して蛋白質相互作用ネットワークに基づく生命現象の解明を目指す「蛋白質ネットワーク生物学研究部門」に再編することで、既存の3部門とあわせて、次世代の蛋白質科学研究を展開する体制を構築した。

さらに、コロナ禍での共同利用・共同研究活動の停滞を防ぎ、ニューノーマルに対応した研究力強化を図るため、独自予算（所長裁量経費）や、文科省からの補正予算、学内の資金補助などの外部予算を受けて（236百万円）、最先端の研究機器の導入やリモート測定を整備した。

また、数値目標を達成するため、教授会等において発表論文数を提示し、構成員間での情報共有、論文発表の推進を図った。その結果、論文数は153報となり、数値目標（130報）を18ポイント上回った。〔理事2-1〕

②蛋白質研究所のグローバル化の推進

蛋白質研究所のグローバル化を推進するため、令和2年度に共和国大学（ウルグアイ）・化学科（翻訳語修飾を認識する環状ペプチドの合成）との国際共同研究促進プログラムに採択され、国際ジョイントラボを設置した。

なお、現在、ミュンスター大学、シカゴ大学との国際共同研究促進プログラムを含めて、3件の国際共同研究促進プログラム及び2件の国際ジョイントラボを設置し、国際共同研究を推進している。

令和2年度は、新型コロナウイルスの世界的感染拡大により国をまたいだ人的交流が大きく制限されたが、これまでに交わった学術交流協定に基づくネットワークに加えて協定の無い研究者間の人的ネットワークを活用して、「もの」と「情報」のやりとりのみでできる共同研究を多数進めた。例えば、学術交流協定機関であるダブリン大学の研究者による公開オンラインセミナー（計6回）では、学内外から延べ140名が参加した。また、同様の協定機関であるシカゴ大学やリーズ大学とは、オンラインやメール会議を行いながらウェブシステムを用いた共同研究を実質的に進めた。その他にも新規の国際共同研究がコロナ禍においても複数開始された。

台湾国立清華大学とは、オンラインで学術交流協定延長の調印式を行った。〔理事2-2〕

③若手研究者への支援

若手教員からの異分野融合研究への参画を促進するため、「蛋白質研究所新分野開拓支援プログラム」を創設し、本研究所内独自予算の中から最長3年間、1件最大150万円の共同研究プロジェクトの提案を募集し、初年度（令和元年度）は6件、令和2年度は継続課題6件、新規課題5件を採択した。また、採択金額は、令和元年度が4,100千円、令和2年度（5,850千円）は継続課題も含めて9,950千円である。これらの措置により、所内、及び所外での新規の異分野融合研究が多数開始された。共同研究への企業の呼び込み（1件）、また論文投稿（1件）、学会発表（7件）など、順調に成果が得られつつある。〔理事2-3〕

3. 社会貢献

①特許による収入の増

令和2年度は、新型コロナウイルス感染拡大を受ける中、年度当初は思うように共同研究が出来なかったが、大学及び企業等との共同研究を推進し、出願件数は10件、登録件数は9件とシーズの実用化を推進した。

また、蛋白質研究所への配分額は、4,117千円となり、昨年度（3,513千円）に比べて17%の増となった。〔理事3-2〕

5. 業務運営

①ダイバーシティの推進

蛋白質研究所では、従来から各研究室から女性限定で優れた研究者を推薦してもらい、所内会議で選考し助教として採用する方策を実施しており、令和2年度も3名の女性助教を採用した。また、外国人の女性助教も1名採用した。その他、特任の研究者を多数採用している。

