

大阪大学
蛋白質研究所レポート

平成 29-30 年度



大阪大学蛋白質研究所

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点

平成 30 年発行

「平成 29 – 30 年度蛋白質研究所レポート」目次

序言

1. 蛋白質研究所の概要

1 – 1	理念と展望	3
1 – 2	沿革	3
1 – 3	機構	6
1 – 4	研究所の運営	7
1 – 4 – 1	教授会	
1 – 4 – 2	補佐会議	
1 – 4 – 3	所外委員を含む委員会	
1 – 4 – 4	所内各種委員会	
1 – 5	研究所構成員	13
1 – 6	予算	16
1 – 7	蛋白質研究所共同利用・共同拠点事業	17
1 – 7 – 1	国内客員教員	
1 – 7 – 2	蛋白質研究所セミナー	
1 – 7 – 3	蛋白質研究所共同研究員	
1 – 7 – 4	超高磁場 NMR 共同利用研究員	
1 – 7 – 5	生体超分子複合体構造解析ビームライン共同利用研究員	
1 – 7 – 6	クライオ電子顕微鏡共同利用研究員	
1 – 7 – 7	国際共同研究員	
1 – 8	研究所の国際交流と国際貢献	35
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	蛋白質立体構造データバンク	
1 – 9	代表的なプロジェクト研究	41
1 – 10	教育	45
1 – 10 – 1	大学院教育	
1 – 10 – 2	学部および共通教育	
1 – 10 – 3	博士学位を授与された学生	
1 – 11	蛋白質研究所の自己評価活動	48
1 – 12	その他の社会との連携	50
1 – 13	受賞	51

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	55
2-1-2	細胞システム研究室	56
2-1-3	蛋白質ナノ科学研究室	57
2-1-4	オルガネラバイオロジー研究室	58
2-2	蛋白質構造生物学研究部門	
2-2-1	蛋白質構造形成研究室	59
2-2-2	機能構造計測学研究室	60
2-2-3	蛋白質結晶学研究室	62
2-2-4	膜蛋白質化学研究室	63
2-3	蛋白質高次機能学研究部門	
2-3-1	ゲノムー染色体機能研究室	64
2-3-2	分子発生学研究室	65
2-3-3	高次脳機能学研究室	66
2-3-4	細胞核動態情報研究室	67
2-3-5	体内環境統合蛋白質研究グループ	68
2-4	多階層蛋白質統合研究部門	
2-4-1	多階層構造生命科学研究室	69
2-4-2	細胞核ネットワーク研究室	70
2-4-3	感染病態システム研究室	71
2-5	附属蛋白質解析先端研究センター	
2-5-1	機能・発現プロテオミクス研究室	72
2-5-2	分子創製学研究室	73
2-5-3	超分子構造解析学研究室	74
2-5-4	先端計測研究室	76
	放射光解析グループ	76
	NMR 構造解析グループ	77
	電子線解析グループ	78
	分子解析グループ	78
2-5-5	蛋白質データベース開発研究室	79
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	80

3. 常勤教員の活動（2018 年度在籍者）

3-1 教授

3-1-1	岡田眞里子	81
3-1-2	栗栖 源嗣	92
3-1-3	後藤 祐児	100
3-1-4	篠原 彰	108
3-1-5	高尾 敏文	114
3-1-6	高木 淳一	120
3-1-7	中川 敦史	130
3-1-8	原田 慶恵	141
3-1-9	疋田 貴俊	150
3-1-10	藤原 敏道	158
3-1-11	古川 貴久	168
3-1-12	北條 裕信	178

3-2 准教授・講師

3-2-1	岩崎 憲治	185
3-2-2	大森 義裕	198
3-2-3	奥村 宣明	204
3-2-4	加納 純子	208
3-2-5	川上 徹	214
3-2-6	金城 玲	221
3-2-7	鈴木 守	226
3-2-8	田中 秀明	233
3-2-9	中井 正人	240
3-2-10	古都 麻子	246
3-2-11	松木 陽	251
3-2-12	三間 穰治	257
3-2-13	宮ノ入洋平	262
3-2-14	山下 栄樹	267
3-2-15	鈴木 団	273
3-2-16	李 映昊	279

3-3 助教

3-3-1	朝比奈雄也	287
3-3-2	有森 貴夫	291
3-3-3	北郷 悠	295
3-3-4	杉田 祐子	300
3-3-5	宗 正智	305
3-3-6	多田隈尚史	310
3-3-7	茶屋 太郎	315
3-3-8	仲庭哲津子	321
3-3-9	東出 望花	325
3-3-10	間木 重行	328
3-3-11	松寄健一郎	332
3-3-12	宮崎 直幸	336
3-3-13	山口 隆司	342
3-3-14	Zhang Suxiang	347

4. 特任教員の活動（2018 年度在籍者）	
4 - 1 特任教授・招へい教授	
4 - 1 - 1 今井由美子	351
4 - 1 - 2 永野 隆	359
4 - 2 特任准教授・特任講師	
4 - 2 - 1 川端 猛	363
4 - 2 - 2 小林 直宏	370
4 - 2 - 3 Christoph Gerle	377
4 - 2 - 4 笹原 健二	382
4 - 3 特任助教	
4 - 3 - 1 江川 文子	385
4 - 3 - 2 川本 晃大	388
4 - 3 - 3 杉木 俊彦	392
4 - 3 - 4 成田 宏隆	397
4 - 3 - 5 原田 健一	400
4 - 3 - 6 深澤 隼	403
4 - 3 - 7 古板 恭子	406
4 - 3 - 8 山口 圭一	410
4 - 3 - 9 Gert-Jan Bekker	414
4 - 3 - 10 Tom Macpherson	417
5. 寄附研究部門教員の活動（2018 年度在籍者）	
5 - 1 寄附研究部門教授	
5 - 1 - 1 関口 清俊	421
5 - 3 寄附研究部門助教	
5 - 3 - 1 藤田 和将	431
6. 資料	
6 - 1 部局の平成 29 年度計画と達成状況評価（教育・研究・社会貢献）	435
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	440
6 - 3 大阪大学蛋白質研究所規程	442
6 - 4 大阪大学蛋白質研究所運営協議会規程	443
6 - 5 大阪大学蛋白質研究所専門委員会規程	444
6 - 6 大阪大学蛋白質研究所教授会規程	445
6 - 7 大阪大学蛋白質研究所長選考規程	446
6 - 8 大阪大学蛋白質研究所共同研究員規程	447
6 - 9 大阪大学蛋白質研究所受託試験等取扱規程	447
6 - 10 大阪大学蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター規程	448
6 - 11 大阪大学蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター運営委員会規程	449
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	450

序言

2017年度～2018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。

蛋白質研究所は、創設後60年を経た現在、4研究部門11研究室に加え、蛋白質解析に関する独創的な方法論の開発とその応用を行うことを目的として2012年4月に設置した附属蛋白質解析先端研究センター6研究室を擁する規模に成長しています。蛋白質研究所に籍を置く40数名の教員は、各々先端的な研究を進める一方、授業や実習を大阪大学理学部と医学部および大学院理学研究科、医学系研究科、生命機能研究科において積極的に行っています。また、これらの学部と大学院を合わせて120名ほどの学生が蛋白質研究所に配属されています。そのうち30名近くは海外からの留学生です。さらに、特任教員および特任研究員として60名を超える研究者が様々な研究プロジェクトに関わって日夜研究に精を出しています。規模が拡大することの弊害として、研究所スタッフの一人一人の顔が見えにくくなることが挙げられますが、この蛋白研レポートは、所属する研究室以外の教員や研究者の相互理解にも役立てることができるものと思っています。

国立大学法人大阪大学の第2期中期目標・中期計画は2015年度に終了しました。特に蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の第1期の事業期末評価が2015年度に行われ、蛋白質の構造解析による世界トップレベルの研究成果を上げるとともに、PDBjによるデータバンク事業の推進など関連分野や研究者コミュニティの発展への貢献、さらに後述する多角的な研究手法によるマルチスケールな構造生命科学の推進、アジア・オセアニア地区を中心とした部局間学术交流協定や、大学間学术交流協定に基づく国際的な活動の強化が高く評価され、拠点活動が順調に推移しているとの評価を受けました。その評価に基づき、2016年度からの第2期における蛋白質研究共同利用・共同研究拠点が認定されましたが、同時に、より多くの女性教員の採用や多様な人材の確保による高いレベルの研究成果を上げることが求められております。

当研究所では2016年4月からの更新された拠点活動において、これらの課題に対応すべく新たに2名の女性教授を採用するとともに、これまでに研究所に欠けていたシステム生物学的アプローチや一分子計測手法による研究を導入しました。さらに、これまでの蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の中核として実施してまいりましたSPRING-8のシンクロトロン・ビームラインや超高磁場核磁気共鳴（NMR）装置群の共同利用ならびに蛋白質構造データベースの構築と公開に加えて、超高感度のクライオ電子顕微鏡や固体NMR装置によるマルチスケールでの蛋白質研究を推進するため、従来の客員部門を改組し2016年4月に「多階層蛋白質統合研究部門」を新設いたしました。この新部門を中心とし、2016年度から3年間の拠点プログラムとして「マルチス

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

一方、2016年度には新たに「マトリクソーム科学（ニッピ）寄附研究部門」と「マルチスケール構造生物学（日本電子）寄附研究部門」の2つの寄附研究部門が、それぞれ株式会社ニッピおよび日本電子株式会社と株式会社JEOL Resonanceによる寄附を受けて活動を始めました。（「マルチスケール構造生物学（日本電子）寄附研究部門」は、2018年4月に、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）当研究所の基礎研究の成果を新たなイノベーションの源泉とすべく、企業研究者との共同研究が進められております。

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

今後とも本研究所へのご支援、ご鞭撻を切にお願い申し上げます。

2018 年 12 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

蛋白質研究所の概要

1－1 理念と展望

現在の蛋白質を対象とする研究は、生命科学や物質科学の基礎から応用分野まで多方面で行われるようになった。これらの研究を発展させていくためには、異なる専門分野の研究者が密接に協力して集中的に研究を進めていくことが不可欠であり、それにふさわしい充実した設備・施設と陣容を備えた研究所を設けて、開かれた組織として全国の研究者の研究推進や交流の場として活用できるシステム作りが望まれている。蛋白質研究所はこのような要請に応えるべく、創設当時から現在まで半世紀にわたり、化学、物理学、生物学、医学の分野で蛋白質の構造・機能の研究を行い、さまざまな高次生命機能を明らかにすることをめざして不断の努力を積み重ねてきている。蛋白質研究に関する技術の進歩は著しい。構造解析の手法が飛躍的に進歩し、複雑な蛋白質分子や超分子複合体の構造がシンクロトン・ビームラインや自由電子レーザーを用いた X 線結晶解析や超高磁場核磁気共鳴 (NMR)、超高感度のクライオ電子顕微鏡などの新たな手法によって次々と明らかにされている。また、化学合成法の進展によって、蛋白質を大量に人工合成することや翻訳後修飾をうけた状態の蛋白質の合成も可能となっている。さらに、バイオインフォマティクスや計算科学によるシミュレーションも蛋白質の機能解析には欠かせない手法となっている。本研究所では、最新鋭の装置を導入する一方、独自の手法を開発してこれら手法の発展に寄与すると同時に、これら種々の手法を統合して、原子レベルの蛋白質分子から細胞内器官、そして細胞にわたる様々なスケールにおいて生命科学研究がなされるマルチスケールでの構造生命科学の研究を推進する。本研究所はこのような理念の下、2016 年度から 3 年間の拠点プログラムとして「マルチスケール構造生命科学の国際拠点形成事業 ―グローバルなアプローチと研究ネットワークの構築―」を開始し、海外の同様の構造生命科学を推進する大学・研究所と協力して国際拠点の構築を進めている。一方、本研究所は、共同利用・共同研究拠点として、国内外の蛋白質研究コミュニティに優れた研究の場を提供して、研究者ネットワークづくりを行う使命も帯びている。国際蛋白質立体構造データバンク (wwPDB) の世界 4 拠点の一つとしてアジア全域からのデータの受理、アノテーション、検証作業とデータベース構築・公開を行って世界に貢献するとともに、諸外国の研究者が本研究所のリソースを活用して、蛋白質研究を推進する国際拠点としての機能も強めている。

1－2 沿革

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

このような動向を背景として、大阪大学蛋白質研究所は、1958 年 4 月 1 日に全国共同利用研究所として発足し、赤堀四郎教授が初代所長に任命された。その後、年譜に記載の発展を経て、現在、本研究所は 4 研究部門 16 研究室と 1 センター 6 研究室および 1 寄附研究部門からなる体制を整えるに到っている。また、2010 年 4 月に第 1 期の蛋白質研究共同利用・共同研究拠点として認定されその期末評価を受けて、引き続き 2016 年度から第 2 期の蛋白質研究共同利用・共同研究拠点が開始され、わが国の蛋白質研究の中核として研究者コミュニティに貢献するための一層の努力を続けているところである。2012 年度には時限の無い蛋白質解析先端研究センターが発足し、また 2016 年度にはそれまでの寄附研究部門を改組して「多階層蛋白質統合研究部門」を新設した。2016 年度には、「マトリクス科学 (ニッピ) 寄附研究部門」と「マルチスケール構造生物学 (日本電子) 寄附研究部門」の 2 つの寄附研究部門が、それぞれ株式会社ニッピおよび日本電子株式会社と株式会社 JEOL Resonance による寄附を受けて発足した。 (「マルチスケール構造生物学 (日本電子) 寄附研究部門」は、2018 年 4 月に、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)

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、蛋白質生成研究部門を増設
1961	旧中之島キャンパスに本館（4,130 m ² ）竣工
1962	ペプチドセンター設置
1964	蛋白質物性研究部門の増設
1965	鳥井記念館内に分室（569 m ² ）を設置
1967	血液蛋白質研究部門の増設
1971	現在の吹田キャンパスに本館（7,873 m ² ）及び機械棟（644 m ² ）竣工
1972	現在の吹田キャンパスに移転
1977	蛋白質機能評価研究部門（客員部門）の増設 血液蛋白質研究部門を蛋白質機能制御研究部門に名称変更
1978	結晶解析研究センター設置
1979	結晶解析研究センター棟（1,505 m ² ）及び超伝導核磁気共鳴装置棟（267 m ² ）竣工
1988	蛋白質工学基礎研究センター設置（時限 10 年）（ペプチドセンター及び結晶解析センターの廃止・転換）
1998	生体分子解析研究センター設置（時限 10 年）
2002	プロテオミクス総合研究センター設置（時限 10 年）（生体分子解析研究センターの廃止）
2005	国立大学法人大阪大学附置蛋白質研究所（全国共同利用）に移行 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 m ² ）竣工
2009	本館耐震改修工事実施
2010	蛋白質研究共同利用・共同研究拠点に認定（第一期：6 年間）
2012	蛋白質解析先端研究センター設置（プロテオミクス総合研究センターの廃止）
2016	蛋白質研究共同利用・共同研究拠点として継続認定（第二期：6 年間） 多階層蛋白質統合研究部門の設置 マトリクスーム科学（ニッピ）寄附研究部門およびマルチスケール構造生物学（日本電子）寄附研究部門の設置
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

歴代所長

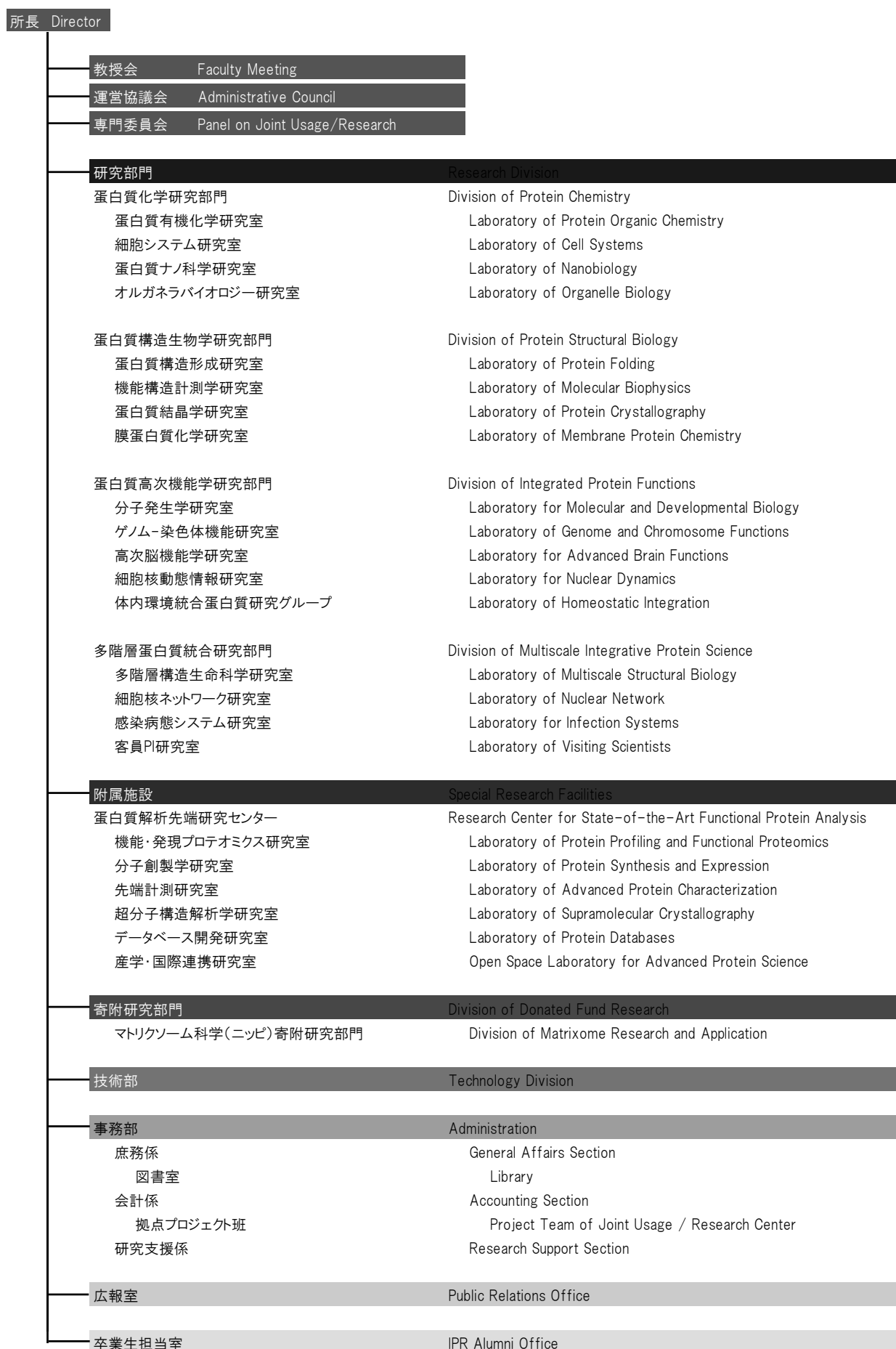
初代	赤堀	四郎	1958	年	4月1日	～1961	年	11月30日
2代	伊勢村	寿三	1961	年	12月1日	～1965	年	11月30日
3代	鈴木	友二	1965	年	12月1日	～1969	年	8月14日
4代	成田	耕造	1969	年	8月15日	～1971	年	8月14日
5代	角戸	正夫	1971	年	8月15日	～1982	年	4月1日
6代	泉	美治	1982	年	4月2日	～1985	年	3月31日
7代	佐藤	了	1985	年	4月1日	～1987	年	3月31日
8代	堀尾	武一	1987	年	4月1日	～1989	年	3月31日
9代	勝部	幸輝	1989	年	4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

1－3 機構

機構図（2018 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解析先端研究センター運営委員会」により、センターの運営を行うと共に、「生体超分子複合体構造解析ビームライン共同利用・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

(2018年4月2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	2018.4.1 ~ 2020.3.31
学内委員	菊池 和也	大阪大学大学院工学研究科	教 授	2016.4.1 ~ 2020.3.31
	深瀬 浩一	大阪大学大学院理学研究科	教 授	2015.4.1 ~ 2019.3.31
	下條 真司	大阪大学サイバーメディアセンター	教 授	2017.4.1 ~ 2019.3.31
	長澤 丘司	大阪大学生命機能研究科	教 授	2017.4.1 ~ 2019.3.31
	三木 裕明	大阪大学微生物病研究所	教 授	2018.4.1 ~ 2020.3.31
学外委員	鈴木 榮一郎	公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団	常務理事	2016.4.1 ~ 2020.3.31
	中山 敬一	九州大学生体防御医学研究所	主幹教授	2016.4.1 ~ 2020.3.31
	濡木 理	東京大学大学院理学系研究科	教 授	2016.4.1 ~ 2020.3.31
	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	2018.4.2 ~ 2020.3.31
	小林 武彦	東京大学定量生命科学研究所	教 授	2018.4.1 ~ 2020.3.31

	島田 美樹	鳥取大学医学部附属病院	教授／ 薬剤部長	2018.4.1 ～ 2020.3.31
	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	2018.4.1 ～ 2020.3.31
	福澤 秀哉	京都大学大学院生命科学研究科	教 授	2018.4.1 ～ 2020.3.31

大阪大学蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター運営委員会名簿

(2018 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	2018.4.1 ～ 2020.3.31
所内委員	栗栖 源嗣	大阪大学蛋白質研究所	教 授	2018.4.1 ～ 2020.3.31
	高木 淳一	大阪大学蛋白質研究所	教 授	2012.4.1 ～ 2020.3.31
	後藤 祐児	大阪大学蛋白質研究所	教 授	2017.4.1 ～ 2019.3.31
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	2015.4.1 ～ 2019.3.31
学外委員	樋口 芳樹	兵庫県立大学大学院生命理学研究科	教 授	2015.4.1 ～ 2019.3.31

大阪大学蛋白質研究所専門委員会委員名簿

(2018 年 5 月 1 日現在)

区分	氏 名	所 属	職 名	任 期
委員長	植田 正	九州大学大学院薬学研究院	教授	2018.4.1 ～ 2019.3.31
学外委員	池上 貴久	横浜市立大学生命医科学研究科	教授	2017.4.1 ～ 2019.3.31
	中井 謙太	東京大学医科学研究所	教授	2017.4.1 ～ 2019.3.31
	植田 正	九州大学大学院薬学研究院	教授	2017.4.1 ～ 2019.3.31
	内橋 貴之	名古屋大学大学院理学研究科	教授	2018.4.1 ～ 2020.3.31
	鈴木 淳	京都大学物質－細胞統合システム拠点 (iCeMS)	教授	2018.4.1 ～ 2020.3.31
	姚 閔	北海道大学大学院 先端生命科学研究院	教授	2018.5.1 ～ 2020.3.31
学内委員	昆 隆英	大阪大学大学院理学研究科	教授	2018.4.1 ～ 2020.3.31
	原 英二	大阪大学微生物病研究所	教授	2017.4.1 ～ 2019.3.31
所内委員	中川 敦史	大阪大学蛋白質研究所(所長)	教授	2018.4.1 ～ 2020.3.31
	後藤 祐児	大阪大学蛋白質研究所 蛋白質構造形成研究室	教授	2018.4.1 ～ 2020.3.31

	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	2018.4.1 ～ 2020.3.31
	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	2017.4.1 ～ 2019.3.31

(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

(2018 年 4 月 1 日現在)

氏 名	研究室名	職 名	備 考
高木 淳一	附属蛋白質解析先端研究センター (分子創製学研究室)	教 授	委員長 (2018.4.1 ～ 2019.3.31)
原田 慶恵	蛋白質ナノ科学研究室	教 授	副委員長 (2018.4.1 ～ 2019.3.31)
後藤 祐児	蛋白質構造形成研究室	教 授	
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	ゲノムー染色体機能研究室	教 授	
古川 貴久	分子発生学研究室	教 授	
高尾 敏文	附属蛋白質解析先端研究センター (機能・発現プロテオミクス研究室)	教 授	
中川 敦史	附属蛋白質解析先端研究センター (超分子構造解析学研究室)	教 授	
北條 裕信	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	
加納 純子	細胞核ネットワーク研究室	准教授	
岩崎 憲治	附属蛋白質解析先端研究センター (先端計測研究室)	准教授	
宮ノ入 洋平	附属蛋白質解析先端研究センター (先端計測研究室)	准教授	
山下 栄樹	附属蛋白質解析先端研究センター (先端計測研究室)	准教授	

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

(2018 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 附属蛋白質解析先端研究センター (超分子構造解析学研究室)	教 授	2018.4.1～2020.3.31	専門部会長 (2018.4.1～ 2020.3.31) 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	2018.4.1～2020.3.31	1 号委員
山下 栄樹	大阪大学蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター (先端計測研究室)	准教授	2017.4.1～2019.3.31	1 号委員
今田 勝巳	大阪大学大学院理学研究科	教 授	2018.4.1～2020.3.31	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	2018.4.1～2020.3.31	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

(2018 年 11 月 1 日現在)

氏 名	研究室名	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	2018.4.1～2020.3.31	専門部会長 (2018.4.1～ 2020.3.31) 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	2018.4.1～2020.3.31	第 1 号委員
井上 豪	大阪大学大学院薬学研究科	教 授	2018.11.1～2020.3.31	第 2 号委員
神田 大輔	九州大学生体防御医学研究所	教 授	2018.4.1～2020.3.31	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	2018.4.1～2020.3.31	第 3 号委員 所属長：高エネルギー 加速器研究機構長
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	2018.4.1～2020.3.31	第 3 号委員
由良 敬	お茶の水女子大学大学院 人間文化創成科学研究科	教 授	2018.4.1～2020.3.31	第 3 号委員
上村 みどり	帝人ファーマ株式会社 生物医学総合研究所 創薬化学研究所	上席研究員	2017.4.1～2019.3.31	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

(2018 年 4 月 1 日現在)

氏 名	研究室名	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	2018.4.1～2020.3.31	専門部会長 (2018.4.1～ 2020.3.31) 1 号委員
後藤 祐児	大阪大学蛋白質研究所 蛋白質構造形成研究室	教 授	2018.4.1～2020.3.31	1 号委員
宮ノ入 洋平	大阪大学蛋白質研究所 先端計測研究室	准教授	2018.4.1～2020.3.31	1 号委員

大久保 忠恭	大阪大学大学院薬学研究科	教 授	2018.4.1～2020.3.31	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	2018.4.1～2020.3.31	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 生命動秩序研究領域生命分子研究部門	教 授	2018.4.1～2020.3.31	3号委員 所属長：大学共同利用機関法人自然科学研究機構長
廣明 秀一	名古屋大学大学院創薬科学研究科	教 授	2018.4.1～2020.3.31	3号委員
児嶋 長次郎	横浜国立大学大学院工学研究院 機能の創生部門	教 授	2018.4.1～2020.3.31	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

(2018年12月1日現在)

氏 名	研究室名	職 名	任 期	備 考
高木 淳一	大阪大学蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター (分子創製学研究室)	教 授	2017.12.1～2020.3.31	専門部会長 (2017.12.1～ 2020.3.31) 1号委員
田中 秀明	大阪大学蛋白質研究所 蛋白質結晶学研究室	准教授	2017.12.1～2020.3.31	1号委員
昆 隆英	大阪大学大学院理学研究科	教 授	2017.12.1～2020.3.31	2号委員
安永 卓生	九州工業大学大学院情報工学研究院	教 授	2017.12.1～2020.3.31	3号委員
成田 哲博	名古屋大学大学院理学研究科附属構造 生物学研究センター	准教授	2017.12.1～2020.3.31	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	2018.12.1～2020.3.31	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。(2018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（教授）	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（教授）	所長指名委員 古川 貴久

長期計画委員会	研究分野・体制検討専門委員会	所長、副所長、教授会選出（研究室主任）	所長指名委員 篠原 彰
蛋白質研究所代議員会		所長、筆頭副所長、各部門長、センター長	所長 中川 敦史
評価委員会		大阪大学評価委員会委員、教授会選出（教授、准教授若干名）、その他必要と認めた者	大阪大学評価委員会委員 篠原 彰
共通施設運営委員会		研究室主任（教授）	教授会指名委員 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及びセンター各系選出の教員1名	教授会選出委員 藤原 敏道
遺伝子組換え実験安全委員会		遺伝子組換え実験安全主任者、遺伝子組換え実験を行う各研究室及びセンター各系選出の教員各1名	遺伝子組換え実験安全主任者 篠原 彰
図書委員会		各研究室及びセンター各系選出の教員各1名	互選 鈴木 守
動物実験委員会		教授会選出教授又は准教授1名、動物実験に関連のある各研究室選出教員各1名、動物実験管理者	教授会選出委員 古川 貴久
兼業等委員会		所長、筆頭副所長、 共通施設運営委員会委員長	所長 中川 敦史
教員任期制検討委員会		教授会選出（教授4名、准教授2名、助教2名）	所長指名委員 藤原 敏道
広報室		筆頭副所長、評価委員会委員長、ネットワーク運用管理委員会委員長、教員若干名、事務職員若干名、その他室長が必要と認めた者	評価委員会委員長 篠原 彰
レクリエーション委員会		各研究室選出職員1名、センター選出職員2名、事務部各係選出職員各1名	互選 山下 栄樹
ハラスメント防止等対策委員会		大阪大学人権問題委員会委員 教授会推薦に基づく所長指名職員	大阪大学人権問題委員会委員 原田 慶恵
部局情報セキュリティ委員会		所長、センター長、事務長、技術職員1名、各研究部門選出教員各1名及び、センター選出教員1名、	所長 中川 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）、各研究室専任教員1名	所長指名委員 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、人文・社会科学分野の専門的知識を有する者、動物実験委員会委員長、学外有識者	互選 高尾 敏文
リトリート委員会		各研究室選出1名	教授会選出世話人代表 岡田 眞里子
卒業生担当室		所長指名教員1名、庶務係長	所長指名 北條 裕信

教員評価委員会	所長、副所長、各部門長、センター長	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	所長指名 栗栖 源嗣

1－5 研究所構成員

(2019 年 1 月 1 日現在)

蛋白質化学研究部門

蛋白質有機化学研究室

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

細胞システム研究室

教授（農学博士） 岡田 眞里子 客員教授（理学博士） 粕川 雄也 助教(理学博士) 間木 重行
助教（医学博士） ZHANG SUXIANG

蛋白質ナノ科学研究室

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

オルガネラバイオロジー研究室

独立准教授（理学博士） 中井 正人

蛋白質構造生物学研究部門

蛋白質構造形成研究室

教授（理学博士） 後藤 祐児 特任講師（理学博士） 笹原 健二 助教（理学博士） 宗 正智
特任助教（理学博士） 山口 圭一

機能構造計測学研究室

教授（理学博士） 藤原 敏道 客員教授(理学博士) 児嶋 長次郎 准教授（理学博士） 松木 陽
特任准教授（農学博士） 小林 直宏（兼） 特任助教(薬学博士) 杉木 俊彦 特任助教(理学博士) 江川 文子
特任助教(理学博士) 原田 健一 特任助教(理学博士) 深澤 隼 特任助教(理学博士) 古板 恭子

蛋白質結晶学研究室

教授（工学博士） 栗栖 源嗣 准教授（理学博士） 田中 秀明
特任准教授(理学博士) GERLE, CHRISTOPH 助教（農学博士） 仲庭 哲津子

膜蛋白質化学研究室

独立准教授（農学博士） 三間 穰治

蛋白質高次機能学研究部門

分子発生学研究室

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

ゲノム-染色体機能研究室

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

高次脳機能学研究室

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

細胞核動態情報研究室

教授（医学博士） 古川 貴久(兼) 招聘教授(医学博士) 永野 隆

体内環境統合蛋白質研究グループ

准教授（理学博士） 奥村 宣明

多階層蛋白質統合研究部門

多階層構造生命科学研究室

教授（理学博士） 高木 淳一（兼） 教授（工学博士） 栗栖 源嗣（兼）
招聘准教授（Ph.D.） HALL, DAMIEN RICHARD
助教（理学博士） 宮崎 直幸 助教（薬学博士） 有森 貴夫
特任助教（生命機能博士） BEKKER, GERT-JAN

細胞核ネットワーク研究室

独立准教授（理学博士） 加納 純子

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

招聘教授（理学博士） 山崎 俊夫 招聘教授(理学博士) 末武 勲 招聘准教授(工学博士) 菅瀬 謙治

附属蛋白質解析先端研究センター

機能・発現プロテオミクス研究室

教授（理学博士） 高尾 敏文

分子創製学研究室

教授（理学博士） 高木 淳一 招聘教授（理学博士） 岩崎 憲治(兼) 助教（理学博士） 北郷 悠
助教（理学博士） 宮崎 直幸(兼) 助教（薬学博士） 有森 貴夫(兼) 特任助教(工学博士) 川本 晃大(兼)

先端計測研究室

教授（理学博士） 中川 敦史(兼) 教授（理学博士） 高木淳一（兼） 教授（理学博士） 高尾敏文（兼）
招聘教授（理学博士） 岩崎 憲治 准教授（理学博士） 山下 栄樹 准教授（工学博士） 宮ノ入 洋平
助教（理学博士） 宮崎 直幸(兼) 特任助教（理学博士） 杉木 俊彦(兼) 特任助教(工学博士) 川本 晃大

超分子構造解析学研究室

教授（理学博士）	中川 敦史	准教授（理学博士）	鈴木 守	准教授（理学博士）	山下 栄樹(兼)
特任助教（理学博士）	成田 宏隆				

データベース開発研究室

教授（工学博士）	栗栖源嗣（兼）	教授（理学博士）	藤原敏道（兼）	特任准教授（農学博士）	小林 直宏
特任准教授(農学博士)	川端 猛	招聘准教授(理学博士)	金城 玲		
特任助教（生命機能博士）	BEKKER, GERT-JAN(兼)				

産学・国際連携研究室

客員教授（理学博士）	佐藤 孝

寄附研究部門

マトリクソーム科学(ニッピ) 寄附研究部門

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

技術部

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

広報室

特任事務職員	清水 朋子

事務部

	事務長	小倉 康司		
庶務係	係長	一木 朋子	事務職員	辻 尊博
	事務職員	和田 由美		
会計係	係長	瓜生 美紀	主任	竹本 勲
	事務職員	木本 健介	事務職員	小林 愛有美
拠点プロジェクト班	嘱託職員	佐藤 正子		
研究支援係	係長	道木 宏晴	主任	大松 千陽
	事務職員	高濱 和嗣		

現員数

(2019 年 1 月 1 日現在)

教職員

教授	12	(人)	技術職員	5	(人)
准教授	12		特任技術職員	1	
講師	1		事務職員	11	
助教	14		嘱託職員	1	
寄附研究部門教授	1		特任事務職員	2	
寄附研究部門助教	2		技術補佐員	13	
特任教授	1		事務補佐員	21	
特任准教授	3				
特任講師	1				
特任助教	10				
客員教授	3				
招聘教授	5				
招聘准教授	3				
招聘教員	1				
計				130	

研究員

特任研究員（常勤）	16	(人)	特別研究員	10	(人)
特任研究員	7		共同研究員	69	
外国人特任研究員	5		国際共同研究員	15	
招聘研究員	3		Beamline	70	
			NMR	16	
			クライオ	7	
計				243	

1－6 予算

2017 年度決算額

2018 年 3 月 31 日

運営費交付金 人件費	655,035	(千円)
物件費	266,218	
官公庁からの研究補助金	1,273,354	
科学研究費補助金	284,186	
企業との共同研究費	34,459	
企業からの寄付金	53,200	
民間からの研究助成金	41,950	
合計	2,608,402	

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

2018、2017 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、2016 年度 3 名、2015 年度 3 名、2014 年度 3 名、2013 年度 3 名、2012 年度 3 名である。

2018 年度

職 名	氏 名	所 属	研究課題
客員教授	佐藤 孝	株式会社リガク	蛋白質構造解析法
客員フェロー	末武 勲	甲子園大学	エビジェネティクス制御の分子機構の解明（特に HP 1 分子について）
客員フェロー	菅瀬 謙治	京都大学	超高磁場 Rheo-NMR 装置の開発

2017 年度

職 名	氏 名	所 属	研究課題
客員教授	阪下日登志	産業技術総合研究所生命工学領域バイオメディカル部門	アカデミア創薬における化合物探索研究
客員フェロー	北原 亮	立命館大学薬学部創薬科学科	高圧力 NMR による蛋白質の高エネルギー構造の解析
客員フェロー	櫻井 一正	近畿大学先端技術総合研究所	組み換え蛋白質を用いた難溶蛋白質凝集体可溶化の方法開発

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、2017 年度は 20 件の蛋白質研究所セミナーを実施した。

過去 7 年間の蛋白研セミナー開催数

年度	件数
2017 年度	20
2016 年度	20
2015 年度	18
2014 年度	16
2013 年度	15
2012 年度	13
2011 年度	12

2017 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（2017 年度）	2017/5/12-14	Spring-8
2	APPA/PS/PSSJ ジョイントワークショップ&蛋白研セミナー "Toward International Cooperation in Protein Science"	2017/6/21	仙台国際センター

3	The 2nd Molecular and Cellular Life Sciences (MCLS2017): Structural biology, modeling and molecular dynamics with applications in biotechnology and medicine	2017/7/17-18	Wyndham Hotel, Surabaya, Indonesia
4	膜イオン輸送の学術研究－計算科学から医学まで－	2017/7/27-28	蛋白質研究所
5	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」	2017/8/3-4	蛋白質研究所
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－	2017/8/4	蛋白質研究所
7	高分極核スピンの拓く未来－動的核分極（DNP）法の最前線－	2017/8/24-25	蛋白質研究所
8	The 3rd Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies	2017/8/31-9/2	National Center for Protein Science, Shanghai, China
9	産業応用を志向するタンパク質溶液研究	2017/9/11-12	蛋白質研究所
10	カルコゲン、ヘテロ元素を含む生体分子の化学	2017/11/1	蛋白質研究所
11	Australian National University (ANU) & IPR 2nd Joint Symposium 2017 "Protein Structure and Function"	2017/12/3-5	蛋白質研究所
12	Establishment of Structural Biology Network in Asia and Oceania	2017/12/6-7	National Synchrotron Radiation Research Center, Taiwan
13	Japan-Korea Bilateral Symposium between SNU and IPR on Structure and Folding of Disease Related Proteins	2018/1/5	College of Pharmacy, Seoul National University, Korea
14	網膜感覚研究のフロンティア	2018/1/19-20	千里ライフサイエンスセンタービル
15	PDBj & BINDS 合同講習会「生命科学のための立体構造データの使い方入門」	2018/2/20	大阪大学銀杏会館
16	次世代抗体の現状と今後－基礎研究から医薬品開発まで－	2018/2/22	東京大学 浅野キャンパス
17	生体膜上の生物化学 2018	2018/3/1-2	蛋白質研究所
18	Symposium on Chromosome Biology and Cell Signalling (Jointly organized by IISER TVM and Osaka University)	2018/3/5	Indian Institute of Science, India
19	質量分析の未来 (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)	2018/3/9-10	大阪大学理学研究科
20	再構成アプローチが開拓する生体膜・膜タンパク質研究の最前線	2018/3/27	蛋白質研究所

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、2017 年度には 169 件の研究課題が実施され、のべ 552 名の研究者が参画した。

2010 年以降の共同研究員数

	一般		SPring-8 ビームライン		超高磁場 NMR		クライオ電子顕微鏡		国際共同研究員	
年度	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	911	59	58	9			41	15
2016	202	80	683	64	61	13	24	7	61	19
2017	179	69	276	76	72	15	25	9	73	23
2018 (2019 年 1 月現在)	212	69	232	70	66	16	32	7	45	15

※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。

(1) 共同研究員について、課題数の欄を設けた。

(2) 共同研究員、Spring-8 ビームライン、超高磁場 NMR、クライオ電子顕微鏡について、人数の欄に、研究協力者を含めた参画研究者の総数を計上した（2013 年度までは研究代表者のみの数を計上）。

2018 年度の共同研究員と研究課題

	研究代表者	職名	所属	研究課題名	受入研究室
1	西浦 弘志	助教	兵庫医科大学	免疫老化マーカー群による生活習慣病の発症リスクの検討と新規治療薬の開発	有機化学
2	金城 政孝	教授	北海道大学	GFP オリゴマー並びに新規 YY3.6 センサータンパク質の溶液内ならびに細胞内における蛍光寿命測定	ナノ科学
3	梅田 眞郷	教授	京都大学	細胞内温度計測プローブを用いたショウジョウバエ細胞の細胞内温度計測	ナノ科学
4	和田 正三	客員教授	首都大学東京	葉緑体光定位運動に関わる信号伝達系因子複合体の単離	オルガネラバイオロジー
5	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
6	茶谷 絵理	准教授	神戸大学	溶液 NMR およびその他の物理化学的手法をもちいたアミロイド線維の形成機構の解明	構造形成
7	西村 千秋	教授	帝京平成大学	天然変性アミロイド蛋白質の多形構造形成に関する NMR 解析	構造形成
8	櫻井 一正	准教授	近畿大学	組み換え蛋白質を用いた難溶蛋白質凝集体可溶化の方法開発	構造形成
9	八木 寿梓	テニユアト ラック助教	鳥取大学	アミロイド線維形成の分子機構に関する研究	構造形成

10	伴 匡人	講師	久留米大学	Amyloid β (A β) が、ミトコンドリア膜に与える影響	構造形成
11	田中 好幸	教授	徳島文理大学	損傷塩基除去修復酵素の触媒反応機構解析	機能構造計測学
12	齊藤 貴士	准教授	北海道科学大学	マラリア原虫アピコプラストへの蛋白質輸送メカニズムの解明	機能構造計測学
13	出原 敏孝	特命教授	福井大学	ジャイロトロンを利用した蛋白質の固体 NMR の高感度化	機能構造計測学
14	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
15	朽尾 豪人	教授	京都大学	NMR による細胞内タンパク質および膜タンパク質の構造解析	機能構造計測学
16	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
17	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
18	小橋川敬博	准教授	熊本大学	チロシンキナーゼ活性制御ペプチドの創製	機能構造計測学
19	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タンパク質・ペプチドリーリン脂質複合体構造解析	機能構造計測学
20	海野 英昭	助教	長崎大学	原核生物および古細菌由来各種膜輸送体（トランスポーター）の結晶構造解析	結晶学
21	藤井 律子	准教授	大阪市立大学	海洋性藻類の有する新規光合成アンテナタンパク質の結晶化	結晶学
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	結晶学
23	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ダイニンストークの熱安定性の評価	結晶学
24	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 (IPR) の分子構造に基づく機能解析	結晶学
25	田中 良和	教授	東北大学	構造情報に基づく 2 成分性膜孔形成タンパク質の機能改変	結晶学
26	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	結晶学
27	手島 圭三	准教授	広島大学	葉緑体チオレドキシン・ペルオキシレドキシン複合体の結晶調製と X 線結晶解析	結晶学
28	大山 拓次	准教授	山梨大学	DNA 複製に関わるタンパク質群の精密構造解析	結晶学
29	中津 史	准教授	新潟大学	生体膜間脂質交換輸送の再構成	膜蛋白質化学
30	三島 優一	流動研究員	国立循環器病研究センター研究所	ユビキチン化ヒストン存在化における維持型 DNA メチル化酵素の解析	ゲノム-染色体機能
31	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
32	林 亜紀	助教	関西学院大学	生細胞観察による分裂酵母 RNA 干渉機構因子の核内挙動の解析	ゲノム-染色体機能
33	篠原 美紀	教授	近畿大学	ゲノム編集技術に適した細胞環境創出のためのトータルパッケージ開発	ゲノム-染色体機能
34	山田 雅己	教授	福井大学	核移行関連因子・インポーチン α 5 の機能不全による精神・神経疾患発症メカニズムの解明	高次脳機能学
35	榊 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
36	花田 礼子	教授	大分大学	神経ペプチド・ニューロメジン U の脳内高次機能における役割の解明	高次脳機能学
37	広常 真治	教授	大阪市立大学	非定型微小管の形成にかかる微小管結合タンパク質の同定	体内環境統合蛋白質

38	藤井 順逸	教授	山形大学	変異ヘモグロビン β 鎖による鎌状赤血球症の発症に関わる分子の同定	機能・発現プロテオミクス
39	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
40	富田 毅	准教授	信州大学	がん転移において遠隔臓器特異的に発現するタンパク質の解析	機能・発現プロテオミクス
41	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
42	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
43	禾 晃和	准教授	横浜市立大学	膜タンパク質の構造機能解析に向けた超高親和性抗体と Fv-clasp 技術の利用	分子創製学
44	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
45	長田 重一	寄附研究部門教授	大阪大学	細胞膜におけるリン脂質の非対称分布とその崩壊	超分子構造解析学
46	山本 幸治	助教	九州大学	ダイアジノン代謝酵素の基質認識部位解析	超分子構造解析学
47	織田 昌幸	准教授	京都府立大学	免疫系蛋白質と酵素の構造機能相関解明にむけた分子間相互作用解析	超分子構造解析学
48	神取 秀樹	教授	名古屋工業大学	電位依存性ホスファターゼの構造解析	超分子構造解析学
49	岡田 雅人	教授	大阪大学	成長因子シグナル分子 mTORC1 の活性制御複合体 Ragulator-Rag GTPase の構造解析	超分子構造解析学
50	西野 達哉	准教授	東京理科大学	DNA 修復因子 FANCD1/CENP-SX 複合体の立体構造解析	超分子構造解析学
51	白土 優	准教授	大阪大学	Pycococcus furiosus virus-like Particle (PfV) を用いた磁性ナノ粒子の 3 次元規則配列とナノ磁性素子への応用	超分子構造解析学
52	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
53	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
54	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
55	米澤 康滋	教授	近畿大学	X線構造解析と分子シミュレーションの連携による電位依存性膜タンパク質 VSOP の研究	超分子構造解析学
56	小林 弘子	准教授	日本大学	キノコ由来リボヌクレアーゼのヒト腫瘍細胞増殖抑制作用の解明と応用	超分子構造解析学
57	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
58	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作に係る高分解能構造解析	超分子構造解析学
59	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
60	住友 倫子	講師	大阪大学	インフルエンザに続発する細菌感染症の重症化に寄与する宿主・細菌タンパク質の結晶構造解析	超分子構造解析学
61	山口 雅也	助教	大阪大学	化膿レンサ球菌の免疫回避に関わるタンパク質群の構造解析	超分子構造解析学
62	中田 匡宣	准教授	大阪大学	病原性レンサ球菌が産生する分泌タンパク質の結晶構造解析	超分子構造解析学
63	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による結晶 1 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
64	宮本 昌明	准教授	神戸大学	低分子量 G タンパク質を介した細胞内シグナルの、細胞骨格および膜輸送制御における役割	ゲノム・染色体機能
65	玉置 春彦	助教	熊本大学	フラビン酵素の基質認識・反応メカニズムに関する研究	有機化学

66	佐藤 毅	教授	京都薬科大学	線維芽細胞増殖因子受容体膜貫通一膜近傍部位のダイナミクスの解析	有機化学
67	的崎 尚	教授	神戸大学	膜型分子 SIRP α と阻害剤 X との複合体構造解析	超分子構造解析学
68	岡本 徹	准教授	大阪大学	フラビウウイルスのコア蛋白質における核移行の意義	超分子構造解析学
69	相川 京子	教授	お茶の水女子大学	血液凝固第 XII 因子の活性化機構および FXII 阻害タンパク質の活性発現機構の解明	分子創製学

2017 年度の共同研究員と研究課題

	氏 名	職 名	所 属	研 究 課 題	受入研究室
1	岩岡 道夫	教授	東海大学 理学部	セレン含有ペプチドの化学合成	有機化学
2	田中 将史	講師	神戸薬科大学	ライゲーシオン法によるアミロイド形成ペプチドの合成	有機化学
3	金城 政孝	教授	北海道大学大学院 先端生命科学研究院	GFP オリゴマーの溶液内ならびに細胞内における蛍光寿命測定	ナノ科学
4	梅田 眞郷	教授	京都大学 大学院工学研究科	細胞内温度計測プローブを用いたショウジョウバエ細胞の細胞内温度計測	ナノ科学
5	和田 正三	客員教授	首都大学東京 理工学研究科	葉緑体光定位運動に関わる信号伝達系因子複合体の単離	オルガネラバイオロジー
6	茶谷 絵理	准教授	神戸大学 大学院理学研究科	溶液 NMR およびその他の物理化学的手法をもちいたアミロイド線維の形成機構の解明	構造形成
7	伴 匡人	講師	久留米大学 分子生命科学研究所	脂質膜上でのミトコンドリア膜融合蛋白質の解析	構造形成
8	八木 寿梓	助教	鳥取大学 工学部附属 GSC センター	アミロイド線維形成の分子機構に関する研究	構造形成
9	西村 千秋	教授	帝京平成大学 薬学部	天然変性アミロイド蛋白質の多形構造形成に関する NMR 解析	構造形成
10	櫻井 一正	准教授	近畿大学 先端技術総合研究所	組み換え蛋白質を用いた難溶蛋白質凝集体可溶化の方法開発	構造形成
11	田中 好幸	教授	徳島文理大学 薬学部	NMR による遺伝性疾患に関連した変異体蛋白質の網羅的構造決定	機能構造計測学
12	小澤 潔	助教	大阪大学 大学院基礎工学研究科	固体 NMR による細菌性膜貫通型シグナル伝達蛋白質 pHtrII のナノディスク上での構造解析	機能構造計測学
13	星野 大	准教授	京都大学大学院薬学研究科	転写活性化因子 Sp1 と TAF4 の相互作用の分子機構	機能構造計測学
14	池田 恵介	准教授	富山大学 大学院医学薬学研究部 (薬学)	固体 NMR 法とシミュレーションによるタンパク質・ペプチド-脂質集合体の構造解析	機能構造計測学
15	出原 敏孝	特命教授	福井大学 遠赤外領域開発研究センター	ジャイロトロンを利用した蛋白質の固体 NMR の高感度化	機能構造計測学
16	荒田 敏昭	特任教授	大阪市立大学 大学院理学研究科	DNP-NMR 法によるスピンラベルタンパク質の構造解析	機能構造計測学
17	齊藤 貴士	准教授	北海道薬科大学 薬学部	マラリア原虫アピコプラストへの蛋白質輸送メカニズムの解明	機能構造計測学
18	山口 良弘	特任准教授	大阪市立大学 複合先端研究機構	toxin の生体内における阻害機構および構造の解明	機能構造計測学
19	小橋川敬博	准教授	熊本大学 大学院生命科学研究部 (薬)	阻害剤耐性変異体の克服へ向けたチロシンキナーゼの NMR による解析	機能構造計測学
20	亀田 倫史	主任研究員	産業技術総合研究所 創薬基盤研究部門	固体 NMR と分子動力学法を組み合わせた立体構造解析	機能構造計測学
21	内藤 晶	名誉教授	横浜国立大学 大学院工学研究院	In-situ 照射固体 NMR による光受容膜タンパク質の光反応過程の解明	機能構造計測学

22	甲斐荘正恒	客員教授	首都大学東京 理工学研究科	S A I L 蛋白質調製と固体NMRへの応用	機能構造計測学
23	海野 英昭	助教	長崎大学 大学院工学研究科	原核生物および古細菌由来各種膜輸送体（トランスポーター）の構造・機能解析	結晶学
24	宮原 郁子	准教授	大阪市立大学 大学院理学研究科	Fold type I PLP 酵素における酵素反応機構の解明	結晶学
25	藤井 律子	准教授	大阪市立大学 複合先端研究機構	海洋性藻類の有する新規光合成アンテナタンパク質の結晶化	結晶学
26	大野 欽司	教授	名古屋大学 大学院医学系研究科	ミトコンドリア電子伝達系構成分子の結晶構造解析	結晶学
27	手島 圭三	准教授	広島大学 大学院生物圏科学研究科	葉緑体チオレドキシン・ペルオキシレドキシン複合体の結晶調製とX線結晶解析	結晶学
28	藤枝 伸宇	准教授	大阪府立大学 大学院生命環境科学研究科	新規な銅タンパク質の構造研究	結晶学
29	大山 拓次	准教授	山梨大学 大学院総合研究部生命環境学域	DNA 複製に関わるタンパク質群の精密構造解析	結晶学
30	石森浩一郎	教授	北海道大学 大学院理学研究院	細胞内鉄代謝制御蛋白質 Iron Regulatory Protein (IPR) の分子構造に基づく機能解析	結晶学
31	中津 史	准教授	新潟大学 大学院医歯学総合研究科	生体膜間脂質交換輸送の再構成	膜蛋白質化学
32	疋田 貴俊	特定准教授	京都大学 大学院医学研究科	神経マイクロ RNA の成熟脳活動における機能解析	分子発生学
33	松下 賢治	講師	大阪大学 大学院医学系研究科	マウス網膜における接着分子の役割の解明	分子発生学
34	山本 歩	教授	静岡大学 総合科学技術研究科	減数分裂期の染色体動態制御機構の解明	ゲノム-染色体機能
35	西河 淳	教授	東京農工大学 大学院農学研究院	小胞体・核膜局在タンパク質 JAW1 の翻訳後修飾と機能の解明	機能・発現プロテオミクス
36	藤井 順逸	教授	山形大学 大学院医学系研究科	グルタチオン欠乏マクロファージの生存を可能とする因子のプロテオミクス解析による探索	機能・発現プロテオミクス
37	深田 吉孝	教授	東京大学 大学院理学系研究科	脳内の新規行動制御因子の構造解析ならびに同定方法の探索	機能・発現プロテオミクス
38	富田 毅	助教	東京女子医科大学 医学部	がん転移において遠隔臓器特異的に発現するタンパク質の解析	機能・発現プロテオミクス
39	山下 敦子	教授	岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科	味覚受容体機能を制御する多彩な分子との相互作用解析	分子創製学
40	禾 晃和	准教授	横浜市立大学 大学院生命医科学研究科	1 回膜貫通型受容体の構造動態解析に向けた試料調製	分子創製学
41	加藤 幸成	教授	東北大学 大学院医学系研究科	血小板凝集因子ボドプラニンの立体構造解析	分子創製学
42	今井 友也	准教授	京都大学 生存圏研究所	セルロース合成酵素複合体の会合体構造解析	分子創製学
43	山本 幸治	助教	九州大学 大学院農学研究院	昆虫の農薬代謝酵素の構造解析	超分子構造解析学
44	武田 茂樹	教授	群馬大学 大学院理工学府	バクテリオファージの立体構造解析	超分子構造解析学
45	西野 達哉	准教授	東京理科大学 基礎工学部	DNA 修復因子 FANC-M/CENP-SX 複合体の立体構造解析	超分子構造解析学
46	松村 浩由	教授	立命館大学 生命科学部	天然変性タンパク質が形成する光合成巨大複合体の構造解析	超分子構造解析学
47	米澤 康滋	教授	近畿大学 先端技術総合研究所	X線構造解析と分子シミュレーションの協同による電位依存性膜タンパク質の機能解明	超分子構造解析学
48	阪本 泰光	准教授	岩手医科大学 薬学部	微生物由来ジペプチジルアミノペプチダーゼの構造機能相関	超分子構造解析学
49	梅名 泰史	特任准教授	岡山大学 異分野基礎科学研究所	光化学系 II 蛋白質複合体および光合成関連蛋白質の高圧凍結法による結晶性の改良	超分子構造解析学

50	小林 弘子	准教授	日本大学 薬学部	キノコ由来リボヌクレアーゼのヒト腫瘍細胞増殖抑制作用の解明と応用	超分子構造解析学
51	中川 浩次	教授	長崎大学 医歯薬学総合研究科	歯周病細菌ボルフィロモナス・ジンジバリスの Type IX secretion system 装置の構造解析と輸送過程の解析	超分子構造解析学
52	村川 武志	助教	大阪医科大学 医学部	超高分解能 X 線および中性子線結晶構造を基盤とした銅含有アミン酸化酵素の反応解析	超分子構造解析学
53	飯島 洋	教授	日本大学 薬学部	カテコール-O-メチル転移酵素活性調節部位の解明	超分子構造解析学
54	梶田 哲哉	助教	京都大学 大学院農学研究科	室温条件下での食品タンパク質の作用機作に係る高分解能構造解析	超分子構造解析学
55	中田 匡宣	准教授	大阪大学 大学院歯学研究科	A 群レンサ球菌が産生する線毛タンパク質の結晶構造解析	超分子構造解析学
56	織田 昌幸	准教授	京都府立大学 大学院生命環境科学研究科	有用酵素の構造機能相関解明に向けた分子間相互作用解析	情報科学
57	神谷 成敏	特任教授	兵庫県立大学 大学院シミュレーション学研究科	分子動力学シミュレーションによる抗体の熱安定性予測	情報科学
58	鷹野 優	教授	広島市立大学 大学院情報科学研究科	金属蛋白質の電子構造制御に関する理論的研究	情報科学
59	小田 彰史	教授	名城大学 薬学部	タンパク質中の D-アミノ酸残基の起源および役割についての in silico 解析	情報科学
60	笠原 浩太	助教	立命館大学 生命科学部	分子動力学計算プログラム myPresto/omegagene の開発と応用	情報科学
61	野坂 通子	准教授	佐世保工業高等専門学校 物質工学科	タンパク質立体構造上のイントロン位置が形成する平面とそこに含まれるリガンドに関する動的構造の解析	情報科学
62	宮本 昌明	准教授	神戸大学 研究基盤センター	低分子量 G タンパク質を介した細胞内シグナルの、細胞骨格および膜輸送制御における役割	ゲノム-染色体機能
63	玉置 春彦	助教	熊本大学 大学院生命科学研究部	フラビン酵素の基質認識・反応メカニズムに関する研究	有機化学
64	浅田 伸彦	教授	岡山理科大学 理学部	イオン濃度依存的プロフェノール酸化酵素蛋白質のモノマー・ダイマーの可逆性と構造機能相関	構造形成
65	三島 優一	流動研究員	国立循環器病研究センター 研究所	ヌクレオソームを基盤としたエピジェネティクス解析	ゲノム-染色体機能
66	末武 勲	教授	甲子園大学 栄養学部	エ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	ゲノム-染色体機能
67	住友 倫子	講師	大阪大学 大学院歯学研究科	インフルエンザに続発する細菌感染症の重症化に寄与する宿主・細菌タンパク質の結晶構造解析	超分子構造解析学
68	西浦 弘志	助教	兵庫医科大学	免疫老化マーカー群による生活習慣病の発症リスクの検討と新規治療薬の開発	有機化学
69	林 亜紀	助教	関西学院大学 理工学部	生細胞観察による分裂酵母 RNA 干渉機構因子の核内挙動の解析	ゲノム-染色体機能

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

2018 年度の共同利用研究員と研究課題

	氏 名	職 名	所 属	実 験 課 題
1	本間 道夫	教授	名古屋大学	回転方向切り替えにおけるべん毛モーター回転子タンパク FliG の構造変化の解明
2	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
3	瀬尾 倅介	助教	金沢大学	Ferredoxin-NADP+酸化還元酵素の基質結合に伴う構造変化のNMR解析
4	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
5	北原 亮	教授	立命館大学	高圧力 NMR 法によるタンパク質の高エネルギー状態の立体構造及び熱力学研究
6	織田 昌幸	准教授	京都府立大学	CD28 と結合する SH2 と PET 分解酵素 Cut190 の構造解析
7	長尾 聡	助教	奈良先端科学技術大学院大学	脂質バイセルと溶液 NMR を組み合わせた膜タンパク質－脂質膜相互作用解析
8	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
9	吉村 優一	助教	広島大学	蛋白質の機能発現を担う構造動態の $^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ 検出NMR法による解析
10	石森浩一郎	教授	北海道大学	ミトコンドリア呼吸鎖におけるシトクロム c-シトクロム酸化酵素間の電子伝達機構の構造化学的解析
11	真嶋 司	助教	京都大学	疾患関連蛋白質、機能性核酸、木質バイオマスおよびバイオマス分解蛋白質の構造・機能・分子運動相関解析
12	前仲 勝実	教授	北海道大学	Mincle や PILR α を中心とした免疫細胞表面受容体の活性制御機構の解明
13	尾瀬 農之	准教授	北海道大学	特定酵素の可逆的フォールドを担う新規シャペロン蛋白質の解析
14	加藤 晃一	教授	自然科学研究機構	糖鎖修飾に依存した抗体の活性発現機構に関わる動的構造の解明
15	三島 正規	准教授	首都大学東京	リン酸基に関与する水素結合のスピン結合による直接観測
16	森田 勇人	教授	城西大学	藍色細菌 <i>Synechococcus elongatus</i> sp. PCC7942 由来新規 sHSP, Orf7.5, の二次構造解析