さらに、クロス・アポイントメント制度を活用し、帯広畜産大学から令和3年4月から女性の助教を採用することを決定している。

上記のとおりダイバーシティを推進した結果、女性研究者比率は33.33%となり、数値目標28.93%を4.4ポイント上回った。〔理事5-2〕

②優秀な若手研究者の確保

蛋白質研究所では、拠点活動による人材育成、また、若手研究者の支援のために「新分野開拓支援プログラム」など、若手研究者の人材育成に力を入れている。

また、助教等の選考にあたっては、国際公募を行い、優秀な若手研究者の獲得に努めた。

その結果、令和2年度においては、優秀な若手研究者3名（准教授1名、助教2名）を採用することができ、数値目標32.43%を達成した。〔理事5-3〕

【部局独自の年度計画】

1. 教育

①博士課程学生への経済的支援

令和2年度は、外国人留学生の13名の受入れを決定していたが、新型コロナウイルスの影響により、4名については来日が難しい状況となっている。（令和2年度の在籍者数：48名）

博士後期課程の学生全員にRAとして日本人学生60万円、外国人留学生96万円を支援しているが、さらに追加の支援として、各研究室でRA等として雇用する場合は、上限なしとすることを決定した。

令和3年度からは、日本人学生へのRAの支援金額を60万円から72万円に増額し、より手厚い支援を進める（外国人留学生は令和2年度同様96万円）。〔部局1-1〕

2. 研究

①クロス・アポイントメント制度による研究者の雇用

令和元年度に引き続き、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所とクロス・アポイントメント制度に関する協定書を結び、2名（男性1名、女性1名）の教授を採用している。

また、蛋白質研究所から1名の教授を派遣している。

さらに、令和3年度から、国立大学法人帯広畜産大学と協定を結び、女性の助教1名を採用することを決定しており、教育にも貢献して頂く予定である。〔部局2-1〕

②共同利用・共同研究拠点活動の推進

令和2年度は、新型コロナウイルスの影響により、共同研究や設備利用については「もの」と「情報」のやりとりを主体とした活動を促進するための環境整備（クライオ電子顕微鏡のマシントイムオンライン申請システムの立ち上げや、放射光ビームラインおよびNMR装置群のリモート測定機器などの設備導入を含む）を進め、情報発信の充実（ホームページの刷新）や事務手続きの簡素化（申請書類等の改訂と押印箇所の一部廃止など）を行った。また、蛋白質科学分野をリードする研究所としての使命を果たすため、新型コロナウイルスをはじめとした新興感染症の予防と治療に役立つ蛋白質研究を支援し、さらには自らもそれに参画するなど、意識的な改革を進めた。

拠点活動の更なる向上のため、拠点経費及び所長裁量経費（16,827千円）により、オートサンプルチェンジャー、ファイルサーバ(720TB)など、機器等の充実を図った。

さらに、本部からの共同利用・共同研究拠点の活動支援経費により、蛋白研ビームラインのリモート測定機器及び膨大なデータの転送、保存を行うためのネットワーク機器・ファイルサーバの充実を図った。

その結果、成果指標について、コロナ禍の影響を最低限に押さえることができた。〔部局2-2〕

3. 社会貢献

①新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に関連した構造情報データの発信

蛋白質の構造データベースのアジア、中東地区の拠点として日本蛋白質立体構造データベース（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、令和2年度において3,887件（昨年度比5.6%増）であり、日本、中国、韓国、台湾からの登録を中心に世界全体の約20%であった。また、構造データのダウンロード件数は、昨年度と同様、約1億3千万件となった。

新型コロナウイルス治療薬の開発の基礎データとなる、新型コロナウイルス由来メインプロテアーゼと阻害剤複合体の原子構造が令和2年1月に登録されたのを皮切りに、新型コロナウイルス感染症に直接関係する蛋白質の構造データが、蛋白質構造データベース（PDB）に次々と登録が行われた。最初のデータも含め、初期の構造は中国からの登録が多く日米欧の地域分担のルールに則り日本蛋白質立体構造データベース（PDBj）が登録作業を行ったが、その構造情報の重要性・緊急性を鑑み、従来の枠組みにとらわれず、論文発表を待たずに即時にデータを全世界で共有できる仕組みづくりを行った。さらに、SARSやMERSなどの紛らわしい類縁ウイルスの情報をフィルターし、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に関連した構造情報データのみを特集ページを作成して正確に集約して発信した。ま

た、新型コロナウイルス SARS-CoV-2 を構成する蛋白質や酵素について、非専門家でも分かり易い解説記事を日英中韓の各言語でホームページから発信した。〔部局 3-1〕