2017 年度の共同利用研究員と研究課題

	氏 名	職 名	所 属	実 験 課 題
1	瀬尾 倅介	助 教	金沢大学 理工研究域物質科学系	Ferredoxin-NADP+酸化還元酵素の酵素基質間相互作用の NMR 解析
2	織田 昌幸	准教授	京都府立大学 大学院生命環境科学研究科	CD28 と結合する PI3KSH2 と PET 分解酵素 Cut190 の構造解析
3	北原 亮	教 授	立命館大学 薬学部	溶液 NMR 法による蛋白質の高エネルギー状態の立体構造解析
4	長尾 聡	助 教	奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科	脂質バイセルと溶液 NMR を組み合わせた膜タンパク質－脂質膜相互作用解析
5	島本 茂	講 師	近畿大学 理工学部生命科学科	前駆体タンパク質中のプロ領域の構造転移を駆動力とした立体構造制御機構の解明
6	朽尾 豪人	教 授	京都大学 大学院理学研究科	NMR による細胞内タンパク質の構造解析
7	寺沢 宏明	教 授	熊本大学 大学院生命科学研究部	認知症関連タンパク質の神経毒性オリゴマーの NMR 解析

8	加藤 晃一	教 授	自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンス センター(分子科学研究所)	抗体の動的高次構造解析を基軸とした糖蛋白質の構造研究手法 の開拓
9	前仲 勝実	教 授	北海道大学 大学院薬学研究院	免疫細胞表面受容体タンパク質活性制御機構の解明
10	真嶋 司	助 教	京都大学 エネルギー理工学研究所	疾患関連蛋白質、機能性核酸、木質バイオマスおよびバイオマ ス分解蛋白質の構造・機能・分子運動相関解析
11	菅瀬 謙治	准教授	京都大学 大学院工学研究科	動的構造解析によるタンパク質線維化機構の解明
12	石森浩一郎	教 授	北海道大学 大学院理学研究院	ミトコンドリア呼吸鎖におけるシトクロム c-シトクロム酸化 酵素間の電子伝達機構の構造化学的解析
13	吉村 優一	助 教	広島大学 大学院理学研究科	^{13}C 検知NMR法を用いたタンパク質構造動態・機能相関解析
14	森田 勇人	教 授	城西大学 理学部	ヤエヤマサソリ由来新規殺虫性ペプチド LaIT2 の構造機能相関 研究
15	本間 道夫	教 授	名古屋大学 大学院理学研究科	回転方向切り替えにおけるべん毛モーター回転子タンパク FliG の構造変化の解明

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。2018 年度は 70 課題(2019.1 月現在)、2017 年度は 76 課題が採択、利用された。2017 年度ビームラインの稼働時間は合計 4,512 時間であり、使用内訳は、蛋白質研究所 852 時間（18.9%）、大阪大学他部局 304 時間（6.7%）、国内他大学・研究機関時間 1,628 時間（36.0%）、海外研究機関 144 時間（3.2%）、台湾グループ 648 時間（14.4%）、創薬等支援技術基盤プラットフォーム支援枠 240 時間（5.3%）、ビームラインワークショップ 48 時間（1.1%）、ビームライン立ち上げ・メンテナンス 648 時間（14.4%）であった。

2018 年度の共同利用研究員と研究課題

	氏名	職名	所属機関名	実 験 課 題
1	村木 則文	助教	自然科学研究機構	生体内における鉄の感知・獲得・輸送に関わるタンパク質の構造研究
2	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
3	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タンパク質の構造生物学的研究
4	志波 智生	准教授	京都工芸繊維大学	抗寄生虫治療薬の最適化を目指した創薬標的タンパク質のX線結晶構造解析
5	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
6	木下 誉富	准教授	大阪府立大学	病原キナーゼシグナルの活性制御機構の解明と創薬基盤の構築
7	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
8	青山 浩	准教授	大阪大学	構造解析に基づくタンパク質機能の理解と薬学領域への展開

9	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
10	永田 宏次	准教授	東京大学	病原菌や害虫の人為的制御に資する膜蛋白質および蛋白質複合体の結晶構造解析
11	峯 昇平	主任研究員	産業技術総合研究所	耐熱性糖質分解酵素の構造解析による反応メカニズム解明
12	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
13	柴田 直樹	准教授	兵庫県立大学	糖アルコールから希少デオキシ糖をワンステップで生成するラジカル酵素開発のための構造化学
14	溝端 栄一	講師	大阪大学	シャペロニン-基質複合体のX線結晶構造解析
15	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
16	杉山 成	教授	高知大学	急性骨髄性白血病の原因タンパク質 AML-1 と RNA アプタマーの複合体構造解析
17	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
18	山本 幸治	助教	九州大学	ダイアジノン代謝酵素の基質認識部位解析
19	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
20	姚 関	教授	北海道大学	tRNA プロセシング酵素の構造生物学的研究
21	河合 聡人	助教	藤田医科大学	Sulfolobus tokodaii 由来 DNA クランプと DNA 修復関連酵素複合体の構造解析
22	中村 照也	准教授	熊本大学	酸化損傷に対する DNA 修復機構の構造学的解明
23	中村 照也	准教授	熊本大学	酸化ヌクレオチド加水分解酵素の超高分解能X線構造解析
24	渡邊 真宏	主任研究員	産業技術総合研究所	有用物質生産を目指した糖質 ABC トランスポーターおよび D-アミノ酸関連酵素の構造解析
25	SONG HYUN KYU	Professor	Korea University	Structure of p62 autophagy receptor
26	森 智行	助教	奈良先端科学技術大学院大学	Hippo シグナル経路を構成する癌抑制遺伝子産物群間の分子認識の解析
27	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
28	和田 啓	准教授	宮崎大学	赤潮崩壊を司る天然ウイルス HcRNAV 粒子の構造解析
29	梶田 哲哉	助教	京都大学	食品タンパク質の作用機作に係る高分解能構造解析
30	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
31	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
32	西川 幸志	助教	兵庫県立大学	酸素耐性[NiFe]ヒドロゲナーゼの構造化学
33	神田 大輔	教授	九州大学	膜タンパク質オリゴ糖転移酵素とペプチド・糖鎖供与体の3重複合体の構造決定
34	森本 幸生	教授	京都大学	酵母由来 20S プロテアソーム阻害剤複合体の微小重力下結晶の結晶構造解析
35	梅名 泰史	特別契約職員准教授	岡山大学	光化学系 II 膜蛋白質の pH 依存の構造解明
36	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(PhaseII)

37	海野 昌喜	教授	茨城大学	ヒト S100A3 タンパク質の PAD による翻訳後修飾機構
38	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
39	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
40	西野 達哉	准教授	東京理科大学	DNA 修復 FANC-M/CENP-SX 複合体の X 線結晶構造解析
41	片柳 克夫	准教授	広島大学	胃がん遺伝子産生タンパク質 Reg IV と糖鎖複合体の結晶構造
42	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
43	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
44	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的研究
45	竹田 一旗	准教授	京都大学	緑色蛍光タンパク質の超高分解能 X 線結晶構造解析
46	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電荷分布の解析
47	田中 俊一	助教	立命館大学	人工結合タンパク質によるガラクトオリゴ糖合成酵素の基質特異性改変
48	渡部 聡	助教	東北大学	分泌経路における金属イオンを介したタンパク質品質管理機構の構造生物学
49	加藤 晃一	教授	名古屋市立大学	プロテアソームの形成に関わるタンパク質の結晶学的研究
50	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
51	中田 匡宣	准教授	大阪大学	病原性レンサ球菌が産生する分泌タンパク質の結晶構造解析
52	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
53	平 大輔	准教授	崇城大学	anammox のヒドラジン代謝酵素の構造解析
54	KIM HYOUN SOOK	Associate Scientist	National Cancer Center	Structural and functional studies on protein-protein complexes and oncogenic factors involved in continuous active transcription and <i>Helicobacter pylori</i> -dependent carcinogenesis
55	神谷 信夫	教授	大阪市立大学	光化学系 II 膜タンパク質複合体に含まれる水分解・酸素発生中心の混合原子価状態
56	岡島 俊英	准教授	大阪大学	銅アミン酸化酵素の共有結合型反応中間体の構造解析と生理活性一般アミン類への特異性の改変
57	中村 努	主任研究員	産業技術総合研究所	極限生物タンパク質の作用機構と分子会合の解明に向けた構造基盤研究
58	三上 文三	教授	京都大学	食品タンパク質加工酵素の構造と機能
59	大木 出	特定研究員	京都大学	植物花成を制御する転写複合体群の機能構造解析
60	吉澤 拓也	助教	立命館大学	核輸送タンパク質-核膜孔タンパク質複合体の X 線結晶構造解析
61	中山 泰亮	プロジェクト 研究員	医薬基盤・健康・栄養研究所	変型型ストレプトアビジン-人工ビオチン複合体の構造生物学的研究
62	藤間 祥子	准教授	奈良先端科学技術大学院大学	核内受容体 PPAR γ 核輸送機構の構造生物学的研究
63	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 線構造解析
64	佐藤 啓子	助教	長崎大学	歯周細菌における病原因子分泌装置の構造解析

65	CHEN CHUN-JUNG	Professor	National Synchrotron Radiation Research Center	Crystal structure of α -galactosidase from Arabidopsis
66	鈴木 俊治	主幹研究員	東京大学	角度分割構造解析による F1 モーターの回転力発生と調節の分子機構の解明
67	鈴木 良尚	准教授	徳島大学	化学固定種結晶より再成長したリゾチーム含有グルコースイソメラーゼ結晶の品質評価
68	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
69	小田 康祐	助教	広島大学	センダイウイルス C タンパク質と IFN 受容体による複合体の X 線結晶構造解析
70	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

2017 年度の共同利用研究員と研究課題

	氏 名	職 名	所 属	実 験 課 題
1	裏出 令子	教 授	京都大学 大学院農学研究科	小胞体分子シャペロン ER-60 によるペプチド結合様式の解明
2	小森 博文	准教授	香川大学 教育学部	医薬開発や産業応用に関わるタンパク質の構造解析
3	青山 浩	准教授	大阪大学 大学院薬学研究科	構造解析に基づくタンパク質機能の理解と薬学領域への展開
4	森本 幸生	教 授	京都大学 原子炉実験所	酵母由来 20S プロテアソーム変異体阻害剤複合体の微小重力下結晶の結晶構造解析
5	水島 恒裕	教 授	兵庫県立大学 大学院生命理学研究科	ユビキチン修飾経路関連因子の構造生物学的解析
6	村上 聡	教 授	東京工業大学 大学院生命理工学研究科	多剤排出トランスポーターの結晶構造解析
7	北所 健悟	准教授	京都工芸繊維大学 分子化学系	感染症に関連する細菌由来毒素タンパク質の構造生物学的研究
8	木下 誉富	准教授	大阪府立大学 大学院理学系研究科	病原キナーゼ及び関連蛋白質の活性制御機構の解明と創薬基盤の構築
9	上垣 浩一	研究グループ長	産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門	極限生物固有の糖代謝、酸化除去や脱アシル化酵素の反応機構解明に向けた構造基盤研究
10	波多江日成子	助 教	長崎国際大学 薬学部	ヒト赤血球バンド3 タンパク質の高分解能 X 線結晶構造解析
11	森 智行	特任助教	奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科	Hippo シグナル経路構成タンパク質の複合体形成様式解明に向けた構造研究
12	志波 智生	准教授	京都工芸繊維大学 応用生物学系	抗寄生虫治療薬の最適化を目指した創薬標的タンパク質の X 線解析
13	渡邊 真宏	主任研究員	産業技術総合研究所 機能化学研究部門	有用物質生産を目指した耐熱性糖質加水分解酵素および D-アミノ酸関連酵素の構造解析
14	山本 幸治	助 教	九州大学 大学院農学研究科	昆虫由来農薬代謝酵素の構造と機能
15	村本 和優	准教授	兵庫県立大学 大学院生命理学研究科	呼吸鎖酸素還元酵素スーパーファミリーの X 線結晶解析
16	溝端 栄一	講 師	大阪大学 大学院工学研究科	耐熱性 T7RNA ポリメラーゼの X 線結晶構造解析
17	秋山 修志	教 授	自然科学研究機構 分子科学研究所	概日時計システムの構造生物学
18	峯 昇平	主任研究員	産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門	耐熱性糖質酵素の構造解析による反応メカニズム解明
19	松本 俊介	特別研究員	京都産業大学 総合生命科学部	ミトコンドリア AAA-ATPase Msp1 の X 線結晶構造解析
20	永田 宏次	准教授	東京大学 大学院農学生命科学研究科	病原菌や害虫の人為的制御に資する膜タンパク質および蛋白質複合体の結晶構造解析

21	杉島 正一	准教授	久留米大学 医学部医学科	NADPH-シトクロム P450 還元酵素の酸化還元複合体の構造解析
22	河合 聡人	助 教	崇城大学 薬学部	Sulfolobus tokodaii 由来 DNA クランプと DNA 修復関連酵素複合体の構造解析
23	村木 則文	助 教	自然科学研究機構分子科学研究所	遷移金属の獲得や輸送に関わるタンパク質の構造研究
24	西川 幸志	助 教	兵庫県立大学 大学院生命理学研究科	[NiFe] ヒドロゲナーゼの酸素耐性機構の解明
25	SONG HYUN KYU	Professor	Korea University Division of Life Sciences	Complex structure between RavZ and LC3
26	中島 良介	特任准教授	大阪大学 産業科学研究所	多剤排出タンパクの構造機能解析
27	廣本 武史	特任講師	兵庫県立大学 大学院生命理学研究科	[NiFe] ヒドロゲナーゼにおけるプロトン輸送機構の解明
28	廣田 毅	特任准教授	名古屋大学 トランスフォーマティブ生命分子研究所	哺乳類の概日時計機構の構造生物学的研究
29	野尻 正樹	講 師	大阪大学 大学院理学研究科	酸化還元酵素における分子間電子移動メカニズムの解析
30	渡部 聡	助 教	東北大学多元物質科学研究所	分泌 j 経路におけるタンパク質品質管理およびカルシウム恒常性に関わるタンパク質複合体の構造生物学
31	大友 征宇	教 授	茨城大学理学部	好熱性光合成細菌由来の光捕集反応中心複合体の構造解析
32	三木 邦夫	教 授	京都大学 大学院理学研究科	[NiFe] ヒドロゲナーゼ成熟化タンパク質の結晶学的研究
33	三木 邦夫	教 授	京都大学大学 院理学研究科	ヘム A 合成酵素の結晶学的研究
34	竹田 一旗	准教授	京都大学 大学院理学研究科	緑色蛍光タンパク質の超高分解能 X 線結晶構造解析
35	角田 佳充	教 授	九州大学 大学院農学研究院	翻訳後修飾に関わる蛋白質チロシン硫酸転移酵素の結晶構造解析
36	LEE BONG-JIN	Professor	Seoul National University The Research Institute of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy	Structural and functional research on the survival-essential factors from bacterial pathogens for the development of novel antibiotics which induces suicide effect(PhaseII)
37	HWANG KWANG YEON	Professor	Korea University College of Life science and Biotechnology, Division of Biotechnology	Structural analysis of human Leucyl-tRNA synthetases
38	加藤 晃一	教 授	名古屋市立大学 大学院薬学研究科	創薬を目指したプロテアソーム形成中間体の立体構造解析
39	松村 浩由	教 授	立命館大学 生命科学部	光合成調節複合体の構造機能解析
40	中村 卓	准教授	長浜バイオ大学 バイオサイエンス学部	産業利用につながる酵素の結晶構造解析
41	和田 啓	准教授	宮崎大学 テニユアトラック推進機構	鉄硫黄クラスター合成に関与する多成分複合体の X 線結晶解析
42	和田 啓	准教授	宮崎大学 テニユアトラック推進機構	赤潮崩壊を司る天然ウイルス HcRNAV 粒子の構造解析
43	平 大輔	准教授	崇城大学 生物生命学部応用生命科学科	anammox 菌のヒドラジン代謝系の構造解析
44	CHEN CHUN-JUNG	Professor	National Synchrotron Radiation Research Life Science Group, Scientific Research Division	Structural study of fumarate reductase from desulfovibrio gigas
45	西野 達哉	准教授	東京理科大学 基礎工学部生物工学科	DNA 修復／染色体分配に関与する FANCD1/CENP-SX 複合体の X 線結晶構造解析
46	山縣ゆり子	教 授	熊本大学 大学院生命科学研究部	酸化ヌクレオチド分解酵素 - 基質複合体の超高分解能 X 線構造解析

47	山縣ゆり子	教 授	熊本大学 大学院生命科学研究部	TRAF に関わるシグナル伝達機構の構造生物学的研究
48	中村 照也	助 教	熊本大学 大学院先導機構	酸化 DNA 修復機構の構造学的解明
49	神田 大輔	教 授	九州大学 生体防御医学研究所	膜タンパク質オリゴ糖転移酵素と糖鎖供与体の複合体の構造決定
50	柴田 直樹	准教授	兵庫県立大学 大学院生命理学研究科	分化・発生を制御する Wnt シグナル伝達系因子複合体の構造生物学
51	萩原 伸也	准教授	名古屋大学 大学院理学研究科	ストリゴラクトン受容体とリガンドの結合構造解析
52	福田 庸太	助 教	大阪大学 大学院工学研究科	破傷風毒素とその抗体の構造生物学的研究
53	大木 出	特定研究員	京都大学 大学院工学研究科	植物花成を制御する核内複合体の機能構造解析
54	片柳 克夫	准教授	広島大学 大学院理学研究科	新しい発現系で得たヒト由来 DNA 修復酵素 NTH1 の結晶構造解析
55	岡島 俊英	准教授	大阪大学 産業科学研究所	細菌センサーヒスチジinkinase の立体構造に基づく低分子化合物による阻害機構の解明
56	阪本 泰光	准教授	岩手医科大学 薬学部	ジペプチジルアミノペプチダーゼ複合体の結晶構造解析
57	桝田 哲哉	助 教	京都大学 大学院農学研究科	食品タンパク質の作用機作に係る高分解能構造解析
58	藤枝 伸宇	准教授	大阪府立大学 大学院生命環境科学研究科	タイプ3銅タンパク質の構造研究
59	平野 良憲	助 教	奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科	植物の重力屈性解明に向けた構造生物学
60	鈴木 良尚	准教授	徳島大学 大学院理工学研究部	化学固定種結晶より再成長したグルコースイソメラーゼ結晶の結晶品質評価
61	神谷 信夫	教 授	大阪市立大学 複合先端研究機構	光化学系 II 膜タンパク質複合体に含まれる水分解・酸素発生中心の混合原子価状態
62	梅名 泰史	特別契約職員 准教授	岡山大学 異分野基礎科学研究所	光化学系 II 膜蛋白質の pH 依存の構造解明
63	藤間 祥子	助 教	東京大学 大学院薬学系研究科	SmgGDS による低分子量 G 蛋白質認識機構の構造生物学的研究
64	鈴木 俊治	主幹研究員	東京大学 大学院工学系研究科	角度分割構造解析による F1 モーターの回転力発生と調節の分子機構の解明
65	昆 隆英	教 授	大阪大学 大学院理学研究科	巨大モーター蛋白質複合体『ダイニン』の構造基盤解明
66	中田 匡宣	准教授	大阪大学 大学院歯学研究科	A 群レンサ球菌が産生する分泌タンパク質の構造解析
67	菅 倫寛	助 教	岡山大学 異分野基礎科学研究所	光合成に関わる巨大膜蛋白質複合体の結晶構造解析
68	KIM HYOUN SOOK	Associate Scientist	National Cancer Center Biomolecular Function Research Branch	Structural and functional studies on protein-protein complexes and oncogenic factors involved in continuous active transcription and Helicobacter pylori-dependent carcinogenesis
69	RAJA ABD. RAHMAN RAJA NOOR ZALIHA	Professor	Universiti Putra Malaysia Enzyme and Microbial Technology Research Center, Faculty of Biotechnology and Biomolecular	Structural and functional analysis of extremophilic and microgravity influenced industrially important enzymes
70	山口 宏	教 授	関西学院大学 理工学部	タンパク質の品質管理の構造生物学的研究
71	KANAGARAJ SEKAR	Associate Professor	Indian Institute of Science Department of Computational and Data Sciences	Structural and functional characterization of enzymes involved in carbon-di-oxide sequestration and essential amino-acid biosynthetic pathways
72	海野 昌喜	教 授	茨城大学 大学院理工学研究科	毛髪キューティクル角化に関わるタンパク質群構造変換機構の解明
73	加藤 公児	助 教	北海道大学 大学院先端生命科学研究院	tRNA プロセシング酵素の構造生物学的研究

74	寺脇 慎一	助 教	群馬大学 大学院理工学府	細胞分化を制御するシグナル伝達制御複合体結晶の高分解能化
75	三上 文三	教 授	京都大学 大学院農学研究科	食品タンパク質加工酵素の構造と機能
76	BASU GAUTAM	Senior Professor	BOSE INSTITUTE Department of Biophysics	Structure of GluRS from <i>Methylobacterium</i> <i>fumarolicum</i> (MfGluRS)

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。

2018年度の共同利用研究員と研究課題

	氏名	職名	所属	実験課題
1	深川 竜郎	教授	大阪大学	クライオ電顕によるキネトコア構成タンパク質 CENP-HIKM 複合体の構造解析
2	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
3	前仲 勝実	教授	北海道大学	エンベロープウイルス膜タンパク質のクライオ電子顕微鏡を用いた構造解析
4	成田 哲博	准教授	名古屋大学	バクテリア細胞骨格 ParM 線維の高分解能構造解析
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	中村 修一	助教	東北大学	細菌ペリプラズムべん毛の構造解析：特異な物性を決める分子機構の解明
7	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

2017年度の共同利用研究員と研究課題

	氏名	職名	所属	実験課題
1	野田 展生	主席研究員	公益財団法人 微生物化学研究会 微生物化学研究所	オートファジーの主要制御因子の構造解析
2	今井 友也	准教授	京都大学 生存圏研究所	セルロース合成酵素複合体の会合体構造決定
3	荒磯 裕平	特別研究員	京都産業大学 総合生命科学部	ミトコンドリア外膜トランスロケーター TOM 複合体の立体構造解析
4	石谷隆一郎	准教授	東京大学 大学院理学系研究科	アミノアシル tRNA 合成酵素由来の多酵素複合体の構造解析
5	西澤 知宏	助 教	東京大学 大学院理学系研究科	イオン輸送体の単粒子構造解析
6	前仲 勝実	教 授	北海道大学 大学院薬学研究院	脂質輸送粒子リポホリンのクライオ電子顕微鏡での形状観察
7	深川 竜郎	教 授	大阪大学 大学院生命機能研究科	クライオ電顕によるキネトコア構成タンパク質 CENP-HIKM 複合体の構造解析

8	若林 健之	客員教授	帝京大学 理工学部	クライオ電子顕微鏡によるアクチンを含むフィラメントの構造解析
9	成田 哲博	准教授	名古屋大学 大学院理学研究科構造生物学研究センター	バクテリア細胞骨格 ParM 線維の高分解能構造解析

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、2017年度には23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	国名	職 名	所 属	研 究 課 題	受入研究室
1	SERRA LEMES GLORIA LOURDES	Uruguay	Associate Professor	Universidad de la Republica (Uruguay)	Synthesis of macrocycles with anti malarial activity	有機化学
2	CHEN LUONAN	China	Professor	Chinese Academy of Sciences	Experimental and Theoretical Detection of Phase Transition in Endocrine Resistance in Breast Cancer	細胞システム
3	OTZEN DANIEL	Denmark	Professor	iNANO, Aarhus University	Interplay between functional and pathological amyloids	構造形成
4	KARDOS JOZSEF	Hungary	Associate Professor	Eotvos Lorand University	Investigation of stability mutants of β 2-microglobulin affecting amyloid fibrillation propensity	構造形成
5	BELLOTTI VITTORIO	UK	Professor	University College London	New approaches to characterize the mechano-enzymatic mechanism underlying TTR amyloidogenesis	構造形成
6	CARVER JOHN ADRIAN	Australia	Professor and Director of the Research School of Chemistry	The Australian National University	A closer look into the mechanism of K-casein fibril formation	構造形成
7	TORRES JAUME	Singapore	Associate Professor	Nanyang Technological University(Singapore)	Structural Studies of Membrane Viral Channels Using NMR	機能構造計測
8	PERCZEL ANDRAS/KRISTOF	Hungary	Head of the Department	Eotvos Lorand University	Structure Investigation of Miniprotein folding, unfolding, misfolding and early stage aggregates	機能構造計測
9	RAMAMOORTHY AYYALUSAMY	USA	Professor	University of Michigan	Solid-state NMR Studies on Bone and other biomaterials	機能構造計測
10	PERERA INOKA	SriLanka	Senior Lecture	University of Colombo	Investigation of transcriptional regulators as potential drug targets	結晶学
11	FERNANDEZ DE COSSIO JORGE	Cuba	Senior Researcher	Center for Genetic Engineering and Biotechnology	Software tools and method for interpreting mass spectrometry experiments and proteomics data	機能・発現プロテ オミクス
12	YANG LEE-WEI	Taiwan	Associate Professor	National Tsing-Hua University	Revealing the rolling motions of PK-stalled prokaryotic ribosomes by high resolution cryo-EM images	分子創製
13	ZIAREK JOSHUA	USA	Research Fellow	Harvard Medical School	Probing G protein-coupled receptor (GPCR) structural dynamics using selective aromatic labels	先端計測 (NMR)
14	SONG HYUN KYU	Korea	Professor	Korea University	Complex structure between RavZ and LC3	超分子

15	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(PhaseII)	超分子
16	CHEN CHUN-JUNG CHEN	Taiwan	Professor	National Synchrotron Radiation Research Center	Crystal structure of fumarate reductase from <i>Desulfovibrio gigas</i>	超分子
17	HWANG KWANG YEON	Korea	Professor	Korea University	Structural analysis of human Multi-Complex synthetases	超分子
18	SAWITRI WIDHI DYAH	Indonesia	Lecturer and researcher	University of Jember, Indonesia	Structural studies of sucrose phosphate synthase from sugarcane by x-ray crystallography	超分子
19	HAJDU JANOS	Sweden	Professor	Uppsala University	Three-dimensional asymmetric reconstruction of viruses using coherent diffractive imaging and electron cryo-microscopy	超分子
20	RAJA ABD. RAHMAN RAJA NOOR ZALIHA	Malaysia	Professor	Universiti Putra Malaysia	Structural and functional analysis of extremophilic and microgravity influenced industrially important enzymes	超分子
21	KANAGARAJ SEKAR	India	Associate Professor	Indian Institute of Science	Structural and functional characterization of enzymes involved in carbon-di-oxide sequestration and essential amino-acid biosynthetic pathways	超分子
22	KIM HYOUN SOOK	Korea	Associate Scientist	National Cancer Center	Structural and functional studies on protein-protein complexes and oncogenic factors involved in continuous active transcription and <i>Helicobacter pylori</i> -dependent carcinogenesis	超分子
23	PUSPANINGSIH NI NYOMAN TRI	Indonesia	Professor	Universitas Airlangga	Preliminary Structure Analysis of Novel CBM 36 from Local Strain <i>Geobacillus thermoleovorans</i> It-08 and IT'S Laccase Fusion	超分子

1－8 研究所の国際交流と国際貢献

本研究所では大阪大学の外国人研究員制度に基づく外国人研究員、日本学術振興会外国人招へい研究者、外国人特別研究員ならびにその他の資金による外国人研究者を積極的に招へいし、国際交流につとめている。1960年代初めより2017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、外国人研究員制度に加えて、新たに研究所独自の国際共同研究制度を設け、本研究所あるいは大型放射光施設 SPring-8 に滞在して、本研究所が設置した施設を利用した国際共同研究を推進している。大学院生の国際交流プログラムへも積極的に協力しており、大阪大学交換留学プログラム制度（FrontierLab@OsakaU）を通じて、毎年2名程度の大学院生を受け入れている。このほか外国人来訪者の数も極めて多く、セミナーや講演会等も頻繁に開催している。さらに、国際的に協力して研究活動を活発に行うため、以下の部局間学術交流協定を結び、研究者の交流や国際シンポジウム及びワークショップを開催している。

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

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

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

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

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

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

ユニバーシティ・カレッジ・ダブリン（アイルランド 2017 年）、

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

ルール大学ボーフム生物学及び生物工学部（ドイツ 2017 年）

国立イタリア技術研究所（イタリア 2018 年）

1－8－1 研究所に招へいした外国人研究員

2017-2018 年度

※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。

所 属	氏 名	受入身分	滞在期間
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

2016 年度まで

所 属	氏 名	研究課題	滞在期間
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 Cossío	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 p 53 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

2018 年度

所属	氏名	研究課題	滞在期間
Center for Genetic Engineering and Biotechnology	GARAY-PEREZ HILDA ELISA	Chemical synthesis of the defensin peptide derived from <i>Nicotiana megalosiphon</i> to evaluate the fungal resistance in soybean transgenic lines.	2018.5.11-2018.6.6
Universidad de la Republica (Uruguay)	SERRA LEMES GLORIA LOURDES	New Investigations for the Synthesis of Anti-malarial Cyclopeptides	2018.6.2-2018.7.2
University of South Florida	UVERSKY VLADIMIR	Mechanism of amyloid fibril formation of α -synuclein	2018.6.23-2018.6.29
Indian Institute of Science Education & Research	CHUGH JEETENDER	Plasticity of Protein-RNA interactions	2018.7.10-2018.7.26
University of Sussex	KOYA EISUKE	Establishing an occasion setting task and single-cell genomic profiling from neurons activated by food cues	2018.7.14-2018.7.26
	MARGETTS-SMITH GABRIELLA		2018.7.14-2018.7.26
Korea University	KIM LEEHYEON	Structure of p62 autophagy receptor	2018.10.4-2018.10.6
	HEO JI WON		2018.10.4-2018.10.6
Seoul National University	KIM DO-HEE	Structural and functional research on the survival-essential factors from bacterial pathogens for the development of novel antibiotics which induces suicide effect(Phase III)	2018.5.23-2018.5.25
	KANG SUNG-MIN		2018.5.23-2018.5.25
National Cancer Center	KIM HYOUN SOOK	Structural and functional studies on protein-protein complexes and oncogenic factors involved in continuous active transcription and <i>Helicobacter pylori</i> -dependent carcinogenesis(phase II)	2018.6.26-2018.6.28 2018.12.5-2018.12.7
	BACK JANG MI		2018.6.26-2018.6.28
	JEON HYERRY		2018.6.26-2018.6.28 2018.12.5-2018.12.7
National Synchrotron Radiation Research Center	CHEN CHUN-JUNG CHEN	Crystal structure of α -galactosidase from <i>Arabidopsis</i>	2018.5.23-2018.5.26
	CHUANKHAYAN PHIMONPHAN		2018.5.23-2018.5.26
University of Colombo	ABEYWICKRAMA THANUSHA	Structure elucidation of transcriptional regulators having a potential to be drug targets	2018.9.11-2018.10.12
	HARSHANI PATHIRANA		2018.11.20-2018.12.21

University of Münster	VIDA ADLFAR	Characterization of FEA 1 from Chlamydomonas reinhardtii	2018.5.10-2018.6.22
Max Planck Institute of Biochemistry	MIZUNO NAOKO	Reconstitution and characterization of integrin-containing focal adhesion assembly.	2018.7.2-2018.7.6
	SCHUMACHER STEPHANIE		2018.7.2-2018.7.24

2017 年度

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

	BACK JANG MI		2017.6.14- 2017.6.16 2017.12.13- 2017.12.15
Eotvos Lorand University	PERCZEL ANDRAS/KRISTOF	Structure Investigation of Miniprotein folding, unfolding, misfolding and early stage aggregates	2017.10.4- 2017.11.24
Harvard Medical School	ZIAREK JOSHUA	Probing G protein-coupled receptor (GPCR) structural dynamics using selective aromatic labels	2017.7.28- 2017.8.3

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。2014 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
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
2014 年度	Analysis and Prediction of Protein Assembly Structures by Bioinformatics	蛋白質研究所 1 階講堂	2015.3.6
2014 年度	Molecular Crowding and Macromolecular Association	蛋白質研究所 1 階講堂	2015.2.5
2014 年度	Regulation and Environmental Adaptation of Photosynthesis: An Attractive Theme for Structural Life Science	蛋白質研究所 1 階講堂	2014.10.24
2014 年度	Genome Stability and Exchange of DNAs	蛋白質研究所 1 階講堂	2014. 11. 4.
2014 年度	Mechanism and Regulation of Aberrant Protein Aggregation	蛋白質研究所 1 階講堂	2014.11.17- 2014.11.21
2014 年度	Looking to the Future of Notch Signaling	蛋白質研究所 1 階講堂	2014.12.18
2014 年度	-The 11th Japan-Korea Bilateral Symposium on Biological NMR- -International NMR Symposium on Pharmaceutical NMR-	蛋白質研究所 1 階講堂	2014.12.19- 2014.12.20

1-8-4 蛋白質立体構造データバンク

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

PDBj 統括責任者 栗栖 源嗣(大阪大学蛋白質研究所)、中村 春木(2017 年在籍)

欧米・日本を中心とする構造ゲノム/構造プロテオミクス・プロジェクトによって、蛋白質立体構造を迅速に決定する技術基盤が整備された。そして、日本のターゲット・タンパク研究およびそれに続く創薬等支援技術基盤プラットフォーム・プログラムや米国の PSI-Biology プロジェクトなどの高度な構造生物学研究により、生命活動の解明にとって重要な様々な蛋白質構造決定がなされ、科学的な発見だけでなく、新規の医薬品開発に対して極めて重要な情報を与えてきた。これらの立体構造データは、蛋白質立体構造データバンク(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。2018 年 12 月末には 147,610 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するとともに、2012 年度からはセンター改組に伴って新たに附属蛋白質解析先端研究センター・蛋白質データベース開発研究室を設けて人員を配置し、PDBj データベース事業を推進している。2014 年度には、上記 JST-NBDC によるライフサイエンスデータベース統合推進事業として「第 2 期の統合化推進プログラム」に採択されて「蛋白質構造データ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。

一方、このデータベース事業では、米国構造バイオインフォマティクス共同機構(Research Collaboratory for Structural Bioinformatics: RCSB)、欧州分子生物学研究所(EMBL)の PDB in EU - 欧州バイオインフォマティクス研究所(PDBe-EBI)、米国ウィスコンシン大学の生体核磁気共鳴データバンク(BMRB: BioMagResBank)と共同して、4 つのメンバーで国際蛋白質構造データバンク(worldwide PDB: wwPDB)なる組織を創設し、国際協力により蛋白質立体構造データベースの登録・維持・管理を進めている。この wwPDB 組織では、毎年、構造生物学の専門家によって組織される国際諮問委員会(wwPDB Advisory Committee: wwPDBAC)を開催し、国際共同組織の運営についての助言を行うとともに課題を課しており、国際的な科学者社会の中での健全で生産的な運営を心がけている。2018 年 11 月 2 日には、英国 EMBL-EBI において PDBe により wwPDBAC 会議が開催され、PDBj 統括責任者である栗栖 源嗣 教授と、PDBj の国内諮問委員である山本 雅貴 部門長(理化学研究所放射光科学研究センター)および井上 豪 教授(阪大工学研究科)が参加した。

アジア地区からの登録については本 PDBj が担当しており、PDBj における 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 件であり、同時期の世界全体の登録数に対して、これまでに日本は約 22%の寄与をしている。2016 年度から wwPDB の全てのサイトに共通な新たな「OneDep システム」による登録が開始され、PDBj においても新規 OneDep ポータルを整備した。この OneDep システムでは、X 線結晶解析、NMR、電子顕微鏡による構造登録が、構造決定がなされたグループの PI が所属する国がアジアであれば、自動的に日本の PDBj サイトへリダイレクトし、PDBj での登録が行われる。また、2016 年 12 月から、セキュリティ機能の強化のため、HTTPS による通信に移行した。

PDBj において生体高分子の立体構造を登録する際には、インターネット上の登録サーバを利用する。英語が基本ではあるが、日本語、ハングル文字、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て、日本語のキーワード入力によっても検索ができるような仕組みを開発し、運営している。PDB データファイルのダウンロード数は 2014 年度 64,174,652 件、2015 年度 71,731,333 件、2016 年度 76,323,314 件、2017 年度 70,187,534 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。2018 年 1 月～12 月には 92 件(BMRB 全体では 763 件)の登録を実施した。2018 年の PDBj-BMRB へのアクセス数は 7,109,418 件であった。

PDBj では、wwPDB の国際連携の枠組みの下で RCSB-PDB、EBI-PDBe、および BMRB と協力し、蛋白質の立体構造とゲノム情報との結びつきを強める一方、XML やセマンティック・ウェブなどの最新情報技術を利用し、国際的な連携のもとに世界標準としての新しいデータ記述(PDBML, PDB/RDF, BMDB/XML, および BMRB/RDF)と、表示・検索ツール(PDBj Mine)、および Web ベースの 3D ビューア・プログラムでタブレットでも高速の表示が可能な molmil、および種々の二次的データベースを開発して付加価値を付け加えている。このようにして、構造生物学者だけを対象とする専門的なデータベースから、広く生命科学の研究者、

産業界、さらには一般の人にも役立つデータベースに高度化することを推進している。さらに、生体超分子や膜蛋白質を中心とする、高分解能の電子顕微鏡画像（電子密度マップ）や単粒子解析、トモグラフによる電子密度データは、EBI の EMDB データベースが収集しているが、対応する PDB の原子モデルとともに EM Navigator として表示・公開している。また、PDB の原子座標との対応があるものについては電子密度と原子位置による蛋白質構造とを同時に表示する仕組み（Yorodumi）で可視化する他、EMDB と小角散乱のデータベース SASbDB に登録された分子の「かたち」および PDB の原子構造に類似した「かたち」を、3 つのデータベース全てから検索する Omokage 検索のサービスも公開している。

一方、RCSB-PDB が作成している一般向けの分子紹介記事「今月の分子」（Molecule of the Month）の日本語訳を作成して同時公開している（2018 年 12 月末までに 228 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。

2017 年 9 月以降のものを下記に示す。

- ・第 55 回日本生物物理学会年会・PDBj ランチョンセミナー：2017 年 9 月 21 日（木）熊本大学黒髪北地区
講演者：栗栖 源嗣、金城 玲、鈴木 博文
- ・第 6 回生命医薬情報学連合大会・PDBj ランチョンセミナー：2017 年 9 月 27 日（水）北海道大学情報科学研究科棟
講演者：栗栖 源嗣、城田 松之
- ・トーゴの日シンポジウム 2017：2017 年 10 月 4 日（水）-5 日（木）東京大学弥生講堂
講演者：栗栖 源嗣、藤 博幸、小林 直宏
- ・2017 年度日本結晶学会年会・PDBj ランチョンセミナー：2017 年 11 月 24 日（金）JMS アステールプラザ
講演者：栗栖源嗣、中川 敦史
- ・サイエンスアゴラ 2017—in 東京—：2017 年 11 月 24 日（木）-26 日（日）、東京お台場 テレコムセンター
- ・2017 年度生命科学系学会合同年次大会：2017 年 12 月 6（水）-9（土）、神戸国際展示場
講演者（フォーラム）：鈴木 博文
- ・PDBj & BINDS 合同講習会 2018 年 2 月 20 日（火）大阪大学銀杏会館
講演者：栗栖 源嗣、岩崎 憲治、川端 猛、鈴木 博文、工藤 高裕
- ・日本薬学会 138 年会・PDBj ランチョンセミナー：2018 年 3 月 27 日（火）ホテル金沢
講演者：栗栖 源嗣、川端 猛
- ・第 18 回日本蛋白質科学会年会 PDBj ランチョンセミナー：2018 年 6 月 28 日（木）朱鷺メッセ
講演者：栗栖 源嗣、小林 直宏、Dr. Paul Sanschagrin (Cambridge Crystallographic Data Centre, USA)
- ・統合データベース講習会—AJACS 筑波 4：2018 年 7 月 10 日（火）物質・材料研究機構
- ・第 56 回日本生物物理学会年会・PDBj ランチョンセミナー：2018 年 9 月 16 日（日）岡山大学
講演者：横地 政志、有田 正規 (国立遺伝学研究所)
- ・第 7 回生命医薬情報学連合大会・PDBj ランチョンセミナー：2018 年 9 月 20 日（木）荘銀タクト鶴岡
講演者：栗栖 源嗣、Gert-Jan Bekker
- ・トーゴの日シンポジウム 2018：2018 年 10 月 5 日（金）日本科学未来館
講演者：栗栖 源嗣、藤 博幸、小林 直宏、横地 政志
- ・H30 年度日本結晶学会年会・PDBj ランチョンセミナー：2018 年 11 月 11 日（日）東京工業大学
講演者：鈴木 博文、Gert-Jan Bekker
- ・サイエンスアゴラ 2018—in 東京—：2018 年 11 月 9 日（金）-11 日（日）、東京お台場 テレコムセンター
- ・大阪大学共創 DAY@EXPOCITY『大阪大学とあそぼう』：2018 年 11 月 17 日（土）、ららぽーと EXPOCITY
- ・2018 年度日本分子生物学会年会：2018 年 11 月 28 日（水）-30 日（金）、パシフィコ横浜
講演者（フォーラム）：栗栖 源嗣
- ・AsCA (Asian Crystallographic Association) 2018：2018 年 12 月 2 日(日)-5 日(水) University of Auckland, New Zealand
講演者：川端 猛

1－9 代表的なプロジェクト研究

※2015(2014)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	2017－2022
	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)	
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	2017－2022
	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	2017－2022
	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	
4	文部科学省 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業	2012－2016
	動物細胞発現系を用いた高難度タンパク質生産支援と、糖鎖工学・抗体工学を用いたその高度化	
5	文部科学省 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業	2012－2016
	最先端 NMR 構造解析に向けた蛋白質試料評価調製システムの高度化と外部支援	
6	文部科学省 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業	2012－2016
	構造生命科学データクラウドにおける蛋白質構造データ解析関連技術の開発と支援	
7	文部科学省 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業	2012－2016
	創薬等支援のためのタンパク質立体構造解析総合技術基盤プラットフォームによる支援と高度化	
9	文部科学省 先端研究基盤共用・プラットフォーム形成事業	2010－2016
	先端核磁気共鳴装置群の産業利用支援プログラム	

科学研究費補助金

1	独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 国際共同研究加速基金	2017－2018
	1 細胞熱力学の確立と応用の上下展開	
2	独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 国際共同研究加速基金	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	
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)	2017－2019
	Wnt リガンド-受容体相互作用の構造メカニズム	
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	2017－2021
	炎症疾患の代謝アダプテーション	
5	独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 新学術領域研究	2017－2021
	細胞夾雑系における蛋白質の異常凝集の原理と制御	
6	独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 新学術領域研究	2016－2020
	構造を基盤としたプロトン排出の戦略的分子設計	
7	独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 新学術領域研究	2016－2020
	報酬/目的指向行動の神経回路機構	
8	独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 新学術領域研究	2015－2019
	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	
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	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	

10	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)	2013－2015
	レオウイルスの感染・増殖機構の理解を目指した原子構造と分子間ネットワークの解明	
11	独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 新学術領域研究	2012－2016
	計算・情報科学による転写サイクルにおける情報変換機構の解明	
12	独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 新学術領域研究	2012－2016
	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	
13	独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 新学術領域研究	2011－2015
	テロメア構成因子による染色体の統合的制御機構	
14	独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 新学術領域研究	2010－2014
	減数分裂期の染色体動態とゲノムアダプテーション	
15	独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 新学術領域研究	2010－2014
	ゲノムアダプテーションのシステムの理解	
16	独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 新学術領域研究	2010－2014
	細胞外基質とその受容体による血管－神経相互作用の制御	

受託研究

1	日本電子株式会社 医療研究開発革新基盤創成事業	2018－2021
	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	
2	名古屋大学 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業	2017－2022
	クライオ電子顕微鏡のフィードバックに基づく膜タンパク質複合体の生産と技術支援	
3	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	2017－2021
	蛋白質構造データバンクのデータ検証高度化と統合化	
4	国立研究開発法人科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業個人型研究（さきがけ）	2017－2019
	摂動と計測による個体のエネルギーフローの1細胞分解解析	
5	国立研究開発法人日本医療研究開発機構 先端計測分析技術・機器開発プログラム	2016－2019
	超音波を応用した神経変性疾患の低侵襲診断機器開発	
6	国立研究開発法人科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業チーム型研究（CREST）	2016－2018
	炭素系ナノエレクトロニクスに基づく革新的な生体磁気計測システムの創出	
7	国立研究開発法人日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業	2016－2017
	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	
8	国立研究開発法人科学技術振興機構、先端計測分析技術・機器開発プログラム	2015－2020
	超高感度スピン相関高分解能 NMR 装置開発	
9	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	2015－2017
	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	
10	国立研究開発法人科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業チーム型研究（CREST）	2014－2019
	新規細胞膜電位シグナルの構造基盤の解明	
11	国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構	2014－2018
	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	
12	国立研究開発法人日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業	2014－2017
	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	
13	国立研究開発法人科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業チーム型研究（CREST）	2014－2017
	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	

14	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高度化と統合的運用	2014－2016
15	国立研究開発法人科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業チーム型研究（CREST） 植物の環境適応を実現する過渡的超分子複合体の構造基盤	2013－2018
16	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 NMR 共用プラットフォーム	2013－2018
17	国立研究開発法人科学技術振興機構、再生医療実現拠点ネットワークプログラム 幹細胞培養用基材の開発	2013－2017
18	高エネルギー加速器研究機構、創薬等支援技術基盤プラットフォーム解析拠点相関構造解析業務 電顕イメージングを主軸とした相関解析技術の開発と応用	2013－2016
19	国立大学法人宮崎大学 次世代がん研究戦略推進プロジェクト 早期診断マルチバイオマーカー開発	2013－2015
20	文部科学省、X線自由電子レーザー重点戦略研究課題 フレキシブルなマルチモジュール難結晶性蛋白質の解析法の確立	2012－2016
21	国立研究開発法人科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業チーム型研究（CREST） 網膜神経回路のシナプス形成と生理機能発現の解析	2012－2014
22	国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの基盤開発	2009－2014

企業等との共同研究

1	日本電子株式会社	2018－2020
2	DIC 株式会社	2018－2019
3	創薬コンソーシアム	2017－2019
4	ロート製薬株式会社	2017－2018
5	塩野義製薬株式会社	2017－2018
6	株式会社東ソー分析センター	2017
7	株式会社マトリクスーム	2017
8	第一三共株式会社	2016－2019
9	味の素株式会社	2016－2019
10	花王株式会社	2016－2017
11	日本合成化学工業株式会社	2016－2017
12	パナソニック株式会社	2016
13	大日本住友製薬株式会社	2015－2016
14	小野薬品工業株式会社	2015－2016
15	株式会社ニッピバイオマトリックス研究所	2014－2015
16	エーザイ株式会社	2014
17	理化学研究所	2014
18	株式会社マンダム	2013－2017
19	次世代天然物化学技術研究組合	2013－2017

20	東海大学	2013－2016
21	国立研究開発法人科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業個人型研究（さがけ）	2013－2016
22	アステラス製薬株式会社	2012－2016

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	2001～2018

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）
機能構造計測学（藤原研）
機能・発現プロテオミクス（高尾研）

理学研究科生物科学専攻

蛋白質有機化学（北條研）	ゲノム-染色体機能（篠原研）
細胞システム（岡田研）	細胞核ネットワーク（加納研）
蛋白質ナノ科学（原田研）	体内環境統合蛋白質（奥村研）
蛋白質構造形成（後藤研）	機能・発現プロテオミクス（高尾研）
機能構造計測学（藤原研）	分子創製学（高木研）
蛋白質結晶学（栗栖研）	超分子構造解析学（中川研）
膜蛋白質化学（三間研）	高次脳機能学研究室（疋田研）
分子発生学（古川研）	オルガネラバイオロジー（中井研）

理学研究科高分子科学専攻

蛋白質構造形成（後藤研）
蛋白質結晶学（栗栖研）
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）
高次脳機能学研究室（疋田研）

生命機能研究科

機能・発現プロテオミクス（高尾研）
分子創製学（高木研）
超分子構造解析学（中川研）
分子発生学（古川研）
先端計測（NMR 構造解析グループ）

2018 年度、本研究所には 123 名の大学院生、学生が在籍している。

2018 年度在籍者（2019.1 月現在）

理学研究科	博士前期（修士課程）	博士後期課程	合計
	76	20	96
医学系研究科	博士前期（修士課程）	博士後期課程	合計
	0	3	3
生命機能研究科	博士前期（修士課程）	博士後期課程	合計
	3	5	8
		学部学生	
理学部		13	
医学部		3	

2017 年度在籍者（2018.1 月現在）

理学研究科	博士前期（修士課程）	博士後期課程	合計
	64	26	90
医学系研究科	博士前期（修士課程）	博士後期課程	合計
	0	2	2
生命機能研究科	博士前期（修士課程）	博士後期課程	合計
	2	8	10
		学部学生	
理学部		12	
医学部		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。2017 年度受入れた RA は、8 名であった。また、科研費による特任研究員としての雇用も行った。学生の教育の場として、研究報告会（2017 年 12 月 12 日～13 日）を設けた。また、20 件の蛋白質研究所セミナー、研究室セミナーなどを通して、先端的研究課題とその研究実態に常に触れる機会を設けた。理学研究科と共同で博士前期課程 1 年次学生（2017 年 9 月 27 日）及び博士後期課程中間報告会（2018 年 3 月 14 日）を行い、成果が上がった。学生や若い研究者の教育のために、所内の教員が自身の研究テーマ、研究方針を語る「蛋白研コロキウム」を企画し、3 回行った。研究室主催による外国人セミナーを、2018 年度は 19 回（予定を含む）、2017 年度は 15 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」で本研究所も参加し、構造生物学に興味を持つ大学院生を対象に授業を開始している。

1－10－2 学部および共通教育

蛋白質研究所の特徴を生かし、学際分野としての蛋白質科学の教育を物理学、化学、高分子学、生物学、基礎医学、情報科学にわたって実施した。全学共通教育科目では、基礎教養科目「現代生命科学の基礎」、先端教養科目「生命を担う物質－蛋白質」、基礎セミナー「蛋白質科学入門Ⅰ」を担当した。また、理学部生物学科の専門科目「真核生物の分子遺伝学Ⅱ」、「生物科学特論」や基礎実習を担当した。

理学部および医学部の学部学生を研究所に受け入れることを学部側に伝え、希望する学生が 2017 年度に 14 名、2018 年度に 16 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（2017 年度 8 名、2018 年度 16 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、2017 年度は 5 名、2018 年度は 4 名の学生が海外派遣された。学位取得者や後期課程在学の学生を各種予算による特任研究員として採用し（2017 年度は 39 名、2018 年度は 28 名）、実践的教育や訓練を行なった。

1－10－3 博士学位を授与された学生

2018 年度

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)」

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 α v β 8 integrin. (α v β 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 チャンネルの役割)」

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 (マトリクソーム科学(ニッピ) 寄附研究部門)

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

瀧沢 士 (マトリクソーム科学(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 (細胞外マトリックス研究室)

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

寺川 まゆ(蛋白質構造形成研究室)

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

池ノ上達哉 (蛋白質構造形成研究室)

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

Ahmet Can Berkuyrek (エピジェネティクス研究室)

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

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

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

Ibrahim Gur (神経発生制御研究室)

「Mechanisms underlying 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)」

Widhi Dyah Sawitr（超分子構造解析学研究室）

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

2014 年度

奥谷 聡志（生体反応統御研究室）

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

片岡 沙織（機能構造計測学研究室）

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

小佐見 謙一（機能構造計測学研究室）

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

西河 洋祐（蛋白質結晶学研究室）

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

藤井 勇樹（分子創製学研究室）

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

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

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

Mohamad Bani Ismail（ゲノム・染色体機能研究室）

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

2013 年度

黄 振宇（神経発生制御研究室）

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

南出 良平（神経発生制御研究室）

「Regulatory mechanisms of neural stem cell proliferation in neocortical development (大脳新皮質発生における神経幹細胞の増殖制御機構)」

寒川 剛（分子創製学研究室）

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

服部 良一（機能構造計測学研究室）

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

1-1-1 蛋白質研究所の自己評価活動

研究所主催の研究報告会(蛋白研リトリート)を、大阪大学 吹田キャンパス 銀杏会館で 2018 年 12 月 20 日、21 日にかけて行った。大学院生、若手研究者を中心に口頭、および、ポスター発表を公募した結果、15 件の口頭発表と 38 件のポスター発表があり、特に優れた発表については 2 件のベストプレゼンテーション賞と 3 件のポスター賞を授与した。また、研究所独自の技術分野から 4 つのテーマ（固相 NMR、cryo-EM、X 線解析、遺伝子編集技術）についてのワークショップを全体で行い、それらの技術に関する理解を深める機会とした。さらに、外部から 4 名の講師（京大工学研究科 菅瀬謙治氏、理研生命機能科学研究センター 泰地真弘氏、京大情報科学研究科 下平英寿氏、阪大生命機能研究科 柳田敏雄氏）を招き、各分野の最新の研究成果や情報提供を行って頂いた。2 日間にわたり、学生と教職員間で自由に対話する機会をなるべく多く設け、普段は交流のない研究室間での研究に関する議論、意見交換が活発に行われた。

2018 年度 第 17 回蛋白質研究所報告会 IPR Retreat 2018

開催日 2018 年 12 月 20 日(木)、21 日(金)

場所 大阪大学 吹田キャンパス 銀杏会館 3F

<第一日目> 12月20日(木)

9:45-	集合		
10:20-	開会の挨拶		中川 敦史 所長
口頭発表 (セッション1)			
10:30-10:45	Hiroaki Imoto (Okada's Lab.)		Model-based prediction of ErbB signaling activities on irreversible G1/S transition
10:45-11:00	Hiroki Michida (Okada's Lab.)		NF-κB - p38 MAPK crosstalk mechanism regulating gene expression dynamics
11:00-11:15	Ke Li (Shinohara's Lab.)		Characterization of the function of protein phosphatase 4 in budding yeast
11:15-11:30	Hana Subhan Memon Sakurai (Shinohara's Lab.)		A New Role of Srs2 DNA helicase, anti-recombinase, during Yeast Meiosis
口頭発表 (セッション2)			
11:45-12:00	Atika Nurani (Kano's Lab.)		Elucidation of Subtelomere Regulatory Mechanism
12:00-12:15	Nami Iwasa (Takagi's Lab.)		Purification and crystallization of HGF to understand its activation mechanism
12:15-12:30	Yukimasa Taniguchi (Sekiguchi's Lab.)		The molecular mechanism of the laminin-integrin interaction
昼食			
ワークショップ 1-2			
13:30-13:50	Hajime Tamaki (Fujiwara's Lab.)		Introduction of biomolecular solid-state NMR
13:50-14:10	Mika Hirose (Takagi's Lab.)		Road to cryo-EM – The first step is sample preparation -
新任教員レクチャー			
14:10-14:40	Yumiko Imai (Imai's Lab.)		Influenza virus-host nuclear interactions
写真撮影			
15:10-17:10	ポスターセッション1		
特別講演 1-2			
17:15-17:45	Kenji Sugase (Kyoto Univ.)		High-Sensitivity Rheo-NMR Spectroscopy for Protein Studies
17:45-18:15	Makoto Taiji (RIKEN)		Special-purpose computer system for protein molecular dynamics simulation
18:30-20:30	意見交換会		

<第二日目> 12月21日(金)

口頭発表 (セッション3)			
10:00-10:15	Hisashi Tadakuma (Harada's Lab.)		Integrated gene logic-chip functioning in an artificial cell
10:15-10:30	Kohta Mizutani (Hikida's Lab.)		Characteristic whisker movements reflect the internal state of mice related to reward anticipation

10:30-10:45	Koki Sakurai (Hikida's Lab.)		Elucidation of the molecular mechanisms behind Schizophrenia-like behaviors seen in Kpna4 Knockout Mice
10:45-11:00	Tetsuo Kon (Furukawa's Lab.)		Structure and regulation mechanism of TRPM1 cation channel
口頭発表 (セッション4)			
11:15-11:30	Toshihiko Sugiki (Fujiwara's Lab.)		Structural basis for interaction mode between ceramide transfer protein (CERT) and membrane protein of Chlamydia trachomatis IncD revealed by solution NMR spectroscopy
11:30-11:45	Koki Furukawa (Goto's Lab.)		Clarification of α-synuclein aggregation mechanism at isoelectric point
11:45-12:00	Naoya Saeki (Kurusu's Lab.)		Structure-function relationship of the cytochrome b 6 f complex
12:00-12:15	Shiho Yanagi (Kurusu's Lab.)		Structural studies on coiled-coil 1 of dynactin p150 Glued
昼食			
ワークショップ 3-4			
13:15-13:35	Eiki Yamashita (Nakagawa's Lab.)		Recent X-ray crystallography using synchrotron radiation
13:35-13:55	Yoshihiro Omori (Furukawa's Lab.)		Analysis of protein functions by gene targeting in animals using CRISPR/Cas9 system
14:00-16:00	ポスターセッション2		
特別講演 3-4			
16:10-16:40	Hidetoshi Shimodaira (Kyoto Univ.)		Two topics on Statistics and Machine Learning
16:40-17:10	Toshio Yanagida (Osaka Univ.)		Role of Fluctuations in the Unique Operation of Biological Machines
17:10	Best presentation awards		受賞者 Oral: Hana Subhan Memon Sakurai (Shinohara's Lab.), Koki Sakurai (Hikida's Lab.) Poster: Daiki Yoshihara (Furukawa's Lab.), Kohta Mizutani (Hikida's Lab.), Nozomi Nakamura (Takagi's Lab.)
17:20	閉会の挨拶		後藤 祐児 筆頭副所長

1-12 その他の社会との連携

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

2017年度 見学等実績

日程	行事名	見学者	人数
2017年4月30日	いちよう祭	一般	118名
2017年8月2日	高校生セミナー	主に高校生	80名
2017年6月17日	オープンインスティテュート2017	関西の大学生	10名
2017年10月5日	施設見学	島根県立松江南高校	6名
2017年10月19日	施設見学	台湾中科実験科学高級中学	8名
2017年10月19日 2017年11月16日	施設見学	進学力グレードアップ推進事業 (沖縄県内高校生選抜)	各日40名
2017年10月27日 2017年11月16日	施設見学	和歌山県立向陽高校	各日40名
2017年12月23日 2017年12月24日	施設見学	福井県内高等学校	35名

1－13 受賞

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 Regulator-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「実験と数値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、岡田眞里子教授に平成 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」に対し岡田眞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。

平成 26 年大阪大学総長顕彰

2014 年 7 月 8 日、大阪大学に勤務する教員のうち、研究部門における業績が特に顕著であると認められ、中村春木教授に平成 26 年大阪大学総長顕彰が授与された。

平成 26 年大阪大学総長顕彰

2014 年 7 月 8 日、大阪大学に勤務する教員のうち、研究部門における業績が特に顕著であると認められ、高木淳一教授に平成 26 年大阪大学総長顕彰が授与された。

平成 26 年大阪大学総長顕彰

2014 年 7 月 7 日、大阪大学に勤務する教員のうち、教育、研究、社会・国際貢献又は管理運営上の業績が特に顕著であると認められ、中川敦史教授に平成 26 年大阪大学総長顕彰が授与された。

平成 26 年大阪大学総長顕彰

2014 年 7 月 8 日、大阪大学に勤務する教員のうち、研究部門における業績が特に顕著であると認められ、関口清俊教授に平成 26 年大阪大学総長顕彰が授与された。

平成 26 年大阪大学総長奨励賞

2014 年 7 月 8 日、大阪大学に勤務する教員のうち、研究部門における業績が特に顕著であると認められ、加納純子准教授に平成 26 年大阪大学総長奨励賞が授与された。

平成 26 年大阪大学総長奨励賞

2014 年 7 月 8 日、大阪大学に勤務する教員のうち、研究部門における業績が特に顕著であると認められ、木村博信助教に平成 26 年大阪大学総長奨励賞が授与された。

平成 26 年大阪大学総長奨励賞

2014 年 7 月 8 日、大阪大学に勤務する教員のうち、研究部門における業績が特に顕著であると認められ、山下栄樹助教に平成 26 年大阪大学総長奨励賞が授与された。

第 14 回日本蛋白質科学会年会「若手奨励賞」

2014 年 6 月 26 日、研究課題名「電位依存性プロトンチャネル（VSOP）の静的状態の結晶構造から考察する膜電位センサーの動作原理」の業績により、竹下浩平特任助教に、第 14 回日本蛋白質科学会年会「若手奨励賞」が授与された。

Annual Paper Award (Rebeiz 財団)

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

平成 25 年大阪大学総長顕彰

2013 年 8 月 2 日、大阪大学に勤務する教員のうち、教育、研究、社会・国際貢献又は管理運営上の業績が特に顕著であると認められ、栗栖源嗣教授に大阪大学総長顕彰が授与された。

平成 25 年大阪大学総長顕彰

2013 年 8 月 2 日、大阪大学に勤務する教員のうち、教育、研究、社会・国際貢献又は管理運営上の業績が特に顕著であると認められ、篠原彰教授に大阪大学総長顕彰が授与された。

平成 25 年大阪大学総長顕彰

2013 年 8 月 2 日、大阪大学に勤務する教員のうち、教育、研究、社会・国際貢献又は管理運営上の業績が特に顕著であると認められ、関口清俊教授に大阪大学総長顕彰が授与された。

平成 25 年大阪大学総長顕彰

2013 年 8 月 2 日、大阪大学に勤務する教員のうち、教育、研究、社会・国際貢献又は管理運営上の業績が特に顕著であると認められ、高木淳一教授に大阪大学総長顕彰が授与された。

平成 25 年大阪大学総長顕彰

2013 年 8 月 2 日、大阪大学に勤務する教員のうち、教育、研究、社会・国際貢献又は管理運営上の業績が特に顕著であると認められ、中村春木教授に大阪大学総長顕彰が授与された。

平成 25 年大阪大学総長顕彰

2013 年 8 月 2 日、大阪大学に勤務する教員のうち、教育、研究、社会・国際貢献又は管理運営上の業績が特に顕著であると認められ、藤原敏道教授に大阪大学総長顕彰が授与された。

平成 25 年大阪大学総長顕彰

2013 年 8 月 2 日、大阪大学に勤務する教員のうち、一定額の間接経費を獲得したことにより、特に大学に貢献したと認められ、古川貴久教授に平成 25 年大阪大学総長顕彰が授与された。

平成 25 年大阪大学総長奨励賞

2013 年 8 月 2 日、若手教員のうち、教育及び研究の業績があると認められ、佐藤毅助教に平成 25 年大阪大学総長奨励賞が授与された。

平成 25 年大阪大学総長奨励賞

2013 年 8 月 2 日、若手教員のうち、教育及び研究の業績があると認められ、田中秀明助教に平成 25 年大阪大学総長奨励賞が授与された。

平成 25 年第 52 回 NMR 討論会若手ポスター賞受賞

2013 年 11 月 13 日、第 52 回 NMR 討論会において、ポスター発表課題「メチル化リジンの化学シフトと塩橋との関連に関する理論的・実験的研究」の業績により、学生の服部良一に、若手研究者（35 歳未満）を対象にした若手ポスター賞 I が授与された。

平成 25 年日本生化学会 JB 論文賞

榊原由紀子他 6 名が、2013 年 9 月、日本生化学会より、学術の進歩に著しい貢献をしたことが認められ、日本生化学会 JB 論文賞を授与された。

第 13 回日本蛋白質科学会年会若手奨励賞

2013 年 6 月 13 日、研究課題名「PA タグを用いた新規アフィニティータグシステムの確立」の業績により、藤井勇樹大学院生（生命 D2）に第 13 回日本蛋白質科学会年会若手奨励賞が授与された。

2. 研究室の構成員と研究課題

2-1 蛋白質化学研究部門

2-1-1 蛋白質有機化学研究室

【メンバー】

教授	北條 裕信
准教授	川上 徹
助教	朝比奈 雄也
事務補佐員	岡田 玲子
特別研究員	武居 俊樹
共同研究員	西浦 弘志 (兵庫医科大学)
大学院学生	Nikesh Narang (化学 D1)、石田 優介 (化学 M2)、大枝 弘明 (生物 M2)、徐 金乾 (生物 M2)、伊藤 駿 (生物 M2)、 船越 惇 (生物 M2)、松宮 晶 (生物 M2)、今津 和可子 (化学 M1)、高見 麻衣 (化学 M1)、大島 和佳奈 (生物 M1)、 松本 亮太 (生物 M1)、滝沢 元 (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. タンパク質合成法の高度化に関する研究: 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。糖鎖とペプチドの化学的性質は大きく異なるため、両者を含む糖タンパク質の合成には、双方の安定性を考慮したルートの設計が必要である。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、その際ペプチドのエピメリ化や、アシル基の転位、チオエステル結合の分解等の問題があった。我々が開発しているベンジル系の官能基を糖鎖水酸基の保護基として用いる方法ではこのような問題はないが、酸に弱い α -シアル結合をいかに保つか課題となっていた。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。この方法を用いて MUC1 ムチンのシアルペプチドの固相合成とそのセグメント縮合に成功した。

Sec は、Cys の硫黄原子をその同族元素であるセレンに置換したアミノ酸である。生体内には、約 20 の Sec 含有タンパク質が存在しているが、その発現、及び化学合成による調製の困難さから、詳細な機能解明が進んでいない。そこで現在、Sec 含有ペプチド、タンパク質の合成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、小型の膜タンパク質の合成を継続中である。またエンドサイトーシスの一端を担っている膜タンパク質、カベオリンの全合成、及びその膜結合領域の構造解析を進めている。

3. 修飾ヒストン合成法の研究: ヒストンの修飾と遺伝子の発現制御の相関関係を解明するため、一連の修飾ヒストンの合成を継続している。メチル化リシンを含むヒストン H3、H4 の合成を進めており、全合成による H3 および組換えペプチドを用いる半合成による H3、H4 の半合成に成功した。さらなる合成法の最適化を進めていくとともに、ユビキチン修飾体の合成を進めている。

2-1 蛋白質化学研究部門

2-1-2 細胞システム研究室

【メンバー】

教授	岡田 眞里子
助教	間木 重行、張 素香
事務補佐員	甲斐 沙千
大学院生	安藤 美波 (生物 M2)、井元 宏明 (生物 M1)、金沢 朋実 (生物 M1)、井上 紗也佳 (生物 M1)、 前田 真理恵 (生物 M1)
学部学生	道田 大貴 (生物 B4)、江端 恭一 (生物 B4)

【研究課題】

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

【研究の現状と展望】

1. NF- κ B 転写因子の動態と細胞制御：細胞機能の発現は細胞内のシグナル・転写ネットワークの非線形な振る舞いにより制御される。その中で特に注目されるのは NF- κ B 転写因子の細胞質・核内移行の振動による遺伝子発現制御機構である。NF- κ B は細胞質・核内移行の振動を介して遺伝子の発現誘導を行い、それにより発現誘導される遺伝子が細胞形成に貢献すると言われている。しかし、NF- κ B の直接の標的遺伝子は厳密には同定されておらず、そのため、なぜ NF- κ B の振動が遺伝子の発現誘導のために必要なのかという理由は明らかにされていない。当研究室では、次世代シーケンス解析、細胞イメージング、数理モデリングを組み合わせ、NF- κ B の振動の存在意義と振動による遺伝子発現の制御原理を調べている。これまで、数理モデルを用いた理論的解析を行い、シグナル伝達系内の正のフィードバック制御による IKK の初速度の増加と NF- κ B のスイッチ様機構が NF- κ B 振動生成に必要なことを明らかにした (Inoue et al. *npg Syst.Biol. Appl.* 2016)。また、2018 年度には、次世代シーケンス解析により、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ている (Iwamoto et al. Submitted)。本研究は、理化学研究所および東京大学との共同研究により進めている。

2. がんシグナルネットワークの数理モデル解析：シグナル応答の強度と持続性は、自己制御機構により調節・制御され、細胞の秩序形成に貢献している。これまで、本研究室では、ErbB 受容体シグナルを対象とした早期転写制御機構のメカニズムについて、数理モデリングや情報解析を用いた解析を行い、これらの細胞分化との関連を調べてきた (Magi et al. *Curr. Opin. Syst. Biol.* 2017, Magi et al. *J. Biol. Chem.* 2018)。現在、これらのシグナル伝達の細胞増殖制御のメカニズムを定量的に明らかにするために、実験と数理モデルを組み合わせた細胞周期解析に取り組んでいる。細胞周期のエントリーや各分子の活性化タイミングと上流シグナルとの定量的なネットワークバランスを明らかにすることを目指している。本研究は、理化学研究所およびダブリン大学との共同研究により進めている。

3. シグナルによる代謝制御：細胞は環境の情報を集約し、遺伝子発現や代謝の活性化を介して、細胞の恒常性の維持と適応を行っている。本研究室では、さまざまなシグナル伝達系のハブとして働くシグナルアダプタータンパク分子 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ようとしている。これまでの解析により、この遺伝子ファミリーのコンディショナルノックアウトマウス胎児由来繊維芽細胞において、細胞接着能や運動能の低下、細胞サイズの減少などといった細胞形態の変化とともに、中心炭素代謝系の遺伝子発現および代謝物の低下などの細胞代謝の変化が起こることがわかった (Imamoto et al. Submitted)。現在は、薬剤スクリーニングと細胞形態を組み合わせたパスウェイ解析のほか、ヒト疾患に関わる転写因子との相互作用解析を進めている。本研究は、シカゴ大学との共同研究により進めている。

2-1 蛋白質化学研究部門

2-1-3 蛋白質ナノ科学研究室

【メンバー】

教授	原田慶恵
講師	鈴木 団
助教	多田隈尚史
特任研究員	波多野雄治、中尾公子、仲 崇霞
学振特別研究員(SPD)	外間進悟
事務補佐員	岡本理紗
学生	福本紘大(生物 M1)

【研究課題】

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

【研究の現状と展望】

1. 蛍光ダイヤモンドを使った新規 1 分子イメージング法の開発： 生体分子が機能している現場を直接観察することは生体分子の研究に有用である。しかし、生体分子を観察するための従来の蛍光プローブは、退色により長時間の観察ができないなどの難点がある。我々は、ダイヤモンド結晶内の格子欠陥である窒素-空孔中心(NVC)が蛍光を発することに着目し、蛍光ナノダイヤモンド(Fluorescent Nano-Diamond, FND)を新規の蛍光プローブとする研究を行っている。FND は退色やブリンキングしないため、長時間観察が可能である。また、NVC の電子スピン状態を光検出磁気共鳴(Optically detected magnetic resonance, ODMR)分光法で検出することで、FND 近傍の磁場や温度の計測が可能である。我々は、これまでに、細胞の自家蛍光の影響を受けることなく FND の向きを決定する技術を確認し、線虫腸内の FND の回転運動の観察に成功している。本年度は、FND の蛍光特性が環境に依存しない点を利用し、細胞内温度の精密測定が可能であることを示した。さらに、板ダイヤモンドを用いた磁気ベクトルイメージングにも取り組み、1 μm の磁性微粒子のリアルタイム観察に成功した。今後はこの NVC を用いた局所磁場測定法を超高感度化し、生体分子に含まれる核スピンの検出感度を大幅に向上させることで、蛍光色素で標識していないタンパク質分子や DNA 分子そのものの動態や構造変化を、1 分子レベルで可視化する方法の開発に挑戦する。

2. ナノ開口を用いた生体分子間相互作用の解析： 約 20 年前に我々が開発した、全反射蛍光顕微鏡による蛍光 1 分子観察は、生体分子の機能を解析する有効な手法であるが、1 分子観察が可能な蛍光分子の濃度の上限は、わずか 50 nM である。より高濃度の蛍光分子存在下での 1 分子観察を可能にする方法として、2003 年に W.W.Webb らは、ナノ開口を用いた観察技術を提案した。我々は試行錯誤を繰り返した結果、数 μM の蛍光分子存在下での観察が可能な、直径約 100 nm のナノ開口基板作製手法を確認した。ナノ開口による安定な蛍光観察のためには、ナノ開口底面の真真中に分子を固定化する必要がある。そこで我々は、分子配置が可能な DNA ナノ技術に着目し、RNA ポリメラーゼと標的遺伝子を活性がある状態で固定化する方法を開発した。今後は、これらの技術を組合せ、ヌクレオソームを鋳型とした転写機構、ならびにヌクレオソーム構造を変化させ、転写を促進させると考えられているクロマチンリモデリング因子の 1 つである PFC 複合体の詳細な反応機構を明らかにしたい。

3. 細胞内外における局所温度の最先端計測技術の開発： 温度は生き物にとって基本的なパラメーターであるが、これまでの測定は主にマクロなスケールでおこなわれてきた。我々は、蛍光性温度センサーと定量的蛍光イメージング法を組み合わせた、ミクロスケールでの観察法の新規開発を行い、生細胞内に細胞機能に関連した有意な温度変化や空間的に不均一な温度分布が存在することを発見した。しかし、この細胞内温度変動の生成機構や細胞における温度センシング機構への関与は不明である。本年度は、FND を含めた様々なプローブの開発に努めると共に、細胞など様々な生物試料へ適用した。今後も新規イメージング技術の開発と応用を継続する。

2-1 蛋白質化学研究部門

2-1-4 オルガネラバイオロジー研究室

【メンバー】

准教授 中井 正人
研究員 朝倉 由香里（特任）、比嘉 毅（日本学術振興会特別研究員）
共同研究員 和田 正三（首都大学東京）、中井 由実（大阪医科大学）

【研究課題】

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

【研究の現状と展望】

1. 葉緑体包膜における蛋白質膜透過の分子機構：葉緑体に代表されるプラスチドの多様な機能を支えるのはプラスチドへ運ばれる多様な蛋白質であり、各蛋白質が適切な時に適切な器官・組織に発現し、機能すべき区画に正しく輸送される必要がある。これら蛋白質には、他のサブユニットと会合し超分子複合体へとアセンブリーしたり、補因子が組み込まれるものもある。私たちは、シロイヌナズナやトウモロコシのプラスチド形成過程について、特に葉緑体の包膜やチラコイド膜を舞台とする蛋白質輸送や光化学系超分子複合体へのアセンブリー・活性中心の鉄硫黄クラスターの挿入に関わる因子の生化学的解析と、その生体内での働きについての分子細胞生物学的・分子遺伝学的解析を進めてきた。2013年に、私たちは葉緑体内包膜の1メガダルトンの蛋白質輸送装置複合体TICを世界に先駆けて見だし、その全構成因子を同定し研究成果をサイエンス誌に発表した。さらに、このTIC複合体と協同的に働く2メガダルトンもの新奇輸送分子モーター複合体も発見し2018年にPlant Cell誌にBREAKTHROUGH REPORTとして発表した。この複合体は7種類の新奇因子から成るヘテロオリゴメリックなAAAタイプのATPase複合体で、すべての因子が葉緑体の発達と植物の生育に必須であることがわかった。現在これら複合体と共に働く新奇因子の解析を進めている。本プロジェクトには、特任研究員の朝倉と特別研究員の比嘉が参画している。

2. 葉緑体蛋白質輸送システムの進化：葉緑体は、10億年以上昔に、光合成をするシアノバクテリア様の原核生物が宿主の真核細胞に取り込まれる事で誕生したが、宿主の細胞内で光合成が効率よく行なわれるためには、葉緑体へ蛋白質を運び入れる仕組みも確立される必要があった。興味深い事に、私たちが同定した輸送装置複合体を構成している蛋白質の中には、葉緑体ゲノムにその遺伝子が存在しているものがあつた。ところが、分子系統解析の結果、この遺伝子は現存のシアノバクテリアや、内共生成立後初期に分岐したと考えられる灰色藻や紅藻には直接の相同遺伝子が見当たらず、したがって、緑藻が出現するまでの進化の過程で葉緑体ゲノム上で大きく変化して生じたと考えられる非常に稀な遺伝子である事が分かった。また、中心蛋白質以外の残りの蛋白質も、緑藻や陸上植物が出現する頃に核ゲノムに遺伝子が増えられ、その後大きく変化してきた事が分かった。この事は、シアノバクテリアの内共生による葉緑体の誕生という生物進化上の大イベントの後にも、ダイナミックな遺伝子の変化が起き、葉緑体の進化や陸上植物の進化をもたらす一因になった可能性を示唆している。各蛋白質が加わる事でどのような機能が付加されていったのか、これから明らかにされていくと期待される。また、このようなダイナミックな変化は継続的に続いており、特に、単子葉植物の中でも比較的最近分岐したイネ科植物では、今回同定された葉緑体内包膜の蛋白質膜透過装置が、中核蛋白質以外は大きく様変わりしている事もゲノム情報から明らかになっている。現在、イネ科で実際にどのような蛋白質膜透過装置が機能しているのかについて、東北大学との共同研究で解析が進行中である。私たちの研究グループでは、同様の進化的観点から、特に、紅藻の葉緑体が保持していると推測される初期の葉緑体蛋白質輸送システムを東京工業大学のグループとの共同研究で、また、緑藻の蛋白質輸送システムを、スイスジュネーブ大学およびアメリカカリフォルニア大学の研究者との共同研究で、全容の解明を目指している。最近、緑藻が植物とほぼ同等のシステムを包膜透過過程全般において利用していることを見出した。これらのプロジェクトにも、特任研究員の朝倉が参画している。

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

2-2 蛋白質構造生物学研究部門

2-2-1 蛋白質構造形成研究室

【メンバー】

教授	後藤 祐児
特任講師	笹原 健二
助教	宗 正智
特任助教	山口 圭一
外国人研究員	AGUIRRE MARTINEZ, César
技術補佐員	守山 由喜子、北山 裕子
事務補佐員	笹井 千鶴
国際共同研究	Vladimir Uversky (University of South Florida, USA)
共同研究員	櫻井 一正 (近畿大学)、八木 寿梓 (鳥取大学)、西村 千秋 (帝京平成大学)、伴 匡人 (久留米大学)、 茶谷 絵理 (神戸大学)
大学院学生	(高分子D1) 野地 真広、(高分子M2) 古川 光樹、(生物M2) 伊藤 大、(高分子M1) 木村 侑翔、 (生物M1) 鮫島 立志、澤田 眞弥、中原 瑤映、蓮尾 健史朗

【平成29年度在籍者】

(准教授) HALL, Damien (Australia National University とのクロスアポイントメント)、
(講師) 李 映昊 (LEE, Young-Ho)、(国際共同研究) BELLOTTI, Vittorio (University College London, UK)、
CARVER, Jhone (Australian National University, Australia)、
KARDOS, József (Eötvös Loránd University, Hungary)、OTZEN, Daniel (Aarhus University, Denmark)、
(共同研究員) 浅田 伸彦 (岡山理科大学)、(大学院生) 牟田 寛弥、足立 誠幸、木下 岬、藤川 龍弥、内藤 嵩史、
張 春明

【研究課題】

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

【研究の現状と展望】

蛋白質は本来アミノ酸が直線状につながった高分子鎖である。蛋白質は折りたたまれて特定の立体構造（天然構造）を形成して、機能を果たす。蛋白質の折りたたみ反応は、フォールディング(protein folding)と呼ばれる。さらにミスフォールディングはさまざまな疾患の原因となる。蛋白質のフォールディングとミスフォールディングの分子機構、構造と機能相関を明らかにすることを目的として、以下の研究を行っている。

1. 蛋白質のフォールディングと構造安定性、構造と機能の相関：蛋白質が機能的な立体構造を形成する原理を実験的に明らかにすることを目指している。 β ラクトグロブリンは主に β シートから構成される蛋白質であるが、天然には存在しない α ヘリックスを含む中間体を経由して起きる ($\alpha \rightarrow \beta$ 転移)。 β ラクトグロブリンのフォールディング機構をさまざまな物理化学的な手法により解析している。
2. 蛋白質のミスフォールディングと凝集：蛋白質がミスフォールディングしたり、凝集をすることが原因で病気が引き起こされる例が多く見つかっており、フォールディング病と呼ばれる。その代表がアミロイドーシスである。透析アミロイドーシスの原因となる $\beta 2$ ミクログロブリン、パーキンソン病に関わる α シヌクレイン、アルツハイマー病に関わるアミロイド β ペプチド、また、モデル蛋白質として卵白リゾチームなどを用いて蛋白質の凝集やアミロイド線維形成の分子機構を研究している。アミロイド線維は、原因蛋白質の過飽和溶液から、何らかの原因で過飽和が解消することによって形成すると考えられる。つまり、自然界に一般的な過飽和現象は、疾患に関わるアミロイド線維形成の機構を理解するために重要である。「溶解度」、「過飽和」、「超音波」などをキーワードとして、アミロイド線維を代表とする凝集状態と天然構造の構造や物性、形成機構を、比較しながら研究している。これにより、蛋白質の構造物性の理解にいつその貢献をすることを目指している。

2－2 蛋白質構造生物学研究部門

2－2－2 機能構造計測学研究室

【メンバー】

教授	藤原 敏道
准教授	松木 陽
客員教授	児嶋 長次郎
特任准教授	小林 直宏
特任助教	江川 文子、杉木 俊彦、原田 健一、深澤 隼、古板 恭子
特任研究員	岩田 武史、新家 粧子、田巻 初、山田 和哉、横地 政志
技術専門職員	阿部 直行
事務補佐員	田村 京子
共同研究員	荒田 敏昭（大阪市立大学）、池田 恵介（富山大学）、出原 敏孝（福井大学）、亀田 倫史（産総研）、 小橋川 敬博（熊本大学）、齊藤 貴士（北海道薬科大学）、田中 好幸（徳島文理大学）、栃尾 豪人（京都大学） 内藤 晶（横浜国立大学）、
国際共同研究員	Ayyalusamy Ramamoorthy (Univ. Michigan)、Chugh Jeetender (Indian Inst. Sci. Edu. Res., Pune)
NMR 共同研究員	石森 浩一郎（北海道大学）、尾瀬 農之（北海道大学）、織田 昌幸（京都府立大学）、 加藤 晃一（自然科学研究機構）、北原 亮（立命館大学）、島本 茂（近畿大学）、菅瀬 謙治（京都大学）、 瀬尾 悌介（金沢大学）、長尾 聡（奈良先端科学技術大学院大学）、星野 大（京都大学）、 本間 道夫（名古屋大学）、前仲 勝実（北海道大学）、真嶋 司（京都大学）、三島 正規（首都大学東京）、 吉村 優一（広島大学）
大学院生	（理化学 D3）神田 泰治、（理化学 D2）杉下 友晃、（理化学 M2）張 仲良、（理生物 M2）張 欣、 （理生物 M1）遊道 梓、戴 文歌
研究生	張 心瑜、雷 菽

【平成 29 年度在籍者】（助教）天野 まゆみ

【研究課題】

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

【研究の現状と展望】

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

2. テラヘルツ波を用いたNMRの超高感度化：原子分解能で蛋白質間相互作用を明らかにするため，NMR 分解能と感度を大幅に向上させた。この超高感度化では高出力二重共鳴テラヘルツ波と極低温技術を用いる DNP 法を開発し 700MHz の NMR 装置製作を行った。この結果，長時間安定して 30K で試料回転も行い感度を約 1000 倍以上向上させ，実用性の高い超高感度高分解

能多次元固体 NMR を測定できるまでになった。循環式 He ガスを用いて、低コストで長期の極低温 DNP-NMR 高感度実験を行えることを実用化した。この DNP 法を効率的に行うために、実験を解析するための多スピン動力学プログラムを開発し、遷移金属元素 Mn^{2+} の磁性を利用するなど新しい方法を検討した。これは特任助教の深澤隼が実施した。これらにより、医学・生物学的に重要な脂質二重膜など界面や細胞内での蛋白質構造解析を行える実用性の高い段階に達した。

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：上記の NMR 測定法を向上させることに加えて、構造を算出する方法として、NMR に関するバイオインフォマティクスと計算機化学的な方法を組み合わせて、スペクトル・シミュレーションに基づいた信号帰属と主鎖構造決定法をモデル蛋白質 GB1 などに応用した。また、国際的な生体高分子の NMR データベース BMRB を運営して、このデータベースを NMR 蛋白質構造解析に用いる方法、データベース横断的に利用する方法を開発した。これは、特任准教授の小林直宏、特任研究員の横地政志、岩田武史が実施した。また、小林直宏はスペクトルからタンパク質構造を自動的に決める方法を深層学習も利用して開発し、NMR 構造決定の効率を向上させた。

2-2 蛋白質構造生物学研究部門

2-2-3 蛋白質結晶学研究室

【メンバー】

教授	栗栖 源嗣
特任教授	Knight Peter
准教授	田中 秀明
特任准教授	Gerle Christoph
助教	仲庭 哲津子
技術職員	乗岡 尚子
研究員	三角 裕子（特任）
事務補佐員	下家 和子、筒井 美穂
国際共同研究員	Perera Inoka (University of Colombo, Sri Lanka)、Hippler Michael (University of Münster)
共同研究員	海野 英昭（長崎大）、宮原 郁子（大阪市大）、藤井 律子（大阪市大）、神谷 成敏（兵庫県大）、 手島 圭三（広大）、藤枝 伸宇（大阪府大）、大山 拓次（山梨大）、石森 浩一郎（北大）、 田中 良和（東北大）
大学院学生	（高分子 D3）Coruh Mehmet Orkun （高分子 D2）大西 裕介、東田 怜、（生物 D2）戸田 暁之、Junior Linda、Li Jian Nan （高分子 M2）伏見 こころ、伊勢 茜、（生物 M2）河合 純希、佐伯 直哉、柳 志歩 （高分子 M1）安藤 俊介、鈴木 優菜、中田 優希 （生物 M1）朝倉 帆南、森本 利功也
学部学生	（化学 B4）浜岡 紀之

【平成 29 年度在籍者】

研究員	慈幸 千真理（学振）、金 宙妍（特任）
技術補佐員	萬代 有美
大学院学生	（生物 D3）Charoenwattanasatien Ratana、（生物 M2）猪股 志帆、梅野 恵太、西崎 弘貴
学部学生	（FrontierLab mini 交換留学生）Jantarit Nawee（Suranaree University of Technology, Thailand）

【研究課題】

1. 光合成エネルギー変換と、それにリンクしたレドックス代謝反応の分子機構
2. 巨大分子モーターダイニンの構造解析
3. 金属蛋白質の無損傷・高分解能構造解析

【研究の現状と展望】

生体の中で、蛋白質はネットワークを形成しながら機能している。我々は、機能している蛋白質を蛋白質結晶学の手法で結晶化し、結晶構造に基づいて生命システムを理解しようという研究室である。「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結晶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」「生体超分子」をキーワードに、以下の研究プロジェクトを進めている。（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 b_6f 複合体をコアに、分子間相互作用や反応制御機構に着目して研究している。（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。ダイニンの結晶構造をベースに、分子動力学計算やCDスペクトル・NMRスペクトル解析を併用することで、ダイニン分子の運動機構に迫る。（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、金属置換体アナログ蛋白質を上手に使うことで、放射線損傷のない高精度・高分解能構造を決定することを目指している。

2-2 蛋白質構造生物学研究部門

2-2-4 膜蛋白質化学研究室

【メンバー】

准教授 三間 穰治

【平成 29 年度在籍者】

技術補佐員 新宮 愛

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

【研究課題】

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

【研究の現状と展望】

1. オルガネラ膜テザリング・膜融合の細胞内コンパートメント特異性決定の分子機構：我々の従来の再構成プロテオリポソーム系では、オルガネラ膜融合の中心的因子である SNARE タンパク質として、酵母液胞融合に関与する 4 つの SNARE タンパク質のみが含まれているにすぎない。しかしながら、実際の細胞内では、小胞輸送・オルガネラ融合などの細胞内膜交通（メンブレントラフィック）を介して、個々のオルガネラ膜の SNARE タンパク質構成は一定ではなくダイナミックに変化していると考えられる。そして全ての SNARE タンパク質（出芽酵母では 24 種類、ヒトでは 36 種類）は、翻訳後に小胞体 ER 膜上へ挿入され、その後、各オルガネラに選択的に膜輸送されて本来の機能を果たすと考えられる。本研究において、まず出芽酵母を真核細胞のモデルに、液胞（リソソーム）SNARE タンパク質のみならず小胞体 ER-ゴルジ・ゴルジ体・エンドソーム SNARE タンパク質も含めた、各オルガネラの多様な SNARE 構成を再現する「再構成 SNARE プロテオリポソーム」を網羅的に作製と機能解析を行い、SNARE タンパク質にコードされる「細胞内膜融合のコンパートメント特異性・選択性への寄与」の分子基盤解明に挑戦してきた。さらに、Sec1/Munc18 ファミリー等の SNARE シャペロン群、Rab GTPase、Rab エフェクター群、テザリング（繫留）因子も含めた「細胞内膜テザリング・膜融合の特異性・選択性の決定機構」の全貌の解析へと発展させている。現在まで我々は、SNARE ファミリーの精製タンパク質を用いて、人為的に SNARE の組合せを変えた多様な再構成 SNARE プロテオリポソームを調製し、プロテオリポソーム膜融合アッセイにより全 14 種類の SNARE タンパク質の膜融合選択性への寄与を解析した。この再構成系を駆使した解析により、SNARE サブファミリー（Qa-, Qb-, Qc-, R-SNARE）の中で、R-SNARE の寄与は非常に少なく、Qabc-SNARE の適切な組み合わせが選択的な膜融合に必須であることを見出した（Izawa et al., 2012）。さらに、SNARE 依存性膜融合の選択性が、各オルガネラ局在 SNARE ファミリーが多様かつ互いに異なる戦略を駆使してコンパートメント特異性を付与するという新概念を実証した（Furukawa & Mima, 2014; Mima, 2019）。また、これまで確立した再構成アプローチを、ヒト細胞をモデルに、Rab GTPase・Rab エフェクター群を中心とする膜テザリング（繫留）マシナリーに拡張し（Tamura & Mima, 2014; Inoshita & Mima, 2017; Mima, 2018）、「細胞が、多様で複雑な細胞内膜交通ネットワークを、膜テザリング・膜融合の主たる素過程を介して、どのような戦略で時空間的に厳密に制御しているか」という細胞生物学の大命題に挑戦している。
2. 細胞内膜融合マシナリーと膜出芽マシナリーの機能的相互作用：実際の細胞内オルガネラにおいては、「オルガネラ膜融合マシナリー」と「オルガネラ膜出芽・分裂マシナリー」は個々のオルガネラ膜上に共存して各々の機能を発現しているはずである。そして、絶え間ない膜融合反応と膜出芽反応が行われる細胞内膜交通（メンブレントラフィック）が、時空間的に厳密に制御されるためには、両者（膜融合マシナリーと膜出芽マシナリー）の間にオルガネラ膜上における機能的相互作用が存在すると考えられる。我々は、小胞体 ER 膜に局在する COPII 複合体をはじめとする小胞膜形成・出芽に必須のコートタンパク質複合体群、Arf ファミリー GTPase 群、そして ER 膜融合に関与するダイナミン様 GTPase 群を研究対象とし、それらの SNARE 膜融合マシナリー共存下での機能解析を目指している。現在まで、ヒトおよび出芽酵母を真核細胞モデルとし、様々なコートタンパク質複合体・サブユニット群・Arf GTPase 群・ダイナミン様 GTPase 群の大量発現・精製系の構築を推進するとともに、酵母ダイナミン様 GTPase Scylp を核とする ER 膜融合マシナリーの再構成に成功している（Sugiura & Mima, 2016）。

2-3 蛋白質高次機能学研究部門

2-3-1 ゲノム-染色体機能研究室

【メンバー】

教授	篠原 彰
准教授	古郡 麻子
助教	松寄 健一郎、東出 望花 【平成 30 年度 4 月-在籍者】
事務補佐員	若林 浩子、赤路 三紀、鎌田 淑子
技術補佐員	渡邊 智英、松本 尚子
大学院学生	(生物 D3) Jagadeeswara Rao Bommi, Ying Zhang (生物 D1) Ghanim Fajish V, Hana Sabha, Priyanka Sawanti, 李 珂 (生物 M2) Faiza Az Zahra, 石川 達也、浜野 有希 【平成 29 年度在籍者】 (生物 M1) 近藤 静香、荒井 麻里
研究生	Meng Fangtao, Liu Sijia

【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】

2017-18 年度は、真核生物の組換えや DNA2 重鎖切断修復の分子機構を明らかにすることを目的に、以下の成果を上げている。

1. 減数分裂期の染色体形態形成に染色体構成要素であり、姉妹染色分体を繋ぐコヒーシ複合体についての解析を行っている。
これまではコヒーシは切断により染色体から除かれることが知られていたが、減数第一分裂後期では切断に依存せずに、除かれること、DDK や PLK によるリン酸化がこの過程に関わることを明らかにした。
2. ヒトの相同組換えに関わる因子 SWSAP1 と結合する新規の因子 FIGNL1 を解析したところ、FIGNL1 が 新しいタイプのアンチリコンビナーゼとして機能すること、その働きは SWSAP1 により抑制されるということを見出し、SWSAP1 の RAD51 メディエーターとしての新規の機能を明らかにした。
3. 相同組換えおよび減数分裂期組換えで働くリコンビナーゼの蛋白質構造・機能を明らかにするため、生化学的解析や、DNA 上で形成される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・NMR 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。
4. ヒト DNA 二重鎖切断修復機構で働く Mre11/Rad50/Nbs1 複合体の DNA 切断活性についての生化学的解析を行い、高速原子間力顕微鏡観察を進め、新規の蛋白質構造変化を捉えらえることに成功した。また DNA ポリメラーゼなどの蛋白質複合体の挙動について DNA 複製再構成系を用いて解析し、鋳型 DNA 上の反復配列に形成される高次構造によってこれらの蛋白質複合体が阻害されることを明らかにした。今後は、一分子解析や立体構造解析を用いた多角的な解析を進める。

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指している。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 修復の系の立ち上げも完了し、今後の大きな展開を期待できる。今後は、バイオインフォマテックスなどの新しい分野との融合に領域、特にゲノムワイドな解析や、1 分子解析を取り入れた生化学を導入することで、真核生物の組換えや DNA 修復の分子機構とその制御の解明にも取り組むことが急務である。

2－3 蛋白質高次機能学研究部門

2－3－2 分子発生学研究室

【メンバー】

教 授	古川 貴久
准教授	大森 義裕
助 教	茶屋 太郎、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、西村 美佐、池田 しのぶ、中山 珠緒
事務補佐員	阿部 弘子
派遣職員	佐々木 有利子

大学院生	北村 民樹（理生物 D3）、今 鉄男（医 D3）、上野 明希子（生命 D2）、久保 竣（理生物 D2）、 A. Mittsu Gomez Sarmago（医 D2）、山本 悠（生命 D1）、堤 峻太郎（理生物 M2） 吉原 大貴（理生物 M2）、Leah Rie Varner（理 SISC M2）、行天 大智（理生物 M1） Lei Weng I（理 SISC M1）、伊東 將熙（理生物 M1）、田中 実希（理生物 M1）
学部生	前田 和（理生物 B4）、
研究生	Wu Long

【平成 29 年度在籍者】

小塚 孝司（生命 D3）、Meriam Boubakri（生命 D3）、古橋 真佑（理生物 M2）、三草 周平（理生物 M2）、
宮田 季和（理生物 B4）、Maurice Rujiter（研究生）、Alexander Hideaki Cotter（特別聴講学生）

【研究課題】

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

【研究の現状と展望】

当研究室は、脊椎動物の中枢神経系の構築と機能発現の分子機構を分子生物学、生化学、生体工学、組織学、電気生理学などの幅広い方法論を駆使して解明することを目指している。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

2-3-3 高次脳機能学研究室

【メンバー】

教授	疋田 貴俊
助教	山口 隆司
特任助教	Tom Macpherson
技術補佐員	尾谷 典子
事務補佐員	田淵 文美
共同研究員	榊 正幸（筑波大学）、花田 礼子（大分大学）、山田 雅己（福井大学）、溝口 博之（名古屋大学）、西 昭徳（久留米大学）、中嶋 秀満（大阪府立大学）、岡 正啓（医薬基盤研究所）、櫻井 武（京都大学）、渡邊 直樹（京都大学）、古屋敷 智之（神戸大学）、関山 敦生（薬）、藤山 文乃（同志社大学）、澤 明（ジョーンズホプキンス大学、アメリカ）、友田 利文（トロント大学、カナダ）、Eisuke Koya（サセックス大学、イギリス）
大学院学生	大田 純斗（医 D1）、櫻井 航輝（理 SISC M2）、水谷 晃大（理生物 M1）、内田 裕輝（理生物 M1）、片山 和希（理生物 M1）、Kim Jiyeon（理 SISC M1）、Suthinee Attachaipanich（理 SISC M1）
大学生	古仲 裕貴（理生物 B4）、呂 健寧（理 CBCMP B4）、志手 優仁（大分大学医 B3）

【平成 29 年度在籍者】伊藤 大一（特別研究学生）、岡本 浩彦（医 B3）、山本 高靖（医 B3）

【研究課題】

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

【研究の現状と展望】

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

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

2－3 蛋白質高次機能学研究部門

2－3－4 細胞核動態情報研究室

【メンバー】

招へい教授 永野 隆
教授（兼） 古川 貴久
事務補佐員（兼） 阿部弘子

【研究課題】

1. 細胞核内におけるクロマチン・染色体のダイナミクスをより包括的かつ正確に捉える新技術の開発
2. 1細胞解析技術を用いたクロマチン・染色体の高次構造の解明

【研究の現状と展望】

2018年度は蛋白質研究所における研究室の新規整備を行いつつ、それと並行して細胞核内におけるクロマチン・染色体の高次構造ダイナミクスをより正確に捉えられる新技術の開発を主に行ってきた。また海外の共同研究者と共に、以前取得した1細胞クロマチン高次構造データの解析を進めた。当研究室で現在行っている新技術開発の背景・概要や展望は以下の通りである。

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配列情報を有するが、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修飾、クロマチン高次構造など）の違いが加わることで特有の遺伝子発現パターンなどの形質が安定して生み出される。すなわち、「エピゲノム情報が互いに影響を与え合い、その結果として遺伝子発現パターンが定まる」という概念が確立されている。これら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。しかし近年の技術の進歩により1細胞ごとにエピゲノムや遺伝子発現の情報を得ることが可能となった結果、これまで均一と見なされていた細胞集団内に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示唆されるなど、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。当研究室の永野らは数千個の細胞のクロマチン高次構造を1細胞ごとに捉えて横断的に比較することで、細胞周期がG1期・S期・G2期と進行するに伴いクロマチン高次構造に大規模で連続的な再構成が起きていることを世界に先駆けて見出し2017年に発表した。

この結果は、「細胞集団の平均」として得られた従来のエピゲノムデータ中にも、細胞周期進行と共に進行するクロマチン高次構造の動きに伴った（或いはそれを先導する）変化が隠れている可能性を示唆する。しかし、この隠れた変化は既存の方法では解明できない。当研究室で現在開発中の新技術はそれを明らかにすることを目的としており、1細胞解析の利点を最大に活かすためにクロマチン高次構造とその他のエピゲノム情報や遺伝子発現情報を同じ1細胞から得ることを目指している。これにより、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遺伝子発現情報との間の関連付けを、真の1細胞解像度で行うことが可能になる。この新たな視点の導入により、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することを目指している。

2-3 蛋白質高次機能学研究部門

2-3-5 体内環境統合蛋白質研究グループ

【メンバー】

准教授 奥村 宣明

【研究課題】

1. 哺乳類におけるジペプチドの代謝機構と生理機能の解析
2. プロテオミクスによる生体試料の解析法の開発と応用

【研究の現状と展望】

1. 哺乳類におけるジペプチドの代謝機構と生理機能の解析：哺乳類の細胞内にはジペプチド、トリペプチドなどの短鎖ペプチドが多数存在する。その中にはタンパク質の消化・吸収やターンオーバーなど分解の過程で生じるものと、カルノシン (β -Ala-His)やグルタチオンのようにアミノ酸から酵素によって合成されるものがある。一方、生体内にはこれらを分解するシステムも存在しており、タンパク質の消化と吸収、腎臓での再吸収、各組織でのタンパク質ターンオーバーにおいて重要であるとともに、グルタチオン、カルノシンなど短鎖の機能性ペプチドの機能調節にも必須である。したがって、ジペプチドの分解は動物の代謝において重要な一部分であるが、各組織に存在する酵素の種類、機能、調節機構など不明な点が非常に多い。われわれは哺乳類の恒常性維持機構の研究を進める中で、カルノシンに着目した解析を行い、それまで機能不明であった金属ペプチダーゼ CN2 にカルノシン分解活性があることを明らかにした。さらに、CN2 の X 線結晶構造解析により構造と機能の解析を行い（楠木正巳・元山梨大教授らとの共同研究）、CN2 の酵素反応がダイマー間の特定の残基の相互作用を必要とするユニークなものであることなどが明らかになった。

われわれはさらに、質量分析計 (ESI-MS)を用いて CN2 の非共有結合性複合体の解析を行った。ESI-MS では非変性溶媒中で測定を行うと、水溶液中でのタンパク質の非共有結合性複合体全体の質量を測定することが可能で、オリゴマーの形成状態、金属などの低分子との相互作用などの情報を得ることができる。われわれは、CN2 の質量の異なるミュータントを作成し、ダイマーの結合と解離によるダイマー交換反応を ESI-MS でモニターすることに成功した。さらにこの方法を応用して、CN2 の酵素反応にダイマー形成が必要であること証明した。

ESI-MS ではタンパク質と金属との複合体も検出することができる。CN2 と金属との結合は、ESI-MS を用いた解析などから、 Mn^{2+} および Zn^{2+} に結合するが、 Zn^{2+} により強い親和性があることが明らかになった。これまで CN2 は Mn^{2+} 存在下でのみカルノシンなどを分解する活性を持つという結果が得られていたが、さらに解析を進めた結果、 Zn^{2+} 結合型は Mn^{2+} 結合型とは異なる基質特異性を持ったアクティブな酵素であることが明らかになった。さらに、CN2 を発現させた細胞内では Zn^{2+} 結合型に近い基質特異性が観察されたことから、CN2 は細胞内で主に Zn^{2+} 結合型として機能している可能性が示唆された。これらの知見に基づいて CN2 の基質特異性について再検討をすすめるとともに、近縁の酵素である CN1 との比較を行っている。さらに、ジペプチドを分解する他の酵素についても解析し、それらの基質特異性や組織分布、発現調節などを明らかにすることで、ジペプチド分解機構の全体像とその生体内における役割を解明したいと考えている。

2. プロテオミクスによる生体試料の解析法の開発と応用：近年、プロテオミクスは質量分析法を中心として大きく発展したが、実際の解析においてはサンプル調整や定量比較、データ解析などにおいて、様々な個別の課題と新たな可能性が残されている。われわれは、病理学、細胞生物学、バイオマーカー探索などの諸分野ならびに蛋白研高尾研究室との共同研究において、個別の課題における問題解決と新たな技術の開発に取り組んでいる。特に、尿タンパク質の分解産物に基づくがんのバイオマーカー探索プロジェクトにおいて、タンパク質 C 末端の定量プロテオミクスの測定とデータ解析の新規ワークフローを確立し、それを利用して実際のサンプルの解析を行っている。現在、新規マーカー候補の探索とともに、抗体等を用いたバリデーションを進めている。

2-4 多階層蛋白質統合研究部門

2-4-1 多階層構造生命科学研究室

【メンバー】

教授 (兼)	高木 淳一
教授 (兼)	栗栖 源嗣
特任助教	Bekker, Gert-Jan
招へい教授	岩崎 憲治
助教	有森 貴夫
助教	宮崎 直幸

【平成 29 年度在籍者】

特任准教授	Hall, Damien Richard
准教授 (兼)	岩崎 憲治
寄附部門准教授 (兼)	川端 猛
特任助教	鈴木 博文

【研究課題】

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

【研究の現状と展望】

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

1. 統合的アプローチによる生体内分子構造の可視化：有森助教と宮崎助教が協力し、X線結晶構造解析とクライオ電子顕微鏡イメージングを組み合わせたハイブリッド法により、細胞が基底膜を認識するメカニズムの中心となる受容体-リガンド複合体の近原子分解能での可視化に世界で初めて成功した。また、宮崎助教が中心となつて低分解能の電子顕微鏡イメージングを用いてインテグリンの溶液構造アンサンブルの網羅的取得にも成功し、報告した (J.Cell Sci 2018)。

2. クライオ電子顕微鏡と計算機科学の融合による近原子分解能構造解析：川端准教授、鈴木特任助教が中心となり、EMDBに登録されている電子顕微鏡画像と、同時にPDBに登録されている原子モデルを同時に眺めることができる万見 (Yorodumi)のポータルを改良し公開を継続した。一方、PDBの原子モデル、EMDBの電子顕微鏡の密度マップ、X線や中性子による生体試料小角散乱データ (SASBDB) によるモデルを分子の「形状」によって横断的に探す「Omokage 検索」サービス、検索後に、モデルやマップを高速に重ね合わせる「Pairwise gmfit」サービスも改良を加え、継続して提供した。

3. 実験とシミュレーションを併用したアミロイド形成のダイナミクス解析：蛋白質凝集を理解するために、実験と理論が連携した研究を、Hall 特任准教授が中心となつて行った。変性剤分子の蛋白質に対する結合に基づく蛋白質変性の古典的なモデルを再検討した。いくつかの構造状態に対する結合を仮定することにより、変性剤に依存した構造状態ランドスケープが変化することを示した (Anal. Biochem. 2018)。

4. Protein Data Bank を活用するツール開発と分子動力学シミュレーション解析：Bekker 助教、川端准教授、鈴木助教を中心に、PDBに関連したツール類の開発 (Protein Sci., 2018) や、ホモロジー・モデリングのための鋳型検索用データベース (HOMCOS や hGtoP) を継承・維持・管理し、データベース利用に関連した個別の研究支援を行った。また、分子動力学シミュレーション法を用いてタンパク質と基質、薬剤候補化合物などとの複合体形成様式を予測し (BBA, 2017)、理論化学的に検証する手法の開発も行った (J. Chem., Theor. Comput., 2017)。

【発表論文】

- Miyazaki N, Iwasaki K, and Takagi J. (2018) Systematic survey of conformational states in $\beta 1$ and $\beta 4$ integrins by negative-stain electron microscopy. J. Cell Sci., 131(10) pii: jcs.216754
- Hall, D., Kinjo, A. and Goto, Y. (2018) A new look at an old view of denaturant induced protein unfolding. Anal. Biochem. 542, 40-57.
- 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. (2018) New tools and functions in data - out activities at Protein Data Bank Japan (PDBj). Protein Science. 27 (1), 95-102.
- Oda M, Inaba S, Kamiya N, Bekker GJ, Mikami B. (2018) Structural and thermodynamic characterization of endo-1, 3- β -glucanase: Insights into the substrate recognition mechanism. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics. 1866 (3), 415-425.
- Bekker GJ, Kamiya N, Araki M, Fukuda I, Okuno Y, Nakamura H. (2017) Accurate Prediction of Complex Structure and Affinity for a Flexible Protein Receptor and Its Inhibitor. Journal of chemical theory and computation. 13 (6), 2389-2399

2-4 多階層蛋白質統合研究部門

2-4-2 細胞核ネットワーク研究室

【メンバー】

准教授	加納 純子
事務補佐員	松下 智恵
技術補佐員	竹下 由美子
大学院生	(生物 M2) 小野 孝太、(生物 M2) 竹内 亜美、(生物 M2) 堀口 茉祐里、(生物 M2) 山本 真悠子 (生物 M1) 大泉 祐介、(生物 M1) 加治 拓人、(SISC M1) Atika Nurani
学部生	(CBCMP B4) 内林 美土莉

【研究課題】

1. テロメア結合タンパク質複合体の機能ネットワークの解明
2. テロメア隣接領域サブテロメアの機能・制御メカニズムの解明
3. ヒトと大型類人猿の染色体末端構造の比較による生物多様化メカニズムの解明

【研究の現状と展望】

真核生物の線状染色体末端に存在する構造体であるテロメアは、特殊な繰り返し配列を含むテロメア DNA とそれに結合する様々なタンパク質からなり、染色体末端保護、細胞寿命制御、細胞分裂期の正常な進行維持などの様々な機能を果たしている。近年、テロメアに関する多くの知見が蓄積してきたとはいえ、まだ不明な点は多く残されている。一方、テロメアに隣接する特殊なクロマチン構造から形成される領域は、サブテロメアと呼ばれている。サブテロメアは様々な実験手法的困難からテロメアと比較して知見が少なく、染色体の未開の地と言える領域である。

1. テロメア結合タンパク質複合体の機能ネットワークの解明：Rap1 は真核生物において広く保存されたテロメア結合蛋白質であり、テロメアタンパク質複合体の核をなすことによって多くのテロメア機能に関与している。たとえば、Rap1 は核膜タンパク質 Bqt4 と相互作用することによってテロメアを核膜に局在させており、Poz1 タンパク質と結合することによってテロメア DNA 長の調節や染色体末端保護に重要な機能を果たしている。Rap1 の新規制御メカニズムを探るため、Rap1 の翻訳後修飾を解析したところ、カゼインキナーゼ CK2 によって7箇所のアミノ酸がリン酸化されることが示唆された。また、そのリン酸化は Bqt4 や Poz1 との相互作用に重要であることがわかった。さらに、Rap1 と Bqt4、Poz1 の直接的相互作用について立体構造学的に解析し（中国の Yong Chen 博士との共同研究）、その相互作用に必要なアミノ酸残基を明らかにした。一方、Bqt4 がテロメアの核膜局在以外の機能として、DNA 結合活性をもち、それがテロメアの核膜近傍局在に重要であることも明らかにした（主に、加納准教授、竹下技術補佐員、大学院卒業生井上による）。
2. テロメア隣接領域サブテロメアの機能・制御メカニズムの解明：これまでに我々は、分裂酵母のサブテロメア特有の高度に凝縮したクロマチン構造の形成やサブテロメア遺伝子発現レベル維持に Sgo2 タンパク質が必須であることを明らかにした。そこで次に、Sgo2 の詳しい作用機序や Sgo2 に依存しないサブテロメア機能制御経路を明らかにするため、サブテロメア遺伝子発現が異常になった変異株を約 500 株単離した。特に表現型の強い変異株について、その変異部位を同定したところ、ヒストン脱リン酸化酵素複合体のサブユニットをコードする遺伝子が複数見つかった。現在、ヒストンのアセチル化とサブテロメア特異的クロマチン構造との関係を詳細に解析している（主に、加納准教授、大学院生小野、Nurani、大学院卒業生大寄による）。
3. ヒトと大型類人猿の染色体末端構造の比較による生物多様化メカニズムの解明：ヒト科生物はヒトと大型類人猿からなる。大型類人猿とは、チンパンジー、ボノボ、ゴリラ、オランウータンである。これらはヒトに進化的に最も近いとされているが、実は染色体末端構造がヒトとは大きく異なる。それがヒトと大型類人猿の特徴を分けたのではないかという仮説に基づき、我々は大型類人猿特異的な染色体末端構造の機能を探っている。これまでの解析より、テロメアとサブテロメアの間に存在している大型類人猿特異的な StSat 繰り返し配列領域ではヒストン H3-K9 のメチル化が高度に検出されていることから、ヘテロクロマチン構造を含むことが示唆された。さらに StSat の機能を明らかにするため、細胞内で StSat 領域に局在するタンパク質の同定を進めている（主に加納准教授、大学院生大泉、卒研究生内林による）。

2－4 多階層蛋白質統合研究部門

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. ウイルス感染に対する染色体高次構造変化のダイナミクスと病原性発現機構の解明
2. ウイルス感染に対する宿主ならびにウイルス mRNA 制御機構の解明
3. 感染病態形成における免疫・神経臓器間相互作用の解明
4. ウイルス感染の重症病態の形成を司る動的ネットワークの予測と先制治療への応用

【研究の現状と展望】

ウイルス感染に伴った宿主システムの応答機構、致死的重症病態の形成メカニズムに焦点を当て、エピゲノム、mRNA 翻訳プロファイリング、感染メタボローム、一細胞トランスクリプトーム、ヒトマイクロバイオームなどの定量生命科学データを統合的に解析して、ウイルス感染症の分子病態や重症化に関わるネットワークを解明し、マウスモデルやヒト検体での検証実験を通して、重症ウイルス感染症に対する創薬、診断法、先制医療の確立を目指している。

1. ウイルス感染に対する染色体高次構造変化のダイナミクスと病原性発現機構の解明

核内でウイルスゲノムの転写、複製が行われるインフルエンザウイルスに関して、感染に伴った染色体高次構造の変化を、ヒストンメチル化修飾、ヘテロクロマチン、核膜の安定性に焦点を当てて検討している。感染細胞で、タンパク質局在情報(ChIPseq)、転写情報(RNAseq)、染色体高次構造情報(Hi-C、4C-seq、DamID-seq)等を取得して、FISH 法や超高解像度顕微鏡で得られたデータと組み合わせ、ウイルス感染に伴った染色体構造の変化を解析している。また、ヒストンメチル化酵素に着目して、宿主染色体高次構造のダイナミクスと病原性発現の関係を検討している。さらに、ヒストン修飾酵素の活性を調節する化合物を用いたインフルエンザウイルスの増殖に関するスクリーニングを行っている。また蛋白研・中川研究室と連携しての同酵素とウイルスタンパク質や核内タンパク質複合体の構造解析を進めている。これらを通して、高次染色体構造変化の観点から重症ウイルス感染症に対する新規治療法、診断法の確立を目指している。

2. ウイルス感染に対する宿主ならびにウイルス mRNA 制御機構の解明

ウイルスは宿主細胞の翻訳機構を利用して自身のタンパク質を合成する。ポリオウイルスは、宿主の翻訳機構のハイジャックを確実にするためにウイルスは宿主 mRNA の翻訳を止めてしまう、いわゆるシャトオフ機構を有していることが知られている。マイナス鎖の一本鎖 RNA をゲノムに持つインフルエンザウイルスに関しては、感染に伴う宿主ならびにウイルス mRNA の翻訳制御機構には未解明の点が多い。私共は、RNA sequencing、Ribosome profiling 解析などを通して、宿主細胞及びウイルス mRNA の翻訳状態の変化について解析している。またインフルエンザウイルス感染に伴った宿主あるいは、ウイルス mRNA の分解機構に関しては、polyA 分解に焦点を当てて検討を進めている。これらを通して、インフルエンザウイルス感染における mRNA 制御機構を明らかにし、これに基づいた新規抗インフルエンザ薬開発の可能性を探っている。

3. 感染病態形成における免疫・神経臓器間相互作用の解明

神経系と通常交感神経終末から放出されることが知られている神経ペプチド NPY が、インフルエンザウイルス感染症では、肺の貪食細胞から大量に産生されることを見出した。また NPY とその受容体 Y1R を貪食細胞で欠損させると、インフルエンザの重症化が抑えられることがわかった。そのメカニズムとして、ウイルス感染によって NPY-Y1R 軸が活性化されると、サイトカインのネガティブフィードバック因子である SOCS3 の誘導を介して、ウイルス増殖の亢進と肺組織の過剰炎症が誘導され、インフルエンザが重症化することがわかった。本研究成果は、英国の学術雑誌『Nature Microbiology』に 11 月 20 日午前 1 時（日本時間）にオンライン掲載された。これらを基に、神経ペプチドを標的とした重症インフルエンザの創薬、診断法の開発を検討している。

4. ウイルス感染の重症病態の形成を司る動的ネットワークの予測と先制治療への応用

インフルエンザウイルスは、高病原性ウイルス（例：H5N1 ウイルス）、あるいは低病原性ウイルスであっても宿主側の要因（例：糖尿病）によって、致死的病態を惹き起こすが、重症化の予測システムは確立されていない。私共は、時系列での各種オミクスデータを基に、重症化のバイオマーカーのネットワーク解析を通して、インフルエンザの重症化の予測、先制医療の確立を目指している。

2-5 附属蛋白質解析先端研究センター

2-5-1 機能・発現プロテオミクス研究室

【メンバー】

教授	高尾 敏文
特任研究員	中島 悦子、安東 友繁
共同研究員	藤井 順逸（山形大）、西河 淳（農工大）、富田 毅（東京女子医大）
大学院学生	化学（D2）汪 秋益、化学（D1）朱 慧彬 化学（M2）クズミン アレクシー、生物科学（M2）孫 曉瑩
研究生	潘 婧儀

【研究課題】

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

【研究の現状と展望】

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

1. 質量分析による蛋白質一次構造解析のための化学的手法、及び、解析ソフトウェアの開発に関する成果
 - ① 安定同位体 (^{18}O) 標識による蛋白質の Asn-Gly 配列における異性化（脱アミド化、及び、イソ化）評価法の開発（2012）
 - ② アフィニティートラップゲル電気泳動法（2010）
 - ③ 選択的 N 末端ブロックペプチド単離法（2008）
 - ④ 解析ソフトウェア：①定量プロテオミクス解析ソフトウェア（2004、Web 公開、市販）②モチーフ配列検索エンジン（2005、Web 公開）③頻度解析ソフトウェア（2010）④スペクトル解析ソフトウェア（2011）
2. 質量分析による蛋白質翻訳後修飾の構造解析に関する成果
 - ① Wnt ファミリーにおける新規な糖鎖修飾様式（2013, 2015, 2016）
 - ② 概日リズムに関わる蛋白質（KaiC）のリン酸化部位（Ser431 と Thr432）の決定（2004）とリン酸化の変動解析（2007）
 - ③ ヒト由来トランスフェリンにおける新規糖鎖結合部位と糖鎖構造（2004）
 - ④ 脂質による新規修飾様式の発見：ファルネシル化、ミリストイル化、ラウロイル化（トランスデュースン、1991, 1992）；フォスファチジルエタノールアミン化（オートファジー（2000）、マイトファジー（2015））；パルミトレオイル化（Wnt、2006, 2013）
3. 各種疾患患者の尿や尿路結石、胆汁を用いたバイオマーカー探索に関する成果（2012, 2013, 2017, 2018）
4. 質量分析におけるペプチド、及び、糖鎖のフラグメンテーションに関する研究成果
 - ① トリメチルリシンにおける新規フラグメンテーション（2003）
 - ② Met(O)における特異的フラグメンテーション（1999, 2000）
5. 高精度質量分析のためのハードウェアの開発に関する成果
 - ① パルス高電圧印加方式デュアル ESI スプレーヤーを考案（2005）→精密質量測定

展望：1）生理的条件下における蛋白質複合体の質量分析（2008, 2016, 2017）を進展させ、機能構造（活性）を保持したネイティブ状態での蛋白質測定法の確立を行う。2）質量分析を用いた新規蛋白質同定法の確立を目指す。

2-5 附属蛋白質解析先端研究センター

2-5-2 分子創製学研究室

【メンバー】

教授	高木 淳一
准教授	岩崎 憲治
助教	北郷 悠
助教	宮崎 直幸
助教	有森 貴夫
特任助教	川本 晃大
技術専門職員	川上 恵子
事務補佐員	境 美絵、久武 瞳、榎原 美智恵
特任研究員	三原 恵美子、的場 京子、廣瀬 未果、常住 規代、杉田 征彦
技術補佐員	鈴木 佳奈、内田 敬子
大学院学生	(生命 D4) 中村 希、(生命 D2) Kevin Stapleton、(生物 M2) 岩佐 奈実、若狭 彩美、(生命 D1) 坂本 美織、 (生物 M1) 矢野 杜椎、渡邊咲 耶子、Mercy Egrina Adiniko
学部学生	(生物 B4) 野口 友理絵、川上 紗代子、Sarina Ando
留学生	(FrontierLab 交換留学生) Rebecca Budde

【平成 29 年度在籍者】

特任研究員	平井 秀憲
事務補佐員	清水 芙美
技術補佐員	浅木 亮子
大学院学生	(生物 M2) 福本 友貴恵、福峯 哲紀、小山 知晃

【研究課題】

1. 細胞接着因子や神経系の分化・形態形成因子、及びそのレセプター細胞外領域の構造・機能解析
2. 抗体分子の構造解析とその改変による新規蛋白質分子の創製
3. 電顕、光顕、X 線など複数の手法を組み合わせた「関連構造解析法」の開発
4. クライオ電子顕微鏡システムの高度化と共同利用体制の強化

【研究の現状と展望】

当研究グループでは、「生体膜」近傍での生物学的現象を蛋白質構造化学の目で切り取り、生物学研究の新たなステージを切り開くため、最新の構造生物学的手法を駆使した研究を行っている。そのために用いる構造生物学的手法は X 線結晶構造解析と電子顕微鏡イメージングである。当研究グループでは、個々の生物学的課題を解明する研究と平行して、これらのハイエンド解析を可能にするための技術開発にも同様に力をいれている。主な成果は以下の通り。

1. 細胞接着因子や神経系の分化・形態形成因子、及びそのレセプター細胞外領域の構造・機能解析：がんの進展や組織修復に関わる HGF の構造機能解析において、有森助教の指導により大学院生が取り組み、Fv-clasp をもちいた「結晶化シャペロン法」を併用して複数の結晶構造取得を達成した。また、脂質修飾によりこれまで困難を極めていた Wnt 蛋白質の結晶化に平井研究員、三原研究員がついに成功し、ヒト Wnt3 を受容体との複合体の状態で 2.8Å 分解能の結晶構造を解明した。これはヒトとしてはもちろん、ほ乳類の Wnt として世界初の構造である。
2. 抗体分子の構造解析とその改変による新規蛋白質分子の創製：有森助教が開発した新しい抗体フラグメントフォーマット「Fv-clasp」を用いて国内外の研究者と多数の共同研究を行い、その多くで高分解能構造の取得に貢献した。また、北郷助教を中心に TEV プロテアーゼ切断配列をタグにした「cTev タグ」を開発し、すでに開発していた「PA タグ」と組み合わせたタンデムタギング法を実用化した (PEP 2018)。
3. 電顕、光顕、X 線など複数の手法を組み合わせた「関連構造解析法」の開発：岩崎准教授によるミドリムシの光センサーの構造解析において、廣瀬特任研究員が改良した培養・精製方法を使い、杉田特任研究員がクライオ電子顕微鏡単粒子解析で 4 Å 台の三次元再構成に成功した。宮崎助教ら凍結切片 CMEOVIS 法によってミドリムシ個体内における光センサーオルガネラ PFB のナノレベルでの構造解明にも成功しており、原子レベルから個体内におけるオルガネラレベルまでのシームレスな多階層構造解明の目的がほぼついた。また、的場研究員、川本特任助教が協力してクライオ電子顕微鏡法のための生理的環境の膜蛋白質調製法「Salipro 法」を取り入れ、外部研究者の試料の高分解能観察に成功した。
4. 本年度、200kV のオートローダー付きクライオ電子顕微鏡 Talos Arctica が AMED の BINDS 事業を通して導入され、その立ち上げとシステム構築を行った。これによって凍結試料のスクリーニングは、Talos Arctica で行い、選ばれた最適試料のみを既設の 300kV Titan Krios でデータ取得するという高効率のクライオ電顕システムが完成し、そのデータ取得スピードは一挙に加速した。また、共同利用設備である JEM-2200FS には、最新の自動撮影ソフト JADAS を導入することで解析パワーが上がり、稼働率が上昇した。