5. 業務運営

①所長のリーダーシップによる研究設備の向上

研究所の研究活動の更なる向上のため、所長裁量経費（12,429 千円）により、SX-8GC Compact for エピジェネティクスなど、最新の機器の導入を図った。〔部局 5-2〕

〔所長裁量経費による導入機器〕

- ・ SX-8GC Compact for エピジェネティクス
- ・ NanoDrop3300, 制御用パソコン
- ・ 日本分光 P-2100 型 旋光計及び付属品（セル、標準板）など

〔その他〕

①新型コロナウイルス研究を促進する体制の構築

令和 2 年度補正予算による国立大学法人設備整備費補助金の交付を受け、「新興感染症関連タンパク質の生産・評価・解析システム」を導入し、新興感染症関連タンパク質に特化した組み換え発現による試料調製と、その物理化学的性状の評価、病原体-ホスト相互作用のタンパク質レベルでの解析をトータルかつシームレスに行い、本研究所が有する大型装置群を用いた構造解析作業を最速で実施するパイプラインを構築した。実際に本導入設備を利用して、新型コロナウイルスの蛋白質の精製と分析を行い、新しい治療薬候補となる蛋白質の発見と構造解析に成功している。

②新型コロナウイルスの治療薬に関する研究の実施

世界的規模で猛威をふるう新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に対抗するためのワクチンや治療薬開発に蛋白質科学の立場から協力するため、令和 2 年 2 月から SARS-CoV-2 のスパイク蛋白質の生産を開始し、国内の共同研究者に供与し始めた。その中から、ウイルス学者、血管生物学者、構造生物学者からなる混成チームの異分野融合研究を通して、抗体や低分子薬とは異なるメカニズムのウイルス感染治療薬候補を発見し、論文を発表した。さらにこの治療薬（高親和性型 ACE2 変異体）とウイルス蛋白質の複合体の結晶構造解析に成功し、その立体構造データを PDBj に登録した。これは国内第一号の COVID-19 関連の立体構造の登録である。また、拠点外の研究者との共同研究で、SARS-CoV-2 スパイク蛋白質と悪性化や良性化を示す各種抗体との複合体構造をクライオ電子顕微鏡法により決定した。

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

(令和2年度実施状況報告書からの抜粋)

◆ 令和2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つの類型の拠点活動を、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プロジェクト研究推進と一体化した共同利用・共同研究の環境整備

拠点として上記7事業を実施する環境の整備としては平成28年度までにほぼ成熟をみたが、世界をリードする蛋白質科学拠点としての研究活動や新学術領域創成に向けた体制のさらなる強化に向けて、以下のことを行う。

- (1) 平成30年度までに完成させた「マルチスケール構造生命科学」の国際拠点を基に、国際シンポジウムの開催や大学院学生・ポスドク・教員等の派遣・受け入れ等により、海外の大学・研究機関とネットワークを強化する。
- (2) 拠点公募7事業を中心とした共同利用・共同研究拠点活動の強化と、分子から生体の高次機能までをまたぐ蛋白質科学研究のさらなる推進するための所内体制を整備し、拠点全体として蛋白質科学研究の概念を広げる活動を行う。
- (3) 海外の蛋白質科学研究拠点との連携を深め、相互交流の推進と多国間共同研究の増大を図る。