2-5 附属蛋白質解析先端研究センター

2-5-3 超分子構造解析学研究室

【メンバー】

教授	中川 敦史
准教授	鈴木 守、山下 栄樹（兼）
助教	東浦 彰史（兼）、天野 まゆみ
特任助教	竹下 浩平（兼）、成田 宏隆
技術補佐員	篠原 恵子、渋谷 里美
事務補佐員	河合 未奈子
特任研究員	池田 悦子、高木 賢治、松田 真、米原 涼
共同研究員	飯島 洋（日本大学薬学部）、梅名 泰史（岡山大学大学院自然科学研究科）、 岡田 雅人（大阪大学微生物病研究所）、岡本 徹（大阪大学微生物病研究所）、小林 弘子（日本大学薬学部）、 阪本 泰光（岩手医科大学薬学部）、白土 優（大阪大学大学院工学研究科）、 長田 重一（大阪大学免疫学フロンティア研究センター）、西野 達哉（東京理科大学基礎工学部）、 武田 茂樹（群馬大学大学院理工学部）、山本 幸治（九州大学大学院農学研究院）、 榊田 哲哉（京都大学大学院農学研究科）、松村 浩由（立命館大学生命科学部）、村川 武志（大阪医科大学）、 中田 匡宣（大阪大学大学院歯学研究科）、米澤 康滋（近畿大学）、中川 浩次（長崎大学）
国際共同研究員	Chun-Jung CHEN（国立放射光科学研究センター、国立成功大学、国立清華大学、台湾）、 Janos HAJDU（Uppsala University、スウェーデン）、Kwang Yeon HWANG（Korea Univeristy、韓国）、 Sekar KANAGARAJ（Indian Institute of Science、インド）、 Widhi Dyah SAWITRI（University of Jember、インドネシア）、 Raja Noor Zaliha RAJA ABD. RAHMAN（Universiti Putra Malaysia、マレーシア）、 Hyoun Sook KIM（National Cancer Center、韓国）、Bong-Jin LEE（Seoul National University、韓国）、 Hyun Kyu SONG（Korea University、韓国）、Ni Nyoman Tri PUSPANINGSIH、Universitas Airlangga、インドネシア）、
大学院学生	（高分子 D2）堤 研太、（生物 D1）比嘉 悠貴、（生命機能 D4）山本 旭麻、 （生物 M2）植田 琢郎、大野 友裕、佐野 泰基、中嶋 祐太、持田 理子、（高分子 M1）谷林 峻、 （生物 M1）臼井 理緒、後藤 優介、崔 文青

【平成 28 年度在籍者】

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

【研究課題】

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

【研究の現状と展望】

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

我々の研究室では、生命現象を原子レベルで理解していくことを目的として、X 線結晶構造解析法を用いて、数多くの蛋白質や核酸などが会合して機能している生体超分子複合体や様々な蛋白質の原子構造の決定と原子構造に基づく機能解明に関する研究を進めている。現在ターゲットとしている主な分子は、膜電位センサー蛋白質、各種ウイルス、薬剤排出蛋白質複合体、自然免疫関連蛋白質、エピジェネティクス関連蛋白質などである。タンパク 3000 プロジェクトで構築した研究ネットワークを継

続した共同研究プロジェクトや、ターゲットタンパク研究プログラムで採択された研究テーマについての構造生物学研究も継続して進めている。これらのプロジェクトのうち、CREST に採択された膜電位センサー蛋白質に関しては竹下浩平特任助教、成田宏隆特任助教が、エピジェネティクス関連蛋白質に関しては竹下浩平特任助教が、ウイルスに関しては主として東浦彰史助教と中道優介特任研究員が、薬剤排出蛋白質複合体については山下栄樹准教授と米原涼特任研究員が中心となって実施した。

2. 生体超分子複合体の構造解析法の開発

本研究室では、生体超分子複合体結晶の回折強度測定に最適した専用の放射光ビームラインを SPring-8 に設置し、運営を行っている。本ビームラインは、生体超分子複合体結晶の回折強度データを高精度に短時間で測定することを目標として設計しているが、通常の蛋白質結晶の回折強度データ収集も簡単に行うことができる。放射光ビームラインはサイエンスの進歩に伴って常に高度化を続けていく必要があり、ハードウェア・ソフトウェアともに継続して高度化を進めている。さらに、創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム事業に参画し、放射光技術の高度化と利用支援を行っている。また、本ビームラインは、全ビームタイムの約半分の時間を共同利用に供し、国内外の大学・研究機関に所属する研究者に利用されている他、台湾・国立放射光科学研究センター（NSRRC）との共同研究協定に基づいて、台湾放射光施設との相互利用や技術交換を行うなど、国内外の蛋白質結晶学分野のコミュニティに対して貢献している。ビームラインの管理・運営・高度化は、山下栄樹准教授、東浦彰史助教、高木賢治特任助教が中心となって行った。さらに、日本学術振興会二国間交流事業としてスウェーデンウプサラ大学との共同研究で、X線自由電子レーザーを利用した結晶を必要としない生体超分子複合体の構造解析法（Coherent X-ray Diffraction Imaging; CDI, CXDI）の開発も行っている。これらのプロジェクトに、東浦彰史助教が参画した。

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

2-5 附属蛋白質解析先端研究センター

2-5-4 先端計測研究室

【メンバー】

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

【平成 29 年度在籍者】

助教	東浦 彰史

【研究課題】

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

【研究の現状と展望】

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

放射光解析グループ（中川、山下、東浦）

【研究課題】

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

【研究の現状と展望】

本研究グループの活動の中心となる SPRING-8 の生体超分子構造ビームラインは、1999 年の設置以来、生体超分子複合体結晶からの高精度な回折強度データ収集を目指し、文部科学省予算や各種外部資金の援助により常に高度化を続けながら、世界最高の性能を維持してきた。また、微小結晶からの高精度なデータ収集法など、本ビームラインの性能を最大限に発揮できるような技術開発も進めてきている。専用ビームラインとしての特長を生かして、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からの高精度な回折強度データ収集を行い、それらの構造解析に成功している。また、共同利用・共同研究拠点活動として、国内外の研究者に対する利用支援も行っている。さらに、平成 29 年度から創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム参画し、放射光技術の高度化と構造生物学研究支援を進めている。大阪大学が世界をリードしている生体超分子複合体の構造生物学の分野をさらに発展させるために必要な本ビームラインを世界最先端の設備として、蛋白質結晶学の分野に寄与していく。

NMR 構造解析グループ（宮ノ入、杉木）

【研究課題】

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

【研究の現状と展望】

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

1. **溶液 NMR 法による高分子量蛋白質、蛋白質複合体の動態構造解析法の開発**： 溶液 NMR 法の“分子量の壁”問題を解決すべく、様々な安定同位体標識技術や測定技術の開発が世界中でなされている。その中で、我々は立体整列同位体標識（Stereo array isotope labeling: SAIL）法を独自に開発してきた。本手法は、すべてのアミノ酸に対し、立体・位置特異的に安定同位体標識を施すことで、高度な構造情報を保ちつつ、NMR 信号の増加を抑えるものである。この技術を用いることで 40 kDa 以上の蛋白質についても高精度な立体構造解析が可能となった。近年では、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、Rheology NMR 測定法を整備し、せん断応力の添加に伴う蛋白質動態の解析手法の確立を進めてきた。独自の SAIL 技術を融合することで、蛋白質の繊維化形成中間体など、従来法では観測できない準安定状態を高感度に捉えることを目指す。これらの技術は、次世代の多階層構造生物学研究の発展に大きく寄与することが期待できる。
2. **新しい安定同位体標識手法の開発**： 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、無細胞蛋白質合成系を利用した試料調製の最適化も進め、高純度に重水素標識した蛋白質の調製やアミノ酸残基特異的標識試料の調製を進めた。
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薬物動態を制御する膜蛋白質、抗体分子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。特に、べん毛モーター蛋白質の動態解析では、分子動力学計算を併用することで、モーターの回転方向を制御する仕組みを明らかにしつつある。本年度は、植物ホルモン受容体やウイルス由来の転写因子、さらには人工蛋白質を対象に、各種リガンドとの相互作用解析を進めてきた。これらは、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、生きた細胞を試料とした溶液 NMR 法で、生細胞中の目的蛋白質の“生きた姿”を原子レベルで解明可能な類稀な構造生物学的手法であり、近年その有用性が広く認知され始めている。しかし in-cell NMR シグナルは広幅化が激しく、かつ質の高い in-cell NMR スペクトルを得るうえでは実験上の難点が多く、汎用的で信頼性の高い手法に達しているとは言い難い。当グループでは、in-cell NMR 実験のプロトコルやパラメータを網羅的に検討し、質の高い in-cell NMR 実験を再現性よく行うことを可能にする基盤技術を開発した（投稿準備中）。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のための in-cell NMR 実験を内外の共同研究者とともに進め、その知見に基づいて in-cell NMR 技術の更なる高度化を進める。

電子線解析グループ（岩崎、宮崎、川本）

【研究課題】

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

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

【研究の現状と展望】

1. 2017-2018 年度は、Titan Krios のカメラが、Falcon II から Falcon 3EC へとアップグレードされ、3Å を超える高分解能での構造解析が可能となってきた。実際、標準試料である β -galactosidase の構造解析では、2.0 Å 分解能での構造解析が達成された。また、標準試料以外でも、2.1 Å 分解能での構造解析に成功し、タンパク質に結合した低分子化合物の構造を詳細に調べることができるようになってきた。それに加え、膜タンパク質である光化学系 II の構造解析では、膜タンパク質では世界最高水準の 2.3 Å 分解能での構造を決定することができた。また、新たに Talos Arctica が稼働し始めたことにより、さらに効率的に近原子分解能での構造解析が行えるようになってきた。今後は、様々なウイルスやタンパク質複合体の構造を近原子分解能で決定するとともに、さらに複雑な蛋白質複合体や構造多形のある蛋白質の構造解析に挑んで行く。
2. ポーランドの Heddle 博士との共同研究において、人工蛋白質を用いたナノケージの特異な構造を解明した。金の添加により、ケージ構造を形成する本試料は、実は鏡像関係にある産物を 1 : 1 の割合で形成するアルキメデス多形体だったことがクライオ電顕により証明された。最新の単粒子解析法を駆使して 2 種の構造の混合物を分けることで分解能も改善し、金原子がホッチキスのように隣接するナノブロック蛋白質を留めていることも確認された。本成果は現在追加実験結果を加えて再投稿準備中である。

分子解析グループ（中川、高尾、高木、乗岡、川上、三村）

【研究課題】

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

【研究の現状と展望】

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

2-5 附属蛋白質解析先端研究センター

2-5-5 蛋白質データベース開発研究室

【メンバー】

教授	栗栖 源嗣（兼任）、藤原 敏道（兼任）、中村 春木（兼任）【H29 年度在籍】
准教授	金城 玲【H30 年度 7 月まで在籍】
助教	土屋 裕子【H29 年度在籍】
特任准教授	小林 直宏、川端 猛
特任助教	Gert-Jan Bekker（兼任）、鈴木 博文【H30 年度 9 月まで在籍】
技術職員	小佐田 高史
特任技術専門職員	山下 鈴子
特任事務職員	清水 朋子
事務補佐員	下家 和子（兼任）、中野 眞理子（兼任）【H29 年度在籍】
特任研究員	池川 恭代、金 宙妍、工藤 高裕、見学 有美子、佐藤 純子、陳 旻瑜（張 羽澄）、岩田 武史、横地 政志 西山 夏代子【H30 年度 8 月まで在籍】

【研究課題】

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

【研究の現状と展望】

1. 国際的な蛋白質構造データベース(PDBj)の構築と公開：PDBj を継続的に運営し、サービスの高度化をさらに進めている。2011 年度から JST 内にバイオサイエンスデータベースセンター(NBDC: National Bioscience Database Center)が設立され、PDBj の活動を NBDC から継続的に支援されることとなり、2017 年度から第三期の NBDC 活動を進めている。wwPDB（国際蛋白質構造データバンク）の他のメンバーとの国際協力を継続的に進め、2015 年 10 月には阪大蛋白研にて、また 2016 年 10 月には米国 Wisconsin-Madison 大学にて、2017 年 10 月には米国ラトガース大学にて、2018 年 11 月 2 日に英国 Cambridge にて、それぞれ wwPDB の諮問会議(wwPDB AC)が開催され、2018 年には PDBj の主宰者である栗栖源嗣と蛋白質研究所データベース専門部会から推薦された 2 名の諮問委員が参加した。wwPDB では、新しい PDB フォーマットとデータ登録法 OneDep の改良が達成され、それらの普及・宣伝活動を行う一方、NBDC や国内の基盤的データベースとの連携を図り、他の様々なデータベースとの統合化を進めた。特に、三島遺伝研の DBCLS および DDBJ とのアライアンス協定を 2015 年に締結し、2017 年には共通のポータル JBI (Japan alliance for Bioscience Information) を開始した。今後とも、これら基盤的データベースの情報発信機能と普及について連携を強める。
2. 国際的な NMR 実験情報データベース (BMRB) の構築と公開：核磁気共鳴 (NMR) 法は生体高分子の構造と機能を調べる重要な方法である。この NMR 法のデータベース BMRB を米国 BMRB 及び PDBj と協力して運営している。種々の IT 技術によってウェブサイトの高度化やセマンティック・ウェブ化を実施し、インターネット・サイトを通じて NMR 実験データの登録や、データおよび解析ツールの公開を行い世界の生体系 NMR 利用者の研究に貢献している。
3. ケンブリッジ結晶データベース (CSD) 閲覧システムの構築とデータの配布：英国のケンブリッジ結晶データセンター(CCDC)が構築している CSD データベースを利用する国内のアカデミアの利用者に対して、利用者登録事業とデータの配布を行っている。また、阪大だけでなく全ての国内の利用者に対するポータルも構築し、広くユーザの利用に応じている。

2-6 寄附研究部門

2-6-1 マトリクソーム科学（ニッピ）寄附研究部門

【メンバー】

教授	関口 清俊（寄附研究部門教授）
助教	藤田 和将（寄附研究部門助教）、谿口 征雅（寄附研究部門助教）
事務補佐員	藤田 佳代子
特任研究員	土井口 真康
日本学術振興会 特別研究員	佐藤 涼子
招聘研究員	戎 富美、清水 泰博、瀧沢 士
研究従事	梶 純子、山本 彩乃

【平成 29 年度在籍者】 諸岡 七美（特任研究員）、阿部 純子（技術補佐員）、八木 恵美子、大西 映里子（派遣研究員）

【研究課題】

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

【研究の現状と展望】

1. ラミニンのインテグリン結合部位の解明：基底膜の主要な接着分子であるラミニンの活性部位の構造を生化学的手法と構造生物学的手法を併用して解明した。具体的にはラミニン 511 のインテグリン結合活性部位を含む組換えフラグメント(LM511E8)の結晶化に成功し、その立体構造を 1.8 Å の解像度で解明した(高木淳一教授との共同研究)。LM511E8 は ladle(柄杓)様の形状をしており、インテグリン結合に必要な α 鎖 C 末端側の 3 個の LG モジュール(LG1-3)は cloverleaf 様の配置をとって柄杓の"合"(水をすくい取る部分)にあたる部分を形成していた。また、インテグリン結合に必須な γ 1 鎖 C 末端5アミノ酸残基は構造が決まらないことから flexible な構造をとり、LG1-3 が作る"合"の底面側に垂下していると推定された。分子間架橋実験および γ 1 鎖 C 末端由来合成ペプチドによる活性阻害実験から、 γ 1 鎖 C 末端の領域はインテグリンのリガンド結合部位に直接結合すると考えられる。
2. 発生・器官形成におけるラミニン-インテグリン相互作用の生理的役割の解明：ラミニン γ 1 鎖 C 末端から 3 番目の Glu 残基を Gln に置換すると、ラミニンのインテグリン結合活性はほぼ完全に消失する。そこで γ 1 鎖 C 末端領域の Glu 残基を Gln に置換する変異を導入したノックインマウスを作製し、その表現形質を解析した。この変異をもつホモマウスは胚盤胞の形成までは野生型と同様に発生が進むものの、着床後速やかに胚発生が停止し、胎生 10.5 日までにすべて死滅した。特にホモ胚では胚体外外胚葉が基底膜から乖離しており、胚体外組織の発生にラミニン-インテグリン相互作用が不可欠であることが示された。
3. 新規細胞外マトリックス蛋白質 polydom の生理機能の解明：インテグリン $\alpha 9 \beta 1$ の新規リガンドとして同定された polydom の生理機能を解明するため、ノックアウトマウスを作製し、その表現形質を解析した。polydom 欠失マウスは重度の浮腫を発症し、生後すぐに死亡した。浮腫の原因は集合リンパ管の形成不全にあり、リンパ管形成を制御する転写因子 Foxc2 の発現が polydom 欠失マウスでは低下していた。現在、Foxc2 の発現低下に関わる polydom の下流の因子の探索を進めている。また、polydom は脂肪組織で発現することが知られている。脂肪組織を構成するどの細胞が polydom を発現しているのか、免疫組織化学による解析を進めるとともに、構成細胞を分画して polydom 発現細胞の検索を進めている。
4. ラミニン E8 フラグメントを利用したヒト多能性幹細胞の分化誘導技術の開発：基底膜を構成するラミニンには少なくとも 12 種類のアイソフォームが存在し、細胞ごとに足場として使われるラミニンのタイプは異なっている。初期胚の多能性幹細胞はラミニン 511 を足場としており、ヒト多能性幹細胞の培養基質としてはラミニン 511 あるいはその活性フラグメント LM511E8 が有効である。このような細胞ごとにカスタマイズされたラミニンの幹細胞培養用基質および分化誘導用基質としての有用性を学内外での共同研究を通して検証中である。これまでにヒト iPS 細胞からドーパミン産生神経細胞(LM511E8)、網膜色素上皮細胞(LM511E8)、肝臓前駆細胞(LM111E8)、血管内皮細胞(LM411E8)、角膜上皮細胞(LM332E8)を誘導するときには有効なラミニンアイソフォームの同定に成功している。

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

3. 常勤教員の活動 (2018 年度在籍者)

3-1 教授

3-1 教授

3-1-1 岡田 眞里子

職位：教授

所属：蛋白質研究所細胞システム研究室、理学研究科生物科学専攻（兼任）

【研究課題】 実験と数理・情報学的アプローチによる細胞制御機構研究

【研究内容】

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

【2017-2018 年度の成果】

1. 細胞内シグナル伝達系の数理モデルの構築と解析研究：免疫 B 細胞の分化において重要な NF- κ B シグナル伝達系の情報数理解析を行い、エピゲノム制御による NF- κ B 依存的な転写の閾値機構を明らかにした(Iwamoto et al. Submitted)。また、ErbB 受容体による分化制御における負のフィードバック機構を明らかにした(Magi et al. J. Biol. Chem., 2017)。
2. 数理モデルを用いた炎症疾患の発症機構の解明：数理情報アプローチを用いて、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 (Domínguez-Hüttinger et al. J. Allergy Clin. Immunol. 2017)を明らかにした。
3. データ駆動型アプローチによる細胞情報の統合研究：シグナル伝達系のアダプタータンパク質の欠損マウスより得られた細胞を用い、プロテオーム、トランスクリプトーム、メタボロームなどの網羅的計測データを取得し、これらの情報学的解析を通して、細胞接着依存的な代謝制御を見出した (Imamoto et al. Submitted)。また、乳がんの薬剤耐性獲得における細胞の状態変化とそれに関わる分子の同定を行った (Liu, et al. J. Mol. Cell Biol. 2018) ほか、情報解析による細胞・疾患制御の分子機序解明に貢献した(Fujiwara et al. Nat. Microbiol. 2018, Cortes et al. EMBO Rep. 2018)。

【今後の展望と自己評価】

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

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. 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*. 2018 in press.
2. 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*. 2018 in press.
3. 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*. 2018 in press.
4. 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*. 2018 in press.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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, Roudnicki 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.
10. 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.

11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Kawasaki Y, Komiya M, Matsumura K, Negishi L, Suda S, Okuno M, Yokota N, Osada T, Nagashima T, Hiyoshi M, Okada-Hatakeyama M, Kitayama J, Shirahige K, Akiyama T. MYU, a Target lncRNA for Wnt/c-Myc Signaling, Mediates Induction of CDK6 to Promote Cell Cycle Progression. *Cell Rep*. 16(10):2554-64, 2016.
19. 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.
20. 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.
21. Kimura S, Masato Tokuhisa M, Okada-Hatakeyama M. Genetic network inference using hierarchical structure. *Front Phys*. 7:57, 2016.
22. 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.
23. 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.
24. Yoshida K, Renard-Guillet C, Inoue K, Shirahige K, Okada-Hatakeyama M, Ishii S. Microarray expression analysis of genes involved in innate immune memory in peritoneal macrophages. *Genomics Data*, 7:90-91, 2015.
25. Hurst LD, Ghanbarian AT, Forrest AR; FANTOM consortium, Huminiecki L. The Constrained Maximal Expression Level Owing to Haploidy Shapes Gene Content on the Mammalian X Chromosome. *PLoS Biol*. 13(12): e1002315, 2015. (Contributed as a FANTOM Consortium member)
26. Carbajo D, Magi S, Itoh M, Kawaji H, Lassmann T, Arner E, Forrest ARR, Carninci P, Hayashizaki Y, Daub CO, the FANTOM Consortium, Okada-Hatakeyama M*, Mar JC*. Application of gene expression trajectories initiated from ErbB receptor activation highlights the dynamics of divergent promoter usage. *PLoS One*, 10(12): e0144176, 2015. * Corresponding authors.
27. Yoshida K, Maekawa T, Zhu Y, Renard-Guillet C, Chatton B, Inoue K, Uchiyama T, Ishibashi K, Yamada T, Ohno N, Shirahige K, Okada-Hatakeyama M, Ishii S. The transcription factor ATF7 mediates lipopolysaccharide-induced epigenetic changes in macrophages involved in innate immunological memory. *Nat Immunol*. 16 (10), 1034-1043, 2015.
28. Mina M, Magi S, Jurman G, Itoh M, Kawaji H, Lassmann T, Arner E, Forrest ARR, Carninci P, Hayashizaki Y, Daub CO, the FANTOM Consortium, Okada-Hatakeyama M*, Furlanello C*. Promoter-level expression clustering identifies time development of transcriptional regulatory cascades initiated by ErbB receptors in breast cancer cells. *Sci Rep*. 5:11999., 2015. * Corresponding authors.
29. Aitken S, Magi S, Alhendi AMN, Itoh M, Kawaji H, Lassmann T, Daub CO, Arner E, Carninci P, Forrest ARR, Hayashizaki Y, Khachigian LM, Okada-Hatakeyama M, Semple CA. Transcriptional dynamics reveal

- critical roles for non-coding RNAs in the immediate-early response. *PLoS Comput Biol.* 11(4): e1004217, 2015.
30. Yoshihara M, Ohmiya H, Hara S, Kawasaki S; FANTOM consortium, Hayashizaki Y, Itoh M, Kawaji H, Tsujikawa M, Nishida K. Discovery of molecular markers to discriminate corneal endothelial cells in the human body. *PLoS One* 10(3): e0117581, 2015. (Contributed as a FANTOM Consortium member)
 31. Liang C, FANTOM Consortium, Forrest AR, Wagner GP. The statistical geometry of transcriptome divergence in cell-type evolution and cancer. *Nat Commun.* 6:6066, 2015. (Contributed as a FANTOM Consortium member)
 32. Volinsky N, McCarthy CJ, Von Kriegsheim A, Saban N, Okada-Hatakeyama M, Kolch W, Kholodenko BN. Signalling mechanisms regulating phenotypic changes in breast cancer cells. *Biosci Rep.* 35(2). pii: e00178, 2015.
 33. Arner E, Daub CO, Vitting-Seerup K, Andersson R, Lilje B, Drablos F, Lennartsson A, Rönnerblad M, Hrydziuszko O, Vitezic M, Freeman TC, Alhendi A, Arner P, Axton R, Baillie JK, Beckhouse A, Bodega B, Briggs J, Brombacher F, Davis M, Detmar M, Ehrlund A, Endoh M, Eslami A, Fagiolini M, Fairbairn L, Faulkner JG, Ferrai C, Fisher ME, Forrester L, Goldowitz D, Guler R, Ha T, Hara M, Herlyn M, Ikawa T, Kai C, Kawamoto H, Khachigian L, Klinken PS, Kojima S, Koseki H, Klein S, Mejhert N, Miyaguchi K, Mizuno Y, Morimoto M, Morris KJ, Mummery C, Nakachi Y, Ogishima S, Okada-Hatakeyama M, Okazaki Y, Orlando V, Ovchinnikov D, Passier R, Patrikakis M, Pombo A, Qin X-Y, Roy S, Sato H, Savvi S, Saxena A, Schwegmann A, Sugiyama D, Swoboda R, Tanaka H, Tomoiu A, Winteringham LN, Wolvetang E, Yanagi-Mizuochi C, Yoneda M, Zabierowski S, Zhang P, Abugessaisa I, Bertin N, Diehl AD, Fukuda S, Furuno M, Harshbarger J, Hasegawa A, Hori F, Ishikawa-Kato S, Ishizu Y, Itoh M, Kawashima T, Kojima M, Kondo N, Lizio M, Meehan TF, Mungall CJ, Murata M, Nishiyori-Sueki H, Sahin S, Sato-Nagao S, Severin J, de Hoon MJL, Kawai J, Kasukawa T, Lassmann T, Suzuki H, Kawaji H, Summers KM, Wells C, Hume DA, Forrest AR, Sandelin A, Carninci P, Hayashizaki Y. Enhancers lead waves of coordinated transcription in transitioning mammalian cells. *Science* 347(6225), 1010-1014, 2015.
 34. Nagashima T, Inoue N, Yumoto N, Saeki Y, Magi S, Volinsky N, Sorkin A, Kholodenko BN, Okada-Hatakeyama M. Feedforward regulation of mRNA stability by prolonged ERK activity. *FEBS J.* 282(4), 613-629, 2015.
 35. Iwanaga N, Ide K, Nagashima T, Tomita T, Agari Y, Shinkai A, Kuramitsu S, Okada-Hatakeyama M, Kuzuyama T, Nishiyama M. Genome-wide comprehensive analysis of transcriptional regulation by ArgR in *Thermus thermophilus*. *Extremophiles* 18(6): 995-1008, 2014.
 36. Hasegawa Y, Tang D, Takahashi N, Hayashizaki Y, Forrest AR; FANTOM Consortium, Suzuki H. CCL2 enhances pluripotency of human induced pluripotent stem cells by activating hypoxia related genes. *Sci Rep.* 4:5228, 2014. (Contributed as a FANTOM Consortium member)
 37. 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.
 38. Morikawa H, Ohkura N, Vandenbon A, Itoh M, Nagao-Sato S, Kawaji H, Lassmann T, Carninci P, Hayashizaki Y, Forrest AR, Standley DM, Date H, Sakaguchi S; FANTOM Consortium. Differential roles of epigenetic changes and Foxp3 expression in regulatory T cell-specific transcriptional regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 111(14):5289-5294, 2014. (Contributed as a FANTOM Consortium member)
 39. Arner E, Forrest AR, Ehrlund A, Mejhert N, Itoh M, Kawaji H, Lassmann T, Laurencikienė J, Rydén M, Arner P; FANTOM Consortium. Ceruloplasmin is a novel adipokine which is overexpressed in adipose tissue of obese subjects and in obesity-associated cancer cells. *PLoS One* 9(3): e80274, 2014. (Contributed as a FANTOM Consortium member)
 40. FANTOM Consortium and the RIKEN PMI and CLST (DGT), Forrest AR, Kawaji H, Rehli M, Baillie JK, de Hoon MJ, Hablerle V, Lassmann T, Kulakovskiy IV, Lizio M, Itoh M, Andersson R, Mungall CJ, Meehan TF, Schmeier S, Bertin N, Jørgensen M, Dimont E, Arner E, Schmidl C, Schaefer U, Medvedeva YA, Plessy C, Vitezic M, Severin J, Semple C, Ishizu Y, Young RS, Francescato M, Alam I, Albanese D, Altschuler GM, Arakawa T, Archer JA, Arner P, Babina M, Rennie S, Balwiercz PJ, Beckhouse AG, Pradhan-Bhatt S, Blake JA, Blumenthal A, Bodega B, Bonetti A, Briggs J, Brombacher F, Burroughs AM, Califano A, Cannistraci CV, Carbajo D, Chen Y, Chierici M, Ciani Y, Clevers HC, Dalla E, Davis CA, Detmar M, Diehl AD, Dohi T, Drablos F, Edge AS, Edinger M, Ekwall K, Endoh M, Enomoto H, Fagiolini M, Fairbairn L, Fang H, Farach-Carson MC, Faulkner GJ, Favorov AV, Fisher ME, Frith MC, Fujita R, Fukuda S, Furlanello C, Furino M, Furusawa J, Geijtenbeek TB, Gibson AP, Gingeras T, Goldowitz D, Gough J, Guhl S, Guler R, Gustincich S, Ha TJ, Hamaguchi M, Hara M, Harbers M, Harshbarger J, Hasegawa A, Hasegawa Y, Hashimoto T, Herlyn M, Hitchens KJ, Ho Sui SJ, Hofmann OM, Hoof I, Hori F, Huminiecki L, Iida K, Ikawa T, Jankovic BR, Jia H, Joshi A, Jurman G, Kaczkowski B, Kai C, Kaida K, Kaiho A, Kajiyama K, Kanamori-Katayama M, Kasianov AS, Kasukawa T, Katayama S, Kato S, Kawaguchi S, Kawamoto H, Kawamura YI, Kawashima T, Kempfle JS, Kenna TJ, Kere J, Khachigian LM, Kitamura T, Klinken SP, Knox AJ, Kojima M, Kojima S, Kondo N, Koseki H, Koyasu S, Krampitz S,

- Kubosaki A, Kwon AT, Laros JF, Lee W, Lennartsson A, Li K, Lilje B, Lipovich L, Mackay-Sim A, Manabe R, Mar JC, Marchand B, Mathelier A, Mejhert N, Meynert A, Mizuno Y, de Lima Morais DA, Morikawa H, Morimoto M, Moro K, Motakis E, Motohashi H, Mummery CL, Murata M, Nagao-Sato S, Nakachi Y, Nakahara F, Nakamura T, Nakamura Y, Nakazato K, van Nimwegen E, Ninomiya N, Nishiyori H, Noma S, Noma S, Noazaki T, Ogishima S, Ohkura N, Ohimiya H, Ohno H, Ohshima M, Okada-Hatakeyama M, Okazaki Y, Orlando V, Ovchinnikov DA, Pain A, Passier R, Patrikakis M, Persson H, Piazza S, Prendergast JG, Rackham OJ, Ramilowski JA, Rashid M, Ravasi T, Rizzu P, Roncador M, Roy S, Rye MB, Saijyo E, Sajantila A, Saka A, Sakaguchi S, Sakai M, Sato H, Savvi S, Saxena A, Schneider C, Schultes EA, Schulze-Tanzil GG, Schwegmann A, Sengstag T, Sheng G, Shimoji H, Shimoni Y, Shin JW, Simon C, Sugiyama D, Sugiyama T, Suzuki M, Suzuki N, Swoboda RK, 't Hoen PA, Tagami M, Takahashi N, Takai J, Tanaka H, Tatsukawa H, Tatum Z, Thompson M, Toyodo H, Toyoda T, Valen E, van de Wetering M, van den Berg LM, Verado R, Vijayan D, Vorontsov IE, Wasserman WW, Watanabe S, Wells CA, Winteringham LN, Wolvetang E, Wood EJ, Yamaguchi Y, Yamamoto M, Yoneda M, Yonekura Y, Yoshida S, Zabierowski SE, Zhang PG, Zhao X, Zucchelli S, Summers KM, Suzuki H, Daub CO, Kawai J, Heutink P, Hide W, Freeman TC, Lenhard B, Bajic VB, Taylor MS, Makeev VJ, Sandelin A, Hume DA, Carninci P, Hayashizaki Y. A promoter-level mammalian expression atlas. *Nature*. 507(7493):462-470, 2014.
41. Andersson R, Gebhard C, Miguel-Escalada I, Hoof I, Bornholdt J, Boyd M, Chen Y, Zhao X, Schmidl C, Suzuki T, Ntini E, Arner E, Valen E, Li K, Schwarzfischer L, Glatz D, Raithel J, Lilje B, Rapin N, Bagger FO, Jørgensen M, Andersen PR, Bertin N, Rackham O, Burroughs AM, Baillie JK, Ishizu Y, Shimizu Y, Furuhashi E, Maeda S, Negishi Y, Mungall CJ, Meehan TF, Lassmann T, Itoh M, Kawaji H, Kondo N, Kawai J, Lennartsson A, Daub CO, Heutink P, Hume DA, Jensen TH, Suzuki H, Hayashizaki Y, Müller F; FANTOM Consortium, Forrest AR, Carninci P, Rehli M, Sandelin A. An atlas of active enhancers across human cell types and tissues. *Nature*. 507(7493):455-461, 2014. (Contributed as a FANTOM Consortium member)
 42. Yukinaga H, Shionyu C, Hirata E, Ui-Tei K, Nagashima T, Kondo S, Okada-Hatakeyama M, Naoki H, Matsuda M. Fluctuation of Rac1 activity is associated with the phenotypic and transcriptional heterogeneity of glioma cells. *J Cell Sci*. 127(Pt 8):1805-1815, 2014.
 43. Yamagishi J, Okimoto N, Kasai T, Suenaga A, Okada M, Imamoto A, Taiji M. Computational Design of Small Peptide Inhibitors of Protein-Protein Interactions in CRK-SH2 Mediated Intracellular Signaling. *Models in Bioscience and Materials Research* 155-166, 2013.
 44. Kimura S, Sato M, Okada-Hatakeyama M. Inference of Vohradsky's models of genetic networks by solving two-dimensional function optimization problems. *PLoS One*. 8, e83308, 2013.
 45. Kaji T, Furukawa K, Ishige A, Toyokura I, Nomura M, Okada M, Takahashi Y, Shimoda M, Takemori T. Both mutated and unmutated memory B cells accumulate mutations in the course of the secondary response and develop a new antibody repertoire optimally adapted to the secondary stimulus. *Int Immunol*. 25(12):683-695, 2013.
 46. Kajiyama K, Okada-Hatakeyama M, Hayashizaki Y, Kawaji H, Suzuki H. Capturing drug responses by quantitative promoter activity profiling. *CPT: Pharmacomet & Syst Pharmacol*. 2, e77, 2013.
 47. Terada A, Okada-Hatakeyama M, Tsuda K, Sese J. Statistical significance of combinatorial regulations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 110(32): 12996-3001, 2013.
 48. Nomura M, Okada-Hatakeyama M. Phase responses of oscillating components in signaling pathway. *Front Physiol* 4:68, 2013.
 49. Katagiri T, Kawamoto H, Nakakuki T, Ishiyama K, Okada-Hatakeyama M, Ohtake S, Seiki Y, Hosokawa K, Nakao S. Individual hematopoietic stem cells in human bone marrow of patients with aplastic anemia or myelodysplastic syndrome stably give rise to limited cell lineages. *Stem Cells* 31(3):536-546, 2013.

【1-2:代表的な論文】

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

3-1 教授

5. Nagashima T, Shimodaira H, Ide K, Nakakuki T, Tani Y, Takahashi K, Yumoto N, Hatakeyama M. Quantitative transcriptional control of ErbB receptor signaling undergoes graded to biphasic response for cell differentiation. *J Biol Chem.* 282(6), 4045-4056, 2007.

【1-3:英文総説】

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

【1-4:邦文総説】

1. 岩本一成, 岡田眞里子. シングルセルシーケンスデータを読み解くための情報解析. 実験医学 (別冊) シングルセル解析プロトコル (菅野純夫編集) 326-331, 2017.
2. 岩本一成, 間木重行, 岡田眞里子. 数理モデル解析によるシグナル伝達制御機構の解明- ErbB 受容体の負の制御機構の解析事例 実験医学 (増刊) はじめての数理モデルとシミュレーション (鈴木貴、久保田浩行編集) Vol 35, No.5, 788-793, 2017
3. 久保允人, 岡田眞里子, 田中玲子. システムズバイオロジーを用いた皮膚恒常性制御機構の理解. 炎症免疫 2017 年 1 月号 (Vol.25 No.1)
4. 篠原久明, 井上健太郎, 岡田眞里子, B 細胞の免疫応答を制御するシグナル活性の閾値決定機構, 感染・炎症・免疫, 45, 1, 78-81, 2015.
5. 岡田眞里子, シグナル伝達系における制御の規則性と細胞応答の予測, ライフサイエンス領域融合レビュー, 3, e001, 2014
6. 篠原久明, 井上健太郎, 岡田眞里子, B 細胞受容体シグナル伝達系の正のフィードバック制御による NF- κ B のスイッチ様応答, ライフサイエンス新着論文レビュー, <http://first.lifesciencedb.jp/archives/8916>, 2014.
7. 岡田眞里子, がんシグナル伝達ネットワークの多階層制御, 実験医学, 31(18) 2912, 2013.
8. 岡田眞里子, ゲノムから見た乳がんのシグナル伝達とシステム生物学, 実験医学増刊 ゲノム医学・生命科学研究 総集編, 31(15) 118-125, 2013.

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

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. Signal-dependent transcriptional regulation for cell fate control. 4th Symposium on Complex Biodynamics & Networks, Matrix Building, Biopolis, Singapore, December 10-12, 2018.
2. Quantitative Transcription Control Mediated by Signaling Network. The 19th International Conference on Systems Biology (ICSB 2018), Lyon, France, October 28-November 1, 2018.
3. Quantitative analysis of transcriptional regulation. Seminar at Chinese Academy of Sciences, Shanghai, China, October 17-19, 2018.
4. Data-driven modelling of cellular network. The 2018 International Conference on Computational Systems Biology (ISB 2018), Guiyang, China, August 18-21, 2018.
5. Modeling of signal-transcriptional network, 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018 Kyoto), Kyoto, July 1-6, 2018.
6. 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.
7. 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.
8. Mathematical modeling of cancer signaling network. The Third Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies 2017, NCPSS, Shanghai, Aug. 31-Sept. 2, 2017.
9. Analysis of Omics data using kinetic model. Imperial College London. South Kensington Campus, London, May 18, 2017 (Seminar at Dept. of Bioengineering)
10. Mathematical modeling for quantitative understanding of cellular network. Japan Korea Bilateral Symposium on Multi-scale Structural Biology, December 22, 2016

3-1 教授

11. Multiple-scale cooperativity in signal-transcription network for cellular commitment. Trans-Omics: New Approaches in Biology and Medicine 2016, Kyusyu University, Fukuoka, November 2, 2016.
12. 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.
13. Experimental and mathematical analysis of signaling network. Lecture at National Taiwan University, April 14, 2016.
14. Switch-like activation of transcription factors in cell decision program. Lecture at Academia Sinica, Taiwan, April 13, 2016.
15. 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.
16. Mechanisms of dynamics behaviors of NF- κ B signaling in B cell. 16th International Conference of Systems Biology (ICSB), Singapore, November 24, 2015.
17. Data-based modeling of signal-transcription network for cell fate control. BioNetVista Workshop-ICSB2015, Singapore November 25, 2015.
18. Data-based modeling of on/off switch mechanism arising from biochemical network. EquaDiff2015, Lyon, France, July 9, 2015.
19. On/off switching mechanisms in signaling network. cBio Meeting, Tsuruoka, Japan, May 11-13, 2015.
20. Analog to Digital Conversion in Signal-Transcription Networks. The Third BMIRC International Symposium for Virtual Physiological Human, Iizuka, Japan, March 5, 2015.
21. A switch in NF- κ B immune signaling. The first Q-Bio Winter Meeting, Hawaii, USA, February 21, 2013.

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. Quantitative evaluation of kinase activities and transcriptional regulation using mathematical model. 第92回日本薬理学会年会, 2019年3月14日-16日, 大阪.
2. 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, 2018年11月26日-27日, 東京.
3. Mechanisms of biphasic transcriptional responses in cell fate regulation. RIKEN Center for Sustainable Resource Science (CSRS) Seminar, 2018年9月21日, 横浜.
4. Dynamics and regulatory principles of biological networks. 蛋白研60周年記念講演会, 2018年11月16日, 大阪.
5. 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, 2018年7月23日, 東北大学医学部, 仙台.
6. 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」, 2018年5月28日, 大阪.
7. 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, 2018年4月26日, 大阪.
8. Modeling and Omics analysis of NF- κ B system. IPR Seminar on BioNetworks in Health and Diseases, 2018年4月18日-19日, 大阪.
9. Classic yet unique dynamic properties of NF- κ B gene regulation. OIST-JST Joint Seminar, 2017年11月28日, 沖縄.
10. 細胞の形態と代謝ネットワーク. 第11回メタボロームシンポジウム, 2017年11月14日大阪, 吹田.
11. システムバイオロジーとバイオデータベース. NBDC ワークショップ, 2017年11月13日, JST 東京本部.
12. 細胞形態と代謝を繋ぐシグナル軸の同定. アステラス病態代謝研究会, 平成29年度研究報告会, 2017年10月21日, 東京丸の内 日本工業倶楽部.
13. NF- κ B 転写因子の動態と機能. 九州大学生体防御制御研究所セミナー, 2017年8月10日, 福岡.
14. シグナル伝達の数理モデル化と細胞変換. 新学術領域「数理シグナル」第1回若手ワークショップ, 2017年8月7日, 静岡・修善寺.
15. 「システムバイオロジーと創薬」 バイオグリッド研究会2017 ～AI、シミュレーション、システムバイオロジーと創薬～, 2017年05月27日, 大阪, 梅田.
16. 動的セントラルドグマの計算的予測と実験検証. 第39回 日本分子生物学会, 2016年11月30日, パシフィコ横浜.
17. ダイナミクスの分解と合成による細胞ネットワークの理解「細胞を創る研究会9.0」, 2016年11月21日, 早稲田大学, 東京.

3-1 教授

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

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

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
2015 年度 口頭発表件数：20 件、ポスター発表件数：18 件
2014 年度 口頭発表件数：9 件、ポスター発表件数：13 件
2013 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：9 件

【4:新聞報道】

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

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費

3-1 教授

1. 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
2. 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
3. 科学研究費補助金 特設基盤 B（構成的システム生物学）「NF- κ B の振動による細胞制御の原理の解明」代表、2015-2017 年度

委託研究

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

その他民間等との共同研究、研究助成金

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

教育活動 -岡田 眞里子-

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

【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

2017 年度 博士課程：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 1 名）、修士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）
2015 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：4 名（うち外国人留学生 0 名）
2014 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）
2013 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-3: 過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士号：2 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4: 2018 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】

2018 年度 0 名
2017 年度 2 名
2016 年度 4 名
2015 年度 4 名
2014 年度 4 名
2013 年度 4 名

【8:担当授業】

現代ゲノム研究概説（理学部）
生物科学の最前線（理学部）
基礎セミナー（理学部）

3-1 教授

基礎実習（理学部）

現代生命科学の基礎（全学）

共通教育実習（生物学実験）（全学）

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

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

その他の学外での教育活動

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

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -岡田 眞里子-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2018年度 1課題

2017年度 1課題

2016年度 1課題

【10-2:国際共同研究の実施】

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）

2016年度 3課題（イギリス、アメリカ、アイルランド）

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

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】

該当なし

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

該当なし

社会貢献 -岡田 眞里子-

【11-1:論文査読】

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

【11-2:雑誌の編集者等】

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

【12-1:所属学会】

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

3-1 教授

【12-2:学会の役員、委員】

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

【13:科研等の審査委員】

科研費審査委員(16-)

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

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

科学技術振興機構(JST) 統合 1 細胞解析のための革新的技術基盤 (CREST) 領域アドバイザー (14-)
JST 知財活用促進ハイウェイ外部専門家 (査読委員), 科研費審査員(11-), Wellcome Trust グラント査読委員(16), Cancer Research UK グラント査読委員(11)

【14:データベース等の運営】実績を含む

該当なし

【15-1:国際会議の開催】

1. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology(WCP2018), Systems Pharmacology session, Co-organizer, July 1-6 Kyoto
2. 3rd Symposium on Complex Biodynamics & Networks (cBio), Co-organizer, December 10-12, 2018, Singapore
3. 16th International Conference of Systems Biology (ICSB), November 23-26, 2015, Biopolis, Singapore, Program Committee
4. 2nd Symposium on Complex Biodynamics & Networks, May 11-13, 2015, Lecture Hall, Tsuruoka Metabolome Campus, Yamagata, Program Committee
5. The Third BMIRC International Symposium for Virtual Physiological Human, March 5-6, 2015, Iizuka, Fukuoka, Program Chair

【15-2:国内会議の開催】

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

学内、所内活動 -岡田 眞里子-

【16:学内、所内委員など】

大阪大学国際交流委員

理学部教務委員

蛋白研リトリート委員

【17:その他、特筆すべき活動】

該当なし

3-1 教授

3-1-2 栗栖 源嗣

職位：教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質構造生物学研究部門 蛋白質結晶学研究室

多階層蛋白質統合研究部門 多階層構造生命科学研究室（兼任）

蛋白質解析先端研究センター 蛋白質データベース開発研究室（兼任）

理学研究科・高分子科学専攻（協力）、生物科学専攻（兼任）、博物館（兼任）

【研究課題】X線結晶構造解析法による蛋白質複合体の構造研究

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、結晶化可能なあらゆる生体物質の立体構造を原子レベルで決めることである。研究対象は主として蛋白質複合体と膜蛋白質であり、機能状態に近い複合体での結晶化・構造解析を基本としている。さらに、NMR法や電子顕微鏡構造解析を相補的に用いることで、蛋白質の構造・機能相関を複合的に理解したいと考えている。現在は「光合成」「エネルギー変換」「分子モーター」をキーワードに、研究プロジェクトを進めている。

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（PDB Japan）は、国際組織である worldwide PDB の一員として、共通した品質管理により 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、PDBj では 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。

【2017-2018 年度の成果】

蛋白質複合体の構造研究として、以下の研究を行った。

1. 光合成エネルギー変換と、それにリンクした過渡的複合体形成の分子機構

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

2. 巨大分子モーターダイニンの構造解析

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

3. フェレドキシンとフェレドキシン依存酵素の精密構造解析

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

3-1 教授

集を行った。その過程で、植物型フェレドキシンの放射光による部分還元を初めて確認し、構造解析に用いることの出来るドーズ量を見積もる事に成功した。

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、試験運用を開始した。また、PDB 利用研究のうち、機能分子である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。これら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) との統合化も進めている。

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 とデータベース共同開発の協定を結び、大阪大学にミラーサイトを開設した (<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) のデータに関しても、論文発表とひもづけることの出来る公開データベースを目指し、テストサイトの構築を進めている。

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

【1:論文】

【1-1:英文論文】

- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- Migné C, Mutoh R, Krieger-Liszak 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
- Shinohara F, Kurisu G, Hanke G, Bowsher 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- Charoenwattanasatien, R., Pengthaisong, S., Breen, I., Mutoh, R., Sansenya, S., Hua, Y., Tankrathok, A., Wu, L., Songsiriritthigul, C., Tanaka, H., Williams, S.J., Davies, G.J., Kurisu, G., Cairns, J.R., Bacterial β -Glucosidase Reveals the Structural and Functional Basis of Genetic Defects in Human Glucocerebrosidase 2 (GBA2). **ACS Chem Biol.**, 11, 1891-900, 2016
- Nishikawa, Y., Inatomi, M., Iwasaki, H. and Kurisu, G. Structural Change in the Dynein Stalk Region Associated with Two Different Affinities for the Microtubule. **J. Mol. Biol.**, 428, 1886-1896, 2015
- Uchimura, S., Fujii, T., Takazaki, H., Ayukawa, R., Nishikawa, Y., Minoura, I., Hachikubo, Y., Kurisu, G., Sutoh, K., Kon, T., Namba, K. and Muto, E. A flipped ion pair at the dynein-microtubule interface is critical for dynein motility and ATPase activation. **J. Cell Biol.**, 208, 211-222, 2015
- Hirabayashi K, Yuda E, Tanaka N, Katayama S, Iwasaki K, Matsumoto T, Kurisu G, Outten FW, Fukuyama K, Takahashi Y, Wada K., Functional Dynamics Revealed by the Structure of the SufBCD Complex, a Novel ATP-binding Cassette (ABC) Protein That Serves as a Scaffold for Iron-Sulfur Cluster Biogenesis. **J Biol Chem.**, 290, 29717-29731, 2015

3-1 教授

20. Mutoh, R., Muraki, N., Shinmura, K., Kubota-Kawai, H., Lee, Y.-H., Nowaczyk, M.M., Rögner, M., Hase, T., Ikegami, T. and Kurisu, G. X-ray Structure and Nuclear Magnetic Resonance Analysis of the Interaction Sites of the Ga-Substituted Cyanobacterial Ferredoxin. **Biochemistry**, 54, 6052-6061, 2015
21. Esselborn, J., Muraki, N., Klein, K., Engelbrecht, V., Metzler-Nolte, N., Apfel, U.-P., Hofmann, E., Kurisu, G. and Happe, T. A structural view of synthetic cofactor integration into [FeFe]-hydrogenases, **Chemical Science**, 7, 959-968, 2015
22. Kinoshita M, Kim JY, Kume S, Sakakibara Y, Sugiki T, Kojima C, Kurisu G, Ikegami T, Hase T, Kimata-Arigo Y, Lee YH. Physicochemical nature of interfaces controlling ferredoxin NADP⁺ reductase activity through its interprotein interactions with ferredoxin. **Biochim Biophys Acta**, 1847, 1200-1211, 2015.
23. Siregar JE, Kurisu G, Kobayashi T, Matsuzaki M, Sakamoto K, Mi-ichi F, Watanabe Y, Hirai M, Matsuoka H, Syafruddin D, Marzuki S, Kita K. Direct evidence for the atovaquone action on the Plasmodium cytochrome bc1 complex. **Parasitol Int.**, 64, 295-300, 2015
24. Uchimura S, Fujii T, Takazaki H, Ayukawa R, Nishikawa Y, Minoura I, Hachikubo Y, Kurisu G, Sutoh K, Kon T, Namba K, Muto E. A flipped ion pair at the dynein-microtubule interface is critical for dynein motility and ATPase activation. **J Cell Biol.**, 208(2), 211-222, 2015
25. Sansenya S, Mutoh R, Charoenwattanasatien R, Kurisu G, Ketudat Cairns JR. Expression and crystallization of a bacterial glycoside hydrolase family 116 β -glucosidase from *Thermoanaerobacterium xylanolyticum*. **Acta Crystallogr F Struct Biol Commun.**, F71, 41-44, 2015
26. Nishikawa Y., Oyama T., Kamiya N., Kon T., Toyoshima Y.Y., Nakamura H., Kurisu G. Structure of the Entire Stalk Region of the Dynein Motor Domain. **J Mol Biol.**, 426, 3232-3245, 2014
27. Shimegi T., Ooyama T., Ohtsuki T., Kurisu G., Kusunoki M., Ui S. Crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of domain-chimeric L-(2S,3S)-butanediol dehydrogenase. **Acta Crystallogr F Struct Biol Commun.**, F70, 461-463, 2014
28. Narikawa, R., Ishizuka, T., Muraki, N., Shiba, T., Kurisu, G., Ikeuchi, M. Structures of cyanobacteriocromes from phototaxis regulators AnPixJ and TePixJ reveal general and specific photoconversion mechanism. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, 110, 918-923, 2013
29. Fujieda, N., Yabuta, S., Ikeda, T., Oyama, T., Muraki, N., Kurisu, G., Itoh, S., Crystal structures of copper-depleted and copper-bound fungal pro-tyrosinase: insights into endogenous cysteine-dependent copper incorporation. **J. Biol. Chem.**, 288, 22128-22140, 2013
30. Kimata-Arigo, Y., Kubota-Kawai, H., Lee, YH., Muraki, N., Ikegami, T., Kurisu, G., Hase, T., Concentration-dependent oligomerization of cross-linked complexes between ferredoxin and ferredoxin-NADP⁺ reductase. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 17, 867-872, 2013
31. Liauw, P., Mashiba, T., Kopczak, M., Wiegand, K., Muraki, N., Kubota, H., Kawano, Y., Ikeuchi, M., Hase, T., Rögner, M., and Kurisu, G. Cloning, expression, crystallization and preliminary X-ray studies of Ferredoxin-NAD(P)⁺-reductase from the thermophilic cyanobacterium *Thermosynechococcus elongatus* BP-1. **Acta Crystallographica Section F**, 68, 1048-1051, 2012

【1-2:代表的な論文】

1. 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
2. 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
3. Kon, T., Sutoh, K., and Kurisu, G. X-ray structure of a functional full-length dynein motor domain. **Nature Struct. Mol. Biol.**, 18, 638-642, 2011
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., Zakharov, S. D., Zhalnina, M. V., Bano, S., Eroukova, V. Y., Rokitskaya, T. I., Antonenko, Y. N., Wiener, M. C. and Cramer, W. A. The Structure of BtuB with Bound Colicin E3 R-Domain Implies a Translocon. **Nature Struct. Biol.**, 10, 948-954, 2003
7. 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. Toda A, Tanaka H, Kurisu G. Structural atlas of dynein motors at atomic resolution., **Biophys Rev.** 10, 677-686, 2018
2. Cramer, W.A., Zakharov, S.D., Saif Hasan, S., Zhang, H., Baniulis, D., Zhalnina, M.V., Soriano, G.M., Sharma, O., Rochet, J.C., Ryan, C., Whitelegge, J., Kurisu, G., and Yamashita, E., Membrane proteins in four acts: function precedes structure determination. **Methods**, 55, 415-420, 2011

3-1 教授

【1-4:邦文総説】

1. 生体エネルギー変換に関わる生体超分子複合体の構造研究, 栗栖源嗣, 日本結晶学会誌, 59, 81-87, 2017
2. 細胞質ダイニンの構造と機能 昆隆英, 栗栖源嗣, 生化学, 85, 272-275, 2013

【1-5:著書】

1. 栗栖源嗣 (7章分担), 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
2. Kurisu, G. Structural Perspective of Ferredoxin NAD(P)H Reductase Reactions with Cytochrome bf Complexes. In Cytochrome Complexes: Evolution, Structures, Energy Transduction, and Signaling, W. Cramer, T. Kallas (Eds.), pp.253-264, Advances in Photosynthesis and Respiration Vol.40, Springer, Dordrecht, 2016

【2:受賞歴】

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

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. International Symposium on Photosynthesis and Chloroplast Biogenesis 2018, Kurashiki, Nov 8, 2018
2. 20th European Bioenergetics Conference, Budapest, Hungary, August 25-30, 2018
3. RUB Japan Science Days, Ruhr University Bochum, July 20, 2018
4. Vrije Universiteit Brussel, Structural Biology Brussels, Brussel, Belgium, Oct 31, 2017
5. The 5th Asia Pacific Protein Association (APPA) Conference, July 13th, 2017
6. International Symposium on Dynamics and Regulation of Photosynthesis, Nara, Oct 29, 2015
7. Networking of Protein Science Community in Asia-Pacific Countries INTERNATIONAL SEMINAR: MOLECULAR AND CELLULAR LIFE SCIENCES (MCLS2015) Surabaya, East Java, Indonesia, May 8, 2015
8. The Joint 7th AOHUPO Congress and 9th International Symposium of the Protein Society of Thailand (7th AOHUPO/9th PST), Bangkok, Thailand, August 6, 2014
9. IUBMB Symposium 18th International Symposium on Flavins and Flavoproteins, Phechaburi, Thailand, July 31, 2014
10. Mahidol University, Bangkok, Thailand, July 1, 2013
11. 4th International Symposium on Diffraction Structural Biology, Nagoya, May 29, 2013

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

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

【3-3:その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

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
2015 年度 口頭発表件数: 2 件、ポスター発表件数: 6 件
2014 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 7 件
2013 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 10 件

【4:新聞報道】

1. 「光と水で水素効率製造」日本経済新聞 2013 年 10 月 ドイツ・ルール大学との共同研究紹介

3-1 教授

【5:特許】

【6:取得研究費】

科研費

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 若手研究(A) 2009-2011 年度 代表、複合体 X線解析で解明する葉緑体内還元力分配システムの構造基盤

それ以外の助成金

1. 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
2. 統合化推進プログラム JST-NBDC 2017-2022 代表、蛋白質構造データバンクのデータ検証高度化と統合化
3. 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
4. 研究大学強化促進費補助金(大阪大学国際共同研究促進プログラム) 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 最先端・次世代研究開発支援プログラム 2010-2013 代表、水から水素発生するラン藻モデル細胞創成に必要な光合成レドックス代謝ネットワークの完全理解

教育活動 -栗栖 源嗣-

【7-1:現在指導している学生数 (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)
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】

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)
2015 年度 博士課程：3 名 (うち外国人留学生 1 名)、修士課程：6 名 (うち外国人留学生 0 名)
2014 年度 博士課程：1 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士課程：5 名 (うち外国人留学生 0 名)
2013 年度 博士課程：3 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士課程：6 名 (うち外国人留学生 0 名)

【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：16 名 (うち外国人留学生 0 名)

【7-4:2018 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2018 年度 1 名 (データベース)
2017 年度 3 名 (結晶学)
2016 年度 3 名 (結晶学)
2015 年度 5 名 (結晶学)
2014 年度 5 名 (結晶学)
2013 年度 6 名 (結晶学)

【8:担当授業】

共通教育：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：構造生物学 (13-18)

3-1 教授

大学院：情報高分子機能論半期セミナー、情報高分子機能論特別セミナー、蛋白質結晶学半期セミナー
蛋白質結晶学特別セミナー、高分子キャラクタリゼーション特論（12, 14, 16）、生物科学特論 F2（12, 13, 16）
Advanced Macromolecular Science（10, 12, 14, 16, 17）

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

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

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 - 栗栖 源嗣 -

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2018 年度 9 課題
2017 年度 8 課題
2016 年度 6 課題

【10-2:国際共同研究の実施】

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）
2016 年度 1 課題（タイ）

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

1. 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
2. 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
3. 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
4. IPR International Workshop, Bridging the gap: from structure to functional dynamics of photosynthesis related protein complexes, 2016 年 2 月 2 - 3 日

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

該当なし

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

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

社会貢献 -栗栖 源嗣-

【11-1:論文査読】

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

【11-2:雑誌の編集者等】

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

【12-1:所属学会】

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

【12-2:学会の役員、委員】

日本化学会（近畿支部幹事 17-）；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-）；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-；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-）

3-1 教授

【13:科研等の審査委員】

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）、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 80 件）
 - ・データ登録数：年間登録数 2017 年 1 件，2018 年 3 件
2. world-wide PDB Foundation vice-president（17-）

【15-1:国際会議】

1. Asian Crystallographic Association 2016 プログラムチェア（16）
2. Asian Crystallographic Association 2018 国際プログラム委員（18）

【15-2:国内会議】

1. 日本結晶学会広島年会プログラム生物系委員長（17）
2. 日本放射光学会プログラム委員（13-14）

学内、所内活動 -栗栖 源嗣-

【16:学内、所内委員など】

教育室（オフィス）室員（16-）；PC 必携化実施検討 WG 主査（18-）；学内連絡バス検討 WG 主査（18-）；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-）；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-）；【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】

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

3-1-3 後藤 祐児

職位：教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質構造生物学研究部門 蛋白質構造形成研究室

理学研究科・高分子科学専攻（専任）、生物科学専攻（兼任）

【研究課題】 蛋白質のフォールディングとミスフォールディングの分子機構

【研究内容】

蛋白質の構造と物性の一般的な原理を明らかにすることを目的として、蛋白質のフォールディングとミスフォールディング、特に変性蛋白質が形成するアミロイド線維に焦点を当てた研究を行っている。研究材料として、透析アミロイドーシスの原因となる $\beta 2$ ミクログロブリン、アルツハイマー病に関わるアミロイド β ペプチド、パーキンソン病に関わる α シヌクレイン、モデル蛋白質として卵白リゾチーム、ヒト・インスリンなどを用いている。NMR や蛍光顕微鏡、熱測定、超音波照射をはじめとする物理化学的手法によって、アミロイド線維の形成機構、構造安定性を、原因蛋白質の溶解度や過飽和に基づいて解析する。アミロイド線維と不定形凝集の関係を、結晶とガラスの関係に対応させて解析する。自然界に一般的な過飽和現象が、蛋白質の構造物性や、凝集によって引き起こされる病気を理解する上で重要であることを提唱する。

【2017-2018 年度の成果】

1. 溶解度と過飽和：蛋白質のフォールディング・ミスフォールディングに関する研究を進め、溶質である変性蛋白質の「溶解度」と「過飽和」が、アミロイド線維形成を支配する特に重要な因子であることを示した。結晶性のアミロイド線維とガラス的なアモルファス凝集の競争的な凝集機構を提唱した。
2. 熱測定と熱力学：これまで困難であったアミロイド線維の自発的な形成反応を等温滴定型熱量計によって解析することに成功した。不定形凝集も含めて蛋白質凝集の熱測定を行いその熱力学的機構を提唱した。
3. 超音波によるアミロイド形成：「超音波照射」は、過飽和を解消してアミロイド線維を析出させる有効な方法であることを示した。マイクロプレートリーダーと超音波処理と組み合わせたアミロイドアッセイ法を開発して、さまざまな蛋白質やペプチドのアミロイド形成反応を解析した。これを発展させた自動アミロイド誘導アッセイ装置「HANABI (HANdai Amyloid Burst Inducer)」の研究開発を進めた。
4. 凝集阻害剤の作用機構：アミロイド線維の形成を抑制あるいは促進するさまざまな化合物が知られている。これらの作用機構を、結晶性のアミロイド線維の形成の抑制と促進という考えに基づいて解析した。

【今後の展望と自己評価】

これまでの研究を基に、「蛋白質異常凝集の統一原理」を提唱した。このような溶質の相転移に基づく統一原理によって、アミロイド線維だけでなく、三次元結晶から不定形凝集まで、蛋白質の構造変化を包括して理解することができると考える。

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

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

【1:論文】

【1-1:英文論文】

- Noji, M So, K Yamaguchi, H Hojo, M Onda, Y Akazawa-Ogawa, Hagihara, Y., Goto, Y. Heat-induced aggregation of hen ovalbumin suggests a key factor responsible for serpin polymerization. **Biochemistry** 57(37), 5415-5426, 2018.
- Adachi, M., Noji, M., So, M., Sasahara, K., Kardos, J., Naiki, H. and Goto, Y. Aggregation-phase diagrams of β 2-microglobulin reveal temperature and salt effects on competitive formation of amyloids versus amorphous aggregates. **J. Biol. Chem.** 293(38) 14775-14785, 2018.
- Micsonai, M., Wien, F., Bulyáki, E. Kun, K., Moussong, E., Lee, Y. H., Goto, Y., Réfrégiers, M., Kardos, J. BeStSel: a web server for accurate protein secondary structure prediction and fold recognition from the circular dichroism spectra. *Nucleic Acids Research*, 46 (W1) W315-W322, 2018.
- Goto, Y., Adachi, M., Muta, H. and So, M. Salt-induced formations of partially folded intermediates and amyloid fibrils suggests a common underlying mechanism. **Biophys. Rev.** 10(2), 493-502, 2018.
- Negoro, S., Shibata, N., Lee, Y. H., Takehara, I., Kinugasa, R., Nagai, K., Tanaka, Y., Kato, D. I., Takeo, M., Goto, Y., Higuchi, Y. Structural basis of the correct subunit assembly, aggregation, and intracellular degradation of nylon hydrolase. **Sci. Rep.** 8(1), 9725, 2018.
- Terakawa, S. M.; Lee, Y.-H.; Kinoshita, M.; Lin, Y.; Sugiki, T.; Fukui, N.; Ikenoue, T.; Kawata, Y.; Goto, Y., Membrane-induced initial structure of α -synuclein control its amyloidogenesis on model membranes. **Biochim. Biochem. Acta**, 1860(3), 757-766, 2018.
- Nitani, A., Muta, H., Adachi, M., So, M., Sasahara, K., Chatani, E., Naoe, K. Ogi, H., Hall, D. and Goto, Y. Heparin-dependent aggregation of hen egg white lysozyme reveals two distinct mechanisms of amyloid fibrillation. **J. Biol. Chem.** 292(52), 21219-21230, 2017.
- Hall, D., Kinjo, A. and Goto, Y. A new look at an old view of denaturant induced protein unfolding. **Anal. Biochem.** 542, 40-57, 2018.
- Matsushita, Y., Sekiguchi, H., Chang, J. W., Nishijima, M., Ikezaki, K., Hamada, D., Goto, Y. and Sasaki, Y.C. Nanoscale dynamics of protein assembly networks in supersaturated solutions. **Sci. Reports** 7, 13883, 2017.
- So, M., Hata, Y., Naiki, H. and Goto, Y. Heparin-induced amyloid fibrillation of β 2-microglobulin explained by solubility and a supersaturation-dependent conformational phase diagram. **Protein Sci.** 26(5), 1024-1036, 2017.
- Nakajima, K., So, M., Takahashi, K., Tagawa, Y., Hirao, M., Goto, Y. and Ogi, H. Optimized ultrasonic irradiation finds out ultra-stable A β 1-40 oligomer. **J. Phys. Chem. B** 121(11) 2603-2613, 2017.
- Nakajima, K., Nishioka, D., Hirao, M., So, M., Goto, Y. and Ogi, H. Drastic acceleration of fibrillation of insulin by transient cavitation bubble. **Ultrason. Sonochem.** 36, 206-211, 2017.
- Kinoshita, M., Kakimoto, E., Terakawa, M. S., Lin, Y., Ikenoue, T., So, M., Sugiki, T., Ramamoorthy, A., Goto, Y. and Lee, Y. H. Model membrane size-dependent amyloidogenesis of Alzheimer's amyloid- β peptides. **Phys. Chem. Chem. Phys.** 19(24) 16257-16266, 2017.
- Sakurai, K., Yagi, M., Konuma, T., Takahashi, S., Nishimura, C., and Goto, Y. Non-native α -helices in the initial folding intermediate facilitate the ordered assembly of the β -barrel in β -lactoglobulin. **Biochemistry**, 56(36), 4799-4807, 2017
- Iida, S., Mashimo, T., Kurosawa, T., Hojo, H., Muta, H., Goto, Y., Fukunishi, Y., Nakamura, H. and Higo, J. Variation of free-energy landscape of the p53 C-terminal domain induced by acetylation: Enhanced conformational sampling. **J. Comput. Chem.** 37(31), 2687-2700, 2016.
- Noda, S., So, M., Adachi, M., Kardos, J., Akazawa-Ogawa, Y., Hagihara, H. and Goto, Y. Thioflavin T-silent denaturation intermediates support the α -chain dominated architecture of amyloid fibrils. **Biochemistry** 55(28), 3937-3948, 2016.
- Aguirre, C., Goto, Y. and Costas, M. Thermal and chemical unfolding pathways of PaSdsA1 sulfatase, a homo-dimer with topologically interlinked chains. **FEBS Lett.** 590(2), 202-214, 2016.
- Hall, D., Zhao, R., So, M., Adachi, M., Rivas, G., Carver, J. A. and Goto, Y. Recognizing and analyzing variability in amyloid formation kinetics: Simulation and statistical methods. **Anal. Biochem.** 510, 56-71, 2016.
- Hall, D., Zhao, R., Dehlens, I., Bloomfield, N., Williams, S. R., Arisaka, F., Goto, Y. and Carver, J. A. Protein aggregate turbidity: Simulation of turbidity profiles for mixed-aggregation reactions. **Anal. Biochem.** 498, 78-94, 2016.
- Lin, Y., Kardos, J., Imai, M., Ikenoue, T., Kinoshita, M., Sugiki, T., Ishimori, K., Goto, Y. and Lee, Y. H. Amorphous aggregation of cytochrome c with inherently low amyloidogenicity is characterized by the metastability of supersaturation and the phase diagram. **Langmuir** 32(8), 2010-2022, 2016.
- Kim, J. Y., Kinoshita, M., Kume, S., Gt, H., Sugiki, T., Ladbury, J. E., Kojima, C., Ikegami, T., Kurisu, G., Goto, Y., Hase, T. and Lee, Y. H. Non-covalent forces tune the electron transfer complex between ferredoxin and sulfite reductase to optimize enzymatic activity. **Biochem. J.** 473(21), 3837-3854, 2016.
- Nokwe, C. N., Hora, M., Zacharias, M., Yagi, H., Peschek, J., Reif, B., Goto, Y. and Buchner, J. A stable

- mutant predisposes antibody domains to amyloid formation through specific non-native interactions. **J Mol Biol.** 428 (6), 1315-1332, 2016.
23. Nakajima, K., Ogi, H., Adachi, K., Noi, K., Hirao, M., Yagi, H. and Goto, Y. Nucleus factory on cavitation bubble for amyloid β fibril. **Sci. Reports** 6, 22015, 2015.
 24. Matsushita, Y., Sekiguchi, H., Ichiyanagi, K., Ohta, N., Ikezaki, K., Goto, Y. and Sasaki, Y. C. Time-resolved X-ray tracking of expansion and compression dynamics in supersaturating ion-networks. **Sci. Reports** 5, 17647, 2015.
 25. Araki, K., Yagi, N., Ikemoto, Y., Yagi, H., Choong, C. J., Hayakawa, H., Beck, G., Sumi, H., Fujimura, H., Moriwaki, T., Nagai, Y., Goto, Y. and Mochizuki, H. Synchrotron FTIR micro-spectroscopy for structural analysis of Lewy bodies in the brain of Parkinson's disease patients. **Sci. Reports.** 5, 17625, 2015.
 26. So, M., Ishii, A., Hata, Y., Yagi, H., Naiki, H. and Goto, Y. Supersaturation-limited and unlimited phase spaces compete to produce maximal amyloid fibrillation near the critical micelle concentration of sodium dodecyl sulfate. **Langmuir** 31(36), 9973-9982, 2015.
 27. Nokwe, C. N., Hora, M., Zacharias, M., Yagi, H., John, C., Reif, B., Goto, Y. and Buchner, J. The antibody light-chain linker is important for domain stability and amyloid formation. **J. Mol. Biol.** 427(22), 3572-3586, 2015.
 28. Konuma, T., Sakurai, K., Yagi, M., Goto, Y., Fujisawa, T. and Takahashi, S. Highly collapsed conformation of the initial folding intermediates of β -lactoglobulin with non-native α -helix. **J. Mol. Biol.** 427(19), 3158-3165, 2015.
 29. Adachi, M. So, M., Sakurai, K., Kardos, J. and Goto, Y. Supersaturation-limited and unlimited phase transitions compete to produce the pathway complexity in amyloid fibrillation. **J. Biol. Chem.** 290(29), 18134-18145, 2015.
 30. Terakawa, M.S., Yagi, H., Adachi, M., Lee, Y.H. and Goto, Y. Small liposomes accelerate the fibrillation of amyloid β (1-40). **J. Biol. Chem.** 290(2), 815-826, 2015.
 31. Yagi, H., Mizuno, A., So, M., Hirano, M., Adachi, M., Akazawa-Ogawa, Y., Hagihara, Y., Ikenoue, T., Lee, Y.-H., Kawata, Y. and Goto, Y. Ultrasonication-dependent formation and degradation of α -synuclein amyloid fibrils. **Biochim. Biophys. Acta** 1854(3), 209-217, 2015.
 32. Hamada, H., Ogi, H., Noi, K., Yagi, H., Goto, Y. and Hirao, M. Nucleation-fibrillation dynamics of A β 1–40 peptides on liquid-solid surface studied by total-internal-reflection fluorescence microscopy coupled with quartz-crystal microbalance biosensor. **Jpn. J. Appl. Phys.** 54, 07HE01, 2015.
 33. Hall, D., Kardos, J., Edskes, H., Carver, J. A. and Goto Y. A multi-pathway perspective on protein aggregation: Implications for control of the rate and extent of amyloid formation. **FEBS Lett.** 589(6), 672-679. 2015.
 34. Sakurai, K., Nakahata, R., Lee, Y.-H., Kardos, J., Ikegami, T. and Goto, Y. Effects of a reduced disulfide bond on aggregation properties of the human IgG1 CH3 domain. **Biochim. Biophys. Acta**, 1854(10), 1526-1535, 2015.
 35. Micsonai, A., Wien, F., Kernya, L., Lee, Y.-H., Goto, Y., Réfrégiers, M., and Kardos, J. Accurate secondary structure prediction and fold recognition for circular dichroism spectroscopy. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 112(24), E3095-3103, 2015.
 36. Umemoto, A., Yagi, H., So, M., and Goto, Y. High-throughput analysis of the ultrasonication-forced amyloid fibrillation reveals the mechanism underlying the large fluctuation in the lag time. **J. Biol. Chem.** 289(39), 27290-27299, 2014.
 37. Ogi, H., Fukushima, M., Hamada, H., Noi, K., Hirao, H., Yagi, H. and Goto, Y. Ultrafast formation of β -amyloid-fibril network on nucleus hubs in oligomeric cloud. **Sci. Rep.** 4, 6960, 2014.
 38. Chen, J., Yagi, H., Furutani, Y., Nakamura, T., Inaguma, A., Guo, H., Kong, Y. and Goto, Y. Self-assembly of the Chaperonin GroEL nanocage induced at submicellar detergent. **Sci. Rep.** 4, 5614, 2014.
 39. Nokwe, C. N., Zacharias, M., Yagi, H., Hora, M., Reif, B., Goto, Y. and Buchner, J. A residue-specific shift in stability and amyloidogenicity of antibody variable domains. **J. Biol. Chem.** 289(39), 26829-26846, 2014.
 40. Kume, S., Lee, Y. H., Nakatsuji, M., Teraoka, Y., Yamaguchi, K., Goto, Y. and Inui, T. Fine-tuned broad binding capability of human lipocalin-type prostaglandin D synthase for various small lipophilic ligands. **FEBS Lett.** 588(6), 962-969, 2014.
 41. Ikenoue, T., Lee, Y.-H., Kardos, J., Yagi, H., Ikegami, T., Naiki, H. and Goto, Y. Heat of supersaturation-limited amyloid burst directly monitored by isothermal titration calorimetry. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 111(18), 6654-6659, 2014.
 42. Muta, H., Lee, Y.-H., Kardos, J., Lin, Y., Yagi, H. and Goto, Y. Supersaturation-limited amyloid fibrillation of insulin revealed by ultrasonication. **J. Biol. Chem.** 289(26), 18228-18238, 2014.
 43. Yagi, H., Abe, Y., Takayanagi, N. and Goto, Y. Elongation of amyloid fibrils through lateral binding of monomers revealed by total internal reflection fluorescence microscopy. **Biochim Biophys Acta.** 1844(10), 1881-1888, 2014.
 44. Ikenoue, T., Lee, Y.-H., Kardos, J., Saiki, M., Yagi, H., Kawata, Y. and Goto, Y. Cold denaturation of α -synuclein amyloid fibrils. **Angew. Chem. Int. Ed.** 53(30), 7799-7804, 2014.
 45. Mizushima, R., Kim, J.Y., Suetake, I., Tanaka, H., Takai, T., Kamiya, N., Takano, Y., Mishima, Y., Tajima, S.,

- Goto, Y., Fukui, K. and Lee, Y. H. NMR characterization of the interaction of the endonuclease domain of MutL with divalent metal ions and ATP. **PLoS One** 9(6), e98554, 2014.
46. Lin Y., Lee Y.-H., Yoshimura, Y., Yagi Y. and Goto, Y. Solubility and supersaturation-dependent protein misfolding revealed by ultrasonication. **Langmuir** 30(7), 1845-1854, 2014.
47. Okazaki H., Ohori Y., Komoto M., Lee Y.-H., Goto Y., Tochio, N. and Nishimura, C. Remaining structures at the N- and C-terminal regions of α -synuclein accurately elucidated by amide-proton. **FEBS Lett.** 587(22), 3709-3714, 2013.
48. Mangione P.P., Esposito G., Relini A., Raimondi S., Porcari R., Giorgetti S., Corazza A., Fogolari F., Penco A., Goto Y., Lee Y.H., Yagi H., Cecconi C., Naqvi M.M., Gillmore J.D., Hawkins P.N., Chiti F., Rolandi R., Taylor G.W., Pepys M.B., Stoppini M. and Bellotti V. Structure, folding dynamics and amyloidogenesis of Asp76Asn β 2-microglobulin: roles of shear flow, hydrophobic surfaces and α crystallin. **J. Biol. Chem.** 288(43), 30917-30930, 2013.
49. Yagi H., Hasegawa K., Yoshimura Y. and Goto Y. Acceleration of the depolymerization of amyloid β fibrils by ultrasonication. **Biochim. Biophys. Acta** 1834(12), 2480-2485, 2013.
50. Kitayama H., Yoshimura Y., So M., Sakurai K., Yagi H. and Goto Y. A common mechanism underlying amyloid fibrillation and protein crystallization revealed by the effects of ultrasonication. **Biochim. Biophys. Acta** 1834(12), 2640-2646, 2013.
51. Kato Y., Yagi H., Kaji Y., Oshika T. and Goto Y. Benzalkonium chloride accelerates the formation of the amyloid fibrils of corneal dystrophy-associated peptides. **J. Biol. Chem.** 288(35), 25109-25118, 2013.
52. Konuma T., Lee Y.-H., Goto Y. and Sakurai K. Principal component analysis of chemical shift perturbation data of a multiple-ligand-binding system for elucidation of respective binding mechanism. **Proteins** 81 (1), 107-118, 2013.
53. Mukaiyama A., Nakamura T., Makabe K., Maki K., Goto Y. and Kuwajima K. Native-state heterogeneity of β 2-microglobulin as revealed by kinetic folding and real-time NMR experiments. **J. Mol. Biol.** 425(2), 257-272, 2013.
54. Mukaiyama A., Nakamura T., Makabe K., Maki K., Goto Y. and Kuwajima K. The molten globule of β 2-microglobulin accumulated at pH 4 and its role in protein folding. **J. Mol. Biol.** 425(2), 273-291. 2013..
55. Uesugi K., Ogi H., Fukushima M., So M., Yagi H., Goto Y. and Hirao M. Mechanisms of ultrasonically induced fibrillation of amyloid A β 1 - 40 peptides. **Jpn. J. Appl. Phys.** 52, 07HE10, 2013.
56. Ogi H., Fukushima M., Uesugi K., Yagi H., Goto Y. and Hirao M. Acceleration of deposition of A β (1-40) peptide on ultrasonically formed A β (1-42) nucleus studied by wireless quartz-crystal-microbalance biosensor. **Biosens Bioelectron.** 40(1), 200-205, 2013.

【1-2:代表的な論文】

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

【1-3:英文総説】

1. So, M., Hall, D. and Goto, Y. Revisiting supersaturation as a factor determining amyloid fibrillation. **Curr. Opin. Struct. Biol.** 36, 32-39, 2016.
2. So, M., Yoshimura, Y. and Goto, Y. Ultrasonication-forced amyloid fibrillation of proteins. **Advances in Organic Crystal Chemistry**, Comprehensive Reviews 2015, Tamura, R., Miyata, M. (Eds.) pp. 15-29, Springer Japan (2015).
3. Yoshimura Y., So M., Yagi H. and Goto Y. Review: Ultrasonication, an efficient agitation for accelerating the supersaturation-limited amyloid fibrillation of proteins. **Jpn. J. Appl. Phys.** 52, 07HA01 (2013).
4. Sasahara K. and Goto Y. Review: Application and use of differential scanning calorimetry in studies of thermal fluctuation associated with amyloid fibril formation. **Biophys. Rev.** 5, 259-269 (2013).
5. Lee Y.-H. and Goto Y. Review: Kinetic intermediates of amyloid fibrillation studied by hydrogen exchange methods with nuclear magnetic resonance. **Biochim. Biophys. Acta** 1824(12), 1307-1323 (2012).

3-1 教授

【1-4:邦文総説】

1. 池之上達哉、後藤祐児、タンパク質凝集の新たな理解—タンパク質凝集を支配するオストワルドの段階則、化学、71(5), 70-71 (2016)
2. 後藤祐児、巻頭言：海外滞在とトランスファラブル・スキル、**生物物理**, 55(3), I23 (2015)
3. 中島吉太郎、足立寛太、荻博次、平尾雅彦、後藤祐児、超音波によるA β ペプチドの凝集加速—キャビテーション気泡に着目した凝集加速モデルの提案—(特集：ソノケミストリーの可能性を求めて)、**超音波 TECHNO**、27(3), 48-52 (2015)
4. 後藤祐児、過飽和生命科学の開拓、**領域融合レビュー**, 2, e002 (2013).
5. 櫻井一正、後藤祐児、アミロイド線維の構造と形成機能—研究の歴史と現在の試み、**揺らぎ・ダイナミクスと生体機能—物理化学的視点から見た生体分子**(寺嶋正秀編) 化学同人 pp. 170-182 (2013)

【1-5:著書】

1. 宗正智、後藤祐児、「蛋白質の凝集と溶解性」、黒田裕、有坂文雄編、「蛋白質のフォールディングと溶解性」、シーエムシー出版 (2018)

【2:受賞歴】

平成4年度生化学会奨励賞「蛋白質の立体構造形成反応に関する研究」

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会，外国でのセミナー】

1. International Symposium on Molecular Mechanism of Progression and Therapeutics of Amyloidosis in Shinshu, Shishu Univ., Matsumoto, August 24, 2018.
2. The 41st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Kobe Convention Center, July 27, 2018.
3. The Astbury Conversation: Allostery in Biology, Univ. of Leeds, Leeds, UK, April 16-17, 2018.
4. The 3rd Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies. National Center for Protein Science in Shanghai, China, Aug. 31-Sept. 2, 2017.
5. The 5th APPA/12th PST Joint Conference, Bangsaen, Thailand, Jul 11-14, 2017, Thailand.
6. Third International Symposium on Protein Folding & Dynamics, NCBS, Bangalore, India, November 8-11, 2016.
7. PRION2016 TOKYO, National Center of Sciences Building, Tokyo, May 11. 2016
8. International Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins. Seoul National Univ., Seoul, Korea December 4-5, 2015
9. IPR and Research School of Chemistry, ANU, Joint Symposium: Protein Structure and Function, Canberra, Australia, November 14-16, 2015.
10. The 23rd International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB) Congress. Foz do Iguaçu, Brazil, August 24 - 28, 2015; IUBMB-SBBq Satellite Symposium: Frontiers in Protein Misfolding in Neurodegenerative Diseases and Cancer. Rio de Janeiro, Brazil, August 30 - 31, 2015.
11. SFB1035 Conference on Conformational Transitions in Proteins. Venice International University, Venice, Italy, May 3-6, 2015.
12. The First Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies. Peking University, China, April 23 - 25, 2015.
13. JSPS Japan-Hungary Joint Seminar “Mechanism and regulation of aberrant protein aggregation”, IPR, Osaka University, Nov. 17-21, 2014.
14. Chemistry Mini-Symposium, New York University Abu Dhabi, Abu Dhabi, UAE, October 30, 2014.
15. 15th International Union of Biochemistry and Molecular Biology, Taipei, Taiwan, October 23, 2014.
16. International Biophysics Congress, Brisbane, Australia, August 6, 2014.
17. Joint Congress of ACTS-2014 and CGOM11, Nara, June 17-20, 2014.
18. The Asian Pacific Prion Symposium (APPS), Huis Ten Bosch, Nagasaki, July 22, 2013.
19. BioComplex-Taiwan, National Taiwan University, Taipei, July 19, 2013.
20. AWEST2013 (The 1st Awaji International Workshop on Electron Spin Science & Technology: Biological and Materials Science Oriented Applications), Awaji Yumebutai, June 17, 2013.
21. International Symposium on Protein Folding and its Biological Significance. Okazaki Conference Center, Okazaki, March 4-6, 2013.

【3-2: 講演-国内の学会，シンポ、WS など】

1. 後藤祐児、蛋白質凝集研究の歴史とアミロイドーシスの原理解明への展望、第91回日本生化学会シンポジウム「アミロイドーシス発症の原理に基づく予測と予防の新展開」、京都国際会議場、2018年9月25日

3-1 教授

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

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

各年度 口頭発表件数：約 10 件、ポスター発表件数：約 15 件

【4:新聞報道】なし

【5:特許】

1. 名称：超音波発生部材、超音波照射装置および超音波変性観察装置、出願番号 JP2017-127224、出願日：2017 年 6 月 29 日、発明者：後藤祐児、荻博次 他、特許権者：大阪大学、コロナ電気
2. 名称：過飽和析出物検出装置および過飽和析出物検出方法、特許 5360447、出願番号 2012-119133、出願日：2012 年 5 月 25 日、登録日 2013 年 9 月 13 日、発明者：後藤祐児他、特許権者：大阪大学、エレコン科学
3. 名称：アミロイドアッセイ装置およびアミロイドアッセイ方法、特許 5841945 号、出願番号 2012-527633、出願日：2010 年 6 月 10 日、登録日：2015 年 11 月 20 日、発明者：後藤祐児他、特許権者：後藤祐児、エレコン科学、コロナ電気、

【6:取得研究費】

科研費等

1. 学振・研究拠点形成事業 A. 先端拠点形成型「蛋白質凝集の先端研究ネットワーク形成」H30-H34 コーディネーター
 2. 新学術領域研究「分子夾雑の生命科学」、計画研究：H29-H33 代表、細胞夾雑系における蛋白質の異常凝集の原理と制御
 3. 新学術領域研究「柔らかな分子系」、公募研究：H28 代表、過飽和で制御される変性蛋白質の構造転移の計測
 4. 基盤研究 B：H27-H29 代表、蛋白質凝集の原理と制御
 5. 挑戦的萌芽研究：H27-H28 代表、蛋白質に隠されたアミロイド原性の実験的探索
 6. 二国間交流事業「ハンガリーとのセミナー」：H26 代表、蛋白質異常凝集とアミロイド形成の機構解明
 7. 二国間交流事業「ハンガリーとの共同研究」：H24-H25 代表、蛋白質異常凝集とアミロイド形成の機構解明
 8. 基盤研究 B：H24-H26 代表、アミロイド線維形成における過飽和の果たす役割
- その他
9. AMED 先端計測分析技術・計測機器開発プログラム：H28-H31 代表、超音波を応用した神経変性疾患の低侵襲診断機器開発

教育活動 ー後藤 祐児ー

【7-1:現在指導している学生数 (2018 年度)】

博士課程：3 名 (うち外国人留学生 0 名)

修士課程：6 名 (うち外国人留学生 1 名)

学部学生：0 名

研究生：0 名

【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

2018 年度 博士課程：1 名 (留学生 0 名)、修士課程：7 名 (留学生 0 名)、学部学生：0 名、

2017 年度 博士課程：3 名 (留学生 0 名)、修士課程：6 名 (留学生 1 名)、学部学生：0 名、

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

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

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

フロンティアラボ交換留学生：1 名

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

【7-3:過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：4 名 (うち外国人留学生 1 名)、修士号：15 名 (うち外国人留学生 2 名)

【7-4:2018 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2018 年度 1 名

2017 年度 1 名

2016 年度 3 名

2015 年度 0 名

2014 年度 1 名

2013 年度 1 名

【8:担当授業】

共通教育：先端教養科目：生命を担う物質-タンパク質 (分担、2 年に 1 度)、大学院：蛋白質溶液構造解析特論 A (分担、2 年に 1 度)、生物科学特論 VI (分担)、情報高分子科学 (分担)

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

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

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 ー後藤 祐児ー

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2018 年度 5 課題

2017 年度 6 課題

2016 年度 6 課題

【10-2:国際共同研究の実施】

2018 年度 1 課題 (米国)

2017 年度 4 課題 (オーストラリア、ハンガリー、英国、デンマーク)

2016 年度 1 課題 (オーストラリア)

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

1. 蛋白質研究所国際セミナー、Third APPA/PS/PSSJ Joint Workshop - IPR Seminar: Protein Science in the Asia Pacific Region: Building Understanding and Collaboration, 新潟、朱鷺メッセ, 2018 年 6 月 27 日

2. 蛋白質研究所国際セミナー、IPR and Research School of Chemistry, ANU, Joint Symposium: Protein Structure and Function, 蛋白質研究所, 2017 年 12 月 3-5 日

3. 蛋白質研究所セミナー、産業応用を志向するタンパク質溶液研究、蛋白質研究所, 2017 年 9 月 11 - 12 日

3-1 教授

4. 蛋白質研究所国際セミナー、APPA/PS/PSSJ Joint Workshop- IPR Seminar: Toward international cooperation in protein science. Sendai International Center, 2017 年 6 月 21 日
5. 蛋白質研究所国際セミナー、IPR Seminar/RIKEN Symposium/MEXT Kakenhi: New frontiers in protein misfolding and aggregation. 蛋白質研究所、2017 年 1 月 26-27 日
6. 蛋白質研究所国際セミナー、International Cooperation toward New Horizon of Protein Science, 蛋白質研究所、2016 年 6 月 6 日
7. 蛋白質研究所国際セミナー、IPR and Research School of Chemistry, ANU, Joint Symposium: Protein Structure and Function, Canberra, Australia, 2015 年 11 月 14-16 日

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

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

社会貢献 -後藤 祐児-

【11-1:論文査読】

蛋白質科学に関する各雑誌の論文を年間合計 10 報程度

【11-2:雑誌の編集者等】

1. Biochim. Biophys. Acta, Proteins and Proteomics: Section Editor, 2000-2005, 2014-; Executive Editor, 2008-2013
2. Protein Science: Editorial Advisory Board: 2003 -2017
4. J. Biol. Chem.: Editorial Board: 2010-2015

【12-1:所属学会】

日本蛋白質科学会、日本生化学会、日本生物物理学会、アミロイドーシス研究会、Protein Society

【12-2:学会の役員、委員】

日本蛋白質科学会、理事(2013-2015)、会長(2016-2017); 日本生化学会、理事(2017-); 日本生物物理学会、委員(2013-2014); Asia Pacific Protein Association, President (2010-2011); Protein Society, Executive Council (2007-2011)

【13:科研等の審査委員】

産総研バイオメディカル研究部門、研究ユニット評価委員、2010 - 2014
学術システム研究センター生物系科学専門調査班、研究員、2013-2016

【14:データベース等の運営】実績を含む（アクセス件数、登録件数）

なし

【15-1:国際会議の開催】

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

【15-2:国内会議の開催】

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

学内、所内活動 -後藤 祐児-

【16:学内、所内委員など】

共通施設運営委員会委員長(2016-17)、共同利用・共同研究拠点委員長(2012-15)、安全衛生委員会委員長(2010-14)、産研ナノテクノロジーセンター専門委員会委員(08-)、科学教育機器リノベーションセンター運営委員会(08-)、産学連携推進本部イノベーション人材育成部門兼任教員(2010-16)、国際医工情報(MEI)センター兼任教員(2010-16)、

【17:その他、特筆すべき活動】なし

3-1 教授

3-1-4 篠原 彰

職位:教授

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

【研究課題】 DNA 交換とその染色体機能との連携の分子メカニズム

【研究内容】

2つの DNA 鎖の交換反応である相同組換えは、ゲノムの恒常性の維持、可塑性と多様性の産生に大切な役割を果たしている。体細胞分裂期には DNA2重鎖切断等の DNA 損傷の修復に、減数分裂期には相同染色体の分配やゲノムの多様性の産出に関わっている。また、減数分裂期の組換えは、体細胞分裂期の組換えと異なり、染色体構造形成(シナプトネマ複合体形成)やテロメアのクラスターリングなどの核内の染色体形態形成や染色体再配置と共役し、その数と分布が厳密な制御を受けている。体細胞期の組換えの破綻はゲノムの不安定化を介した細胞の癌化の原因になる。一方、減数分裂期の組換えの機能不全は不妊症やダウン症など異数体病の原因になることが知られている。体細胞、減数分裂期の組換え反応の分子メカニズムや染色体構造との連携を解明するために、特に、DNA 間の相同鎖の検索、交換反応に焦点を当て、関与する遺伝子、タンパク質の機能を分子生物学的、遺伝的、細胞生物学的、生化学的手法を用いて解析している。

【2017-2018 年度の成果】

真核生物の組換えの分子メカニズムを明らかにすることを目的として、以下の研究を行った。

1. 減数分裂期の染色体形態形成に染色体構成要素であり、姉妹染色分体を繋ぐコヒーシン複合体についての解析を行っている。これまではコヒーシンは切断により染色体から除かれることが知られていたが、減数第一分裂後期では切断に依存せずに、除かれること、DDK や PLK によるリン酸化がこの過程に関わることを明かにした。
2. ヒトの相同組換えに関わる因子 SWSAP1 と結合する新規の因子 FIGNL1 を解析したところ、FIGNL1 が新しいタイプのアンチリコンビナーゼとして機能すること、その働きは SWSAP1 により抑制されるということを見出し、SWSAP1 の RAD51 メディエーターとしての新規の機能を明かにした。

【今後の展望と自己評価】

体細胞分裂期ならびに減数分裂期の相同組換え反応の分子メカニズムの解明に取り組んでいる。体細胞分裂期の組換えは生化学的解析に加え、細胞内でのタンパク質の局在、挙動を解析することにより、減数分裂期の組換えに関してはその過程に関わる新規の遺伝子/タンパク質の同定、機能解析、並びに既存のタンパク質との関係についての解析を中心に行っている。特に、タンパク質複合体の動的集合、解離反応を理解することが組換えの分子メカニズムを明らかにする上で重要であると考えている。また、組換えの反応の場として、染色体の構成要素や核膜との関係も注目されている。今後は組換えの詳細な分子レベルでのメカニズムを知るため、染色体や染色体と言った物理的な場での組換え反応の仕組みなどについてさらなる詳細な解析を進める一方、共同研究を介して、ゲノムワイドの解析系や超解像度蛍光顕微鏡解析法を導入しつつある。特定の場所の解析ではなく、核内、染色体に沿ったタンパク質の分布を高解像度で解析することで、より普遍性が高い情報を獲得し、かつ、新しい次元での制御様式を解明する端緒を生み出すことが期待できる。また、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、成果をあげつつある。そのような解析法の導入は、論文の質の向上に直結し、この数年の課題である論文数を増やすことにも繋がる、と考えている。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. 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*, in press.
2. 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*, in press.
3. Tougan, T., Eudula, 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.
4. 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=0.
5. 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 CI=3.
6. Minakawa, Y., Atsumi, Y., Shinohara, A., Murakami, Y., Yoshioka, K.I. Gamma-irradiated quiescent cells repair directly induced DSBs but accumulate persistent DSBs during subsequent DNA replication. *Genes-to-Cells*, 21, 789-797 CI=1.
7. Challa, KK., Lee, MS., 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=5.
8. 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=14.
9. 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=2.
10. Atsumi, Y., Minakawa, Y., Ono, M., Dobashi, S., Snohe, K., Shinohara, A., Takeda, S., Takagi, M., Takamatsu, N., Nakagama, H., Teraoka, H., and K.-I. Yoshioka. ATM and SIRT6/SNF2H mediate transient H2AX stabilization when DSBs form by blocking HUWE1 to allow efficient γ H2AX foci formation. *Cell Report*, 13, 2728-2740. 2015. CI=0.
11. Shinohara, M., Hayashihara, K., Grubb, J.T., Bishop, D.K., and A. Shinohara. DNA damage response clamp contributes to chromosomal assembly of ZMM-SIC pro-crossover factors during meiosis. *J. Cell. Sci.* 128, 1494-1506, 2015. CI=10.
12. Terasawa, M., Shinohara A., and M. Shinohara. Canonical Non-homologous End Joining in Mitosis Induces Genome Instability and Is Suppressed by M-phase Specific Phosphorylation of XRCC4 via CDKs. *PLoS Genetics*, 10, e1004563, 2014. CI=24.
13. Bani Ismail, M., Shinohara M. and A. Shinohara. Dot1-dependent histone H3K79 methylation promotes the formation of meiotic double-strand breaks in the absence of histone H3K4 methylation in budding yeast. *PLoS One*. 2014 DOI: 10.1371/journal.pone.0096648. CI=6.
14. Tsukamoto, Y., Katayama, C., Shinohara M., Shinohara, A., Maekawa, S. and Miyamoto M. The small GTPase Rab5 homologue Ypt5 regulates cell morphology, sexual development, iron-stress response and vacuolar formation in fission yeast. *Biochem. Biophys. Res Commun.* 441, 867-872. 2013, doi: 10.1016/j.bbrc.2013.10.158.CI=0.
15. Sasanuma, H. Furihata Y., Shinohara M. and A. Shinohara. *Saccharomyces cerevisiae* Srs2 helicase disassembles Rad51 from meiotic chromosomes. *Genetics*, 194, 859-872, 2013, CI=11.
16. Shinohara M. and A. Shinohara. Multiple Pathways Suppress Non-Allelic Homologous Recombination during Meiosis in *Saccharomyces cerevisiae*. *PLoS One*. 4, e63144, 2013, CI=9.
17. 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=47.

【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=976.
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=532.
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=444.

3-1 教授

4. Shinohara, A. and T. Ogawa. Stimulation of Rad51-mediated recombination by Rad52 in *S. cerevisiae*. **Nature**, 391, 404-407. 1998, CI=340.
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=79.
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=95.

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

なし

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

大阪科学賞(2009)

東燃科学賞(1992)

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Chromosome stability meeting, Bangalore, India, December 14-18, 2018.
2. Mini-symposium on chromosome Biology, Taipei, Taiwan, December 11-2, 2018.
3. Genome biology 2018: Mechanisms in health and diseases. Bangalore, India, July 13-14, 2018
4. Abcam meeting on Mechanism of recombination, London UK, May 19-23, 2018
5. Gordon Research Conference on Meiosis, New London, USA. June 10-15, 2018
6. Seminar at IISER, JNC Science Research Center, India, September 20, 2017
7. Seminar at Indian Institute for Science, Bangalore, India, September 20, 2017
8. Seminar at IISER, Thiruvananthapuram, India, September 19, 2017
9. FASEB meeting on recombination and genome arrangement, Steamboat, USA, July 16-20, 2017
10. Seminar at NIH/NCI, Bethesda, USA July 14, 2017
11. Chromosome stability meeting, Thiruvananthapuram, India, December 15-19, 2016.
12. Seminar at IISER, Thiruvananthapuram, India, December 14, 2016
13. Seminar at Shandong University, Jinan, China, October 24, 2016
14. Seminar at University of Vienna, Vienna, Austria, October 10, 2016
15. Abcam meeting on Recombination mechanisms, Alicante, Spain, May 19-23, 2016
16. GRC meeting on Meiosis, New London, NH, USA. June 26-July 1, 2016
17. International RecA and chromosome dynamics meeting, Taipei, Taiwan, September 16-17, 2015
18. Seminar at IISER, Thiruvananthapuram, India, July 8, 2015
19. Chromosome stability meeting, Bangalore, India, December 13-15, 2014.
20. GRC meeting on Genomic Instability, Hong Kong, China. July 6-11, 2014
21. GRC meeting on Meiosis, New London, NH, USA. June 3-8, 2014
22. Abcam meeting on Recombination mechanisms, Alicante, Spain, May 19-23, 2014
23. EMBO workshop on Meiosis, Dresden, Germany, September 16-23, 2013
24. FASEB meeting on recombination and genome arrangement, Steamboat, USA, July 21-26, 2013
25. Seminar at Academia Sinica, Taipei, Taiwan, April 13-14, 2013
26. Keystone Symposia on DNA replication and recombination, Keystone, CO, USA Feb 26-Mar. 4, 2013

【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)】

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
2015 年度 口頭発表件数:7 件、ポスター発表件数:3 件

3-1 教授

2014 年度 口頭発表件数:5 件、ポスター発表件数:3 件

2013 年度 口頭発表件数:8 件、ポスター発表件数:5 件

【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(B) H26-H29 代表 2つの RecA ホモログによる組換えパートナー選択の分子メカニズム
2. 新学術領域 H27-H31 代表 染色体軸-ループ構造に基づく減数分裂期染色体の機能制御
3. 挑戦的萌芽 H27 代表 核内アクチン繊維形成のメカニズムと機能
4. 新学術領域 H27 代表 減数分裂期の染色体動態とゲノムアダプテーション
5. 新学術領域 H22-H26 代表 減数分裂期の染色体動態とゲノムアダプテーション
6. 新学術領域 総括班 H22-H26 代表 ゲノムアダプテーションのシステム的理解
7. 基盤研究(A) H23-H25 代表 2つの RecA ホモログ Rad51, Dmc1 の集合反応の分子レベルでの統括的理解

それ以外の助成金

なし

教育活動 -篠原 彰-

【7-1:現在指導している学生数 (2018 年度)】

博士課程:5 名(うち外国人留学生 5 名)

修士課程:3 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)

研究生:3 名(うち外国人留学生 3 名)

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2017 年度 博士課程:3 名(うち外国人留学生 3 名)、修士課程: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)

2015 年度 博士課程:4 名(うち外国人留学生 4 名)、修士課程:1 名(うち外国人留学生 1 名)

2014 年度 博士課程:3 名(うち外国人留学生 3 名)、修士課程:1 名(うち外国人留学生 1 名)

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

【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)

【7-4:2018 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】

2018 年度 0 名

2017 年度 1 名

2016 年度 1 名

2015 年度 2 名

2014 年度 3 名

2013 年度 4 名

【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)

3-1 教授

【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 (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)
和歌山県立田辺高校・中学 出張講義 (2015年12月9日)
大阪府立住吉高校 出張講義 (2015年11月7日)
京都府立嵯峨野高校 出張講義 (2015年10月26日)
茨城県立水戸第一高等学校 出張講義 (2015年9月22日)
京都府立嵯峨野高校 出張講義 (2014年11月)
福岡県立東筑高校 出張講義 (2014年10月)
大阪府立生野高校 出張講義 (2014年10月)
大阪府立住吉高校 出張講義 (2014年10月)
大阪府立春日丘高校 出張講義 (2013年9月)
京都府立嵯峨野高校 出張講義 (2013年11月)
大阪府立生野高校 出張講義 (2013年11月)
サイエンスカフェ講演-大阪大学学術機構会議、大阪科学館 (2013年10月)
大阪府立住吉高校 出張講義 (2013年9月)
神戸海星女子高校 出張講義 (2013年6月)
大阪府立枚方高校 出張講義 (2013年6月の2回)
大阪府立高等学校生物教育研究総会講演(2013年6月)
茨城県高等学校教頭、副校長会 講演(2013年5月)

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -篠原 彰-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2018年度 5課題
2017年度 5課題
2016年度 3課題

【10-2:国際共同研究の実施】

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

1. 蛋白質研究所セミナー、Genome stability and instability in mitotic and meiotic cells、2018年4月10日
2. 蛋白質研究所セミナー、生殖細胞と体細胞の染色体ダイナミックスとゲノム安定化、2017年3月23日

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

社会貢献 -篠原 彰-

【11-1:論文査読】

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

【11-2:雑誌の編集者等】

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

【15-2:国内会議の開催】

1. 国内会議、ConBio2017、神戸 2017 年 12 月 6-10 日
2. 国内会議、蛋白質研究所セミナー キナーゼシグナリング、2014 年 3 月 14-15 日
3. 国内会議、第28回 染色体ワークショップ、加賀温泉 2011 年 1 月 12-14 日
4. 国内会議、DNA 複製、組換えワークショップ、修善寺 2008 年 3 月 5-6 日

学内、所内活動 -篠原 彰-

【16:学内、所内委員など】

筆頭副所長 (16-)、副所長 (14-15)、国際交流委員 (08-10)、遺伝子組換え DNA 委員 (08-)、遺伝子組換え DNA 委員長 (12-14)、評価委員 (08-12; 16-)

【17:その他、特筆すべき活動】

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

3-1 教授

3-1-5 高尾 敏文

職位：教授

所属：蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター 機能・発現プロテオミクス研究室
先端計測研究室(兼任)、理学研究科・化学専攻(協力)、生物科学専攻(兼任)、生命機能研究科(兼任)、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、そして質量スペクトルを確度よく解析するためのソフトウェアの開発、整備を行い、それらを用いて新規蛋白質の同定や種々の蛋白質翻訳後修飾の構造解析を行っている。また、尿や血液、胆汁等の体液に含まれる微量蛋白質やペプチドを効率よく単離、同定するための方法、並びに、量変動解析を正確に行える方法の開発研究を行い、実際にそれらを応用して疾患マーカーの探索研究を臨床グループと共同で進めている。

【2017-18年度の成果】

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

1. 革新的がん医療実用化研究事業「独創的な尿中蛋白質断片解析法により同定した高感度の早期肺癌・膵臓癌診断」、次世代がん医療創生研究事業「超高感度尿中微量蛋白質解析技術を用いた肺癌と膵臓癌の新規早期診断マーカー開発研究」、革新的がん医療実用化研究事業「がん細胞が生成する尿中蛋白質断片の検出を応用した肺腺癌早期診断システム樹立に関する研究」を推進した。
共同研究機関：宮崎大学医学部、国立がん研究センター東病院、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5機関から肺がん、および膵臓癌の患者尿（666検体、2017年4月～2018年11月までの受領サンプル）を受け、プロテオミクス解析により疾患マーカー探索を行い、特許（【5:特許】1-3）を出願した。
2. SNX5のリン酸化部位の同定と機能解析。（文献1）
3. 同位体分布解析用ソフトウェア“**Isotopica**”の改良と整備。（キューバ国立遺伝子工学・バイオテクノロジーセンター（CIGB）との共同開発）⇒<http://coco.protein.osaka-u.ac.jp/Isotopica>にて公開。
利用アクセス件数： 10,180件（21017.4月～2108.3月）
4. ネイティブ質量分析法を用いた金属必須蛋白質酵素における化学量論解析。（文献4）

【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を開発を行い、様々な病態と関連して変動する蛋白質の同定と定量解析に応用し、各種がんマーカーの探索を行った。本法により、新規疾患マーカー候補を肺腺がん患者尿から6種、膵臓癌患者尿から5種の蛋白質断片を見い出した。研究成果2では、細胞内の小胞輸送に関わるSNX5のリン酸化部位の同定と定量的解析を行い、リン酸化の機能発現における役割を明らかにした。研究成果3、4では、質量スペクトルで観測される複数のコンポーネントの自動帰属と量比の算出が行えるソフトウェア（CIGBとの共同開発）の改良を行った。それにより、蛋白質複合体を構成するコンポーネントの化学量論解析を簡便に行えるようになった（WEBによりデータ解析が可能であり、研究室サーバーから公開利用を実施している）。応用として、金属酵素と核酸との複合体の化学量論解析を行い、酵素活性部位付近の二価金属イオンの親和性を調べることに成功した。

以上の質量分析を中心とする蛋白質解析はピコモル以下の微量試料を用いて行えるので、特に、翻訳後修飾の機能解析、及び、生体試料からの新規蛋白質の探索に、今後も共同研究等を通じて注力していきたい。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. 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.
2. 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).
3. 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).
4. 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).
5. 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).
6. 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).
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 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).
8. 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).
9. Okumura N, Tamura J, Takao T: Evidence for an Essential Role of Intradimer Interaction in Catalytic Function of Carnosine Dipeptidase II Using Electrospray-Ionization Mass Spectrometry. *Protein Sci*. Feb; 25(2): 511-22 doi: 10.1002/pro.2842 (2016).
10. Pereira D.C, Minamino N, Takao T: Free Thiol of Transthyretin in Human Plasma Most Accessible to Modification/Oxidation. *Anal. Chem.* 87(21):10785-91 (2015).
11. Sakakibara K, Eiyama A, Suzuki SW, Sakoh-Nakatogawa M, Okumura N, Tani M, Hashimoto A, Kondo-Okamoto N, Kondo-Kakuta C, Asai E, Kirisako H, Nakatogawa H, Kuge O, Takao T, Ohsumi Y, Okamoto K (2015) Functional Link between Atg32-mediated Mitophagy and Phospholipid Methylation. *EMBO J*, 34(21):2703-19 (2015).
12. Asahina Y, Komiya S, Ohagi A, Fujimoto R, Tamagaki H, Nakagawa K, Sato T, Akira S, Takao T, Ishii A, Nakahara Y, Hojo H: Chemical Synthesis of O-Glycosylated Human Interleukin-2 by the Reverse Polarity Protection Strategy. *Angewandte Chemie, International Edition in English*, 54, 8226-8230 (2015).
13. Yamamoto H, Awada C, Matsumoto S, Kaneiwa T, Sugimoto T, Takao T, and Kikuchi A: Basolateral secretion of Wnt5a in polarized epithelial cells is required for apical lumen formation. *Journal of Cell Science*, 129, 1051-1063 (2015).
14. Iwasa C, Tonozuka T, Shinoda M, Sagane Y, Niwa K, Watanabe T, Yoshida H, Kamitori S, Takao T, Oguma K, and Nishikawa A. (2014) Purification, crystallization and preliminary X-ray analysis of an HA17-HA70 (HA2-HA3) complex from Clostridium botulinum type C progenitor toxin. *Acta Crystallographica F. Structural Biology and Crystallization Communications*, 70, 64-67
15. Okumura N, Tsujihara M, Momohara C, Yoshioka I, Suto K, Nonomura N, Okuyama A, Takao T. (2013) Diversity in protein profiles of individual calcium oxalate kidney stones. *PLoS One*. 8, e68624
16. Asahina Y, Kamitori S, Takao T, Nishi N, Hojo H (2013) Chemoenzymatic Synthesis of the Immunoglobulin Domain of Tim-3 Carrying a Complex-Type N-Glycan by Using a One-pot Ligation. *Angew Chem Int Ed Engl*. 52(37):9733-9737.
17. Kimura M, Okumura N, Kose S, Takao T, Imamoto N (2013) Identification of cargo proteins specific for importin-β with importin-α applying a stable isotope labeling by amino acids in cell culture (SILAC)-based in vitro transport system. *J Biol Chem* 288:24540-24549
18. Yamamoto H, Awada C, Hanaki H, Sakane H, Tsujimoto I, Takahashi Y, Takao T, and Kikuchi A (2013) The apical and basolateral secretion of Wnt11 and Wnt3a in polarized epithelial cells is regulated by different mechanisms. *Journal of Cell Science*, 126, 2931-2943
19. Yasui H, Yamazaki CM, Nose H, Awada C, Takao T, Koide T (2013) Potential of collagen-like triple helical peptides as drug carriers: Their in vivo distribution, metabolism and excretion profiles in rodents. *Biopolymers* doi: 10.1002/bip.22234
20. Kimura M, Kose S, Okumura N, Imai K, Furuta M, Sakiyama N, Tomii K, Horton P, Takao T, Imamoto N. (2013) Identification of cargo proteins specific for the nucleocytoplasmic transport carrier transportin by combination of an in vitro transport system and stable isotope labeling by amino acids in cell culture (SILAC)-based quantitative proteomics. *Mol Cell Proteomics* 12,145-157.

3-1 教授

【1-2:代表的な論文】

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

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

なし

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

日本生化学会奨励賞受賞、日本生化学会、平成6年9月
内藤記念科学奨励金・研究助成、平成5年3月

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会、外国でのセミナー】

1. 2017 Bilateral Symposium Genomics Research Center, Academia Sinica & School of Science, Osaka University, Oct. 12-13, 2017, Taipei, Taiwan, “What can MS do for Proteins?”
2. 5th International Symposium on OMICS and Bioinformatics, Oct. 27-30, 2015, Varadero, Cuba, “Analysis of posttranslational modifications by mass spectrometry”
3. Lecture at Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Nov. 2, 2015, Havana, Cuba, “What can MS give us on peptides and proteins?”
4. HUPO2013 Pre-congress Training Course: “Modern Techniques for Proteomics” Yokohama, Sep. 12, 2013.
5. Mass Spectrometry for Analysis of Posttranslational Modifications. “Recent Advances in Chemical & Physical Biology” Organized by Saha Institute of Nuclear Physics & Mechanobiology Institute, National University of Singapore, Kolkata, Mar. 5-7th, 2012

【3-2: 講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 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
2. 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. プロテオミクスによるバイオマーカー探索、平成23年度文部科学省 私立大学戦略的基盤研究形成事業「生物分子システムに基づく創薬科学フロンティア研究」、2012年2月、京都

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

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
2015年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：3件
2014年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：3件
2013年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：4件

3-1 教授

【4:新聞報道】

【5:特許】

1. 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
2. Nakazato M, Matsumoto N, Tsubouchi H, Arimura Y, Yanagi, S, Takao T, Okumura N: 肺腺癌の検出方法. 特願 2017-113289
3. Nakazato M, Matsumoto N, Arimura Y, Tsubouchi H, Takao T, Okumura N, Fukuda M: 腺癌の検出法. PCT/JP2017/005729
4. 発明の名称: アミノ末端修飾ペプチドの分離方法および分離用組成物
発明者: 三上寿幸、高尾敏文、特許第 5415000 号 (2013 年)

【6:研究費】

科研費

1. 科学研究費補助金 特別推進研究 H29～H33 分担、フレキシブルな概日ロバスト振動体の分子解剖と個体制御
2. 科学研究費補助金 基盤研究 (B) H22-H24 代表、金属タンパク質、高分子タンパク質複合体の質量分析法の開発

受託研究費

1. 革新的がん医療実用化研究事業「独創的な尿中蛋白質断片解析法により同定した高感度の早期肺癌・膵臓癌診断」(AMED) H29-
2. 次世代がん医療創生研究事業「超高感度尿中微量蛋白質解析技術を用いた肺癌と膵臓癌の新規早期診断マーカー開発研究」(AMED) H28-
3. 革新的がん医療実用化研究事業「がん細胞が生成する尿中蛋白質断片の検出を応用した肺腺癌早期診断システム樹立に関する研究」(厚生労働科学研究委託費) H26-H28
4. 次世代がん研究戦略推進プロジェクト「癌細胞が特異的に生成するシェディング産物の網羅的解析による癌の早期診断システムの開発」(厚生労働科学研究委託費) H23-H27

企業との共同研究

1. 島津製作所 H30.7.1-H31.3.31 “蛋白質の分子解析技術の開発”
2. 豊田中央研究所 H30.10.19-H31.3.31 “
3. 東ソー分析センター H29.4.1-H30.3.31 “MSによるタンパク質の構造解析”
4. 株式会社ファーマフーズ H25-H26 “卵黄加水分解物中に含まれる生理活性物質の探索”

教育活動 -高尾 敏文-

【7-1:現在指導している学生数 (2018 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)

研究生: 2 名 (うち外国人留学生 1 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】

2017 年度 博士課程: 2 名 (うち外国人留学生 1 名)、修士課程: 3 名 (うち外国人留学生 3 名)

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

2015 年度 博士課程: 2 名 (うち外国人留学生 1 名)、修士課程: 0 名 (うち外国人留学生 0 名)

2014 年度 博士課程: 3 名 (うち外国人留学生 2 名)、修士課程: 2 名 (うち外国人留学生 1 名)

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

【7-3:過去 5 年間の学位取得者数】

博士号: 9 名 (うち外国人留学生 2 名)、修士号: 4 名 (うち外国人留学生 1 名)

3-1 教授

【7-4:2018 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2018 年度 1 名
2017 年度 0 名
2016 年度 1 名
2015 年度 2 名
2014 年度 1 名
2013 年度 1 名

【8:担当授業】

分子科学B、毎年（歯学部）
蛋白質分子化学、毎年（理学研究科）
生物科学特論 VII、毎年（理学研究科）
生化学 I、毎年（理学部）
基礎化学 I、実習、毎年（生命機能研究科）
特別科目、平成 12、14、16、18、20、22、24、26、28 年度（生命を担う物質—蛋白質—、全学共通教育）
基礎セミナー、毎年（蛋白質科学入門 I、II、全学共通教育）
先端的研究法（質量分析）毎年（理学研究科）

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

山形大学医学部 平成 25、30 年度非常勤講師
近畿大学農学部 生命情報科学、平成 23、24 年度 I セメスター

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -高尾 敏文-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

(2017-2018 年度の課題数) 5 件

【10-2:国際共同研究の実施】(2017-2018 年度の課題数)

(2017-2018 年度の課題数) 1 件

【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”平成 30 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】(2017-2018 年度の実施状況)

部局外:7 件、学内:3 件、海外:1 件、企業:5 件

【10-5:データベース等の運営】実績を含む(登録件数、ダウンロード件数)

公開ソフトウェア <http://coco.protein.osaka-u.ac.jp/Isotopica> 利用アクセス件数: 10,180 件(2017.4 月~2018.3 月); タンパク質同定用検索エンジン”iData” (<http://coco.protein.osaka-u.ac.jp/id-plus/>) 2018.10 月~公開開始

社会貢献 -高尾 敏文-

【11-1:論文査読】

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

【11-2:雑誌の編集者等】

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

3-1 教授

【12-1:所属学会】

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

【12-2:学会の役員、委員】

日本生化学会評議員・代議員・近畿支部幹事、日本質量分析学会学会誌委員長、日本ペプチド学会評議員、日本癌学会学術委員(2008,2010)、疾患関連創薬バイオマーカー探索研究班(厚生科研)技術顧問(2009～2013)

【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)、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 医薬品等研究開発評価に係る専門委員及び成果管理委員会専門委員(2002～)、日本学術振興会「最先端・次世代研究開発支援プログラム」書面レビュアー(2010)

NEXT プログラム書面評価(2013)、日本学術振興会審査員(DC2)(2014-2016)

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

【14:データベース等の運営】実績を含む(アクセス件数, 登録件数)

【15-1:国際会議の開催】

1. 第9回研究所ネットワーク国際シンポジウム運営委員 2014年6月19-20日 (吹田)
2. 19th International Mass Spectrometry Conference (第19回国際質量分析会議) プログラム委員長
2012年9月15-21日 (京都)
3. HUP0 国際会議組織委員 2013年9月15-19日 (横浜)

【15-2:国内会議の開催】

1. 第64回生化学会近畿支部例会テクニカルセミナー、オーガナイザー、2017年5月26日(吹田)
2. 第62回日本質量分析総合討論会、実行委員長、2014年5月14-16日(吹田)
3. 第59回日本質量分析総合討論会、プログラム委員長、2011年9月13-15日(吹田)
4. 日本ヒトプロテオーム機構(JHUP0)第6回大会、大会委員長、主催:日本ヒトプロテオーム機構、
2008年7月29-30日(吹田)

学内、所内活動 -高尾 敏文-

【16:学内、所内委員など】

研究公正委員会委員(H18～)、研究倫理審査委員会委員(H18-H28)、評価委員会委員、所内研究倫理審査委員会委員長、所内評価委員長(H24-H27)、学内科研相談員(H21, H22)、学振特別研究員、および、さきがけ模擬面接審査員(H27, H28, H29, H30)

【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 附属プロテオミクス総合研究センター プロテオーム物質創製研究系（～2011年度）、附属蛋白質解析先端研究センター 分子創製学研究室、先端計測研究室（兼任）（2012年度～）、多階層蛋白質統合研究部門、多階層構造生命科学研究室（兼任）（2016年度～）、生命機能研究科（兼任）、理学研究科・生物科学専攻（兼任）

【研究課題】 細胞外リガンドの受容体による認識機構の構造生物学的研究、高品質組み換えタンパク質生産手法の革新的改良と立体構造に立脚したプロテインエンジニアリング

【研究内容】

受容体（レセプター）が細胞表面（つまり細胞の外）で情報を受容し、それを細胞膜を隔てた内側に伝える仕組みを知ることが「シグナル伝達研究」の本質であると位置づけ、構造生物学的アプローチによって、シグナル伝達の「入力端末」部分の働きを明らかにすることを目指している。特に、脳・神経系で働く受容体、神経細胞死や軸索ガイダンスに関わる分子、生物の発生や形態形成に関わるシグナル分子などの蛋白質について、「構造から機能に迫る」研究を行う。また、ヒトを含む高等生物の細胞外リガンドやその受容体を組み換え発現・精製するために既存の生産システムに依存しては、国際的な競争に勝つことができない。そこで、困難な組み換えタンパク質の「生産」を、①動物細胞培養系の高度化、②アフィニティタグシステムの開発、③立体構造に立脚したあたらしい抗体エンジニアリング、を通して確立することを目指している。

【2017-2018年度の成果】

Wnt シグナル伝達機構の構造生物学的解明を目指して 2005 年から取り組んできたが、ついにヒト Wnt3 の結晶構造を受容体 Frizzled との複合体の形で決定することができ、論文投稿中である。これはほ乳類 Wnt として世界初の構造である。このプロジェクトにおいては発現ベクターの改良、オリジナルタグの採用、化学修飾、in situ 糖鎖除去など様々な技術を総動員し、13 年間の技術開発の集大成ともいえる成果である。これらの技術開発の過程の副産物である活性型 Wnt 蛋白質を安定的に発現する細胞株(Cell Stem Cell 2018)は、組織幹細胞のオルガノイド培養を可能にする理想的な培地として認識され、これまでに 11 カ国 37 機関に対して供与され、がん幹細胞研究分野に大きな貢献をしている。抗体関連の技術開発としては、TEV プロテアーゼ認識配列をタグペプチドにした eTev タグを発表し(PEP2018)、PA タグと組み合わせたダブルタグシステムを開発した。前年度に発表した全く新しい抗体フラグメントのデザイン (Fv-clasp) は企業を含む 10 以上の共同研究につながっているのみならず、2015 年から取り組んでいるがんの創薬ターゲットである HGF 蛋白質の結晶化に応用し、構造未知のドメインを含む構造解析に成功している。

【今後の展望と自己評価】

高品質の蛋白質組み換え生産、およびその構造解析の高い技術が国内外で認められ、多くの共同研究を通して国際共著論文を含め多数の論文発表（2018 年 11 月現在で 10 報、リバイス中 3 件）に至ったが、それにとどまらず本研究室単独の構造生物学研究においても成果を上げつつあることに満足している。昨年度より受け入れ始めた理学部 4 年生を含め研究室として過去最大数の学生を指導しているが、研究室のスタッフや研究員も全員がそれぞれの成果を着実にあげ、常勤スタッフは全員科研費を獲得するなど、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。大学内では研究オフィス筆頭室員として阪大の研究力強化のための活動に多くの時間を割き、所内では共同利用・共同研究委員長として共同研究体制の維持と構築という重責を担っているが、研究時間の確保は最優先事項として位置づけている。また、研究上の発明・発見を論文化するのみで満足せず、昨年度共同設立したベンチャー企業（ミラバイオロジクス株式会社）などを通して社会還元することを目指して複眼的に活動している。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Miyazaki N, Iwasaki K, and Takagi J. (2018) Systematic survey of conformational states in $\beta 1$ and $\beta 4$ integrins by negative-stain electron microscopy. *J. Cell Sci.*, 131(10)Apr 26. pii: jcs.216754.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.