◆ 令和2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計 3,840 時間の内、42.8%にあたる 1,644 時間を共同利用研究課題に提供した。新型コロナウイルス感染拡大の影響を受けて、SPring-8 の来所に制限があった影響などにより、例年より共同利用研究課題の割合が少なくなった。超高磁場 NMR 装置 (800, 950 MHz NMR) については、実質稼働時間 6,068 時間の内、41.7%にあたる 2,530 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 4,250 時間の内、8.2%にあたる 348 時間を共同利用に提供した。クライオ電子顕微鏡群については、実質稼働時間 6,144 時間の内、12.9%にあたる 792 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、中東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、令和2年度において 3,887 件であり、日本、中国、韓国、台湾からの登録を中心に世界全体の約 20%であった。さらに、アジア第2の PDB 拠点として国立蛋白質科学センター (上海) に“PDBChina”を発足させることが国際コミュニティにより決定したが、データベース運営において国際的なレピュテーションと人的ネットワークを長年構築してきた PDBj がその準備を実質的に主導することを任せられ、これに着手した。また、PDBj の国際的な運営と高度化を推進すると共に、立体構造を伴わない NMR 実験データベースの登録・検索サイト PDBj-BMRB の維持・運用や、ヨーロッパの EMBL-EBI と連携した電子顕微鏡画像データベース (EMPIAR) の日本サイトの共同開発を行った。

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10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2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 67 [内 6]件 (参加者は研究協力者を含め 199名)

- (2) 国際共同研究 13 [内 1]件 (参加者は研究協力者を含め 42 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 65 [内 0]件 (参加者は研究協力者を含め 220 名)
- (4) 超高磁場 NMR 共同利用研究課題 17 [内 1]件 (参加者は研究協力者を含め 66 名)
- (5) クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題 6 [内 0]件 (参加者は研究協力者を含め 19 名)
- (6) 蛋白質研究所セミナー21 [内 4]件
- (7) 客員フェロー2 件 (招へい教員 2 名) であった。

② 共同利用・共同研究の環境整備とプロジェクト研究の推進

(1) 「蛋白質科学 4.0」による次世代バイオサイエンス推進

令和元年度に取り組みを開始した、システム生物学や高次生命機能研究を構造生物学研究と融合させるプロジェクト「蛋白質科学 4.0」に基づき、所内外の分野をまたぐ共同研究を介して新分野創成に繋げるべく、若手教員を対象にした所内グラント「蛋白質研究所新分野開拓支援プログラム」を創り、令和元年度に 6 課題、令和 2 年度に 6 課題の新プロジェクト(令和元年度採択の 6 課題は継続)を開始した。さらに、「蛋白質科学 4.0」を越えて、本研究所がこれまで蓄積してきた構造科学を中心としたノウハウおよび蛋白質研究設備を基盤に、原子から高次生命構造体に至る階層やゲノムから個体の多様性に至る生命のネットワーク解明を目指す「ポストデジタル時代の蛋白質情報・ネットワーク研究」の構想立案と準備を開始した。

(2) 共同利用・共同研究拠点活動の効率化と新分野創成のための組織改編

大型実験設備の供用やデータベース運営をより効率的かつ柔軟に行うと同時に、所内教員自身が時代に即した専門分野の多様化と異分野連携を進めていることを踏まえ、研究所の組織改編を行った。具体的には、附属蛋白質解析先端研究センターを「附属蛋白質次世代構造解析センター」に改組し、その役割を大型設備の運営と高度化に特化させ、旧センターに属していた PI 教授研究室を研究所本体に移して研究体制を強化するとともに、本体の「多階層蛋白質統合研究部門」を廃止して従来の部門ではカバーできなかった蛋白質相互作用ネットワークに基づく生命現象の解明を目指す「蛋白質ネットワーク生物学研究部門」に再編した。これにより、既存の 3 部門とあわせて、次世代の蛋白質科学研究を展開する体制を構築した。

(3) コロナ禍での国際連携の推進

令和 2 年度は新型コロナウイルスの世界的感染拡大により国をまたいだ人的交流が大きく制限され、予定していた国際研究集會もすべて開催を中止せざるを得なかった。しかし、これまでに交わした学術交流協定や協定の無い研究者間の人的ネットワークを介して、「もの」と「情報」のやりとりのみでできる共同研究を多数進めた。たとえば、学術交流協定機関であるダブリン大学の研究者による公開オンラインセミナー(計 6 回)では、学内外から延べ 140 名が参加した。また、同様の協定機関であるシカゴ大学やリーズ大学とは、オンラインやメール会議を行いながらウェブシステムを用いた共同研究を実質的に進めた。その他にも新規の国際共同研究がコロナ禍においても複数開始された。