21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Ozawa A, Sato Y, Imabayashi T, Uemura T, Takagi J, and Sekiguchi K. (2016) Molecular Basis of the Ligand Binding Specificity of $\alpha\beta$ 8 Integrin. *J Biol Chem.* 291(22):11551-65.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Morita J, Kato K, Mihara E, Ishitani R, Takagi J, Nishimasu H, Aoki J, and Nureki O. (2014) Expression, purification, crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of Enpp6. *Acta Crystallogr. F Struct. Biol. Commun.* 70, 794-799.
36. Fujii, Y., Kaneko, M., Neyazaki, M., Nogi, T., Kato, Y. and Takagi, J. (2014) PA tag: a versatile protein tagging system using a super high affinity antibody against a dodecapeptide derived from human podoplanin. *Protein Exp. Purif.* 95, 240-247.
37. Caglayan S, Takagi-Niidome S, Liao F, Carlo A-S, Schmidt V, Burgert T, Kitago Y, Füchtbauer E-M, Füchtbauer A, Holtzman DM, Takagi J, and Wilnow TE. (2014) Lysosomal sorting of amyloid- β by the SORLA receptor is impaired by a familial Alzheimer's disease mutation. *Science Transl. Med.*, 6, 223ra20.
38. Hizukuri Y, Tabata S, Tamura-Kawakami K, Oda T, Sato M, Takagi J, Akiyama Y, and Nogi T. (2014) A structure-based model of substrate discrimination by a non-canonical PDZ tandem in the intramembrane-cleaving protease RseP. *Structure*, 22, 326-336.
39. Akiyama M, Nakayama D, Takeda S, Kokame K, Takagi J, Miyata T. (2013) Crystal structure and enzymatic activity of an ADAMTS13 mutant with the East Asian-specific P475S polymorphism. *J Thromb Haemost.* 11, 1399-1406.
40. Sangawa T, Tabata S, Suzuki K, Saheki Y, Tanaka K, and Takagi J. (2013) A multi-purpose fusion tag derived from an unstructured and hyper-acidic region of the amyloid precursor protein. *Protein Sci.*, 22., 840-850.
41. Nojima S, Toyofuku T, Kamao H, Ishigami C, Kaneko J, Okuno T, Takamatsu H, Ito D, Kang S, Kimura T, Yoshida Y, Morimoto K, Maeda Y, Ogata A, Ikawa M, Morii E, Aozasa K, Takagi J, Takahashi M, Kumanogoh A. (2013) A point mutation in Semaphorin 4A associates with defective endosomal sorting and causes retinal degeneration. *Nature Commun.* 4:1406.

【1-2: 代表的な論文】

1. Arimori, T, Kitago, Y, Umitsu, M, Fujii, Y, Asaki, R, Tamura-Kawakami, K, and Takagi, J. (2017) Fv-clasp: An artificially designed small antibody fragment with improved production compatibility, stability, and crystallizability. *Structure*, 25, 1611-1622.

3-1 教授

2. Kitago Y, Nagae M, Nakata Z, Yagi-Utsumi M, Takagi-Niidome S, Mihara E, Nogi T, Kato K, Takagi J. (2015) Structural basis for amyloidogenic peptide recognition by sorLA. *Nature Struct. Mol. Biol.* 22, 199-206.
3. Nagae, M., Re, S., Mihara, E., Nogi, T., Sugita, Y., and Takagi, J. (2012) Crystal structure of $\alpha 5\beta 1$ integrin ectodomain: Atomic details of the fibronectin receptor. *J. Cell Biol.* 197, 131-140.
4. Nogi, T., Yasui, N., Mihara, E., Matsunaga, Y., Noda, M., Yamashita, N., Toyofuku, T., Goshima, Y., Kumanogoh, A., and Takagi, J. (2010) Structural basis for semaphorin signaling through the plexin receptor. *Nature* 467, 1123-1127.
5. Yasui, N., Nogi, T., Kitao, T., Nakano, Y., Hattori, M., and Takagi, J. (2007) Structure of a receptor-binding reelin fragment and mutational analysis reveal a recognition mechanism similar to endocytic receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104, 9988-9993.
6. Nogi, T., Yasui, N., Hattori, M., Iwasaki, K., and Takagi, J. (2006). Structure of a signaling-competent reelin fragment revealed by X-ray crystallography and electron tomography. *EMBO J.*, 25, 3675-3683.
7. Takagi, J., Petre, B. M., Walz, T., and Springer, T. A. (2002). Global conformational rearrangements in integrin extracellular domains in outside-in and inside-out signaling. *Cell*, 110, 599-611.

【1-3: 英文総説】

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

【1-4: 邦文総説】

1. 有森貴夫、高木淳一 (2018) 小型抗体 of 作製技術 (特集 次世代抗体医薬の衝撃)、実験医学、36(11), 1849-1853.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 北郷 悠、高木淳一 (2015) 巨大受容体 sorLA によるアミロイド β 分解の促進、医学のあゆみ、252(9), 963-964.
7. 海津正賢、高木淳一 (2015) 構造生物学が明らかにする細胞膜を介したシグナリング機構、実験医学、33(10), 183-189.
8. 高木淳一 (2013) 相関構造解析法による階層をまたがった生命機能の統合的解明、パリティ、28-07, 20-24.
9. 宮崎直幸、田中宏樹、禾 晃和、岩崎憲治、高木淳一 (2013) 光-電子相関顕微鏡法~シナプス接着メカニズム解明への応用~、生物物理、53, 218-221.
10. 松永幸子、高木淳一 (2013) セマフォリン関連分子群の立体構造、実験医学、31(4), 523-530.

【1-5: 著書】

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

【2: 受賞歴】

平成 26 年大阪大学総長顕彰 (研究部門)

平成 25 年大阪大学総長顕彰 (研究部門)

手島記念研究賞、1990 年

【3: 招待講演】

【3-1: 講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. 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
2. Plexin crosslinking by divalent artificial binders differentially controls its signaling state. The EMBO Workshop “Molecular Neurobiology”, 2018.5.10, Crete, Greece
3. 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

3-1 教授

4. EM visualization of LRP6 ectodomain ~N-glycosylation, conformational freedom, and signaling activity~, Gordon Research Conference "Wnt signaling", 2017.8.7, Stowe VT, USA
5. 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
6. 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
7. 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
8. A versatile protein tagging system for recombinant protein production, isolation, and detection in mammalian cells. Wako Pure Chemical Industries, Ltd. Industry Seminar, HUPO 2015, 2015.9.29, Vancouver, Canada
9. Use of custom-made epitope tagging system to facilitate structural biology on mammalian receptors, The First Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies, 2015.4.24, Peking, China
10. Structural analysis can lead to a discovery of novel biological function -a case with neuronal lipoprotein receptor sorLA-, Seminar on Structural Neuroscience at Peking University, 2014.10.31, Peking, China
11. Use of custom-made epitope tagging system to facilitate receptor structural biology, Cold Spring Harbor Asia Conference (Mechanism of Transmembrane Signaling), 2014.10.28, Suzhou, China
12. Boosting the protein production pipeline by the use of custom-made epitope tagging system, WINTech 2015 "Innovation by Synergy of Computational & Synchrotron Radiation Sciences" 2015.3.12, Kobe, Japan
13. Boosting the protein production pipeline by the use of custom-made epitope tag system, IPR Seminar "Antibody Design, Modeling and Applications", 2014.1.15, IPR, Osaka Univ.
14. Analyzing higher-order architecture of synaptic adhesion machinery: Correlation technologies to fill the gap between different imaging methods. 11th International Conference on Biology and Synchrotron Radiation., 2013.9.11, Humburg, Germany
15. Resolution, dynamics, and heterogeneity -In what detail do we need to know protein structures for answering biological questions? Gordon Research Conference (X-ray Science), 2013.8.7, Stonehill College, USA
16. Expanding the Structural Genomics to Structural Life Science: Not just to answer, but to ask new biological questions. International Conference on Structural Genomics 2013 - Structural Life Science, 2013.8.1, Sapporo
17. Multi-faceted approach to analyze structure and function of integrins. Gordon Research Conference (Fibronectin, Integrins, & Related molecules), 2013.2.14, Ventura, USA

【3-2:講演-国内の学会, シンポ, WS など】

1. 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「免疫ステル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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. Revisiting the structure-activity relationship of semaphorin 3A、第 89 回日本薬理学会年会シンポジウム「創薬ターゲットとしてのセマフォリン」、2016.3.9、横浜
10. 新規エピトープタグ開発と分子イメージングへの応用、第 370 回 CBI 学会研究講演会「分子イメージングと創薬」、2016.3.3、東京大学
11. 高難度創薬ターゲット蛋白質の生産技術革新とそのインパクト、BMB2015 ワークショップ「分子生物学と構造生命科学による創薬への挑戦」、2015.12.1、神戸
12. 抗ペプチド抗体を用いたカスタムアフィニティタグシステムの開発とその応用、第 25 回 WS フォーラム「蛋白質・ペプチド研究の現状と展望」、2015.11.21、福岡

3-1 教授

13. 糖鎖工学・タンパク質工学を駆使して高付加価値抗体を創成する！、第3回創薬等支援技術基盤プラットフォーム公開シンポジウム、2015.10.8、東京
14. 脳内アミロイドペプチド受容体 sorLA の立体構造、第三回物構研サイエンスフェスタ、2015. 3. 17、つくば
15. 創薬ターゲットの高品質生産の技術と応用、PDIS 最先端セミナー「創薬につなぐ日本の創薬基盤技術」、2015. 2. 4、東京
16. ヒト疾患関連受容体の構造生物学研究における高品質タンパク質生産技術の重要性－「技術開発」と「基礎研究」は車の両輪－、創薬等 PF 特別セミナー、2015. 1. 16、仙台
17. Immunological tools to aid recombinant protein production and analysis、第43回日本免疫学会学術集会 テクニカルセミナー、2014. 12. 10、京都
18. 創薬ターゲット蛋白質の生産におけるカスタムアフィニティータグシステム利用の威力、第37回日本分子生物学会年会 バイオテクノロジーセミナー、2014. 11. 26、横浜
19. 創薬ターゲット蛋白質の生産におけるカスタムアフィニティータグシステム利用の威力、第14回日本蛋白質科学会年会 ランチョンセミナー、2014. 6. 26 横浜
20. 創薬ターゲットの高品質生産を可能にする技術革新、大阪大学未来戦略機構創薬シンポジウム「アカデミア基盤研究から未来創薬へ」、2014. 3. 27 東京 学士会館
21. 高品質組み換えタンパク質の高速生産技術の開発を通じた創薬支援、第15回「プロテイン・モール関西」情報交流セミナー、2014. 3. 25 大阪
22. ヒト疾患関連受容体の構造生物学研究における高品質タンパク質生産技術の重要性、徳島大学 疾患プロテオゲノム研究センター セミナー、2014.1.30 徳島
23. 組み換えタンパク質生産技術の最前線－動物細胞を最大限に利用する－、第36回日本分子生物学会年会 バイオテクノロジーセミナー、2013. 12. 4、神戸ポートピアホテル
24. アミロイドクリアランス受容体 sorLA/LR11 の構造、蛋白研セミナー「第4回神経科学と構造生物学の融合研究会」、2013. 11. 20、岡崎コンファレンスセンター
25. アミロイドクリアランス受容体 sorLA の構造、千里ライフサイエンスセミナー「創薬関連分子の構造生物学の最前線」、2013. 10. 16、大阪
26. 創薬等プラットフォーム「生産領域」の紹介、第13回日本蛋白質科学会年会ワークショップ「創薬等支援技術基盤プラットフォームをベースにした構造生命科学の展望」2013.6.12、鳥取

【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：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
2015年度 口頭発表件数：4件、ポスター発表件数：10件
2014年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：11件
2013年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：9件

【4:新聞報道】

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

【5:特許】

1. 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：平成30年7月31日、出願国：日本
2. 特許名「環状ペプチドをタンパク質構造に提示させる超汎用法」、発明者：高木淳一、菅裕明、特願2017-148622、出願日：平成29年7月31日、出願国：日本
3. 特許名「低分子量抗体フラグメントとその利用」、発明者：高木淳一、特願2016-218631、出願日：平成28年11月9日、出願国：日本

3-1 教授

4. 特許名「プレキシンの結合調節剤」、発明者：菅裕明、バシルディン・ナセル、高木淳一、松永幸子、特願2016-120226、出願日：平成28年6月16日、出願国：日本
5. 特許名「細胞培養培地、培養方法、およびオルガノイド」、発明者：佐藤俊朗、股野麻未、高木淳一、特願2016-029060、出願日：平成28年2月18日、出願国：日本
6. 特許名「Wnt蛋白質の製造方法および保存方法」、発明者：高木淳一、特願2014-260792、出願日：平成26年12月24日、出願国：日本
7. 特許名「タグペプチド及びその利用」、発明者：高木淳一、登録番号：05257997号、登録日：平成25年5月2日、出願国：日本
8. 「タグペプチド及びその利用」、高木淳一、PCT/JP2008/073069, 2008（国際特許）
9. 特許名「プロテアーゼ認識配列を有するタグペプチドおよびその利用」、発明者：高木淳一、登録番号：8481310号、登録日：2013年7月9日、出願国：米国
10. 特許名「プロテアーゼ認識配列を有するタグペプチドおよびその利用」、発明者：高木淳一、登録番号：2423218号、登録日：2014年6月11日、出願国：欧州

【6:取得研究費】

科研費

1. 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、平成30年～31年
2. 基盤研究A「Wntリガンド-受容体相互作用の構造メカニズム」、代表、平成29年～31年
3. 新学術領域研究（計画研究）「免疫神経インターフェースにおけるシグナル授受の構造的基盤」、代表、平成24～28年
4. 挑戦的萌芽研究「細胞外リガンド-受容体相互作用を標的とした新規PPI阻害薬スクリーニングシステム」、代表、平成24年～25年
5. 基盤研究A「リポ蛋白質受容体ファミリー分子が担う発生・分化制御シグナル伝達の構造生物学的解明」、代表、平成22年～24年

それ以外の助成金

1. 難治性疾患実用化研究事業「希少疾患先天性無歯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、平成30年～32年
2. 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、平成30年～30年
3. 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業「Structure-based protein designを駆使した抗体代替物の創成と高難度組換え蛋白質生産の支援」、代表、平成29年～33年
4. 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業）「動物細胞発現系を用いた高難度タンパク質生産支援と、糖鎖工学・抗体工学を用いたその高度化」、代表、平成24年～28年
5. X線自由電子レーザー重点戦略研究課題「創薬ターゲット蛋白質の迅速構造解析法の開発」、分担、平成24～28年
6. 東京生化学研究会研究助成金「セマフォリン・プレキシシグナル伝達系を標的とした阻害薬のprotein-based screeningとその応用」、代表、平成24年～25年

教育活動 -高木 淳一-

【7-1:現在指導している学生数（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）
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】

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）
2015年度 博士課程：1名（うち外国人留学生1名）、修士課程：5名（うち外国人留学生1名）
2014年度 博士課程：1名（うち外国人留学生0名）、修士課程：3名（うち外国人留学生1名）
2013年度 博士課程：2名（うち外国人留学生0名）、修士課程：3名（うち外国人留学生1名）

【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：8名（うち外国人留学生0名）

3-1 教授

【7-4: 2017 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2018 年度 2 名
2017 年度 3 名
2016 年度 3 名
2015 年度 3 名
2014 年度 3 名
2013 年度 5 名

【8: 担当授業】

共通教育：基礎セミ（分担, 05-）、現代生命科学の基礎「生命と蛋白質」（分担、13,15,17）
学部：構造生物学（理学部）（分担、13-）、発生神経生物学（基礎工学部）（分担、13-14）
大学院：生物科学特論（分担、12,14,16）、基礎化学 I（分担、05-）、基礎化学 II（05-）、基礎化学実習（05-）、
生体統御ネットワーク医学教育基本プログラム（分担、13-）、大学院高度副プログラム「蛋白質単粒子計測
特論 B」（分担、17-）、生物学特別実験（17-）、生命理学特別研究（17-）、生物学文献調査（17-）、生命理学
文献調査（17-）

【9: 学外での教育活動】

新潟大学医学部医学科、生化学特別講義（2013 年 10 月 8 日）
BST 講習会「構造生物学入門」（2016.1.28）

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -高木 淳一-

【10-1: 国内共同研究員の受け入れ】

（2017-2018 年度の課題数）5 件

【10-2: 国際共同研究の実施】

（2017-2018 年度の課題数）1 件

【10-3: 蛋白研セミナーの実施】

2 件

【10-4: 大型機器の共同利用の実施】

なし

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

なし

社会貢献 -高木 淳一-

【11-1: 論文査読】

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

【11-2: 雑誌の編集者等】

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

【12-1: 所属学会】

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

【12-2: 学会の役員、委員】

日本蛋白質科学会 役員(07-)

3-1 教授

【13: 科研等の審査委員】

日本学術振興会審査員(DC1, DC2) (08-10)、日本学術振興会審査員(特別推進) (09)、日本学術振興会審査員(外国人特別研究員) (10)、日本学術振興会審査員(基盤研究) (13)、新学術領域(研究領域提案型)第二段書類審査委員(11)、新学術領域(研究領域提案型)生物系・複合領域系審査委員(13-15)、JST「研究加速」評価委員(12)、JST A-STEP 専門委員(11)、JST さきがけ領域アドバイザー(12-17)、井上科学振興財団学術賞選考委員(13-17)、千里ライフサイエンス振興財団研究助成選考委員 (15-)、住友財団基礎科学研究助成選考委員 (16-)

その他

文部科学省研究振興局 科学官 (12-15)、文部科学省創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業解析拠点推進委員 (12-16)

【14: データベース等の運営】

なし

【15-1: 国際会議の開催】

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

【15-2: 国内会議の開催】

1. 国内会議、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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 国内会議、蛋白質研究所セミナー「第 6 回神経科学と構造生物学の融合研究会」、オーガナイザー、2015 年 11 月 26 日～11 月 27 日
7. 国内会議、蛋白質研究所セミナー「第 5 回神経科学と構造生物学の融合研究会」、オーガナイザー、2014 年 12 月 4 日～12 月 5 日
8. セミナー、第 14 回日本蛋白質科学会年会 ランチョンセミナー「創薬ターゲット蛋白質の生産におけるカスラムアフィニティータグシステム利用の威力」、講師、2014 年 6 月 26 日
9. 国内会議、第 9 回日本ケミカルバイオロジー学会年会、実行委員、2014 年 6 月 11 日～13 日
10. 一般向けシンポジウム、大阪大学未来戦略機構創薬シンポジウム「アカデミア基盤研究から未来創薬へ」講師、2014 年 3 月 27 日
11. 企業向けセミナー、第 15 回「プロテイン・モールド関西」情報交流セミナー「高品質組み換えタンパク質の高速生産技術の開発を通じた創薬支援」、講師、2014 年 3 月 25 日
12. セミナー、第 36 回日本分子生物学会年会 バイオテクノロジーセミナー「組み換えタンパク質生産技術の最前線 -動物細胞を最大限に活用する-」、講師、2013 年 12 月 4 日
13. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 「細胞が集団になって始めて発現する機能」、オーガナイザー、2013 年 11 月 28 日
14. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 「神経構造生物学合同研究会」、オーガナイザー、2013 年 11 月 19 日～11 月 20 日
15. 講演会、千里ライフサイエンスセミナー「創薬関連分子の構造生物学の最前線」、オーガナイザー、2013 年 10 月 16 日
16. 国内会議、第一回創薬等支援技術基盤プラットフォーム公開シンポジウム、パネルディスカッション「本事業における支援利用、共同研究の理想的あり方についての産学研究者からの期待と要望」、モデレーター、2013 年 9 月 24 日
17. 国内会議、第 13 回日本蛋白質科学会年会、ワークショップ「創薬等支援技術基盤プラットフォームをベースにした構造生命科学の展望」、オーガナイザー、2013 年 6 月 12 日

学内、所内活動 -高木 淳一-

【16:学内、所内委員など】

センター長(12-15)、研究・産学連携室員(11)、人権問題委員(05-08)、人権問題委員長(07)、評価委員(08-)、共同利用等委員(08-)、環境安全研究管理センター運営委員(04-05)、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-)、共同利用・共同研究委員長(16-)、研究オフィス筆頭室員(17-)、先端機器共用事業、オープンファシリティ推進支援室長(17-)

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-1 教授

3-1-7 中川 敦史

職位：教授

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

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

【研究内容】

複雑な生命現象も、様々な分子間の相互作用や反応の積み重ねによって成り立っている。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クロレラウイルス、緑膿菌の薬剤排出蛋白質複合体といった生体超分子複合体や、膜電位センサー蛋白質など生物科学的に興味のある蛋白質の立体構造決定を行うと同時に、SPRING-8の生体超分子構造解析ビームラインやX線自由電子レーザーを利用した生体超分子複合体の構造解析のための新たな方法論の開発を行っている。また、AMED 創薬等先端技術支援基盤プラットフォームに参画し、生体超分子複合体を中心とした構造解析の支援を行っている。

【2017-2018 年度の成果】

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

K⁺チャ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プロトンチャンネル（VSOP/Hv1）および電位依存性ホスファターゼ（VSP）の構造生物学研究を進めた（eLIFE, 2018; J. Phys. Chem., 2018）（CREST）。

イネ萎縮ウイルス（RDV）について、内部構造も含めた全立体構造決定に向けた試料調製・結晶化、高分解能回折強度データ収集、各コンポーネント蛋白質単独での発現・精製を進めた。さらに、電子顕微鏡法を利用して、ウイルスの感染機構の解構造構築の解明に向けた研究（Biophys. Rev., 2017; Structure, 2018）を進めた。

この他、三量体 G タンパク質を親水的な環境である細胞質にとどめる機能をもつ Gip1 蛋白質の構造解析（Nat. Commun., 2018）、Regulator-Rag GTPase 複合体の構造解析（Nat. Commun., 2017）、メチルトランスフェラーゼ DNMT1 の構造・機能解析（J. Biochem., 2017）などを行った。

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（AIP Conf. Proc., 2016）、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）。

X線自由電子レーザーを利用し、結晶を使わないでウイルスなどの球状構造体の高分解能構造解析を目指した方法論の開発を、ウプサラ大学と共同で進めた（JSPS 二国間交流事業）。

【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導入を進めている他、サンプルの評価法の確立や、ランダムスクリーニングに頼らない結晶化法、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. 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**, in press, 2018.
2. 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.
3. 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.**, 122, 9076-9080, 2018.
4. 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.
5. 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.
6. 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.** 2018
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Munke, A., Andreasson, J., Aquila, A., Awel, S., Ayyer, K., Barty, A., Bean, R.J., Berntsen, P., Bielecki, J., Boutet, S., Bucher, M., Chapman, H.N., Daurer, B.J., DeMirici, H., Elser, V., Fromme, P., Hajdu, J., Hantke, M.F., Higashiura, A., Hogue, B.G., Hosseinizadeh, A., Kim, Y., Kirian, R.A., Reddy, H.K.N., Lan, T.-Y., Larsson, D.S.D., Liu, H., Loh, N.D., Maia, F.R.N.C., Mancuso, A.P., Mühlig, K., Nakagawa, A., Nam, D., Nelson, G., Nettelblad, C., Okamoto, K., Ourmazd, A., Rose, M., van der Schot, G., Schwander, P., Seibert, M.M., Sellberg, J.A., Sierra, R.G., Song, C., Svenda, M., Timneanu, N., Vartanyants, I.A., Westphal, D., Wiedorn, M.O., Williams, G.J., Xavier, P.L., Yoon, C.H., Zook, J. Coherent diffraction of single Rice Dwarf virus particles using hard X-rays at the Linac Coherent Light Source. **Sci. Data**, 3, 160064, 2016.
16. Higashiura, A., Yamashita, E., Yoshimura, M., Hasegawa, K., Furukawa, Y., Kumasaka, T., Ueno, G., Yamamoto, M., Tsukihara, T., Nakagawa, A. SPring-8 BL44XU, beamline designed for structure analysis of large biological macromolecular assemblies, **AIP Conf. Proc.**, 1741, 030028 (2016). doi: 10.1063/1.4952851
17. 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.
18. 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.
 19. Fujiwara, Y., Kondo, H.X., Shiota, M., Kobayashi, M., Takeshita, K., Nakagawa, A., Okamura, Y., Kinoshita, K. Structural basis for the membrane association of ankyrinG via palmitoylation, **Sci. Rep.**, 6, 23981, 2016.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Teruya, K., Hattori, Y., Shimamoto, Y., Kobayashi, K., Sanjoh, A., Nakagawa, A., Yamashita, E., Akaji, K. Structural basis for the development of SARS 3CL protease inhibitors from a peptide mimic to an aza-decaline scaffold. **Biopolymers (Peptide Sci.)**, 106, 391-403, 2015.
 25. Chen, N.-C., Yoshimura, M., Guan, H.-H., Wang, T.-Y., Misumi, Y., Lin, C.-C., Chuankhayan, P., Nakagawa, A., Chan, S.-I., Tsukihara, T., Chen, T.-Y., Chen, C.-J. Crystal Structures of a Piscine Betanodavirus: Mechanisms of Capsid Assembly and Viral Infection. **PLOS Path.** 11, e1005203, 2015.
 26. Hattori, Y., Kobayashi, K., Deguchi, A., Nohara, Y., Akiyama, Y., Teruya, K., Sanjoh, A., Nakagawa, A., Yamashita, E., Akaji, K. Evaluation of transition-state mimics in a superior BACE1 cleavage sequence as peptide-mimetic BACE1 inhibitors. **Bioorg. Med. Chem.**, 23, 5626-5640, 2015.
 27. Tsutsui, H., Jinno, Y., Shoda, K., Tomita, A., Matsuda, M., Yamashita, E., Katayama, H., Nakagawa, A., Miyawaki, A. A diffraction-quality protein crystal processed as an autophagic cargo. **Mol. Cell**, 58, 186-193, 2015.
 28. Fujiwara, Y., Goda, N., Tamashiro, T., Narita, H., Satomura, K., Tenno, T., Nakagawa, A., Oda, M., Suzuki, M., Sakisaka, T., Takai, Y., Hiroaki, H. Crystal structure of afadin PDZ domain-nectin - 3 complex shows the structural plasticity of the ligand - binding site. **Protein Sci.**, 24, 376-385, 2015.
 29. Shimamoto, Y., Hattori, Y., Kobayashi, K., Teruya, K., Sanjoh, A., Nakagawa, A., Yamashita, E., Akaji, K. Fused-ring structure of decahydroisoquinolin as a novel scaffold for SARS 3CL protease inhibitors. **Bioorg. Med. Chem.**, 23, 876-890, 2015.
 30. Yamamoto, K., Higashiura, A., Tofazzal Hossain, M. D., Yamada, N., Shiotsuki, T., Nakagawa, A. Structural characterization of the catalytic site of a *Nilaparvata lugens* delta-class glutathione transferase. **Arch. Biochem. Biophys.**, 566, 36-42, 2015.
 31. Andoh, Y., Yoshii, N., Yamada, A., Fujimoto, K., Kojima, H., Mizutani, K., Nakagawa, A., Nomoto, A., Okazaki, S., All-atom molecular dynamics calculation study of entire poliovirus empty capsids in solution. **J. Chem. Phys.**, 141, 165101, 2014.
 32. Kosami, K., Ohki, I., Nagano, M., Furuita, K., Sugiki, T., Kawano, Y., Kawasaki, T., Fujiwara, T., Nakagawa, A., Shimamoto, K., Kojima, C., The crystal structure of the plant small GTPase OsRac1 reveals its mode of binding to NADPH oxidase, **J. Biol. Chem.**, 289, 28569-28578, 2014.
 33. 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.
 34. Kosami, K., Ohki, I., Hayashi, K., Tabata, R., Usugi, S., Kawasaki, T., Fujiwara, T., Nakagawa, A., Shimamoto, K., Kojima, C. Purification, crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of a rice Rac/Rop GTPase, OsRac1. **Acta Cryst. sect. F**, 70, 113-115, 2014.
 35. Berkyurek, A. C., Suetake, I., Arita, K., Takeshita, K., Nakagawa, A., Shirakawa, M., Tajima, S. The DNA Methyltransferase Dnmt1 Directly Interacts with the SET and RING Finger-associated (SRA) Domain of the Multifunctional Protein Uhrf1 to Facilitate Accession of the Catalytic Center to Hemi-methylated DNA. **J. Biol. Chem.**, 289, 379-386, 2014.
 36. Inanobe, A., Nakagawa, A., Kurachi, Y. Conformational changes underlying pore dilation in the cytoplasmic domain of mammalian inward rectifier K⁺ channels. **PLOS ONE**, 8, 11, e79844, 2013.
 37. Miyazaki, N., Akita, F., Nakagawa, A., Murata, K., Omura, T., Iwasaki, K. Cryo-electron tomography: moving towards revealing the viral life cycle of Rice dwarf virus. **J. Synchrotron Rad.**, 20, 826-828, 2013.

3-1 教授

38. Higashiura, A., Ohta, K., Masaki, M., Sato, M., Inaka, K., Tanaka, H., Nakagawa, A. High-resolution X-ray crystal structure of bovine H-protein using the high-pressure cryocooling method. **J. Synchrotron Rad.**, 20, 989-993, 2013.
39. Yamamoto, K., Suzuki, M., Higashiura, A., Aritake, K., Urade, Y., Uodome, N., Hossain, T., Nakagawa, A. New insights into the catalytic mechanism of *Bombyx mori* prostaglandin E synthase gained from structure-function analysis, **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 440, 762-767, 2013.
40. Chuankhayan, P., Kao, T.-T., Lin, C.-C., Guan, H.-H., Nakagawa, A., Fu, T.-F., Chen, C.-J. Structural insights into the hydrolysis and polymorphism of methotrexate polyglutamate by zebrafish gamma-glutamyl hydrolase. **J. Med. Chem.**, 56, 7625-7635, 2013.
41. Miyazaki, N., Nakagawa, A., Iwasaki, K. Life cycle of phytoreoviruses visualized by electron microscopy and tomography. **Front. Microbiol.**, 4, Article 306, 1-9, 2013.
42. Yamamoto, K., Suzuki, M., Higashiura, A., Nakagawa, A. Three-dimensional structure of a *Bombyx mori* omega-class glutathione transferase, **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 438, 588-593, 2013.
43. Yamamoto, K., Higashiura, A., Suzuki, M., Aritake, K., Urade, Y., Uodome, N., Nakagawa, A. Crystal structure of a *Bombyx mori* sigma-class glutathione transferase exhibiting prostaglandin E synthase activity. **Biochim. Biophys. Acta**, 1830, 3711-3718, 2013.
44. Fujiwara, Y., Takeshita, K., Nakagawa, A., Okamura, Y. Structural Characteristics of the Redox-sensing Coiled Coil in the Voltage-gated H⁺ Channel. **J. Biol. Chem.**, 288, 17968-17975, 2013.
45. Tanaka, H., Akagi, K., Oneyama, C., Tanaka, M., Sasaki, Y., Kanou, T., Lee, Y.-H., Yokogawa, D., Dobenecker, M.-W. Nakagawa, A., Okada, M., Ikegami, T. Identification of a new interaction mode between the Src homology 2 (SH2) domain of C-terminal Src kinase (Csk) and Csk-binding protein (Cbp)/phosphoprotein associated with glycosphingolipid microdomains. **J. Biol. Chem.**, 288, 15240-15254, 2013.
46. Inanobe, A., Nakagawa, A., Kurachi, Y. Structural Elements in the Cytoplasmic Domain of Mammalian Inward Rectifier K⁺ Channels Responsible for Gating. **Biphs. J.**, 104, suppl. 1, p624a, 2013.
47. Yamamoto K., Higashiura A., Suzuki M., Aritake K., Urade Y., Uodome N., Nakagawa A. Crystal structure of a *Bombyx mori* Sigma-I class glutathione transferase exhibiting prostaglandin E synthase activity. **BBA-Gen. Subjects** 1830, 3711-3718, 2013.
48. 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.
49. Harada K., Yamashita E., Nakagawa A., Miyafusa T., Tsumoto K., Ueno T., Toyama Y., Takeda S. Crystal structure of the C-terminal domain of Mu phage central spike and functions of bound calcium ion. **BBA-Protein Struct. M.** 1834, 284-291, 2013.

【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., Miyazaki, N., Higashiura, A. Hierarchical structure assembly model of *rice dwarf virus* particle formation, **Biophys. Rev.**, 10, 659-665, 2018.
2. 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.

3-1 教授

【1-4:邦文総説】

1. 宇宙結晶からの高分解能X線結晶構造解析のための技術開発、東浦彰史、中川敦史 (2017) ; *Int. J. Microgr. Sci. Appl.*, 34, 340105
2. 放射光を利用したタンパク質の構造解析、中川敦史 (2016) ; 學士會会報 920, 70-75
3. 電位依存性プロトンチャネル (VSOP) の結晶構造から考察するプロトン漏洩制御機構、竹下浩平、岡村康司、中川敦史 (2015) ; 生化学 87, 625-628
4. ウイルスの構造解析による生命現象の理解. 物質科学を変えた結晶学 (5)、中川敦史 (2014) ; 現代化学 2014年6月号, No.519, pp.44-45

【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
3. 放射光を利用したX線結晶構造解析. 中川敦史 (2014) ; 超分子材料の設計と応用展開 (Design of Supramolecular Structures and Development for the Application)、監修: 原田明、シーエムシー出版
4. アトキンス 生命科学のための物理化学 第二版 (2014); 稲葉章、中川敦史 訳、ATKINS, DE PAULA 著、東京化学同人
5. 放射光を利用したウイルス粒子の構造解析. 中川敦史 (2014) ; 進化を続ける構造生物学 新たなタンパク質機能の解明と創出、松島正明、伊中浩治、化学同人
6. タンパク質の構造解析 (Structure Determination of Proteins). 中川敦史 (2014) ; 放射光が拓く化学の現在と未来 -物質科学にイノベーションをもたらす光-CSJ カレントレビュー 14、日本化学会編、化学同人

【2:受賞歴】

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

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会、外国でのセミナー】

1. Hierarchical structure assembly mechanism of *Rice dwarf virus*, AsCA 2018/CRYSTAL 32, December 2-5, 2018, Auckland, New Zealand.
2. 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
3. "Analysis of Protein Structure from X-ray Diffraction, The 4th International Seminar, Congress, and Workshop, Indonesian Protein Society (IPS), November 10, 2017, Jember, Indonesia
4. 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)
5. Substrate Recognition Mechanism of Voltage-sensing Phosphatase, Korean Crystallographic Association, November 3, 2017, Seoul, Korea,
6. 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
7. 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
8. Structural Insight of Zinc Binding of Hv1/V SOP in Resting State, 24th Congress & General Assembly of the International Union of Crystallography 2017 (IUCr2017), August 21-28, Hyderabad, India
9. Structural Studies of Voltage Sensing-Phosphatase, The 2nd Molecular and Cellular Life Sciences (MCLS2017), July 17-18, 2017, Surabaya, Indonesia
10. 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
11. Structural Studies of Voltage Sensing-Phosphatase, Seminar at the Walter and Eliza Hall Medical Institute, March 23, 2017, Melbourne, Australia
12. Structural studies of structure assembly of *Rice dwarf virus*, International Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins, January 13, 2017, Seoul, Korea

3-1 教授

13. 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
14. 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
15. Crystallography using Synchrotron Radiation, Institute for Protein Research, Osaka University and Research School of Chemistry, Australian National University Joint Symposium, Protein Structure and Function, November 14-16, 2015, Canberra, Australia
16. Structural studies of voltage-sensing protein family, Taiwan-Japan Symposium of Crystallography, Frontier of Protein Crystallography, June 23-24, 2016, Sapporo, Japan
17. Structural studies of novel voltage-gated protein family, Joint International Symposium of National Synchrotron Radiation Research Center, Taiwan and Institute for Protein Research, Osaka University, Japan "Establishment of Structural Biology Network in Asia", September 30-October 1, 2015, Hsinchu, Taiwan, R.O.C.
18. High-Precision X-ray Crystallography of Proteins. The Joint Conference of 6th International Symposium on Physical Sciences in Space and 10th International Conference on Two-Phase Systems for Space and Ground Applications (ISPS-6 ITTW2015), September 14-18, 2015, Kyoto, Japan
19. Structure Biology Using Synchrotron Radiation. Molecular and Cellular Life Sciences: Infectious Diseases, Biochemistry & Structural Biology (MCLS2015), May 7-9, 2015, Surabaya, Indonesia
20. Structure Biology Using Synchrotron Radiation. The First Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies, Peking University, April 23-25, 2015, Beijing, P.R.China
21. Structure Determination of Biological Macromolecules by X-ray. Workshop on Innovation and Pioneering Technology (WINTech2015), March 12, Kobe, Japan
22. Crystal Structure of Voltage-gated Proton Channel, Hv1/VSOP, The 5th Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins, July 11, 2014, Seoul, South Korea
23. Crystal Structure of Voltage-gated Proton Channel, Hv1/VSOP, The 4th Asia Pacific Protein Association (APPA) conference, May 17-20, 2014, Jeju, South Korea
24. Structure Determination of Biological Macromolecules Using Synchrotron Radiation and X-ray Free Electron Laser, International Symposium on New Drug Discovery and Development, December 13, 2013, Cheong, South Korea
25. Coherent Diffraction Imaging for Spherical Biological Particles, The 28th European Crystallography Meeting (ECM28), August 25-29, 2013, Coventry, UK
26. Coherent Diffraction Imaging for Structure Determination of Spherical Biological Particles, The 12th Conference of the Asian Crystallographic Association, December 7-10, 2013, Hong Kong, Hong Kong

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 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
2. 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ロ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. 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
4. 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
5. 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
6. 蛋白研ビームラインの運営方針、蛋白研セミナー「生体超分子複合体構造解析ビームラインの現状と将来展望」、2015 年 8 月 27-28 日、大阪
7. Crystal Structure of Voltage Sensor Domain Protein、第 92 回日本生理学会大会／第 120 回解剖学会総会・全国学術集会、2015 年 3 月 21-23 日、神戸
8. 蛋白質の精密 X 線結晶構造解析、宇宙航空科学技術推進委託費・宇宙科学研究拠点形成プログラム「高品質蛋白質結晶化技術の宇宙科学研究拠点形成」キックオフシンポジウム、2015 年 3 月 5 日、東京
9. SPring-8 での放射光構造生物学、蛋白研セミナー「量子ビームの連携利用に向けた新しいタンパク質結晶学」、2013 年 12 月 17-18 日、大阪
10. X 線自由電子レーザーを用いた球状生体超分子複合体の単粒子構造解析、蛋白研セミナー「量子ビームの連携利用に向けた新しいタンパク質結晶学」、2013 年 12 月 17-18 日、大阪
11. 構造生物学と放射光、第 13 回日本蛋白質科学会年会、2013 年 6 月 12-14 日、鳥取

【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：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
2015 年度	口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：19 件
2014 年度	口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：5 件
2013 年度	口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：9 件

3-1 教授

【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】

なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 新学術領域研究(研究領域提案型)「膜の疎水領域でのリポオリティ認識機構とナノ膜ドメインの解明」、分担、平成 27 年度～31 年度
2. 基盤研究(A)「レオウィルスの感染・増殖機構の理解を目指した原子構造と分子間ネットワークの解明」、代表、平成 25 年度～27 年度
3. 基盤研究(A)「電位センサータンパクにおけるモジュール間モジュール間共役機構の解明」、分担、平成 25 年度～27 年度
4. 基盤研究(B)「薬剤耐性緑膿菌の 2 つの生体膜を貫く異物排出タンパク質複合体システムの構造基盤」、分担、平成 25 年度～27 年度
5. 基盤研究(S)「電位センサードメイン蛋白群を基盤とする新たな膜電位シグナルの解明」、分担、平成 24 年度～25 年度

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、平成 29 年度～33 年度
2. 二国間交流事業 共同研究・セミナー スウェーデンとの共同研究(STINT)(日本学術振興会)、「ウイルスの生きた状態での構造解析を目指した 1 分子イメージング法の開発」、代表、平成 29 年度～30 年度
3. 小野医学研究財団、「ガン進展メカニズムの理解と治療法の開発に向けたガン抑制因子 PTEN の基質認識機構の解明」、代表、平成 29 年度
4. 二国間交流事業 共同研究・セミナー スウェーデンとの共同研究(STINT)(日本学術振興会)、「ウイルスの生きた状態での構造解析を目指した 1 分子イメージング法の開発」、代表、平成 27 年度～28 年度
5. 戦略的創造研究推進事業 CREST(科学技術振興機構)「新規細胞膜電位シグナルの構造基盤の解明」、代表、平成 26 年度～31 年度
6. 宇宙航空科学技術推進委託費 宇宙科学研究拠点形成プログラム(文部科学省)、「高品質蛋白質結晶化技術の宇宙科学研究拠点形成」、分担、平成 26～28 年度
7. X線自由電子レーザー重点戦略研究課題(文部科学省)、「創薬ターゲット蛋白質の迅速構造解析法の開発」、分担、平成 26 年度～28 年度
8. 光・量子融合連携研究開発プログラム、「中性子と放射光の連携利用によるタンパク質タンパク質反応プロセスの解明」(文部科学省)、分担、平成 25 年度～29 年度
9. 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業(科学技術振興機構、日本医療研究開発機構)、「創薬等支援のためのタンパク質立体構造解析総合技術基盤プラットフォームによる支援と高度化」、分担、平成 24 年度～28 年度
10. X線自由電子レーザー重点戦略研究課題(文部科学省)、「球状構造体を利用した生体超分子複合体の構造解析法の開発」、代表、平成 24 年度～25 年度

教育活動 -中川 敦史-

【7-1:現在指導している学生数 (2018 年度)】

博士課程 : 4 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)
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】

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)
2015 年度 博士課程 : 3 名 (外国人留学生 1 名)、修士課程 : 8 名 (外国人留学生 0 名)

3-1 教授

2014 年度 博士課程：4 名（外国人留学生 1 名）、修士課程：7 名（外国人留学生 0 名）

2013 年度 博士課程：3 名（外国人留学生 1 名）、修士課程：8 名（外国人留学生 0 名）、学部生：1 名

【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：16 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4: 2018 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2018 年度 4 名

2017 年度 4 名

2016 年度 4 名

2015 年度 4 名

2014 年度 5 名

2013 年度 4 名

【8:担当授業】

共通教育：基礎セミナー「蛋白質科学入門 I」（分担：毎年）、基礎セミナー「蛋白質科学入門 II」（分担：毎年）、先端教養「生命を担う物質-蛋白質」（分担：10, 12, 15）、専門教養「化学概論」（分担：11-12, 15-16）

理学研究科高分子科学専攻：情報高分子科学（分担：毎年）

理学研究科生物科学専攻：生物科学特論 IV（分担、-12、2 年に 1 度）、生物科学特論 G1（分担：2 年に 1 度）

生命機能研究科：基礎化学 I、II（分担、毎年）、基礎生物学（分担、毎年）、基礎化学実習（分担、毎年）、理工医学概論 III（18-）

生体統御プログラム：基本プログラム 2（分担、-17、毎年）

【9:学外での教育活動】

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

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -中川 敦史-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2018 年度 13 課題

2017 年度 10 課題（うち所内推薦型 3 課題）

【10-2:国際共同研究の実施】

2017 年度 4 課題（台湾、韓国）

2016 年度 8 課題（台湾、韓国、スウェーデン、インド）

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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 17-19 日
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
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、2017 年 5 月 12-13 日

3-1 教授

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

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

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

なし

社会貢献 -中川 敦史-

【11-1:論文査読】

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

【11-2:雑誌の編集者等】

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

【12-1:所属学会】

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

【12-2:学会の役員、委員】

日本結晶学会 (評議員、01-07, 08-13, 15-)、PF 懇談会 (運営委員、02-11)、日本生物物理学会 (委員、03-04, 13-14、代議員、14-)、日本蛋白質科学会 (理事、04-08, 11-13、副会長、09-10、監事、14-15、理事、16-)、日本放射光学会 (会計幹事、05-06)、Crystallographic Computing Commission of the International Union of Crystallography (Commission member、05-08, 11-13, Consultant、08-11)、日本生化学会 (評議員、05-)、Asian Crystallographic Association (Council member、08-13)、PF-ユーザアソシエーション (運営委員、12-14)、SPRING-8 利用者懇談会 (評議員、10-11)、SPRING-8 利用者懇談会利用促進委員会 (委員長、10-11)、SPRING-8 ユーザー協団体 (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)、日本学術振興会第 169 委員会 (副委員長、15-)、Sub-committee on the Union Calendar of the International Union of Crystallography (委員、16-)

【13:科研等の審査委員】

日本学術振興会科学研究費委員会専門委員 (06)、日本学術振興会特別研究員等審査会専門委員及び国際事業委員会書面審査委員 (08-10, 12-14)

その他

SACLA 選定委員会委員 (17-)、SPRING-8 選定委員会委員 (07-16)、SPRING-8 利用研究課題審査委員会委員 (08-09)、SPRING-8 専用施設審査委員会委員 (09-11)、プロテイン・モジュール関西 (幹事、11-)、SPRING-8 利用研究課題審査委員会副委員長 (13-15)、

生命科学分科会主査および L1 小分科会主査 (13-15)、SPRING-8 利用研究課題審査委員会委員長 (15-16)、総合科学研究機構東海事業東海事業センター選定委員会 (15-)、SACLA 選定委員会委員 (17-18)

【14:データベース等の運営】

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

【15-1:国際会議の開催】

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

3-1 教授

5. 国際会議、2016 Taiwan-Japan Symposium of Crystallography, Frontier of Protein Crystallography, June 23-24, 2016, Sapporo, Japan. オーガナイザー
6. 国際会議、Joint International Symposium of National Synchrotron Radiation Research Center, Taiwan and Institute for Protein Research, Osaka University, Japan, Establishment of Structural Biology Network in Asia, Sep. 30-Oct. 1, 2015, Hsinchu, Taiwan, R. O. C. オーガナイザー
7. 国際会議、International Conference on Structural Genomics 2013 - Structural Life Science (ICSG2013-SLS), Jun. 29-Aug. 1, 2013, Sapporo, Japan. 組織委員
8. 国際会議、4th International Symposium on Diffraction Structural Biology 2013 (ISDSB2013), May 26-29, 2013, Nagoya, Japan. 組織委員
9. 国際会議、XXI Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography, Aug. 23-31, 2008, Osaka, Japan. 組織委員

【15-2:国内会議の開催】

1. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 我が国の蛋白質構造解析の歩みと将来、2017年8月4日、オーガナイザー
2. 国内会議、蛋白質研究所セミナー SPring-8における蛋白質構造生物学研究の現状と将来、2017年8月3-4日、オーガナイザー
3. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 膜イオン輸送の学際研究ー計算科学から医学までー、2017年7月27-28日、オーガナイザー
4. 国内会議、蛋白質研究所セミナー、生体超分子構造解析ビームラインワークショップ、2017年5月12-13日、オーガナイザー
5. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 膜タンパク質の構造ダイナミクス構造ダイナミクス、2016年5月12-13日、オーガナイザー
6. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 生体超分子構造解析ビームラインワークショップ、2016年5月9-11日、オーガナイザー
7. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 第6回神経科学と神経科学と構造生物学の融合研究会、2015年11月26-27日、オーガナイザー
8. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 生体超分子複合体構造解析ビームラインの現状と将来展望、2015年8月27-28日、オーガナイザー
9. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 生体超分子構造解析ビームラインワークショップ、2015年5月11-13日、オーガナイザー
10. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 第4回神経科学と構造生物学の融合、2014年12月4-5日、オーガナイザー
11. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 生体超分子構造解析ビームラインワークショップ、2014年5月12-14日、オーガナイザー
12. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 量子ビームの連携利用に向けた新しいタンパク質結晶学、2013年12月17-18日、オーガナイザー
13. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 第3回神経科学と構造生物学の融合、2013年11月19-20日、オーガナイザー
14. 国内会議、SPring-8シンポジウム、2013年9月7-8日、プログラム委員長
15. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 生体超分子構造解析ビームラインワークショップ、2013年5月13-15日、オーガナイザー
16. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 第3回神経科学と構造生物学の融合、2012年10月4-5日、オーガナイザー
17. 国内会議、SPring-8シンポジウム、2012年8月25-26日、プログラム委員長
18. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 生体超分子構造解析ビームラインワークショップ、2012年5月14-15日、オーガナイザー
19. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 第2回神経科学と構造生物学の融合、2011年11月21-22日、オーガナイザー
20. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 生体超分子構造解析ビームラインワークショップ、2011年2月14-15日、オーガナイザー
21. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 神経科学と構造生物学の融合、2010年10月28-29日、オーガナイザー
22. 国内会議、蛋白質研究所セミナー バクテリオファージ研究の可能性と課題、2010年9月9-10日、オーガナイザー
23. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 蛋白質の機能ー構造相関解明のための精密構造解析とその方法ー水素原子から細胞までー、2010年10月6-7日、オーガナイザー

学内、所内活動 -中川 敦史-

【16:学内、所内委員など】

所長 (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】

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

3-1 教授

3-1-8 原田 慶恵

職位：教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質化学研究部門 蛋白質ナノ科学研究室

理学研究科・生物科学専攻（兼任）

先導的学際研究機構 量子情報・量子生命研究部門（兼任）

【研究課題】 高感度光学顕微鏡観察法による生体分子の機能解析

【研究内容】

1. 蛍光ダイヤモンドを使った新規 1 分子イメージング法の開発：ダイヤモンド結晶内の窒素－空孔中心 (Nitrogen-Vacancy Center, NVC) が発する蛍光は、NVC の電子スピン状態の情報を含む。光検出磁気共鳴 (Optically detected magnetic resonance, ODMR) 分光法と組み合わせることで、NVC 近傍の磁場、温度を計測することが可能である。そこで、ダイヤモンド内 NVC を使った磁場計測および温度計測を確立し、生体分子計測や細胞計測への応用を目指す。
2. ナノ開口を使った生体分子間相互作用の解析：ナノ開口はガラス基板上の厚さ 100 nm 程度のアلمフィニウムに作製した直径 80~100 nm の穴である。ナノ開口を用いることで、従来の全反射照明法では難しい、数十 nM 以上~数 μ M 程度までの高濃度の蛍光分子存在下での 1 分子蛍光観察を行うことができる。我々はナノ開口を自作し、全反射顕微鏡では観察することができなかった DNA の転写や組換えに関係するタンパク質と DNA の相互作用の解析を行い、その分子機構を明らかにする。
3. 細胞内外における局所温度の最先端計測技術の開発：高感度蛍光性ポリマー温度センサーを用いた単一細胞内温度計測によって見出された細胞内における局所的な温度（とその変化）が細胞機能やそれにより構成される高次の生命現象に与える意義を明らかにする。

【2017-2018 年度の成果】

1. 蛍光ダイヤモンドを用いた超高感度磁気検出法の開発：蛍光ナノダイヤモンドの蛍光特性が環境に依存しない点を利用し、細胞内温度の精密測定が可能である事を示した。更に、板ダイヤモンドを用いた磁気ベクトルイメージングにも取り組み、1 μ m の磁性微粒子のリアルタイム観察に成功した。今後はこの NVC を用いた局所磁場測定法を超高感度化し、生体分子に含まれる核スピンの検出感度を大幅に向上させることで、蛍光色素で標識していないタンパク質分子や DNA 分子そのものの動態や構造変化を、1 分子レベルで可視化することを方法の開発に挑戦する。
2. ナノ開口を使った生体分子間相互作用の解析：ナノ開口の底に固定化する際、安定な計測の為に、開口の真ん中に分子を固定化する必要がある。そこで、ナノ分子配置が可能な DNA ナノ技術に着目し、転写反応に必要な、RNA ポリメラーゼと標的遺伝子を活性ある状態で固定化する事に成功した。今後は、これらの技術を組合せ、ヌクレオソームを鋳型とした転写機構、並びにヌクレオソーム構造を変化させ、転写を促進させると考えられているクロマチンリモデリング因子の 1 つである PFC 複合体の詳細な反応機構を明らかにしたい。
3. 細胞内外における局所温度の最先端計測技術の開発：神経細胞は外部から熱刺激を受けると、神経突起の伸長が促進されることが知られている。「細胞内温度」が神経細胞の分化に何らかの影響を及ぼしているのではないかと考え、蛍光性ポリマー温度センサーと蛍光寿命イメージング顕微鏡 (FLIM) による細胞内温度計測法を応用して、神経細胞内温度と分化の関係を調べた。PC12 細胞内の温度イメージングの結果、NGF 刺激細胞は神経突起伸長期間に細胞内温度が高くなることが分かった。さらに、NGF 刺激後核の一部を赤外線レーザーで局所加熱することで、神経突起伸長が促進されることが分かった。これらのことから、神経細胞の分化前には細胞内の自発的な発熱が必要であることが示された。

【今後の展望と自己評価】

昨年度 10 月から講師の鈴木団さんが、本年 4 月に日本学術振興会特別研究員 SPD の外間進悟さんが研究室に加わり、研究室が活性化した。上記の 3 つの課題について、計画に従って、これまでの研究を継続、発展させていく。また、我々の研究室が有している 1 分子蛍光イメージング顕微鏡、光検出磁気共鳴顕微鏡、蛍光寿命イメージング顕微鏡などの特殊な顕微鏡や我々がもつイメージング技術を生かすべく、所内外の研究グループ共同研究をと積極的に行っていこうと考えている。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Hatano Y, Sekiguchi T, Iwasaki T, Hatano M and Harada Y “Magnetic field imaging of super-paramagnetic particles using high-density, perfectly oriented NV centres in diamond CVD film” **Phys. Status Solidi A** 1800254 (2018),
2. Sekiguchi T, Sotoma S and Harada Y “Fluorescent Nanodiamonds as a Robust Temperature Sensor inside a Single Cell” **Biophysics and Physicobiology**. 15, 229-234 (2018)
3. Terada D, Sotoma S, Harada Y, Igarashi R and Shirakawa M “One-Pot Synthesis of Highly Dispersible Fluorescent Nanodiamonds for Bioconjugation” **Bioconjug Chem.** 29(8) 2786-2792 (2018)
4. Masubuchi T, Endo E, Iizuka R, Iguchi A, Yoon D H, Sekiguchi T, Qi H, Iinuma R, Miyazono Y, Shoji S, Funatsu T, Sugiyama H, Harada Y, Ueda T and Tadakuma H “Construction of integrated gene logic-chip.” **Nat Nanotechnol.** 13(10), 933-940 (2018)
5. Sotoma S, Terada D, Segawa T F, Igarashi R, Harada Y and 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)
6. 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)
7. 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)
8. 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)
9. Iwasa T, Han Y-W, Hiramatsu R, Yokota H, Nakao K, Yokokawa R, Ono T, Harada Y. “Synergistic effect of ATP for RuvA-RuvB-Holliday junction DNA complex formation” **Scientific Reports** 5, 18177 (2015)
10. Sotoma S, Igarashi R, Iimura J, Kumiya Y, Tochio H, Harada Y, Shirakawa M. “Suppression of Nonspecific Protein-Nanodiamond Adsorption Enabling Specific Targeting of Nanodiamonds to Biomolecules of Interest.” **Chemistry Letters** 44, 354-356 (2015)
11. Oomoto I, Suzuki-Hirano A, Umeshima H, Han Y-W, Yanagisawa H, Carlton P, Harada Y, Kengaku M, Okamoto A, Shimogori T, *Wang D O. “ECHO-liveFISH: in vivo RNA labeling reveals dynamic regulation of nuclear RNA foci in living tissues” **Nucleic Acids Research** 43, e126 (2015)
12. Sotoma S, Akagi K, Hosokawa S, Igarashi R, Tochio H, Harada Y, *Shirakawa M. “Comprehensive and quantitative analysis for controlling the physical/chemical states and particle properties of nanodiamonds for biological applications.” **RSC Advances** 5, 13818-13827 (2015)
13. Yoshinari Y, Mori S, Igarashi R, Sugi T, Yokota H, Ikeda K, Sumiya H, Mori I, Tochio H, Harada Y, Shirakawa M. “Optically Detected Magnetic Resonance of Nanodiamonds in Vivo; Implementation of Selective Imaging and Fast Sampling.” **Journal of Nanoscience and Nanotechnology** 15, 1014-1021 (2015)
14. Sotoma S, Yoshinari Y, Igarashi R, Yamazaki A, Yoshimura SH, Tochio H, Shirakawa M, Harada Y. “Effective Production of Fluorescent Nanodiamond Containing Negatively-Charged Nitrogen-Vacancy Center by Ion Irradiation.” **Diamond and Related Materials** 49, 33-38 (2014)
15. Sadaie W, Harada Y, Matsuda M, Aoki K. “Quantitative in vivo fluorescence cross-correlation analyses highlight the importance of competitive effects in the regulation of protein-protein interactions.” **Molecular and Cellular Biology** 34, 3272-3290 (2014)
16. Shirasaki Y, Yamagishi M, Suzuki N, Izawa K, Nakahara A, Mizuno J, Shoji S, Heike T, Harada Y, Nishikomori R, Ohara O. “Real-time single-cell imaging of protein secretion.” **Scientific Reports** 4, 4736 (2014)
17. Osakada Y, Pratz G, Sun C, Sakamoto M, Ahmad M, Volotskova O, Ong Q, Teranishi T, Harada Y, Xing L, Cui B. “Hard X-ray-induced optical luminescence via biomolecule-directed metal clusters.” **Chemical Communications (Camb)** 50, 3549-3551 (2014)
18. Han Y-W, Tsunaka Y, Yokota H, Matsumoto T, Kashiwazaki G, Morinaga H, Hashiya K, Bando T, Sugiyama H, Harada Y. “Construction and Characterization of Cy3- or Cy5-Conjugated Hairpin Pyrrole/Imidazole Polyamides binding to DNA in the Nucleosome.” **Biomaterials Science** 2, 297-307 (2014)
19. Yoshinari Y, Kalay Z, Harada Y. “Observing the rotational diffusion of nanodiamonds with arbitrary nitrogen vacancy center configurations.” **Physical Review B** 88, 235206 (2013)
20. Tsuyama T, Kishikawa J, Han YW, Harada Y, Tsubouchi A, Noji H, Kakizuka A, Yokoyama K, Uemura T, Imamura H. “In vivo fluorescent adenosine 5'-triphosphate (ATP) imaging of *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans* by using a genetically encoded fluorescent ATP biosensor optimized for low temperatures.” **Analytical Chemistry** 85, 7889–7896 (2013)
21. Han YW, Kashiwazaki G, Morinaga H, Matsumoto T, Hashiya K, Bando T, Harada Y, Sugiyama H. “Effect of single pyrrole replacement with β -alanine on DNA binding affinity and sequence specificity of hairpin pyrrole/imidazole polyamides targeting 5'-GCGC-3'.” **Bioorganic & Medicinal Chemistry** 21, 5436–5441 (2013)
22. Hwang LC, Vecchiarelli AG, Han YW, Mizuuchi M, Harada Y, Funnell BE, Mizuuchi K. “ParA-mediated plasmid

3-1 教授

partition driven by protein pattern self-organization.” **The EMBO Journal** 32, 1238-1249 (2013)

23. Yokota H, Chujo YA, Harada Y. “Single-molecule imaging of the oligomer formation of the nonhexameric Escherichia coli UvrD helicase.” **Biophysical Journal** 104, 924-933 (2013)

【1-2:代表的な論文】

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

【1-3:英文総説】

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

【1-4:邦文総説】

1. 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)
2. 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 化学同人 54-57 (2018)
3. 科学を愛するあなたのための研究費があります。基礎研究を追求する日本発の国際グラント HFSP フェローシップ獲得編, 原田慶恵 実験医学 35, 1892-1897 (2017)
4. ダイヤモンド磁気センサの高感度化技術 スケーラブルな応用を目指して、波多野睦子、岩崎孝之、田原康佐、牧野俊、水落憲和、波多野雄治、原田慶恵、安田晋 NEW DIAMOND 33, 7-13 (2017)
5. 科学を愛するあなたのための研究費があります。基礎研究を追求する日本発の国際グラント HFSP, 原田慶恵, 実験医学 33,1817-1823 (2015)
6. 蛍光ダイヤモンド粒子を用いた生体イメージング技術の開発, 原田慶恵 応用物理 84, 56-60 (2015)
7. ナノ開口基板を用いた DNA メチル化パターン維持機構に関与する生体分子の機能解析, 韓龍雲, 原田慶恵 生体の科学 65, 553-558 (2014)
8. ナノダイヤモンド NVC を使った新しい生体・細胞計測, 朽尾豪人, 外間進悟, 原田慶恵, 生化学 86, 145-153 (2014)
9. ダイヤモンドナノ粒子を使った新しい生体分子蛍光イメージング法の開発, 原田慶恵 現代化学 511, 42-46 (2013)

【1-5:著書】

1. (編集、分担執筆)「イメージングの選び方・使い方 100+」原田慶恵、永井健治 (編) ダイヤモンド 原田慶恵 羊土社 171-173 (2018)
2. (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)
3. (分担執筆)「発光の事典 —基礎からイメージングまで—」木下修一、太田信廣、永井健治、南不二雄 (編) 7.1.5 ダイヤモンドナノ粒子 原田慶恵 pp558-561 朝倉書店 (2015)
4. (分担執筆)「Optically detected magnetic resonance of nanodiamonds in vivo.」(Eds. Yuh-Jyh Jong & Norio Nakatsuji Editors “Lecture Notes on Cell Biology and Materials Science” Harada Y. pp43-50, University of Taiwan System Press (2014)
5. (編集、分担執筆)「1 分子生物学」原田慶恵・石渡信一 (編) 8 章 DNA 結合タンパク質 原田慶恵、15 章 1 分子イメージングのプロローグ 原田慶恵 化学同人 (2014)

【2:受賞歴】

井上科学振興財団 平成2年度井上研究奨励賞受賞 1991 年 2 月

第1回大学婦人協会守田科学研究奨励賞受賞 1999 年 5 月

3-1 教授

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会、外国でのセミナー】

1. “Development of a new fluorescence imaging technique using nitrogen vacancy centers in diamond” (Invited Lecture) ICCMSE 2018 The Met Hotel, Thessaloniki, Greece, March 15 (2018)
2. “Development of a new fluorescence imaging technique using nanodiamonds” (Invited Lecture) E-MRS (European Materials Research Society) 2016 Spring Meeting, Lille Grand Palais, France, May 3 (2016)
3. “Development of a new fluorescence imaging technique using diamond nanoparticles” (Invited Lecture) International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015, Pacificchem 2015, the Hawaii Convention Center, Honolulu, Hawaii, USA, December 16 (2015)
4. “Intracellular thermometry” (Invited Lecture) Asian Chemical Biology Initiative 2014 Hangzhou Meeting, Hangzhou, China November 23 (2014)
5. “Studies on biomolecules using single-molecule imaging techniques” (Plenary Lecture) The 19th Annual Conference of the Biophysical Society of ROC, Taipei, Taiwan, May 8 (2014)
6. “Studies on biomolecules using single-molecule imaging techniques” (Invited Lecture) NTU Chemistry Department Seminar, Taipei, Taiwan, May 7 (2014)
7. “Studies on biomolecules using single-molecule imaging techniques” (Invited Lecture) Crossdisciplinarity research meeting 2014, Taipei, Taiwan, May 6 (2014)
8. “Characterization of Protein-DNA complexes dynamics using Single-Molecule Imaging Techniques” (Invited Lecture) Asian Chemical Biology Initiative 2014 Manila Meeting, Manila, Phillipine January 26 (2014)
9. “Development of a new single-molecule imaging technique using fluorescent diamond nanoparticles” (Invited Lecture) COLD SPRING HARBOR ASIA, New Advances In Optical Imaging Of Live Cells And Organisms Suzhou, China, August 21 (2013)
10. “Development of a novel single-molecule imaging technique using fluorescent diamond nanoparticles” (Invited Lecture) The 8th Asian Biophysics Association (ABA) Symposium, Jeju, Korea May 27 (2013)

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. “見えないものを観る” ～からだの中の分子のはたらき～ 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
2. “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
3. “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
4. “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
5. “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
6. “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
7. “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
8. “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
9. “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
10. “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
11. “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
12. “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
13. “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

3-1 教授

14. “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
15. “DNA-タンパク質相互作用のデジタルカウンティング” (招待講演) 第 38 回分子生物学会年会・第 88 回生化学会大会合同大会 BMB2015, 2015 年 12 月 2 日 神戸ポートアイランド, 兵庫県神戸市
16. “見えないものを観る ～からだの中の分子のはたらき～” (招待講演) 平成 27 年度静中静高同窓会総会記念講演 グランディエール 2015 年 11 月 7 日 ブケトーカイ, 静岡県静岡市
17. “Application of fluorescent diamond nanoparticles to bio-imaging” (招待講演) JSAP-OSA Joint Symposia 2015, 2015 年 9 月 16 日 名古屋国際会議場, 愛知県名古屋市
18. “Force generation mechanism of the RNA polymerase” (招待講演) The 53th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan 2015, 2015 年 9 月 14 日 金沢大学, 石川県金沢市
19. “Application of fluorescent diamond nanoparticles to bio-imaging” (招待講演) Diamond Quantum Sensing Workshop 2015, 2015 年 8 月 7 日 かがわ国際会議場, 香川県高松市
20. “Measurement of cellular dynamics using diamond nanoparticles” (招待講演) The 18th iCeMS International Symposium & The 15th International Membrane Research Forum, 2015 年 3 月 2 日 京都大学, 京都府京都市
21. “1 分子イメージング技術を使った生体分子機能解析” (招待講演) 大阪大学蛋白質研究所未来コロキウム, 2014 年 12 月 8 日 大阪大学蛋白質研究所, 大阪府吹田市
22. “蛍光ダイヤモンド粒子を用いた生体イメージング技術の開発” (招待講演) ISSP ワークショップ 機能性融合科学研究会シリーズ(1) “光機能”, 2014 年 12 月 4 日 東京大学物性研究所 千葉県柏市
23. “ナノダイヤモンドで細胞機能を視る・操作する” (招待講演) バイオイメージング学会第 23 回 学術集会 公開講座プログラム, 2014 年 9 月 6 日 大阪大学 銀杏会館 大阪府吹田市
24. “Development of a new fluorescence imaging technique using diamond nanoparticles” (招待講演) TWU-KU joint symposium (招待講演) 第 2 回 京都大学-国立台湾大学 共催シンポジウム 2014, 2014 年 9 月 1 日 京都大学 京都府京都市
25. “蛍光ダイヤモンドナノ粒子を使った生体分子イメージング法の開発” (招待講演) ナノ学会第 12 回大会, 2014 年 5 月 23 日 京都大学 京都府宇治市
26. “Studies on Biomolecules using Single-Molecule Imaging Techniques” (招待講演) Kyoto University-University of Bristol Symposium 第 2 回京都大学-ブリストル大学シンポジウム Nanoscience: From high-speed AFM to 4 π Holographic AFM, 2014 年 1 月 10 日 京都大学 京都府京都市
27. “蛍光ダイヤモンドナノ粒子を使った生体分子イメージング法の開発” (招待講演) 応用物理学会・量子エレクトロニクス研究会 “バイオ・メディカルフォトンクス：基礎と応用の最前線”, 2013 年 12 月 22 日 上智大学軽井沢セミナーハウス 長野県北佐久郡軽井沢
28. “1 分子イメージング技術を使った生体分子機能解析” (招待講演) 生物医工学サロン, 2013 年 9 月 4 日 京都大学 京都府京都市

【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：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
2015 年度 口頭発表件数：5 件、ポスター発表件数：7 件
2014 年度 口頭発表件数：7 件、ポスター発表件数：4 件
2013 年度 口頭発表件数：4 件、ポスター発表件数：12 件

【4:新聞報道】

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

【5:特許】

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

3-1 教授

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）

【6:取得研究費】

科研費

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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

委託研究

1. 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—」
2. 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—」
3. 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—」
4. 先端研究助成基金助成金（最先端・次世代研究開発支援プログラム）
「蛍光ダイヤモンドナノ粒子を使った新規 1 分子イメージング法の開発と生体分子観察への応用」
研究代表者：原田慶恵、2011～2013 年度
5. 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（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）

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】

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）

2015 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：4 名（うち外国人留学生 1 名）

2014 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：3 名（うち外国人留学生 1 名）

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

【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 1 名）

【7-4: 2018 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】

2018 年度 4 名

2017 年度 2 名

2016 年度 5 名

2015 年度 4 名

3-1 教授

2014 年度 3 名

2013 年度 2 名

【8:担当授業】

理学研究科博士前期課程 生物科学特論 E8 2018 年度春学期

理学部 生物学特別講義 C 2017 年度春学期

全学教育推進機構 生命を担う物質-蛋白質 2017 年度春学期

全学教育推進機構 生物学実験 2017 年度秋学期

理学研究科博士後期課程 生物科学特別講義 III「バイオイメージング」2017 年度春学期

全学教育推進機構(大学院) 蛋白質単粒子計測特論 B 2017 年度春学期

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. 同志社大学生命医科学部医情報学科『特別講義 A』2018 年 7 月 18 日

2. 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

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

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -原田 慶恵-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

5 件

【10-2:国際共同研究の実施】

1 件

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

なし

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

なし

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

なし

社会貢献 -原田 慶恵-

【11-1:論文査読】

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

【11-2:雑誌の編集者等】

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

【12-1:所属学会】

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

【12-2:学会の役員、委員】

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

【13:科研等の審査委員】

独立行政法人日本学術振興会審査員（科研費 1 段委員 基盤研究(S)、基盤研究(A)、基盤研究(B)（2012-2013）

文部科学省科学研究費補助金における評価に関する委員会の評価者（2014）

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

3-1 教授

研究領域「ナノシステムと機能創発」 領域アドバイザー (2008-2014)
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
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の基盤技術」領域アドバイザー (2012-2018)
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
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)
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 CREST「新たな光機能や光物性の発現・利活用を基軸とする次世代ファトニクス」領域アドバイザー (2015-2022)
国立研究開発法人独立行政法人科学技術振興機構 先端計測分析技術・機器開発推進委員会総合評価会委員 (2011-2018)
国立研究開発法人科学技術振興機構 専門評価会委員 (2014-2015)
国立研究開発法人科学技術振興機構 「東山ライブホロニクスプロジェクト」事後評価 (最終評価) 委員 (2016-2017)
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追跡評価委員 (2016-2017)
国立研究開発法人科学技術振興機構 ERATO 選考委員 (2017)
国立研究開発法人日本医療研究開発機構 医療分野研究成果展開事業 (産学共創基礎基盤研究プログラム【産学共創】)「ヒト生体イメージングを目指した革新的バイオフォトニクス技術の構築」評価委員 (2015-2016)
国立研究開発法人日本医療研究開発機構 研究成果展開事業産学共創基礎基盤研究評価委員 (2016-2017)
国立研究開発法人日本医療研究開発機構 産学連携医療イノベーション創出プログラム (ACT-M) 評価委員 (書面評価) (2016-2017)
国立研究開発法人日本医療研究開発機構 医療研究開発革新基盤創成事業 (CiCLE) (書面評価) (2017)
文部科学省「先端研究基盤共用促進事業」採択審査会審査委員 (2016-2018)
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)
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)
国立研究開発法人科学技術振興機構 量子ビーム科学研究開発評価委員会委員 (2017)

【14:データベース等の運営】実績を含む
なし

【15-1:国際会議の開催】
なし

【15-2:国内会議の開催】

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

学内、所内活動 -原田 慶恵-

【16:学内、所内委員など】

平成 29 年度科研費相談員

男女協働推進センター委員(2017-)

蛋白質研究所共同利用・共同研究委員会副委員長(2017-)

蛋白質研究所ハラスメント防止等対策委員会委員長(2018-)

【17:その他、特筆すべき活動】

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

3-1 教授

3-1-9 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
理学研究科・生物科学専攻（兼任）
医学系研究科情報機能医学講座（兼任）
国際医工情報センター（兼任・2018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。

【2017-2018年度の成果】

1. 高次脳機能の神経回路機構の解析：

マウスにおいて大脳基底核神経回路の直接路と間接路のそれぞれの神経伝達を制御する方法（可逆的神経伝達阻止法）を用いて、認知学習行動において特定の神経回路がそれぞれ固有の役割を担っていることを示した。特にタッチスクリーン認知学習装置を用いた Autoshaping 課題において、条件付け学習でみられる sign-tracking 行動が側坐核の直接路によって特異的に制御されていることを示した。

2. 精神神経疾患の分子病態の解析：

精神疾患遺伝モデルマウスである変異型 DISC1 トランスジェニックマウスがコカイン感受性の増強を示すことを見いだした。その分子病態を探索したところ、側坐核特異的に cAMP 分解酵素 PDE4 の酵素活性の上昇を認めた。これらの異常は思春期に社会的孤立ストレスを与えた変異型 DISC1 トランスジェニックマウスでのみ見られるものであり、遺伝-環境相互作用が行動異常や分子病態に強く関与していることが分かった。同様の遺伝-環境相互作用は変異型 DISC1 トランスジェニックマウスの場所学習の遅延と海馬神経活動の異常においても認められた。それに対して、いくつかの認知学習課題では遺伝要因のみで行動異常を見いだしており、精神疾患早期発見につながるものと考えて、分子・回路病態の解析をすすめている。

【今後の展望と自己評価】

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

2018 年度より新たに教員、技術補佐員、大学院生、共同研究員が研究室に加わった。若手研究者の育成、学生教育をすすめるとともに、積極的に共同研究をすすめていく。

【1.論文】

【1-1:英文論文】

1. 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 (18): 3165-3176, 2018.
2. 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 (1): 10454, 2018.
3. 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.
4. Sumitomo A, Saka A, Ueta K, Horike K, Hirai K, Gamo NJ, Hikida T, Nakayama KI, Sawa A, Sakurai T, Tomoda T. Methylphenidate and guanfacine ameliorate ADHD-like phenotypes in *Fez1*-deficient mice. **Molecular Neuropsychiatry**, 3 (4): 223-233, 2018.
5. Miyajima M, Zhang B, Sugiura Y, Sonomura K, Guerrini MM, Tsutsui Y, Maruya M, Vogelzang A, Chamoto K, Honda K, Hikida T, Ito S, Qin H, Sanuki R, Suzuki K, Furukawa T, Ishihama Y, Matsuda F, Suematsu M, Honjo T, Fagarasan S. Metabolic shift induced by systemic activation of T cells in PD-1-deficient mice perturbs brain monoamines and emotional behavior. **Nature Immunology**, 18 (12): 1342-1352, 2017.
6. Shioda N, Yabuki Y, Wang Y, Uchigashima M, Hikida T, Sasaoka T, Mori H, Watanabe M, Sasahara M, Fukunaga K. Endocytosis following dopamine D2 receptor activation is critical for neuronal activity and dendritic spine formation via Rabex-5/PDGFR β signaling in striatopallidal medium spiny neurons. **Molecular Psychiatry**, 22 (8): 1205-1222, 2017.
7. Hayashi Y, Yawata S, Funabiki K, Hikida T. *In vivo* calcium imaging from dentate granule cells with wide-field fluorescence microscopy. **PLoS ONE**, 12 (7): e0180452, 2017.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Morita M, Wang Y, Sasaoka T, Okada K, Niwa M, Sawa A, Hikida T. Dopamine D2L receptor is required for visual discrimination and reversal learning. **Molecular Neuropsychiatry**, 2 (3): 124-132, 2016.
13. Macpherson T, Morita M, Wang Y, Sasaoka T, Sawa A, Hikida T. Nucleus accumbens dopamine D2-receptor expressing neurons control behavioral flexibility in a place discrimination task in the IntelliCage. **Learning & Memory**, 23 (7): 359-364, 2016.
14. 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.
15. Yamaguchi T, Goto A, Nakahara I, Yawata S, Hikida T, Matsuda M, Funabiki K, Nakanishi S. Role of PKA signaling in D2 receptor-expressing neurons in the core of the nucleus accumbens in aversive learning. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, 112: 11383-11388, 2015.
16. Nakajima H, Kubo T, Ihara H, Hikida T, Danjo T, Nakatsuji M, Shahani N, Itakura M, Ono Y, Azuma Y, Inui T, Kamiya A, Sawa A, Takeuchi T. Nuclear-translocated glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase promotes poly(ADP-ribose) polymerase-1 activation during oxidative/nitrosative stress in stroke. **J. Biol. Chem.**, 290 (23): 14493-14503, 2015.
17. Sano H, Chiken S, Hikida T, Kobayashi K, Nambu A. Signals through the striatopallidal indirect pathway stop movement by phasic excitation in the substantia nigra. **J. Neurosci.**, 33 (17): 7583-7594, 2013.
18. Yamaguchi T, Danjo T, Pastan I, Hikida T, Nakanishi S. Distinct roles of segregated transmission of the septo-habenular pathway in anxiety and fear. **Neuron**, 78 (3): 537-544, 2013.
19. Niwa M, Jaaro-Peled H, Tankou S, Seshadri S, Hikida T, Matsumoto Y, Cascella NG, Kano S, Ozaki N, Nabeshima T, Sawa A. Adolescent stress-induced epigenetic control of dopaminergic neurons via glucocorticoids. **Science**, 339 (6117): 335-339, 2013.
20. Hikida T, Yawata S, Yamaguchi T, Danjo T, Sasaoka T, Wang Y, Nakanishi S. Pathway-specific modulation of nucleus accumbens in reward and aversive behavior via selective transmitter receptors. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, 110 (1): 342-347, 2013.

3-1 教授

【1-2:代表的な論文】

1. Hikida T, Kimura K, Wada N, Funabiki K, Nakanishi S. Distinct roles of synaptic transmission in direct and indirect striatal pathways to reward and aversive behavior. **Neuron**, 66 (6): 896-907, 2010.
2. Hikida T, Mustafa AK, Maeda K, Fujii K, Saleh M, Barrow RK, Haganir RL, Snyder SH, Hashimoto K, Sawa A. Modulation of D-serine levels in brains of mice lacking PICK1. **Biological Psychiatry**, 63 (10): 997-1000, 2008.
3. Hikida T, Jaaro-Peled H, Seshadri S, Oishi K, Hookway C, Kong S, Wu D, Xue R, 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 (36): 14501-14506, 2007.
4. Hikida T, Kitabatake Y, Pastan I, Nakanishi S. Acetylcholine enhancement in the nucleus accumbens prevents addictive behaviors of cocaine and morphine. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, 100 (10): 6169-6173, 2003.
5. Hikida T, Kaneko S, Isobe T, Kitabatake Y, Watanabe D, Pastan I, Nakanishi S. Increased sensitivity to cocaine by cholinergic cell ablation in nucleus accumbens. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, 98 (23): 13351-13354, 2001.
6. Kaneko S, Hikida T, Watanabe D, Ichinose H, Nagatsu T, Kreitman RJ, Pastan I, Nakanishi S. Synaptic integration mediated by striatal cholinergic interneurons in basal ganglia function. **Science**, 289 (5479): 633-637, 2000.

【1-3:英文総説】

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

【1-4:邦文総説】

1. 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 (6): 295-298, 2018.
2. 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 (1): 40-43, 2018.
3. 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.
4. 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.
5. 正田貴俊. 神経回路から精神疾患病態へ. **日本生物学的精神医学会誌**, 28 (3): 132-134, 2017.
6. 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.
7. 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.
8. 正田貴俊. 大脳基底核神経回路からみた薬物依存症の病態. **精神科臨床 Legato**, 2 (4): 190-192, 2016.
9. 正田貴俊. 報酬・忌避行動と意思決定における大脳基底核神経回路の制御機構. **日本神経回路学会誌**, 23 (1): 35-40, 2016.
10. 森田真規子, 正田貴俊. 大脳基底核神経回路機構における直接路と間接路の機能分離. **日本神経精神薬理学雑誌**, 35: 107-111, 2015.
11. 正田貴俊. JSPS Excellent Presentation Award for CINP2014: Pathway-specific Modulation of Nucleus Accumbens in Reward and Aversive Learning Behaviors and Drug Addiction via Selective Transmitter Receptors. **日本神経精神薬理学雑誌**, 35 (2): 47-48, 2015.
12. 中村和弘, 正田貴俊. 心理と生理をつなぐ神経基盤. **日本生理学雑誌**, 76 (5): 189-190, 2014.
13. 正田貴俊. 神経回路を標的とした動物モデルを用いた精神疾患病態研究. **日本生物学的精神医学会誌**, 25 (2): 91-93, 2014.
14. 正田貴俊. 臨床医学の展望 2014 精神医学 TOPIC1 基礎研究の流れと展望, **日本医事新報**, 4686: 46, 2014.
15. 正田貴俊. 大脳基底核の直接路と間接路の機能分離. **MDSJ Letters**, 6 (2): 4-7, 2013.

3-1 教授

16. 正田貴俊. 報酬・忌避行動と意思決定における大脳基底核神経回路機構. **生体の科学**, 64 (4): 314-31, 2013.
17. 正田貴俊. 行動調節における大脳基底核神経回路の制御機構. **上原記念生命科学財団研究報告集**, 27: 124, 2013.

【1-5:著書】

1. 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
2. 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.
3. 正田貴俊. 大脳基底核の直接路と間接路の機能分離. 「**Annual Review 神経 2013**」, pp10-16, 2013. 鈴木則宏, 祖父江元, 荒木信夫, 宇川義一, 川原信隆編, 中外医学社.

【2:受賞歴】

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

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

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

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 京阪・神経内科セミナー2018、枚方 2018年10月25日
2. 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
3. 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、神戸 2018年9月6-8日
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 第27回神経回路学会、北九州 2017年9月20日
11. 第40回日本神経科学大会、千葉 2017年7月20日
12. 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
13. 第90回日本薬理学会、長崎 2017年3月15-17日
14. 新潟脳神経研究会 第310回例会、新潟 2017年2月21日
15. 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
16. 第38回日本生物学的精神医学会 第59回日本神経化学会大会合同年会、福岡 2016年9月8-10日
17. 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
18. 第61回脳の医学・生物学研究会、名古屋 2016年8月20日
19. 第89回日本薬理学会年会、横浜 2016年3月11日
20. 平成27年度包括脳ネットワーク冬のシンポジウム、東京 2015年12月17日

3-1 教授

21. 平成 27 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会、神戸 2015 年 10 月 11 日-13 日
22. 平成 27 年度生理学研究所研究会「情動の多次元的理解に基づく行動原理の探求」、岡崎 2015 年 10 月 7-8 日
23. 第 6 回大脳基底核機能研究会、岡崎 2014 年 12 月 25 日
24. 平成 26 年度包括脳ネットワーク冬のシンポジウム、東京 2014 年 12 月 11 日
25. 大阪大学蛋白質研究所セミナー 情報統合による意思決定の神経基盤-神経回路機構とその形成発達-、吹田 2014 年 11 月 27-28 日
26. 広島大学大学院医歯薬保健学研究科分子細胞情報学セミナー、広島 2014 年 10 月 21 日
27. 第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学学会大会 合同年会、奈良 2014 年 9 月 29 日
28. 第 91 回日本生理学会、鹿児島 2014 年 3 月 16 日
29. 第 9 回日本統合失調症学会、京都 2014 年 3 月 15 日
30. RIKEN BSI Forum、和光 2013 年 12 月 11 日
31. 京都大学神経科学セミナーミニコース、京都 2013 年 12 月 2 日
32. 生活習慣病・肥満症トランスレーショナルフロンティア、京都 2013 年 11 月 30 日
33. 第 43 回日本神経精神薬理学会、沖縄 2013 年 10 月 24-26 日
34. Neuro2013、京都 2013 年 6 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）】

- 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
2015 年度 口頭発表件数：3 件、ポスター発表件数：17 件
2014 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：17 件
2013 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：12 件

【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、正田貴俊、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、正田貴俊、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. 澤明、石塚公子、行武洋、友田利文、住友明子、櫻井武、正田貴俊. US provisional patent application number 62/281,544、2016 年 1 月 21 日
4. 正田貴俊、中西重忠. 大脳基底核神経回路の神経伝達を解析する方法. 特許第 5728471 号、2015 年 4 月 10 日

【6:取得研究費】

科研費

1. 基盤研究(B) H30-H32 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
2. 基盤研究(C) H30-H32 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構の解明
3. 新学術領域 H28-H32 代表 報酬/目的指向行動の神経回路機構
4. 挑戦的萌芽 H28-H30 代表 プレパルスインヒビションの神経回路機構
5. 基盤研究(B) H27-H29 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
6. 新学術領域 H23-H27 代表 報酬・忌避の意志決定の機構解析
7. 若手研究(A) H23-H26 代表 報酬・忌避行動と意志決定における大脳基底核神経回路の制御機構

それ以外の助成金

1. ひょうご科学技術助成 H30 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
2. 上原記念生命科学財団 H29-30 代表 精神疾患の神経回路病態の解明
3. 先進医薬研究振興財団 H29-H30 代表 モデルマウスを用いた統合失調症の神経回路病態の研究
4. アステラス病態代謝研究会 H29-H30 代表 モデルマウスによる精神疾患の神経回路病態の解明

3-1 教授

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

教育活動 - 疋田 貴俊 -

【7-1:現在指導している学生数（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：2 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）

【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

2017 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）、学部生：2 名（うち外国人留学生 0 名）
2016 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）
2015 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）
2014 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）
2013 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-3:過去 5 年間の学位取得者数】

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

【7-4:2018 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】

2018 年度 1 名
2017 年度 2 名
2016 年度 3 名
2015 年度 3 名
2014 年度 3 名
2013 年度 2 名

【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）
学部（医学部）：基礎医学講座配属（17）
学部（理学部生物科学科）：生物科学の最前線（分担、17-18）、生物学基礎実験（分担、18）、生物学特別実験（18）、生物学文献調査（18）
学部（理学部 CBCMP）：Honor Seminar（17）、Literature Searching and Reading（18）、Undergraduate Research/individual Study（18）
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、17-18）
大学院（医学系研究科医科学専攻）：研究セミナー（17-18）
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）

【9:学外での教育活動（出張講義など）】

京都大学医学部非常勤講師（2018 年 10 月 30 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）

3-1 教授

東京医科歯科大学大学院特別講義講師(2017年1月12日)

名古屋大学理学研究科アドバンス生命科学特論、講師(2016年5月12日)

大分大学医学部非常勤講師(2016年1月27日-28日)

名古屋大学大学院医学研究科平成27年度「特徴あるプログラム」ニューロサイエンスコース講師(2015年11月5日)

京大大学生命科学研究科非常勤講師(2014年5月27日)

名古屋大学大学院医学研究科博士課程基盤医学特論講師(2013年12月19日)

京都大学医学部附属病院精神科神経科、第4回京大夏の精神医学セミナー講師(2013年8月25日)

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -疋田 貴俊-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2018年度 12課題

2017年度 4課題

【10-2:国際共同研究の実施】

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

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

【12-1:所属学会】

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

【12-2:学会の役員、委員】

日本神経精神薬理学会 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 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-)、第9回日本統合失調症学会プログラム委員(13)

【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)、京都大学メディアカルイノベーションセンタープロジェクト教員選考委員(17)

【14:データベース等の運営】実績を含む

なし

3-1 教授

【15-1:国際会議の開催】

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

【15-2:国内会議の開催】

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

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(17-18)、学生生活委員会委員(18-)、学生支援小委員会委員(18-)、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-)

所内委員：安全衛生委員会委員(17-18)、遺伝子組換え実験安全委員会委員(17-18)、動物委員会委員(17-18)、図書委員(17-18)、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 5 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(2107 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)

3-1 教授

3-1-10 藤原 敏道

職位：教授

所属：大阪大学蛋白質研究所 蛋白質構造生物学研究部門 機能構造計測学研究室

附属蛋白質解析先端研究センター データベース開発研究室（兼任）（2012 年度～）

理学研究科・化学専攻協力講座、生物科学専攻兼担講座

【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ユビキチン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ている。この方法により、NMR に関する高度な専門知識を持たなくても NMR 構造解析が容易にできるようにしている。さらに、固体 NMR 法により原子分解能で複雑な膜蛋白質や蛋白質間相互作用を明らかにするためには、その分解能と感度を革命的に向上させる必要がある。この超高感度化のために強力なテラヘルツ波と極低温技術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。

【2017-2018 年度の成果】

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

【今後の展望と自己評価】

現在の NMR 法の感度・分解能で、効率的に膜蛋白質の機能に関わる構造を解析する方法を確立しつつある。効率的迅速な構造解析のために、化学シフト以外に距離解析するため NMR 生物情報学を利用したスペクトル解析法を整備してきた。さらに、原子分解能で膜蛋白質や相互作用を解明するためには、その NMR 感度を革命的に向上させる必要がある。この目的で高磁場 DNP 法を行える装置を開発した。これではテラヘルツ波や極低温技術の研究者や装置メーカーと共同して新しい原理の装置や実験法を開発し、その成果を共同利用や製品として国際的にも還元する。現在はこの領域で、試料調製法も含めて最先端の成果を出すために研究資源を集中させている。そのために、蛋白質試料調製などについて外部との共同研究体制を作った。開発している超高感度 NMR 装置の強みを生かして生体系への応用に重点を置いて研究を進める。これら成果と、NMR の定量解析能力を応用して、常磁性分極剤を用いた細胞内環境と細胞内での蛋白質構造解析を実現させつつある。このように、NMR、計算機シミュレーション、電子顕微鏡、結晶構造解析を統合して、細胞の特定位置で相互作用しながら機能する蛋白質を解明する研究に取り組み始めた。これら研究成果も利用して、蛋白質研での NMR 共同利用体制を形成して、大きく発展させられる。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

- Hattori, Y., Furuita, K., Ohki, I., Ikegami, T., Fukada, H., Shirakawa, M., Fujiwara, T. and Kojima, C. Utilization of lysine ^{13}C -methylation NMR for protein-protein interaction studies. **J. Biomol. NMR**, 55, 19-31 (2013).
- Ikeda, K., Egawa, A., and Fujiwara, T. Secondary Structural Analysis of Proteins Based on ^{13}C Chemical Shift Assignments in Unresolved Solid-State NMR Spectra Enhanced by Fragmented Structure Database, **J. Biomol. NMR**, 55, 189-200, 2013.
- Bak, S., Kang, S.-J., Suzuki, T., Yoshida, M., Fujiwara, T., and Akutsu, A. Improved Purification of Thermophilic F_0F_1 -ATP Synthase c -Subunit Rings and Solid-State NMR Characterization of Them in Different Lipid Membranes, **J. Korean Magn. Reson. Soc.**, 17, 67-75, (2013).
- Kang, S.-J., Todokoro, Y., Yumen, I., Shen, B., Iwasaki, I., Suzuki, T., Miyagi, A., Yoshida, M., Fujiwara, T., and Akutsu, H., Active-Site Structure of Thermophilic Foc Subunit Ring in Membranes Elucidated by Solid-State NMR, **Biophysical J.**, 106, 390-398 (2014).
- Kosami, K., Ohki, I., Hayashi, K., Tabata, R., Usugi, S., Kawasaki, T., Fujiwara, T., Nakagawa, A., Shimamoto, K. and Kojima, C., Purification, crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of a rice Rac/Rop GTPase, OsRac1, **Acta Cryst. F70**, 113-115 (2014).
- Tatematsu, Y., Yamaguchi, Y., Idehara, T., Kawase, T., Ichioka, R., Ogawa, I., Saito, T., and Fujiwara, T., Development of second harmonic gyrotrons, Gyrotron FU CW GII and Gyrotron FU CW GIII, equipped with internal mode converters. **J. Infrared Millim. Terahz. Waves**, 35 (2), 169-178 (2014).
- Kataoka, S., Furuita, K., Hattori, Y., Kobayashi, N., Ikegami, T., Shiozaki, K., Fujiwara, T. and Kojima, C. ^1H , ^{15}N and ^{13}C resonance assignments of the conserved region in the middle domain of *S. pombe* Sin1 protein. **Biomol. NMR Assign.**, March, (2014).
- Ikeda, R., Yamaguchi, Y., Tatematsu, Y., Idehara, T., Ogawa, I., Saito, T., Matsuki, Y. and Fujiwara, T., Broadband Continuously Frequency Tunable Gyrotron for 600 MHz DNP-NMR Spectroscopy, **Plasma and Fusion Research: Rapid Commun.**, 9, 1206058 (2014).
- Tatematsu, Y., Yamaguchi, Y., Idehara, T., Kawase, T., Ogawa, I., Saito, T., and Fujiwara, T., Characteristics of the mode converter of Gyrotron FU CW GII radiating Gaussian beams in both the fundamental and second harmonic frequency bands, **J. Infrared Millim. Terahz. Waves**, 35 (6-7), 517-524 (2014).
- Kosami, K., Ohki, I., Nagano, M., Furuita, K., Sugiki, T., Kawano, Y., Kawasaki, T., Fujiwara, T., Nakagawa, A., Shimamoto, K., and Kojima, C., The crystal structure of the plant small GTPase OsRac1 reveals its mode of binding to NADPH oxidase, **J. Biol. Chem.** 289, (41) 28569-78 (2014).
- Suwito, H., Jumina, Mustofa, Pudjiastuti, P., Fanani, M. Z., Kimata-Ariga, Y., Katahira, R., Kawakami, T., Fujiwara, T., Hase, T., Sirat, H. M., and Puspaningsih, N.N.T., Design and Synthesis of Chalcone Derivatives as Inhibitors of the Ferredoxin — Ferredoxin-NADP+ Reductase Interaction of Plasmodium falciparum: Pursuing New Antimalarial Agents, **Molecules**, 19(12), 21473-21488 (2014).
- Furuita, K., Kataoka, S., Sugiki, T., Hattori, Y., Kobayashi, N., Ikegami, T., Shiozaki, K., Fujiwara, T. and Kojima, C., Utilization of paramagnetic relaxation enhancements for high-resolution NMR structure determination of a soluble loop-rich protein with sparse NOE distance restraints, **J. Biomol. NMR**, 61, 55-64 (2015).
- Idehara, T., Tatematsu, Y., Khutoryan, E.M., Kuleshov, A.N., Ueda, K., Yamaguchi, Y., Matsuki, Y. and Fujiwara, T., The Development of 460 GHz gyrotrons for 700 MHz DNP-NMR spectroscopy, **J. Infrared Millim. Terahz. Waves**, 36 (7), 613-627, (2015).
- Idehara, T., Khutoryan, E. M., Tatematsu, Y., Yamaguchi, Y., Kuleshov, A. N., Dumbrajs, O., Matsuki, Y., Fujiwara, T., High speed frequency modulation of a 460 GHz gyrotron for enhancement of 700 MHz DNP-NMR spectroscopy, **J. Infrared Millim. Terahz. Waves**, 36 (9), 819-829, (2015).
- 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).
- 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).
- 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).
- 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
- 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.
- 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)

21. 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
22. 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
23. 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
24. 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.
25. 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).
26. 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>).
27. 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
28. 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
29. 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>
30. 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>
31. 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
32. 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>

【1-2:代表的な論文】

1. Matsuki, Y., Nakamura, S., Fukui, S., Suematsu, H., and Fujiwara, T., Closed-cycle cold helium magic-angle spinning for sensitivity-enhanced multi-dimensional solid-state NMR, **J. Magn. Reson.** 259, 76-81 (2015).
2. Matsuki, Y., Ueda, K., Idehara, T., Ikeda, R., Ogawa, I., Nakamura, S., Toda, M., Anai, T., Fujiwara, T., Helium-Cooling and -Spinning Dynamic Nuclear Polarization for Sensitivity-Enhanced Solid-State NMR at 14 T and 30 K, **J. Magn. Reson.**, 225, 1-9, 2012.
3. Egawa, A., Fujiwara, T., Mizoguchi, T., Kakitani, Y., Koyama, Y. and Akutsu, H. Structure of the Light-Harvesting Bacteriochlorophyll *c* Assembly in Chlorosomes from *Chlorobium limicola* Determined by Solid-State NMR. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, 104, 790-795, 2007.
4. Harada, E., Todokoro, Y., Akutsu, H., and Fujiwara, T. Detection of Peptide-Phospholipid Interaction Sites in Bilayer Membranes by ^{13}C -NMR Spectroscopy: Observation of $^2\text{H}/^{31}\text{P}$ -Selective ^1H -Depolarization under Magic-Angle Spinning", **J. Am. Chem. Soc.**, 128, 10654-10655, 2006.
5. Fujiwara, T., Sugase, K., Kainosho, M., Ono, A., Ono, A. (M.) and Akutsu, H. ^{13}C - ^{13}C and ^{13}C - ^{15}N Dipolar Correlation NMR of Uniformly Labeled Organic Solids for the Complete Assignment of Their ^{13}C and ^{15}N Signals. **J. Am. Chem. Soc.**, 117, 11351-11352, 1995

【1-3:英文総説】

1. Akutsu, H., Egawa, A. and Fujiwara, T. Atomic structure of the bacteriochlorophyll *c* assembly in intact chlorosomes from *Chlorobium limicola* determined by solid-state NMR. **Photosynth. Res.** 104 (2), pp.221-231, 2010.
2. Egawa A., Akutsu, H., and Fujiwara, T., ^{13}C - ^{13}C Distance Measurements by Polarization Transfer Matrix Analysis of ^{13}C Spin Diffusion in Uniformly ^{13}C -labeled Molecular Complex under Magic-angle Spinning" in "Advances in Biological Solid State NMR", pp. 36-52, Eds F. Separovic and A. Naito, RSC Publishing, 2014.

3-1 教授

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

【1-4:邦文総説】

1. 藤原敏道 “これまで見えなかったものを見せてくれたNMR技術の進歩” in 「化学のブレークスルー (機器分析編)」 (別冊化学)、化学同人編集部編、pp. 66-70, 化学同人 (2011).
2. 藤原敏道, 技術レポート「高磁場 DNP 装置の開発 (Development of Instrumentation for High-Field DNP)」, *NMR, Bulletin of the NMR society of Japan*. Vol.4 113-116 (2013).
3. 藤原敏道. “核磁気共鳴とは” (pp.11-18), “化学交換と緩和分散” (pp.59-61), “固体NMRの基礎” (pp.80-88), “固体高分解能NMR測定用の試料調製” (pp.135-138), 書名「NMR分光法」. 編集 阿久津秀雄、嶋田一夫、鈴木栄一郎、西村善文. 講談社 (2016).
4. 藤原敏道, 「NMR による蛋白質の立体構造解析」, *ぶんせき* 2017, (10) pp. 476-478, 日本分析学会 (2017).
5. 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).

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

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

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Signal Enhancement by DNP and Solid-State NMR of Proteins, 43rd Korea Magnetic Resonance Society Symposium, Muchangpo, Chungcheongnam-do, Korea, July 2, 2013.
2. Signal Enhancement by DNP and Solid-State NMR of Proteins, Atomic View of Biomolecular Function Symposium, University of Michigan, Ann Arbor, USA, July 11, 2013.
3. Application of High-Frequency Gyrotrons to High-Field DNP-NMR Spectroscopy, The 5th International Workshop on Far-Infrared Technologies 2014, Science Tower I, University of Fukui, March 5-7, 2014.
4. Structural analysis of proteins by solid-state NMR and sensitivity enhancement by DNP, The 4th International Symposium on Drug Discovery and Design by NMR, RIKEN Yokohama Institute Main Lecture Hall, Feb. 4-5, 2015.
5. Development of High-Field DNP Instrumentation for Magic-Angle Spinning ^{13}C -NMR at 16.4 T and 30 K, 57th Rocky Mountain Conference on Magnetic Resonance, Snowbird Resort & Conference Center in Snowbird, Utah, USA, July 26-30, 2015
6. Development of high-field DNP instrumentation for magic-angle spinning ^{13}C -NMR at 16.4 T and 30 K and solid-state NMR analysis of proteins, International Society of Magnetic Resonance 2015, CELAP, Shanghai, China, August 16-21, 2015
7. Solid-state NMR study of proteins and the signal enhancement by DNP using unpaired electron spins, Protein Structure and Function, Joint Symposium of Institute for Protein Research (Osaka Univ.) and Research School of Chemistry (Australian Nat'l Univ.), Australia National Univ. Canberra, ACT, Australia, Nov. 14-16th 2015.
8. Solid-state NMR analysis of proteins by spectral simulation, Pacificchem 2015, Advances in Biological SS NMR #120, Regency III, Royal Hawaiian, Honolulu, USA, Dec. 16, 2015.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.

3-1 教授

14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. High-field nuclear hyperpolarization and cellular solid-state NMR, International Symposium for the 60th anniversary of IPR, Senri Hankyu Hotel, Osaka November 16, 2018.
20. 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.

【3-2: 講演・国内の学会, シンポ、WS など】

1. Dynamic Nuclear Polarization for Sensitivity-Enhanced Solid-State NMR at 14 T and 30 K by Frequency-Tunable Gyrotron, International Symposium on Frontiers in THz Technology, Todaiji Culture Center, Nara, Nov. 27, 2012.
2. DNP-NMR 用の 395GHz ジャイロトロン・システムの開発と応用, 2012 年度国内共同研究成果報告会プログラム, 福井大学遠赤外領域開発研究センター, 2013 年 3 月 13 日.
3. NMR のこれまでの発展とこれから, よこはま NMR 構造生物学会第 46 回ワークショップ, 理化学研究所横浜研究所, 2012 年 3 月 22 日.
4. 蛋白研における NMR 共同利用拠点, 蛋白研セミナー「世界をリードする NMR とその科学技術・社会へのインパクト」, 千里ライフサイエンスセンター, 2013 年 8 月 5-6 日.
5. 蛋白研での先端核磁気共鳴装置群利用プログラム, よこはま NMR 構造生物学会, 「NMR 共用プラットフォーム」, 理化学研究所横浜事業所, 2013 年 9 月 9 日.
6. 高磁場動的核分極多重共鳴の装置開発と実験, 分子研研究会「先端スピン計測技術による分子性物質研究の現状と展望」分子研研究棟 201 セミナー室 2013 年 12 月 18-19 日.
7. 生体系固体 NMR と DNP 超高感度化法, よこはま NMR 構造生物学会「高磁場 NMR の応用」理化学研究所横浜事業所 交流棟ホール, 2014 年 3 月 20 日.
8. NMR の創薬等への支援と高度化, 創薬産業構造解析コンソーシアム第 4 回分野別研究会, エッサム神田ホール 5 階イベントホール 2, 2014 年 6 月 23 日.
9. PDBj と PDBj-BMRB における生体高分子の構造とダイナミクス情報, トーゴーの日シンポジウム, 時事通信ホール 東京 2014 年 10 月 5 日
10. Developments of NMR Facilities at Institute for Protein Research, IPR Seminar, Institute for Protein Research, Osaka Univ., Dec. 19, 2014
11. 先端 NMR 法と生体系への応用, 蛋白研セミナー, 阪大・蛋白研, 2015 年 4 月 28 日
12. 蛋白質の固体 NMR 解析と DNP 法による NMR 超高感度化, 第 3 回熊本大学イメージングセミナー「NMR と MRI の邂逅」, 熊本大学薬学部宮本記念館, 2015 年 5 月 7 日
13. Sensitivity enhancement by DNP and solid-state NMR of proteins, IPR Seminar: Protein NMR Beyond, Institute for Protein Research, Osaka Univ., June 3, 2016.
14. 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.
15. 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.
16. 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 回電子スピンサイエンス学会年会, 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.
17. 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.

【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: 7 件、ポスター発表件数: 9 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

3-1 教授

2015年度 口頭発表件数：5件、ポスター発表件数：11件
2014年度 口頭発表件数：5件、ポスター発表件数：11件
2013年度 口頭発表件数：6件、ポスター発表件数：12件

【4:新聞報道】

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

【5:特許】

1. 中村新治、松木陽、藤原敏道、「NMRプローブ（循環方式冷却機を用いた動的核分極固体高分解能NMR装置）」 出願番号 2015-016082、提出日 2015年1月29日
2. 届出受付番号 G20150053(DE) (K20140284)、出願国 ドイツ、出願名称 NMR プローブ、出願番号 102016000863.6 出願日 2016年1月28日
3. 届出受付番号 G20150053(US) (K20140284)、出願国 アメリカ、出願名称 NMR PROBE、出願番号 15/008767 出願日 2016年1月28日
4. 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、出願番号 2018-162455、届出受付番号 K20180191 アクセスコード 9B50 出願日 H30.8.31
5. 藤原敏道 松木陽 高橋大樹、中村新治、DNP-NMR プローブ、出願人 大阪大学と日本電子株式会社、出願番号 2018-184185、届出受付番号 K20180199 アクセスコード F4E4 出願日 H30.9.28

【6:取得研究費】

代表者として

1. 研究成果展開事業（JST 先端計測分析技術・機器開発プログラム・科学技術振興機構）超高感度スピン相関高分解能NMR装置開発[2015～2020]（141,000千円、総額、直接経費、31,000千円（2015年分）、25,000千円（2016年分）、25,000千円（2017年）、23,000千円（2018年）、25,000千円（2019年）、12,000千円（2020年））
2. 最先端NMR構造解析に向けた蛋白質試料評価調製システムの高度化と外部支援、文部科学省・研究開発施設共用等促進費補助金（創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業）「創薬等支援技術基盤プラットフォーム」[2012-2017]（150,000千円、総額、直接経費、32,000千円（2012年分）、32,000千円（2013年分）、32,000千円（2014年）、30,000千円（2015年））
3. 先端核磁気共鳴装置群の産業利用支援プログラム、文部科学省・先端研究施設共用促進事業[2010-2012]（67,390千円、総額、直接経費；55,200千円（2012年度分））、文部科学省・先端研究基盤共用・プラットフォーム形成事業[2013-2015]（1,553,600千円、総額；47,535千円（2013年）47,500千円（2014年）44,886千円（2015年）直接経費）
4. 原子分解能で細胞を解析する部位選択高感度固体核磁気共鳴法、科学研究費、基盤研究（B）（一般）[2014-2016]（12,800千円、総額、直接経費；4,160千円（2013年））
5. 超高感度テラヘルツ波NMR装置の活用・普及促進、先端計測分析技術・機器開発プログラム研究成果展開事業、[2011-2013]（22,300千円、総額）
6. 高磁場動的核分極固体NMRの生体系応用法の開発、科研費特別研究員奨励費、[2011-2013]、（総額2,000千円）

分担者として

1. 創薬等ライフサイエンス研究のための相関構造解析プラットフォームによる支援と高度化、AMED・創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業、代表、中川敦史・大阪大学 [2017-2021]（約85,000千円（藤原担当分総額））
2. 蛋白質構造データバンクのデータ検証高度化と統合化、科学技術振興機構バイオサイエンスデータベースセンター統合化推進プログラム、代表：栗栖源嗣・大阪大学 [2017-2021]（約15,000千円（藤原担当分総額））
3. 先端研究基盤共用促進事業（共用プラットフォーム形成支援プログラム）（文科省）NMR共用プラットフォーム[2016～2020] 代表 木川隆則（阪大分として100,000千円、総額、直接経費、20,000千円（2016年分））
4. 蛋白質構造データバンクの高度化と統合的運用、ライフサイエンスデータベース統合推進事業、統合化推進プログラム、[2014-2016]、代表：中村春木（毎年10,000千円（藤原担当分総額））

3-1 教授

5. 蛋白質構造データバンクの国際的な構築と統合化、ライフサイエンスデータベース統合推進事業、統合化推進プログラム、[2011-2013]、代表：中村春木 (48,000 千円(藤原担当分総額))
6. In situ 蛋白質 NMR 構造解析技術, 基盤研究(B) 一般 [2014-2016], 代表：児嶋長次郎 (1,500 千円 (藤原担当分総額))
7. NMR を用いた膜蛋白質構造ライブイメージング技術, 基盤研究(B) 一般 [2011-2013], 代表：児嶋長次郎 (1,500 千円 (藤原担当分総額))
8. ATP 生産関連膜蛋白質系の構造と機能解析, 文科省 ターゲットタンパク研究プログラム, 基本的な生命の解明, 課題B 代表：阿久津秀雄 大阪大学 [2010-2011] (約 40,375 千円(藤原担当分総額))
9. BMRB データベースの構築と高度化, 蛋白質構造データバンクの国際的な構築と高度化(PDBj) 科学技術振興機構 バイオインフォマティクス推進事業 代表：中村春木 大阪大学 [2007-2010] (約 21,000 千円 (2007 年藤原担当 BMRB グループ分))

教育活動 -藤原 敏道-

【7-1:現在指導している学生数 (2018 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 2 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】

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
2015 年度 博士課程 4 名 修士課程：2 名
2014 年度 博士課程 6 名 修士課程：0 名
2013 年度 博士課程 6 名 修士課程：2 名

【7-3:過去 5 年間の学位取得者数】

博士号 4 名 修士号：4 名

【7-4:2018 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2018 年度 11 名
2017 年度 11 名
2016 年度 12 名
2015 年度 11 名
2014 年度 13 名
2013 年度 9 名

【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 (07-、3 年毎)
大学院：生物科学特論 VIII (分担、2 年に 1 度)、生物科学特論 XI (蛋白質構造学, 分担、2 年に 1 度)、生体分子動的解析学 (04-、毎年)

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. 講義「生命分子情報システム学」 横浜国立大学 環境情報学府 (2002 年).
2. 大阪府立市岡高校、「理科系の進路」、(2002 年) .
3. Lecturer on Biological Solid-State NMR at Winter School on NMR Spectroscopy at the Frontier of Progress in the Life Sciences, Institute for Protein Research, Osaka, (2004).
4. Lecture on Biological Solid-State NMR at Workshop, Recent Trends in Solid State NMR in Biological Systems. Indian Institute of Science, Bangalore, India, (2005).
5. 日本分光学会第 41 回夏期セミナー「NMR 分光法－原理から応用まで－」 幕張メッセ (2005 年).
6. 集中講義「固体 NMR を用いた生体超分子系構造解析」 福井大学 工学研究科 (2006 年)
7. 集中講義「蛋白質の固体 NMR による解析」 北海道大学 理学研究科 (2006 年).
8. 固体 NMR の方法, 第 48 回 NMR 討論会、チュートリアルコース, 2009 年 11 月 9 日.

3-1 教授

9. 固体NMR 固体NMRを用いた生体超分子系構造解析, NEDO 特別講座: 分子認識解析講座, 東京大学 薬学部講堂(総合研究棟2階), 2010年11月11日.
10. 固体NMRによるタンパク質構造解析とNMR高感度化, 第12回 若手NMR研究会,琵琶湖リゾートクラブ,2011年6月25日.

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -藤原 敏道-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2018年度 9 課題

2017年度 12 課題

【10-2:国際共同研究の実施】

2018年度 2 課題 (アメリカ, インド)

2017年度 2 課題 (シンガポール, ハンガリー)

【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, 2018年1月6日
2. 蛋白質研究所国際セミナー、Future of Hyper-Polarized Nuclear Spins –State-of-the-Art Dynamic Nuclear Polarization Techniques, 2017年8月22-23日

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

1. 超高磁場 NMR 共同研究
2018年度 13 課題
2017年度 14 課題
2016年度 12 課題
2. NMR 共用プラットフォーム
2018年度 15 課題
2017年度 14 課題
2016年度 20 課題

【10-5:データベース等の運営】実績を含む(登録件数、ダウンロード件数)

1. PDBj-BMRB
データ登録処理件数
2018年度 77 件
2017年度 110 件
2016年度 113 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

【11-2:雑誌の編集者等】

【12-1:所属学会】

日本生物物理学会会員、日本化学会会員、日本蛋白質科学会会員、International Society of Magnetic Resonance 会員、電子スピンサイエンス学会.

【12-2:学会の役員、委員】

日本核磁気共鳴学会会員 評議員、2003年11月～2010年3月、2012年4月; 理事、2008年4月～2010年3月、2012年4月～2018年3月
日本化学会会員 代議員、2004年～07年。

3-1 教授

【13:科研等の審査委員】

科学技術振興機構 A-STEP、日本学術振興会特別研究員、NEDO 技術開発推進部テーマ公募型事業、French National Research Agency (ANR), Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC)

【14:データベース等の運営】実績を含む（アクセス件数，登録件数）

PDBj-BioMagResoBank

2011 年 6,441,688; 62（アクセス件数；登録件数）

2012 年 5,961,707; 67

2013 年 15,260; 68

2014 年 267,606; 52

2015 年 326,792; 93

2016 年 236,577; 113

2017 年 1,658,140; 110

2018 年 6,900,557; 77 (11 月 26 日時点)

【15-1:国際会議の開催】

1. 国際会議、03-Winter School on NMR Spectroscopy at the Frontier of Progress in the Life Sciences, 2004, Osaka, 実行委員.
2. 国際会議、The Fourth Korea-Japan Bilateral Symposium on Biological NMR.,2006, Osaka. 組織委員.
3. 国際会議、International Workshop on Perspectives on Stable Isotope Aided NMR Methods for Protein Structural Analysis, 2007, Osaka, 組織委員.
4. 国際会議、NMR Symposium: Molecular Soft Interactions in Biological Systems, Osaka University, 2007, Osaka, 組織委員.
5. 国際会議、Joint Conference of Asia-Pacific EPR/ESR Society, International EPR(ESR) Society Symposium and 53rd Annual Meeting of the Society of Electron Spin Science and Technology, Nara, Nov. 12-16, 2014, プログラム委員.
6. The 11-th Japan-Korea Bilateral Symposium on Biological NMR, IPR Osaka Univ., Dec 19, 2014.
7. XXVIIth International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems, Kyoto, 2016, 実行委員.
8. The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015, “Biological Solid-state NMR”, Hawaii 2015, 組織委員
9. International Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins, --Bilateral Symposium between College of Pharmacy, Seoul National Univ. and Institute for Protein Research, Osaka Univ. Seoul National Univ. Dec 4-5, 2015. 世話人.
10. Japan-Korea Bilateral Symposium on Multi-Scale Structural Biology, IPR Osaka Univ., Dec 22, 2016. 世話人
11. IPR Seminar: Future of Hyper-Polarized Nuclear Spins –State-of-the-Art Dynamic Nuclear Polarization Techniques, IPR Osaka Univ., Aug 24-25, 2017. 世話人
12. 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

【15-2:国内会議の開催】

1. 蛋白質研究所セミナー「先端磁気共鳴がもたらす生体系研究の新展開」、2008 年、世話人.
2. 蛋白研セミナー「実験と計算機科学で解明する蛋白質機能構造」、2009 年、世話人.
3. Symposium in 47th Biophysical Society of Japan, Frontiers in analysis of 3-D dynamic structures of membrane proteins, Asty Tokushima, Nov 1, 2009, 世話人.
4. ワークショップ「膜蛋白質の機能構造研究の最前線」,第 10 回 蛋白質科学会、札幌コンベンションセンター, 2010 年 6 月 18 日. 世話人.
5. 高磁場 NMR の意義と共同利用,蛋白研セミナー「超高磁場が拓く生体系 NMR : 最新技術と応用」, 大阪大学 蛋白質研究所, 2010 年 7 月 29-30 日. 世話人.
6. 蛋白研セミナー, 先端的 NMR 拠点から生まれる新たな潮流 : 最新成果、役割、利用, 2011 年 7 月 28-29 日. 世話人.
7. 蛋白研セミナー, 磁気共鳴の先端計測技術と生体系への展開, 2012 年 7 月 31 日 8 月 1 日. 世話人.
8. 蛋白研セミナー, 世界をリードする NMR とその科学技術・社会へのインパクト, 2013 年 8 月 5-6 日. 世話人.
9. 第 53 回 NMR 討論会, 2014 年 11 月 4-6 日, 大阪大学コンベンションホール, 世話人.
10. 蛋白研セミナー, 先端核磁気共鳴から展開する生命科学研究, 2015 年 4 月 28 日. 世話人.
11. IPR Seminar: Protein NMR Beyond, Institute for Protein Research, Osaka Univ., June 3, 2016. 世話人.

学内、所内活動 -藤原 敏道-

【16:学内、所内委員など】

いちろう祭委員会 16. 4. 1-21. 1. 31
セクシュアル・ハラスメント防止等対策委員会 16. 4. 1-
適塾管理運営委員会 16. 4. 1-24. 1. 31
評価委員会 16. 4. 1-18. 3. 31
教員任期制検討委員会 16. 4. 1-22. 3. 31、
教育・研究・社会貢献活動に関するデータ収集担当 16. 4. 1-16. 11. 2
交通安全委員会 19. 4. 1-22. 3. 31
環境安全研究管理センター運営委員会 20. 4. 1-24. 3. 31
共同利用等委員会 20. 4. 1-29. 3. 31
人権問題委員会 20. 4. 1-29. 3. 31
原子力研究・安全委員会放射線安全管理部会 28. 4. 1-
男女協働推進センター 28. 4. 1-
ハラスメント相談室 24. 4. 1-

【17:その他、特筆すべき活動】

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

3-1 教授

3-1-1 古川 貴久

職位：教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質高次機能学研究部門 分子発生学研究室
理学研究科・生物科学専攻、医学系研究科、生命機能研究科（兼任）

【研究課題】脊椎動物の中樞神経系の発生と機能構築の分子基盤の解明

【研究内容】

ゲノム上の遺伝情報がどのように中樞神経系の発生と神経機能発現を誘導し制御するのかというバイオプランの解明は、神経科学分野だけでなく生命科学全体においても非常に重要な問題である。本研究は網膜視覚系をモデルとして、脊椎動物の中樞神経系の発生と機能発現の分子メカニズムの解明を目指すものである。昨年度～本年度に以下の成果を得た。

【2017-2018 年度の成果】

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

我々は以前、細胞外分泌蛋白質 *Pikachurin* を視細胞から同定し、*Pikachurin* が視細胞-ON 双極細胞のシナプス接続に必須であることを報告した (*Nat. Neurosci.*, 11:923, 2008)。これは網膜における特異的シナプス形成因子の最初の報告であった。しかし、*Pikachurin* が作用する ON 双極細胞側の蛋白質は長らく不明であった。我々は、米国 *Scripps* 研究所のグループとの共同研究で、*Pikachurin* が双極細胞に発現する膜蛋白質 *GPR179* と結合して視細胞-ON 双極細胞間の選択的シナプス形成を制御することを明らかにし報告した (*Cell Rep* 25, 130-145. e5, 2018)。さらに我々は、網膜を用いて新たなシナプスの形成発達に関係する因子（シナプスオーガナイザー）のスクリーニングを行い、視細胞シナプスに発現するロイシンリッチリピートを有する膜蛋白質 *Lrit1* と *Lrit2* を同定した。我々は、より発現量の高い *Lrit1* に着目し、その網膜における機能を明らかにするために *Lrit1* KO マウスの解析を行った。*Lrit1* KO マウスでは動体に対する視覚応答の減弱と視細胞-双極細胞間のシナプス伝達の異常が観察された。また、錐体視細胞のシナプス末端を、超解像 SIM 顕微鏡による観察を行ったところ、*Lrit1* KO マウスにおける錐体視細胞の軸索末端の形態が異常になっていることを見出した。さらに、*Lrit1* は、細胞外ドメインを介して ON 双極細胞の樹状突起末端に局在するグルタミン酸受容体 *mGluR6* とそれぞれ相互作用することで視細胞-双極細胞間のシナプス形成を制御していることを見出して報告した (*Cell Rep* 2:3548, 2018)。これらの結果から *Lrit1* が視細胞-双極細胞間のシナプス形成に必須であり、視覚機能において重要な働きをしていることが明らかになった。*Lrit1* は先天性停止性夜盲の原因蛋白質である *mGluR6* と相互作用することから、我々の解析結果は網膜におけるシナプス形成メカニズムを解明する糸口になるだけでなく、視覚障害における病態機構の解明や治療にもつながる研究であると考えられる。

【今後の展望と自己評価】

本研究成果は、脊椎動物の中樞神経系の構築と機能発現の新たな分子メカニズムの理解を進めた知見であるとともに、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、蛋白質の構造から個体レベルの高次生命機能までの統合的理解を深める蛋白質研究を行っていく。

研究活動 -古川 貴久-

【1：論文】

【1-1：英文論文】

1. Miura K., Sugita Y., Furukawa T., Kawano K., Two-frame apparent motion presented with inter-stimulus interval reverses optokinetic responses in mice. **Sci Rep** in press, 2018.
2. 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
3. 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
4. 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.
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** 2, 3548-3561, 2018.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Sharan K., Lewis K., Furukawa T., Yadav VK., Regulation of bone mass through pineal-derived melatonin-MT2 pathway. **J Pineal Res** e12423, 2017.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Kim HT., Kim SJ., Sohn YI., Paik SS., Caplette R., Simonutti M., Moon KH., Lee EJ., Min KW., Kim MJ., Lee DG., Simeone A., Lamonerie T., Furukawa T., Choi JS., Kweon HS., Picaud S., Kim IB., Shong M., Kim JW., Mitochondrial protection by exogenously derived Otx2 in mouse retinal neuron. **Cell Rep** 13, 990-1002, 2015.
17. Mizuhashi K., Chaya T., Kanamoto T., Omori Y., Furukawa T., Obif, a Transmembrane Protein, Is Required for Bone Mineralization and Spermatogenesis in Mice. **PLoS ONE** 10, e0133704, 2015.
18. Nagaya M., Ueno S., Kominami T., Nakanishi A., Koyasu T., Kondo M., Furukawa T., Terasaki H., Pikachurin Protein Required for Increase of Cone Electroretinogram B-Wave during Light Adaptation. **PLoS ONE** 10, e0128921, 2015.
19. Omori Y., Chaya T., Yoshida S., Irie S., Tsujii t., Furukawa T., Identification of G protein-coupled receptors (GPCRs) in primary cilia and their possible involvement in body weight control. **PLoS ONE** 10, e0128422, 2015.