(4) ウィズコロナ時代の共同利用・共同研究拠点体制の構築と新興感染症に対抗する蛋白質科学の推進

本拠点の活動の大きな部分を外部研究者が来所して行う共同研究や設備利用、蛋白質研究所セミナー開催などが占め、人的な移動の制限が必要なウィズコロナ時代に適応するには大きな変革が必要である。令和 2 年度はこの変革の第一歩の年となった。共同研究や設備利用については「もの」と「情報」のやりとりを主体とした活動を促進するための環境整備(クライオ電子顕微鏡のマシントイムオンライン申請システムの立ち上げや、放射光ビームラインおよび NMR 装置群のリモート測定機器などの設備導入を含む)を進め、情報発信の充実(ホームページの刷新)や事務手続きの簡素化(申請書類等の改訂と押印箇所の一部廃止など)を行った。また、蛋白質科学分野をリードする研究所としての使命を果たすため、新型コロナをはじめとした新興感染症の予防と治療に役立つ蛋白質研究を支援し、さらには自らもそれに参画するなど、意識的な改革を進めた。

6-3 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

蛋白質ネットワーク生物学

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。

蛋白質次世代構造解析センター

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。

附 則

この改正は、令和2年10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 議長が必要と認めるときは、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るときは、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るとき又は、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の専任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、本研究所の専任の教授、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、3票以上の得票者を予備候補者とし、別に定める事項を記載した書面に得票数を附して、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、投票総数の過半数の得票者を候補者とする。

2 過半数の得票者がいないときは、得票順に上位2名(得票同数のため順位を定める必要があるときは、年長者を先順位とする。)について投票を行い、得票数の多い者を候補者とする。

3 前項の投票において得票数が同数であるときは、年長者を候補者とする。

第9条 第3条から前条までの規定にかかわらず、教授会が必要と認めた場合は、教授会が別に定めるところにより、複数(3名以内に限る。)の候補者を選考することができるものとする。

第10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11条 所長の任期は、2年とする。ただし、第2条第1項第2号及び第3号の場合における後任の所長の任期は、前任者の残任期間とする。

2 所長は、再任を妨げない。ただし、1回に限るものとする。

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 条を削る改定規定は、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。

附 則

この改正は、平成 30 年 3 月 20 日から施行する。

附 則

この改正は、令和元年 11 月 11 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、研究所長に申込みものとする。

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っ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ったときは、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ったときは、学術上特に価値のあるもので、本研究所において支障がないと認められ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次世代構造解析センター規程

（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次世代構造解析センター（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、様々な蛋白質構造解析法の革新的な高度化研究の手法及び装置を開発し、国際連携及び産業創生のための研究を推進することを目的とする。

（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。

プロテインデータバンク研究室

高磁場 NMR 分光学研究室

高輝度放射光結晶解析研究室

高分解能クライオ電子顕微鏡研究室

生体分子解析研究室

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、引き続き再任は、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くことができる。

2 研究室主任は、蛋白質研究所の教授また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。

(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。

附 則

この改正は、令和元年10月1日から施行する。

附 則

この改正は、令和2年10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次世代構造解析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次世代構造解析センター規程第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次世代構造解析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) 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。

附 則

この改正は、令和2年10月1日から施行する。

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

(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、間接経費及びその他事務部に配分された経費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) 安全衛生管理に関すること。
- (11) 土地建物等資産に関すること。
- (12) 営繕に関すること。
- (13) 共同利用・共同研究拠点に関すること。
- (14) 共同研究員に関すること。
- (15) 所掌事務に関する調査及び報告に関すること。
- (16) 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、奨学寄附金及びその他補助金（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) 研究助成の申請に関すること。
- (7) 所掌事務に関する調査及び報告に関すること。
- (8) 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。

附 則

この改正は、平成30年4月1日から施行する。

大阪大学蛋白質研究所・広報室

〒565-0871 吹田市山田丘3-2

TEL: 06-6879-8594 (庶務係)

FAX: 06-6879-8590

<http://www.protein.osaka-u.ac.jp>