20. Watanabe S., Sanuki R., Sugita Y., Imai W., Yamazaki R., Kozuka T., Ohsuga M., Furukawa T., Prdm13 regulates subtype specification of retinal amacrine interneurons and modulates visual sensitivity. **J Neurosci** 35, 8004-8020, 2015.
21. Irie S., Sanuki R., Muranishi Y., Kato K., Chaya T., Furukawa T., Rax homeoprotein regulates photoreceptor cell maturation and survival in association with Crx in the postnatal mouse retina. **Mol Cell Biol** 35, 2583-2596, 2015.
22. Sugita Y., Araki F., Chaya T., Kawano K., Furukawa T., Miura K., Role of the Mouse Retinal Photoreceptor Ribbon Synapse in Visual Motion Processing for Optokinetic Responses. **PLoS ONE** 10, e0124132, 2015.
23. Omori Y., Kitamura T., Yoshida S., Kuwahara R., Chaya T., Irie S., Furukawa T., Mef2d is essential for the maturation and integrity of retinal photoreceptor and bipolar cells. **Genes Cells** 20, 408-26, 2015.
24. Sanuki R., Watanabe S., Sugita Y., Irie S., Kozuka T., Shimada M., Ueno S., Usukura J., Furukawa T., Protein-4.1G-Mediated Membrane Trafficking Is Essential for Correct Rod Synaptic Location in the Retina and for Normal Visual Function. **Cell Rep** 10, 796-808, 2015.
25. Iida A., Iwagawa T., Baba Y., Satoh S., Mochizuki Y., Nakauchi H., Furukawa T., Koseki H., Murakami A., Watanabe S., Roles Histone H3K27 tri-methylase Ezh2 in retinal proliferation and differentiation. **Dev Neurobiol** 75, 947-960, 2015.
26. 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.
27. Iida A., Iwagawa T., Kuribayashi H., Satoh S., Mochizuki Y., Baba Y., Nakauchi H., Furukawa T., Koseki H., Murakami A., Watanabe S., Histone demethylase Jmjd3 is required for the development of subsets of retinal bipolar cells. **Proc Natl Acad Sci USA** 111, 3751-3756, 2014.
28. Alves CH., Pellissier LP., Vos RM., Garcia Garrido M., Sothilingam V., Seide C., Beck SC., Klooster J., Furukawa T., Flannery JG., Verhaagen J., Seeliger MW., Wijnholds J., Targeted ablation of Crb2 in Photoreceptor Cells induces Retinitis Pigmentosa. **Hum Mol Genet** 23, 3384-3401, 2014.
29. Mizuhashi K., Kanamoto T., Moriishi T., Muranishi Y., Miyazaki T., Terada K., Omori Y., Ito M., Komori T., Furukawa T., Filamin-interacting proteins, Cfm1 and Cfm2, are essential for the formation of cartilaginous skeletal elements. **Hum Mol Genet** 23, 2953-2967, 2014.
30. Kanda A., Noda K., Yuki K., Ozawa Y., Furukawa T., Ichihara A., Ishida S., Atp6ap2/(Pro)renin receptor interacts with Par3 as a cell polarity determinant required for laminar formation during retinal development in mice. **J Neurosci** 33, 19341-19351, 2014.
31. Yamazaki D., Funato Y., Miura J., Sato S., Toyosawa S., Furutani K., Kurachi Y., Omori Y., Furukawa T., Tsuda T., Kuwabata S., Mizukami S., Kikuchi K., Miki H., Basolateral Mg²⁺ Extrusion via CNNM4 Mediates, Transcellular Mg²⁺, Transport across Epithelia: A Mouse Model. **PLOS Gene** 9, e1003983, 2013.
32. 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.
33. Eberhart A., Feodorava Y., Song C., Wanner G., Kiseleva E., Hake S., Furukawa T., Kimura H., Schotta G., Leonhardt H., Joffe B., Solovei I., Epigenetics of eu- and heterochromatin in inverted and conventional nuclei. **Chromosome Res** 20, 535-554, 2013.
34. Watanabe S., Sanuki R., Ueno S., Koyasu T., Hasegawa T., Furukawa T., Tropisms of AAV for subretinal delivery to the neonatal mouse retina and its application for in vivo rescue of developmental photoreceptor disorders. **PLoS ONE** 8, e54146, 2013.

【1-2：代表的な論文】

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

3-1 教授

6. Omori Y., Chaya T., Katoh K., Kajimura N., Sato S., Muraoka K., Ueno S., Koyasu T., Kondo M., Furukawa T., Negative regulation of ciliary length by ciliary male germ cell-associated kinase(Mak) is required for retinal photoreceptor survival. **Proc Natl Acad Sci USA** 107, 22671-22676, 2010.
7. Koike C., Obara T., Uriu Y., Numata T., Sanuki R., Miyata K., Koyasu T., Ueno S., Funabiki K., Tani A., Ueda H., Kondo M., Mori Y., Tachibana M., Furukawa T., TRPM1 is a component of the retinal ON bipolar cell transduction channel in the mGluR6 cascade. **Proc Natl Acad Sci USA** 107, 332-337, 2010.
8. 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.
9. Omori Y., Zhao C., Saras A., Mukhopadhyay S., Kim W., Furukawa T., Sengupta P., Veraksa A., Malicki J., Elipsa is an early determinant of ciliogenesis that links the IFT particle to membrane-associated small GTPase, Rab8. **Nature Cell Biol** 10, 437-444, 2008.

【1-3：英文総説】

該当なし

【1-4：邦文総説】

1. 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.
2. 中枢神経系の発生と機能発現における ncRNA の役割, 古川貴久, 実験医学 (増刊), 33, 137-142, 2015.
3. 年をとると動体視力が低下するしくみを解明, 古川貴久, Newton ニュートン, 35, 2015.
4. 繊毛局在キナーゼ ICK は細胞種特異的な繊毛形成と繊毛内輸送の制御に必須である, 茶屋太郎, 大森義裕, 古川貴久, 実験医学, 32, 2612-2615, 2014.
5. 網膜の発生研究と再生医療への応用, 渡邊哲史, 大森義裕, 古川貴久, 生体の科学, 65, 220-225, 2014.

【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.
3. (分担執筆) 光と生命の事典: 第3章 光の情報利用, 第2節 視覚 132「水平細胞」, 古川貴久, pp.268-269, 日本光生物学協会 光と生命の事典 編集委員会編, 朝倉書房, 2015.
4. (分担執筆) プロGRESS 生命科学: 第9章 生殖・発生・遺伝, 第3節「個体発生と遺伝子」, 第4節「遺伝と疾患」 古川貴久, pp. 147-159, 南山堂, 2014.
5. (分担執筆) Mammalian Transient Receptor Potential (TRP) Cation Channels -The Handbook of Experimental Pharmacology (Eds. Nilius B & Flockerzi V) “TRPM1” Irie S., Furukawa T., pp. 387-402, Springer, 2014.
6. (編集) Vertebrate Photoreceptors: Functional Molecular Bases, Springer, 2014.
7. (分担執筆) Vertebrate Photoreceptors: Functional Molecular Bases (Eds. Furukawa T., Hurley JB & Kawamura S) “Structure and Development of the Photoreceptor Ribbon Synapse” Omori Y., Furukawa T., pp. 199-216, Springer, 2014.
8. (分担執筆) Pathologies Of Calcium Channels (Eds. Weiss N & Koschak A) “TRPM1 and Congenital Stationary Night Blindness” Irie S., Furukawa T., pp 317-331, Springer, 2014.

【2：受賞歴】

- H11 ハワードヒューズ若手研究者賞(Howard Hughes Young Investigator Award)
H17 ファイザー日本眼科賞
H18 ベルツ賞
H19 日本学術振興会賞
H24 大阪科学賞
H25 大阪大学総長顕彰 (研究部門)
H27 文部科学大臣表彰・科学技術賞受賞
H29 大阪大学名誉教授 称号付与

【3：招待講演】

【3-1：講演・国際学会、外国でのセミナー】

1. Molecular control of vertebrate retinal development and human diseases, Defence Services Medical Academy, Yangon, Myanmar, August 15, 2018.
2. Molecular control of retinal development and human diseases, Perdana University Seminar, Perdana University, Malaysia, November 30, 2017.
3. A role of neurotransmission from photoreceptor cells to ON bipolar cells in retinal circuit formation, The 65th Annual Meeting of Japanese Society for Clinical Electrophysiology of Vision 第65回日本臨床視覚電気生理学学会, Senri Lifescience Center, Osaka, November 18, 2017.
4. Role of TRPM1 Channel in Retinal Circuit Development, ISER2016, Keio Plaza Hotel, Tokyo, September 27, 2016.
5. Transcriptional Regulation of Photoreceptor Cell Development and Maturation, ISER2016, Keio Plaza Hotel, Tokyo, September 26, 2016.
6. Essential roles of Prdm13 in subtype specification of retinal amacrine interneurons and modulation of visual sensitivity, World Congress on Ocular Cell and Regenerative Biology and the 6th National Forum of Graduate, Students in Ophthalmology, Ocean Hotel, Guangzhou, August 7, 2015
7. Molecular control of photoreceptor development, Asia ARVO2015, パシフィコ横浜, February 17, 2015
8. Functional roles of ciliary kinases for primary cilia formation and protein transport, 1st International Joint Symposium on Developmental Regulation of Gene Expression, Shanghai Jiao Tong University, November 9, 2014.
9. Molecular control of vertebrate retinal development, Seminar at INRA, UNH, Genes-Nutriments, Saint Genes Champanelle, France, September 11, 2013.
10. Molecular control of vertebrate retinal development, Seminar at Division of Molecular Therapy, UCL Institute of Ophthalmology, London, UK, September 9, 2013.
11. Molecular control of vertebrate retinal development, Seminar at School of Medical Sciences, University of Aberdeen, Aberdeen, UK, September 2, 2013.

【3-2：講演・国内の学会、シンポ、WS など】

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 網膜の発生と機能発現の分子機構の解析, 慶應義塾大学医学部眼科学教室セミナー, 2015年6月4日, 東京
8. 網膜視細胞シナプスの位置形成のメカニズムと生理的意義, 第55回組織細胞化学会総会・学術総会シンポジウム, 2014年9月27日, 長野
9. 網膜におけるシナプス形成因子の探索, CREST「脳神経回路」研究領域/シナプス関連研究チーム合同ワークショップ「シナプス形成の分子メカニズムとその異常による病態」, 2014年9月15日, 東京
10. 網膜視細胞発生の分子機構, 新適塾特別版“山村雄一記念ライフホール解説講演会”, 2014年4月23日, 大阪
11. 網膜視細胞の発生研究から目指す視細胞変性・細胞死の克服と遺伝子治療, 第118回日本眼科学会総会, 2014年4月6日, 東京
12. 中枢神経系特異的マイクロ RNA-124a による精神神経機能制御, 千里ライフサイエンスセミナー E5ー生命科学・医薬研究を拓くマイクロ RNA の研究最前線, 2014年2月21日, 大阪
13. 網膜研究による中枢神経系構築メカニズムの解明～シナプス形成、マイクロ RNA～, 日本医科大学特別セミナー, 2014年1月10日, 東京
14. 網膜の発生と機能構築の分子メカニズム, 奈良先端科学技術大学特別セミナー, 2013年11月15日, 奈良

3-1 教授

15. Functional roles of ciliary kinases for cilia formation and retinal degeneration associated with cilia dysfunction, 第 61 回日本臨床視覚電気生理学学会, 2013 年 10 月 5 日, 大阪
16. 網膜変性を救うために, 上野製薬株式会社 創業 95 周年記念講演会, 2013 年 9 月 26 日, 兵庫
17. 網膜視細胞を救うために, 日本網膜色素変性症協会 (JRPS) 栃木県支部医療講演会, 2013 年 6 月 30 日, 栃木
18. 網膜視細胞を救うために, 日本網膜色素変性症協会 (JRPS) 埼玉県支部医療講演会, 2013 年 6 月 9 日, 埼玉
19. 脳を制御するマイクロ RNA, 第 109 回日本精神神経学会学術集会, 2013 年 5 月 23 日, 福岡

【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: 13 件、ポスター発表件数: 9 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
2015 年度 口頭発表件数: 6 件、ポスター発表件数: 6 件
2014 年度 口頭発表件数: 8 件、ポスター発表件数: 14 件
2013 年度 口頭発表件数: 7 件、ポスター発表件数: 10 件

【4: 新聞報道】

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

【5: 特許】

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: 平成 29 年 12 月 25 日、出願国: 日本

【6: 取得研究費】

受託研究費

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、2018 年度～2019 年度
2. 橋渡し研究支援推進プロジェクト「網膜特異的ユビキチン化酵素を標的とした網膜変性関連疾病の予防・治療薬の開発」分担、2016 年度～2018 年度
3. CREST「腸内細菌叢制御による代謝・免疫・脳異常惹起メカニズムの解明と治療応用」分担、2014 年度～2019 年度
4. CREST「網膜神経回路のシナプス形成と生理機能発現の解析」代表、2009 年度～2014 年度

科研費

1. 基盤研究 (B)「網膜神経回路の構築と機能発現の解析」代表、2018 年度～2020 年度
2. 挑戦的研究萌芽「キンカチョウを用いた網膜中心窩の形成メカニズムの探索」代表、2018 年度～2019 年度
3. 基盤研究 (B)「網膜神経細胞の発生を制御する分子機構の解明」代表、2015 年度～2017 年度
4. 挑戦的萌芽研究「新規骨芽細胞膜受容体の探索および機能解析」代表、2013 年度～2014 年度
5. 基盤研究 (B)「網膜視細胞の細胞運命決定機構の解析」代表、2011 年度～2013 年度

前中期目的積立金

1. 平成 30 年度大阪大学 Innovation Bridge グラント【起業シーズ育成グラント】2018 年度～2019 年度

教育活動 -古川 貴久-

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

【7-2：過去 5 年間の在籍学生数】

2017 年度 博士課程：7 名（うち外国人留学生 2 名）、修士課程：6 名（うち外国人留学生 1 名）
2016 年度 博士課程：4 名（うち外国人留学生 1 名）、修士課程：6 名（うち外国人留学生 0 名）
2015 年度 博士課程：3 名（うち外国人留学生 1 名）、修士課程：6 名（うち外国人留学生 0 名）
2014 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：9 名（うち外国人留学生 0 名）
2013 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 1 名）、修士課程：6 名（うち外国人留学生 0 名）

【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：13 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4：2018 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】

2018 年度 0 名
2017 年度 1 名
2016 年度 1 名
2015 年度 2 名
2014 年度 3 名
2013 年度 3 名

【8：担当授業】

共通教育：基礎セミナー「蛋白質科学入門 I/II」（分担, 12-）、
生物学実験（分担, 13-）、現代生命科学の基礎（分担 2 年毎, 14-）
学 部（理学部生物科学科）：生物科学の最前線（分担, 13-）、生物学基礎実験（分担, 13-）
学 部（医学部医学科）：発生再生医学（分担, 15）
学 部（基礎工学部生物工学コース）：生物工学特論（分担, 15）
大 学 院（理学研究科生物科学専攻）：生物科学特論（分担, 13-）
大 学 院（医学系研究科医科学専攻）：人体形態機能学概論（分担, 13-）
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. 講義（アカデメイア）、講演者、2017 年 9 月 13 日、大阪府立天王寺高等学校
2. 出張講義（ライブカレッジ）、講演者、2016 年 10 月 21 日、和歌山県立田辺高等学校
3. セミナー：慶応義塾大学医学部眼科学教室セミナー、講演者、2015 年 6 月 4 日、慶応義塾大学
4. セミナー：日本医科大学大学院特別講義、講演者、2014 年 1 月 10 日、日本医科大学
5. セミナー：日本医科大学学部講義、講演者、2014 年 1 月 10 日、日本医科大学
6. セミナー：奈良先端科学技術大学院大学特別講義、講演者、2013 年 11 月 15 日、奈良先端科学技術大学
7. 一般講演会：上野製薬株式会社 創業 95 周年記念講演会、講演者、2013 年 9 月 26 日、上野製薬株式会社三田事業所 R&D センターグリーンホール
8. 一般講演会：日本網膜色素変性症協会（JRPS）栃木県支部医療講演会、講演者、2013 年 6 月 30 日、宇都宮市総合福祉センター
9. 一般講演会：日本網膜色素変性症協会（JRPS）埼玉県支部医療講演会、講演者、2013 年 6 月 9 日、埼玉県障害者交流センターホール
10. セミナー：高校生のための土曜特別講座（灘高）、講演者、2012 年 10 月 6 日、灘高等学校
11. セミナー：福岡大学医学部小児科セミナー、講演者、2012 年 9 月 3 日、福岡大学
12. 一般講演会：日本網膜色素変性症協会（JRPS）長野県支部医療講演会、講演者、2012 年 6 月 24 日、野沢会館

3-1 教授

13. 一般講演会：日本網膜色素変性症協会（JRPS）群馬県支部医療講演会、講演者、2012年6月23日、群馬県社会福祉総合センター

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -古川 貴久-

【10-1：国内共同研究員の受け入れ】

2018年度 0 課題
2017年度 2 課題
2016年度 3 課題

【10-2：国際共同研究の実施】

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）
2016年度 5 課題（アメリカ、イギリス、カナダ）

【10-3：蛋白研セミナーの実施】

1. 蛋白質研究所セミナー感覚器研究イニシアチブ・シンポジウム、2018年4月15日
2. 蛋白質研究所セミナー網膜感覚研究のフロンティア、2018年1月19-20日
3. 蛋白質研究所セミナー視覚科学フォーラム第20回研究会、2016年8月25-26日

【10-4：大型機器の共同利用の実施】

該当なし

社会貢献 -古川 貴久-

【11-1：論文査読】

Nature Neuroscience, Proc. Natl. Acad. Sci., IOVS, Development, Dev. Biol., PLoS ONE, Brain Research, J. Neurosci., Neurosci. Res., Mol. Cell. Neurosci., Mol. vision, BioEssays, Neural Dev.

【11-2：雑誌の編集者等】

該当なし

【12-1：所属学会】

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

【12-2：学会の役員、委員】

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

【13：科研の審査委員など】

日本学術振興会科学研究費委員会審査委員（11, 13-14, 16-17）,
2014年グラクソ・スミスクライン（GSK）ジャパン研究助成審査委員会委員（14）

【14：データベース等の運営】

なし

3-1 教授

【15-1：国際会議の開催】

1. 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91回日本生化学会大会、2018年9月24日-26日、総務委員長
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 第10回新適塾脳はおもしろい「神経変性疾患研究の新たな展開と将来展望」、2015年9月28日、コーディネーター
15. 第9回新適塾脳はおもしろい「記憶の脳内表現の可視化と操作」、2015年6月24日、コーディネーター
16. 第8回新適塾脳はおもしろい「神経幹細胞の運命制御」、2015年3月13日、コーディネーター
17. 第7回新適塾脳はおもしろい「グリア細胞でコントロールされる様々な脳の機能」、2015年1月8日、コーディネーター
18. 第6回新適塾脳はおもしろい「精神疾患とその偏見への挑戦：こころの扉を開き克服するまで」、2014年9月16日、コーディネーター
19. 第5回新適塾脳はおもしろい「シナプス刈り込みと神経回路の機能発達」2014年7月15日、コーディネーター
20. 第4回新適塾脳はおもしろい「家族性自律神経失調症を標的とするトランスクリプトーム創薬」2014年4月11日、コーディネーター
21. セミナーE5「生命科学・医薬研究を拓くマイクロRNAの研究最前線」2014年2月21日、コーディネーター
22. 第3回新適塾脳はおもしろい「性行動を生み出す脳と遺伝子の仕組み」2013年12月18日、コーディネーター
23. 第2回新適塾脳はおもしろい「人間行動への遺伝の影響を考える：双生児研究の知見から」2013年9月27日、コーディネーター
24. 第1回新適塾脳はおもしろい「造血幹細胞の冬眠を制御する神経機構」2013年6月25日、コーディネーター
25. 第8回新適塾脳と社会「パーキンソン病の分子病態」2013年2月27日、コーディネーター
26. 第7回新適塾脳と社会「ゲノムからみた脳の進化～ゲノム情報社会を考える基礎として～」2012年12月27日、コーディネーター
27. 第6回新適塾脳と社会「マウスモデルからみた脳と社会」2012年10月4日、コーディネーター
28. 第5回新適塾脳と社会「脳の暗号を解読する」2012年3月21日、コーディネーター
29. 第4回新適塾脳と社会「自閉症スペクトラムに対する臨床の最先端と研究の最前線」2011年12月22日、コーディネーター
30. 第3回新適塾脳と社会「精神疾患と社会脳：神経画像研究の知見から」2011年10月21日、コーディネーター

3-1 教授

31. 第2回新適塾脳と社会「脳から見た人間社会の言語と社会」2011年6月17日、コーディネーター
32. 第1回新適塾 脳と社会「多細胞同時記録を用いてニューロン社会の原理を探る」2011年4月14日、コーディネーター

学内、所内活動 -古川 貴久-

【16：学内、所内委員など】

大阪大学動物実験委員会委員（13-）、蛋白質研究所動物実験委員会委員長（13-）、蛋白質研究所図書委員会委員（12-13）、大阪大学医療組織工学フォーラム運営委員会委員（13-）、入試委員会委員（12-）、情報公開・個人情報保護委員会委員（12-13）、蛋白質研究所リトリート委員（13-14）、大阪大学図書委員（15-）、電子図書館委員会（15-）、生命科学図書館資料費分担金検討ワーキングメンバー（16）、生命科学図書館運営委員会（16-）、大阪大学倫理委員会審査委員（16-18）、蛋白質研究所副所長（18-）、共通施設運営委員会委員長（18-）、

【17：その他、特筆すべき活動】

なし

3-1 教授

3-1-1 2 北條 裕信

職位：教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質化学研究部門 蛋白質有機化学研究室(2013年～)、
理学研究科・化学専攻(協力)、理学研究科・生物科学専攻(兼任)

【研究課題】 化学合成を基盤とするタンパク質、糖タンパク質の構造、機能解析研究

【研究内容】

タンパク質、糖タンパク質の構造、機能解明を推進するため、それらの効率的な化学合成法の確立をめざして研究を進めている。また、他のグループとの共同研究により、合成(糖)タンパク質、ペプチドを利用して、タンパク質の機能、構造解析研究も同時に進めている。化学合成法においては、部位特異的な安定同位体標識、蛍光標識、また糖鎖修飾などを容易に実現することができる。とりわけ、糖タンパク質の機能、構造解析研究は、糖鎖構造のミクロ不均一性に阻まれてなかなか進展しないのが現状であり、化学合成法を用いて調製された均一な糖鎖を持つ糖タンパク質は、この問題の解決に貢献できるのではないかと考えている。

筆者が開発を進めている合成法の基本戦略は、固相法により合成したペプチド同士を化学選択的に縮合することにより(糖)タンパク質へと導くものである。迅速な合成が可能な固相合成を用いてセグメントの調製をはかるため、効率の良いタンパク質合成が可能である。現在は、基本的な合成戦略の最適化とともに、疎水性の高いタンパク質、糖タンパク質をいかに効率的に合成するかを検討課題として研究を進めている。

【2017-2018年度の成果】

(1) 疎水性ペプチドの可溶化法の開発と膜タンパク質合成への応用

タンパク質の化学合成においては、目的タンパク質をいくつかのペプチドセグメントに分割して固相法により合成し、その後セグメント同士を化学選択的に縮合して目的のタンパク質へと導くのが一般的である。しかし、化学合成途上、可溶性タンパク質の場合でも、それを構成する一部のセグメントの溶解性が低く、精製、セグメント縮合を行うことができない場合がしばしば見られる。我々は、これまで多くの疎水性(糖)タンパク質の化学合成に携わり、その溶解性を保ちつつセグメント同士の縮合を行う方法を考案してきた。

この方法を利用して、細胞膜のエンドサイトーシスの一つ、カベオラエンドサイトーシスに重要な働きをする膜タンパク質、カベオリンの全合成も行っている。カベオリンは、複数のリン酸化部位、脂質結合部位等を持ち、それらがカベオリンの機能に重要な働きを担っている。その詳細を調べるためには、部位特異的にこれらの修飾を持つタンパク質の調製が必要であり、化学合成はその有用な供給手段となる。膜貫通ドメインに関しては別途機能解析を行っており、膜中での構造が少しずつ明らかになりつつある。

(2) D-タンパク質の合成

天然のタンパク質は、組換え DNA 法による調製が可能であるが、D-アミノ酸からなる D-タンパク質の調製は困難である。近年、X 線結晶構造解析において、天然タンパク質と D-タンパク質との共結晶はより精密な立体構造を与える、D-タンパク質は生体内でのプロテアーゼに耐性であること等、タンパク質の機能構造解析、その医薬品への応用における D-タンパク質の有用性が高まっている。そこで、現在、栗栖源嗣教授との共同研究で、天然のフェレドキシンの鏡像体である D-フェレドキシンの合成を行っている。タンパク質部分における電子伝達能は天然物と同じであるが、他のタンパク質との相互作用の強さが異なるため、全体として電子伝達効率がどのように変化するかに興味を持たれる。

(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タンパク質非還元末端に存在する糖である。シアル酸はタンパク質の血中寿命を決める重要な働きをしている。化学合成法の進展により、種々の糖タンパク質をそのまま化学合成することができるようになっており、化学合成品の医薬品応用への可能性も開けつつある。しかし大きな問題点の一つが α -シアリル結合をいかにして形成するかという点である。 α -シアリル結合は、酸性条件下で極めて不安定であるため、従来の糖タンパク質合成ルートでは形成させることが困難であった。そこで、シアル酸水酸基の保護基を種々検討し、その問題点の解決を図った。その結果、シアリル-N-アセチルガラクトサミンを持つ MUC1 ムチンの繰り返し配列の化学合成に成功した。

【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(糖)タンパク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、糖タンパク質のグリコシル化の意義、膜タンパク質の機能解析を行ってゆきたいと考えている。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Iwaoka M., Suzuki T., Shoji Y., Dedachi K., Shimamoto 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.
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. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Asahina Y., Kawakami T., Hojo H. One-pot native chemical ligation by combination of two orthogonal thioester precursors. **Chem. Commun.** 53, 2114-2117, 2017.
17. 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.
18. Takechi-Haraya Y., Nadai R., Kimura H., Nishitsuji K., Uchimura K., Sakai-Kato K., Kawakami K., Shigenaga A., Kawakami T., Otake 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.
19. Mishima Y., Jayasinghe C.D., Lu K., Otani J., Shirakawa M., Kawakami T., Kimura H., Hojo H., Carlton P., Tajima S. and Suetake I Nucleosome compaction facilitates HP1 binding to methylated H3K9. **Nucleic Acids Res.** 43, 10200-10212, 2015.
20. 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.

21. Taguchi A., Fukumoto K., Asahina Y., Kajiyama A., Shimura S., Hamada K., Takayama K., Yakushiji F., Hojo H., and Hayashi Y. 3-Nitro-2-pyridinesulfonyl-mediated solid-phase disulfide ligation in the synthesis of disulfide bond-containing cyclic peptides. **Org. Biomol. Chem.** 13, 3186-3189, 2015.
22. Asahina Y., Nabeshima K., and Hojo H. Peptidyl N-alkylcysteine as a peptide thioester surrogate in the native chemical ligation. **Tetrahedron Lett.** 56, 1370-1373, 2015.
23. Hara T., Huang Y., Ito A., Kawakami T., Hojo H., and Murata M. Trifluoroethanol-containing RP-HPLC mobile phases for the separation of transmembrane peptides human p24 : analysis and prevention of potential side reactions due to formic acid. **J. Pept. Sci.** 21, 61-70, 2015.
Asahina Y., Fujimoto R., Suzuki A., and Hojo H. Synthesis of Fmoc-Thr unit carrying core 1 O-linked sugar with acid-sensitive O-protecting group and its application to the synthesis of glycosylated peptide thioester. **J. Carbohydrate Chem.** 34, 12-27, 2015.
24. Katayama H., Kubota N., Hojo H., Okada A., Kotaka S., Tsutsui N., and Ohira T., Direct evidence for the function of crustacean insulin-like androgenic gland factor (IAG): Total chemical synthesis of IAG. **Bioorg. Med. Chem.** 22, 5783-5789, 2014.
25. Tamagaki H., Furukawa Y., Yamaguchi R., Hojo H., Aimoto A., Smith S.O., and Sato T. Coupling of transmembrane helix orientation to membrane release of the juxtamembrane region in FGFR3. **Biochemistry** 53, 5000-5007, 2014.
26. Takei T., Urabe Y., Asahina Y., Hojo H., Nomura T., Dedachi K., Arai K., and Iwaoka M. Model Study Using Designed Selenopeptides on the Importance of the Catalytic Triad for the Antioxidative Functions of Glutathione Peroxidase. **J. Phys. Chem. B** 118, 492-500, 2014.
27. Park S.Y., Park J.E., Kim T.S., Kim J.H., Kwak M.J., Ku B., Tian L., Murugan R. N., Ahn M., Komiya S., Hojo H., Kim N.H., Kim B. Y., Bang J. K., Erikson R. L., Lee K. W., Kim S. J., Oh B.H., Lee W. Y., Lee K. S. Molecular basis for unidirectional scaffold switching of human Plk4 in centriole biogenesis. **Nat. Struct. Mol. Biol.** 21, 696-703, 2014.
28. Wada A., Wong P.-F., Hojo H., Hasegawa M., Ichinose A., Llanes R., Kubo Y., Senba M., and Ichinose Y. Alarin but not its alternative-splicing form, GALP (Galanin-like peptide) has antimicrobial activity. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 434, 223-227, 2013.
29. Takenouchi T., Katayama H., Nakahara Y. Nakahara Y., and Hojo H. A novel post-ligation thioesterification device enables peptide ligation in the N to C direction: synthetic study of human glycodelin. **J. Pept. Sci.**, 20, 55-61, 2013.
30. Katayama H., and Hojo H. The phenacyl group as an efficient thiol protecting group in a peptide condensation reaction by the thioester method. **Org. Biomol. Chem.** 11, 4405-4413, 2013.
31. 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.
32. Asahina Y., Kanda M., Suzuki A., Katayama H., Nakahara Y., and Hojo H. Fast preparation of an N-acetylglucosaminylated peptide segment for the chemoenzymatic synthesis of a glycoprotein. **Org. Biomol. Chem.** 11, 7199-7207, 2013.

【1-2:代表的な論文】

1. Hojo H., Onuma Y., Akimoto Y., Nakahara Y., Nakahara Y. N-Alkyl cysteine-assisted thioesterification of peptides. **Tetrahedron Lett.** 48, 25-28, 2007.
2. Hojo H., Matsumoto Y., Nakahara Y., Ito E., Suzuki Y., Suzuki M., Suzuki A., and Nakahara Y. Chemical Synthesis of 23 kDa Glycoprotein by Repetitive Segment Condensation: A Synthesis of MUC2 Basal Motif Carrying Multiple O-GalNAc Moieties. **J. Am. Chem. Soc.** 127, 13720-13725, 2005.
3. Hojo H., Haginoya E., Matsumoto Y., Nakahara Y., Nabeshima K., Toole B. P., and Watanabe Y. The first synthesis of peptide thioester carrying N-linked core pentasaccharide through modified Fmoc thioester preparation: synthesis of an N-glycosylated Ig domain of emmprin. **Tetrahedron Lett.** 44, 2961-2964, 2003.
4. Ogata K., Morikawa S., Nakamura H., Hojo H., Yoshimura S., Zhang R., Aimoto S., Ametani Y., Hirata Z., Sarai A., Ishii S., and Nishimura Y. Comparison of the free and DNA-complexed forms of the DNA-binding domain from c-Myb. **Nature structural biology** 2, 309-320, 1995.
5. Hojo H., and Aimoto S. Polypeptide Synthesis Using the S-Alkyl Thioester of a Partially Protected Peptide Segment. Synthesis of the DNA-Binding Domain of c-Myb Protein(142-193)-NH₂. **Bull. Chem. Soc. Jpn.** 64, 111-117, 1991.

【1-3:英文総説】

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

3-1 教授

【1-4:邦文総説】

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

【1-5:著書】

1. Hojo H. Chemical Synthesis of Glycoproteins by the Thioester Method, D'Andrea and Romanelli (Eds.), pp 251-268, Chemical Ligation, Wiley, NJ, 2017.
2. Hojo H. Synthesis of O-glycoprotein, Taniguchi N., Endo T., Hart G.W. Seeberger P.H., Wong, C.H. (Eds.), pp 447-458, Glycoscience: Biology and Medicine, Springer, Dordrecht, 2015.
3. 糖タンパク質の化学酵素合成. 北條裕信 (2014): 次世代ペプチド医薬創製、赤路健一編 p23-29、メディカルドゥ。
4. ペプチドチオエステルを用いるペプチド縮合法. 北條裕信、川上徹 (2014):クリックケミストリー、高田十志和、小山靖人、深瀬浩一編 p214-223、シーエムシー出版。

【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. New strategy for chemical Protein Synthesis, Hojo H. 22nd Korean Peptide Protein Society Symposium, June 25th-26th, 2018, Yeosu, Korea.
2. Use of selenium for protein synthesis, Hojo H. 15th Chinese International Peptide Symposium, July 3rd-6th, 2018, Shenzhen, China.
3. Efficient synthesis of protein using peptide seleno- and thioesters, Hojo H. 17th Akabori Conference, September 1st-5th, 2018, Bodensee, Germany.
4. 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.
5. A new strategy for the synthesis of proteins, Hojo H. IV International Symposium on Synthetic Peptides, June 22nd-25th, 2017, Cayo Santa Maria, Cuba.
6. Chemical synthesis of hydrophobic glycoprotein, Asahina Y., Nakahara Y., Akira S. Hojo H. The 16th Akabori Conference, May 24th-25th 2016, Kobe.
7. Synthesis of hydrophobic glycoprotein, Hojo H. Simposio Internacional de Química 2016, June 7th-10th, 2016, Cayo Santa Maria, Cuba.
8. Chemical synthesis of glycoprotein by the ligation method, Hojo H. The 6th Japanese-Sino symposium on organic chemistry for young scientists, September 6th -9th, 2015, Sendai, Japan.
9. Synthesis of glycoprotein by the ligation method. Hojo H. Synthetic Peptides 2015, 7th-10th, April, 2015, Varadero, Cuba.

【3-2:講演・国内の学会、シンポ、WS など】

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

3-1 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）】

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
2015年度 口頭発表件数：3件、ポスター発表件数：3件
2014年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：1件
2013年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：4件

【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】

なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 基盤研究 (B) 「カベオリンの化学合成とそのエンドサイトーシス機構解明への応用」、代表、平成 28 年度～30 年度
2. 基盤研究 (B) 「特異な構造を持つ複合型糖鎖の合成とその糖タンパク質合成への応用」、代表、平成 23 年度～25 年度
3. 新学術領域研究 (研究領域提案型) 「プラズマ照射による糖鎖誘導体の構造変化解析とプラズマ医療への応用」、分担、平成 25 年度～26 年度

教育活動 -北條 裕信-

【7-1:現在指導している学生数（2018 年度）】

博士課程：1 名（うち外国人留学生 1 名）

修士課程：10 名（うち外国人留学生 0 名）

研究生：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

2017 年度 博士課程：2 名（うち外国人留学生 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）
2015 年度 博士課程：2 名（うち外国人留学生 1 名）、修士課程：4 名（うち外国人留学生 0 名）
2014 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）
2013 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-3:過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：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）

【7-4:2018 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2018 年度 1 名
2017 年度 0 名
2016 年度 0 名
2015 年度 0 名

3-1 教授

【8:担当授業】

学部（歯学部）： 分子化学 B（14-, 4 名で分担）

大学院（理学研究科化学専攻）： 蛋白質分子化学（14-, 4 名で分担）

【9:学外での教育活動】

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

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -北條 裕信-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2018 年度 1 課題

2017 年度 2 課題

【10-2:国際共同研究の実施】

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. IPR International Seminar “Frontiers of Peptide in Peptide Science 2018” 2018 年 12 月 8 日

2. 「生体膜上の生物化学」 2018 年 3 月 1 日 - 2 日

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

(2016-2017 年度の実施状況) 0

【10-5:データベース等の運営】実績を含む(登録件数、ダウンロード件数)

0

社会貢献 -北條 裕信-

【11-1:論文査読】

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

【11-2:雑誌の編集者等】

Protein and Peptide Letters (Editorial board member)

【12-1:所属学会】

日本ペプチド学会、日本農芸化学会、日本糖質学会

【12-2:学会の役員、委員】

日本ペプチド学会理事(14-)、日本糖質学会評議員(10-)

【13:科研の審査委員など】

農林水産業・食品産業科学技術研究推進事業審査専門評価委員(15-)

【14:データベース等の運営】

なし

3－1 教授

【15-1:国際会議】

なし

【15-2:国内会議】

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

学内、所内活動 -北條 裕信-

【16:学内、所内委員など】

吹田地区事業場安全衛生委員、学生生活委員会委員

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3. 常勤教員の活動 (2018 年度在籍者)

3-2 准教授・講師

3-2 准教授

3-2-1 岩崎 憲治

職位：准教授（2018年10月～2019年3月 招へい教授）

所属：蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター 分子創製学研究室、先端計測研究室(兼任)、生命機能研究科(兼任)、理学研究科・生物化学専攻(兼任)

【研究課題】 透過型電子顕微鏡技術を中心とした Integrative Structural Modeling と創薬への展開

【研究内容】

我々ヒトの大きさは、2メートル未満であり、それを構成する、組織、細胞、原子の順にミリメートル、マイクロメートルからサブナノメートルのスケールをもつ。現在、これらスケールの異なる構成単位の三次元構造解析は、ボトムアップではX線結晶構造解析、あるいはNMRによって、一方トップダウンでは光学顕微鏡等によって進んでいる。しかし、原子構造情報と細胞レベルの情報をつなぐナノメートルからサブナノメートル空間分解能の情報というのは、大きく欠落している。このため、生化学・細胞生物学実験等からは、機能的複合体とでも呼ぶべき多くの蛋白質間の模式図が提唱されてきているにもかかわらず、その実体を捉える試みは殆どされていないのが現実である。そこで期待されている透過型電子顕微鏡（TEM）を使ったイメージング技術を中心に、複雑な複合体分子や生体分子が働いているまさにその姿を可視化すること-Integrative Structural Modeling-をミッションとしている。一方で、同様な技術を創薬へと展開することに焦点を当てたクライオ電子顕微鏡の運用を行っている。ここ数年来のTEM技術の革命を背景に2017年のノーベル化学賞は、まさにクライオ電子顕微鏡技術に授けられ、いよいよもって注目を浴びる分野となった。Csコレクター、ボルタ位相板を備えたハイエンドの最先端クライオ電子顕微鏡がAMEDのプロジェクトを通じて導入され、2016年4月より稼働を始め、2017年度からはAMEDの後継プロジェクトBINDSに受け継がれ、これをもって、全国にクライオ電子顕微鏡技術を支援する責任を負った。ワークショップ等の開催でクライオ電子顕微鏡技術の普及を図ると同時に、一方でその撮影技術・解析方法の改良、試料作製方法の改良、計算機シミュレーション等他の方法とのハイブリッドアプローチ方法の開発を主軸に研究を行っている。

【2017-2018年度の成果】

（1）最先端のクライオ電子顕微鏡による高分解能解析と創薬に向けた最適化

2015年度末にAMEDのプロジェクトとして導入された世界最高性能を誇るクライオ電子顕微鏡Titan Kriosが2016年4月から稼働を始め成果を出し続けているが、2017年度8月に電子直接検出カメラを電子カウント機能を備えたバージョンにアップグレードしたことで、その分解能は飛躍的に伸びた。さらに、2018年度は、200kVクライオ電子顕微鏡Talos Arcticaを導入し、主として凍結試料のスクリーニング用として稼働を開始した。これによって、Titan Kriosをデータ取得のみに使用することが可能になり、飛躍的にデータ取得効率が改善した。そうした中で、産業利用の一環として、あるターゲット分子の構造解析に2.1Å分解能で成功し、同分子はX線結晶構造解析にも成功しているのだが、それよりも高いクオリティの構造であることがラマチャンドラプロットから判明した。500Da未満の低分子が結合している様子が捉えられたが、これは非常に重要な意味をもっていた。市場に出回っている低分子医薬のほとんどが500Da未満であるため、創薬のための構造解析ツールとしてクライオ電子顕微鏡が使えることをそのスピードも含めて示した結果となった。

（2）光センサー蛋白質の多階層的構造解析によるメカニズム解明

光学顕微鏡が誕生して以来、1世紀以上光応答の研究の中心の一つであったミドリムシの光センサーについて、岩崎准教授はそのメカニズム解明のための構造研究を行ってきた。本年度廣瀬特任研究員によるその培養方法、精製方法の改良によって、ついに杉田特任研究員がクライオ電子顕微鏡単粒子解析で4Å台の三次元再構成に成功した。宮崎助教ら凍結切片Cryo-EM法によってミドリムシ個体内における光センサーオルガネラPFBのナノレベルでの構造解明にも成功しており、原子レベルから個体内におけるオルガネラレベルまでのシームレスな多階層構造解明の目途がほぼついた。

【今後の展望と自己評価】

2017-2018年度は、招待講演だけでも二桁をこなし、教育においても他大学において3日間15コマにわたる集中講義を含め、2大学で行い、あわせて、産業利用のためのワークショップを行う等、クライオ電子顕微鏡の普及、教育活動に多くの時間を割いた。AMEDのBINDS事業を含む雑事を全て引き受け、私が管理している助教一人、

3-2 准教授

特任助教一人、ポスドク 2 人を含む電顕グループのメンバーが自らのテーマを自由に研究できる環境を与えた。また、解説・総説も積極的に出版し、顕微鏡学会の理事として他学会との連携を図るなど、そうした方面からも普及活動には多大な貢献をしたと自負する。一方で、非常に困難だった光センサータンパク質のクライオ電顕解析を進めるなど研究面においても僅かな利用時間においてその成果を着実に出している。創薬のためのクライオ電顕の運用という大きな役割を担っているが、2018 年には 2.1 Å 分解能を実現し、酵素に結合した低分子を原子分解能で可視化するというその実質面で非常に重要な段階をクリアできた年となった。全国共同利用・共同研究拠点でもある本研究所には多大なる貢献をしたと判断する。2018 年 10 月 1 日からは筑波大学に赴任したが、大阪大学蛋白質研究所の方は招聘教授として実際に時間を割いてその運用を引き続き行っており、その活動が決して減速せず、益々盛んになるよう尽力したいと考える。

【1 : 論文】

【1-1 : 英文論文】

1. Miyazaki, N., Iwasaki, K. and Takagi, J. A systematic survey of conformational states in $\beta 1$ and $\beta 4$ integrins using negative-stain electron microscopy. *J. Cell. Sci.*, 131, 1018, 2018. doi:10.1242/jcs.216754.
2. Zuben P. Brown., 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.*, **20**, 247-251. Doi: 10.1016/j.jsb.2017.11.006.
3. Jonathan Gardiner Heddle, Soumyananda Chakraborti, and Kenji Iwasaki. (2017). Natural and Artificial Protein Cages: Design, Structure and Therapeutic Applications. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 43, 148-155. doi: 10.1016/j.sbi.2017.03.007.
4. Matsumoto, A., Miyazaki, N., Takagi, J. and Iwasaki, K. (2017). 2D hybrid analysis: Approach for binding three-dimensional atomic model by electron microscopy image matching. *Sci. Rep.* 7, 377: doi: 10.1038/s41598-017-00337-y.
5. Matoba K, Mihara E, Tamura-Kawakami K, Miyazaki N, Maeda S, Hirai H, Thompson S, Iwasaki K, and Takagi J. Conformational Freedom of the LRP6 Ectodomain Is Regulated by N-glycosylation and the Binding of the Wnt Antagonist Dkk1.(2017). *Cell Rep.* 18, 32-40. doi: 10.1016/j.celrep.2016.12.017.
6. Nagano, S., Banwell, E.F., Iwasaki, K., Michalak, M., Palka, R., Zhang, K.Y.J., Voet, A.R.D. and Heddle, J.G. (2016). Understanding the Assembly of an Artificial Protein nanotube. *Adv. Mater.Interfaces*, in printing.
7. Miyazaki, N., Higashiura, A., Higashiura, T., Akita, F, Hibino, H., Omura, T., Nakagawa, A. and Iwasaki, K. (2016). Electron microscopic imaging revealed the flexible filamentous structure of the cell attachment protein P2 of Rice dwarf virus located around the icosahedral fivefold axes. *JB*, 159, 181-90. doi: 10.1093/jb/mvv092.
8. Suzuki, K., Tsunoda, H., Omiya, R., Matoba, K., Baba, T., Suzuki, S., Segawa, H., Kumanogoh, A., Iwasaki, K., Hattori, K., and Takagi, J. (2016) Structure of the Plexin Ectodomain Bound by Semaphorin-Mimicking Antibodies. *PLoS One*, 11(6):e0156719. doi: 10.1371/journal.pone.0156719.
9. Tanaka, M., Hosotani, A., Tachibana, Y., Nakano, M., Iwasaki, K., Kawakami, T, Mukai T. (2015). Preparation and Characterization of Reconstituted Lipid-Synthetic Polymer Discoidal Particles. *Langmuir*, 31, 12719-12726. doi: 10.1021/acs.langmuir.5b03438.
10. Hirabayashi, K., Yuda, E., Tanaka, N., Katayama, S., Iwasaki, K., Matsumoto, T., Kurisu, G., Outten, F.W., Fukuyama, K., Takahashi, Y., and Wada, K.. (2015). Functional Dynamics Revealed by the Structure of the SuffBCD Complex, a Novel ATP-binding Cassette (ABC) Protein That Serves as a Scaffold for Iron-Sulfur Cluster Biogenesis. *J.B.C.*, 290, 29717-31. doi: 10.1074/jbc.M115.680934.
11. Sali, A., Berman, H.M., Schwede, T., Trewhella, J., Kleywegt, G, Burley, S.K., Markley, J., Nakamura, H., Adams, P., Bonvin, A. M.J.J., Chiu, W., Peraro, M.D., Maio, F.D., Ferrin, T.E., Gr nnewald, K., Gutmanas, A., Henderson, R., Hummer, G, Iwasaki, K., Johnson, G, Lawson, C.L., Meiler, J., Marti-Renom, M.A., Montelione, G.T., Nilges, M., Nussinov, R., Patwardhan, A., Rappsilber, J., Read, R.J., Saibil, H, Schröder, G.F., Schwieters, C.D., Seidel, C. A.M., Svergun, D., Topf, M., Ulrich, E.L., Velankar, S, and Westbrook, J.D. (38人中19番目) . (2015). Outcome of the First wwPDB Hybrid/Integrative Methods Task Force Workshop. *Structure*, 23, 1156-1167.
12. Miyazaki, N., Salaipeith, L., Kanematsu, S., Iwasaki, K., Suzuki, N. (2015). Megabirnavirus structure reveals a putative 120-subunit capsid formed by asymmetric dimers with distinctive large protrusions. *J. Gen. Virol.*, 96, 2435-2441. doi: 10.1099/vir.0.000182.
13. Li, T.-C., Iwasaki, K., Katano, H., Kataoka, M., Nagata, N., Kobayashi, K., Mizutani, T., Takeda, N., Wakita T., Suzuki, T.. (2015). Characterization of Self-assembled Virus-like Particles of Merkel Cell Polyomavirus. *PLOS ONE*, 10(2):e0115646. doi: 10.1371/journal.pone.0115646.
14. Tsukasaki, Y., Miyazaki, N., Matsumoto, A., Nagae, S., Yonemura, S., Tanoue, T., Iwasaki, K., and Takeichi, M. (2014). Giant cadherins Fat and Dachsous self-bend to organize properly spaced intercellular junctions. *PNAS*, 111(45), 16011-16016. doi: 10.1073/pnas.1418990111.
15. Takase, H., Furuchi, H., Tanaka, M., Yamada, T., Matoba, K., Iwasaki, K., Kawakami, T. and Mukai, T. Characterization of reconstituted high-density lipoprotein particles formed by lipid interactions with human serum amyloid A. **Biochim. Biophys. Acta.** 8141, 1467-1474, 2014.
16. Yamamoto, Y., Yoshida, A., Miyazaki, N., Iwasaki, K. and Sakisaka, T. (2014) Arl6IP1 has the ability to shape the mammalian ER membrane in a reticulon-like fashion. **Biochem. J.**, 458, 69-79, 2014.
17. Miyazaki N., Akita F, Nakagawa A, Murata K, Omura T. and Iwasaki K. Cryo-electron tomography: moving towards revealing the viral life cycle of Rice dwarf virus. **J. Synchrotron Radiat.** **20(Pt6)**, 826-828, 2013.
18. Miyazaki N, Nakagawa A, Iwasaki K. Life cycle of phytoreoviruses visualized by electron microscopy and tomography. **Front. Microbiol.** 4, 1-9, 2013.
19. Tanaka H., Miyazaki N., Matoba K., Nogi T., Iwasaki K. and Takagi J. Higher-order architecture of cell adhesion mediated by polymorphic synaptic adhesion molecules neurexin and neuroligin. **Cell Rep.**, 2, 101-110, 2012.
20. Malay A. D., Heddle J.G, Tomita S., Iwasaki K., Miyazaki N., Sumitomo K., Yanagi H., Yamashita I. and Uraoka Y. Gold Nanoparticle-Induced Formation of Artificial Protein Capsids. **Nano Lett.** 12, 2056-2059, 2012.
21. Matoba K., Takagi J., Yasunaga T., Jinnai H. and Iwasaki K. Tilt-angle measurement of a sample stage using a capacitive liquid-based inclinometer. **J.E.M.** 61, 193-198, 2012.

22. Wei T., Miyazaki N., Uehara-Ichiki T., Hibino H., Shimizu T., Netsu O., Kikuchi A., Sasaya T., Iwasaki K. and Omura T. Three-dimensional analysis of the association of viral particles with mito- chondria during the replication of *Rice gall dwarf virus*. **J. M. B.** 410, 436-446, 2011.
23. Akita F., Miyazaki N., Hibino H., Shimizu T., Higashiura A., Uehara-ichiki T., Sasaya T., Tsukihara T., Nakagawa A., Iwasaki K. and Omura, T. Viroplasm matrix protein Pns9 from rice gall dwarf virus forms an octameric cylindrical structure. **J. Gen. Virol.** 92 (Pt9), 2214-2221, 2011.
24. Tanaka H., Nogi T., Yasui N., Iwasaki K. and Takagi J. Structural Basis for Variant-Specific Neuroligin-Binding by α -Neurexin. **PLoS One.** 6, e19411, 2011.
25. Narita H., Yamamoto Y., Suzuki M., Miyazaki N., Yoshida A., Kawai K., Iwasaki K., Nakagawa A., Takai Y and Sakisaka T. Crystal structure of the cis-dimer of nectin-1: implications for the architecture of cell-cell junctions. **J.B.C.** 286, 12659-12669, 2011.
26. Yamamoto Y., Mochida S., Miyazaki N., Kawai K., Fujikura K., Kurooka T., Iwasaki K. and Sakisaka T. Tomosyn Inhibits Synaptotagmin-1-mediated Step of Ca^{2+} -dependent Neurotransmitter Release through Its N-terminal WD40 Repeats. **J. B. C.** 285, 40943-40955, 2010.
27. Kishimoto-Okada A., Murakami S., Ito Y., Horii N., Furukawa H., Takagi J. and Iwasaki K. Comparison of the envelope architecture of E. coli using two methods: CEMOVIS and cryo-electron tomography. **J.E.M.** 59, 419-426, 2010.
28. Wei T., Ichiki-Uehara T., Miyazaki N., Hibino H., Iwasaki K. and Omura, T. Association of Rice gall dwarf virus with microtubules is necessary for viral release from cultured insect vector cells. **J. Virol.** 83, 10830-10835, 2009.
29. Miranda F.F., Iwasaki K., Akashi S., Sumitomo K., Kobayashi M., Yamashita I., Tame J.R.H. and Heddle J.G. A self-assembled protein nanotube with high aspect ratio. **Small.** 5, 2077-2084, 2009.
30. Wada K., Sumi N., Nagai R., Iwasaki K., Sato T., Suzuki K., Hasegawa Y., Kitaoka S., Minami Y., Outten W., F., Takahashi Y. and Fukuyama, K. Molecular dynamism of Fe-S cluster biosynthesis implicated by the structure of SufC₂-SufD₂ complex. **J. Mol. Biol.** 387, 245-258, 2009.

【1-2：代表的な論文】

1. Jonathan Gardiner Heddle, Soumyananda Chakraborti, and Kenji Iwasaki. (2017). Natural and Artificial Protein Cages: Design, Structure and Therapeutic Applications. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 43, 148-155. doi: 10.1016/j.sbi.2017.03.007.
2. Matsumoto, A., Miyazaki, N., Takagi, J. and Iwasaki, K. (2017). 2D hybrid analysis: Approach for binding three-dimensional atomic model by electron microscopy image matching. *Sci. Rep.* 7, 377: doi: 10.1038/s41598-017-00337-y.
3. Tsukasaki Y., Miyazaki N., Matsumoto A., Nagae S., Yonemura S., Tanoue T., Iwasaki K., and Takeichi M.. (2014). Giant cadherins Fat and Dachsous self-bend to organize properly spaced intercellular junctions. **PNAS**, 111(45), 16011-16016.
4. Iwasaki, K. and Omura, T. Electron tomography of the supramolecular structure of virus-infected cells. **Curr.Opin.Struct.Biol.** 50,632-639, 2010.
5. Kishimoto-Okada A., Murakami S., Ito Y., Horii N., Furukawa H., Takagi J. and Iwasaki K. Comparison of the envelope architecture of E. coli using two methods: CEMOVIS and cryo-electron tomography. **J.E.M.** 59, 419-426, 2010.
6. Iwasaki, K., Mitsuoka, K., Fujiyoshi, Y., Fujisawa, Y., Kikuchi, M., Sekiguchi, K. and Yamada, T. Electron tomography reveals diverse conformations of integrin $\alpha IIb\beta 3$ in the active state. **J. Struct. Biol.** 150, 259-267, 2005.

【1-3：英文総説】

1. Matsumoto, A. and Iwasaki, K. Chapter12, 2D Hybrid analysis. Integrative Structural Biology with Hybrid Methods. Eds. Nakamura, H., Kleywegt, G, Burley, S. and Markley, J. L. 2018.
2. Iwasaki, K. Electron microscopic imaging of integrin. *Methods. Mol. Biol.* 757, 111-128, 2012.

【1-4：邦文総説】

1. 岩崎憲治. (2016). 新時代：クライオ電子顕微鏡による近原子分解能解析. ライフサイエンス領域融合レビュー. 5, e010 (2016) DOI: 10.7875/leading.author.5.e010.
2. 岩崎憲治. (2015). 電子顕微鏡技術の進展と相関解析. 日本結晶学会誌, vol57, No1, p.66-71.
3. 宮崎直幸；田中宏樹；禾 晃和；高木淳一；岩崎憲治. (2013). 光-電子相関顕微鏡法～シナプス接着メカニズム解明への応用～. 生物物理, vol53, No4, p.218-221.
4. CEMOVIS 試料作製法. 岩崎憲治、宮崎直幸、伊藤喜子、高木淳一 (2012)；顕微鏡 47、44-50
5. イネ萎縮ウイルスのライフサイクルにおける超分子複合体の解析. 岩崎憲治、宮崎直幸、片山寿美枝、大村敏博 (2009)；顕微鏡 44、82-86
6. M36生物学における話題と電子顕微鏡. 岩崎憲治 (2009)；日本結晶学会誌 51、70-71

【1-5：著書等】

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

3-2 准教授

号、Vol72、12-16.

2. 「ここまで進んだ3-D電顕」(Advanced three-dimensional electron microscopy)、岩崎憲治、宮崎直幸 (2014); メディカル・ダイジェスト、40(9)、5-6、ニューサイエンス社。
3. 第21章Part2 膜タンパク質構造研究のための技術《その他の解析法》「電子線トモグラフィー」執筆担当. 岩崎憲治 (2013); 膜タンパク質構造研究、岩田想編、180-186、化学同人。
4. 新たな産業分野、学問領域をひらく電子顕微鏡技術. 森博太郎、岩崎憲治、木本浩司、山崎裕一郎、長我部信行、佐藤貢 (2012); 日立評論 94、13-16。
6章2節電子顕微鏡イメージング. 岩崎憲治、安永卓、光岡薫 (2009); タンパク質科学実験法② タンパク質をみる-構造と挙動、長谷俊治、高尾敏文、高木淳一編、197-225、化学同人。
5. クライオ電子顕微鏡単粒子解析法を用いたウイルス構造解析. 宮崎直幸、岩崎憲治、大村敏博 (2009); VIRUS REPORT、6、52-61、医薬ジャーナル社。

【2: 受賞歴】

FASEB Travel award (1998)

加藤記念バイオサイエンス研究振興財団、「電子線トモグラフィーを使用した細胞内分子の三次元可視化」(2005)

【3: 招待講演】

【3-1: 講演・国際学会、外国でのセミナー】

1. ○Kenji Iwasaki, Atsushi Kawaguchi, Atsushi Matsumoto, Mika Hirose, Shintaro Maeda, Naoyuki Miyazaki, Kiyo Tsunozumi, “Hybrid approaches to understand functional conformation in proteins”, Frontiers in cryo-electron microscopy, University of Leicester, Henry Welcome Building, UK, Oct 3-4 2017. (招待講演)
2. Kenji Iwasaki, “Cutting edge cryo-EM reaches atomic resolution in biological specimens”, Advances in Structural Biology and Beyond, NTHU/NCTS (清華大学), Hsinchu, Taiwan, May 11, 2017. (招待講演)
3. Iwasaki, K., “Cutting edge cryo-EM reaches atomic resolution in biological specimens”, BIO NANO 2016, Malopolska Centre of Biotechnology, Jagiellonian University, Krakow, Poland, Nov 22-23, 2016. (招待講演)
4. Iwasaki, K., “Hybrid method to reveal conformational change of influenza RNA polymerase”, International Symposium on “Molecular Basis of Virus-Host Interactions”, Sapporo, Oct 22 and 23, 2016. (招待講演)
5. Iwasaki, K., “From purified protein structures to in situ structures using EM”, Advanced Biological Electron Microscopy Symposium, Bio-Electron Microscopy Facility, KBSI Ochang Headquarters, Korea, Sep 23, 2016. (招待講演)
6. ○Iwasaki, K., Miyazaki, N., Iseki, M., Hasegawa, K., Narita, A., Watanabe, M., “Structural insights into Euglena's photo-sensing organelle PFB by modern EM imaging techniques”, 16th International Congress of Photobiology, Córdoba, Argentina, Sep 7-12, 2014. (招待講演)
7. ○Iwasaki, K., “In situ molecular analysis by electron microscopy”, IPR International Symposium 2012, -Toward the Molecular Comprehension of Life System-, Senri Hankyu Hotel, Nov 22, 2012. (招待講演)
8. Visualizing the viral life cycle with EM imaging techniques, ○Iwasaki, K., Joint Seminar Center for BioImaging Sciences-Structural biology division of Japan EM, Jan 12-13, 2012, National Singapore University, Singapore.
9. Electron microscopy imaging: from cryo-EM to CLEM, ○Iwasaki, K., Dec 21, 2011, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan. (招待講演)
10. EM imaging technique toward molecular resolution in cellular context, Iwasaki, K., Miyazaki, N. and Omura, T. Symposium Bio-inspired Materials and Functionalities (One of the Osaka University 80th Anniversary Commemorative Events), Jun 21-22, 2011, Hampshire Hotel Plaza, Groningen, Netherland. (招待講演)
11. EM imaging technique for molecular resolution in a cellular context, Iwasaki, K., Microscopy of Soft and Hybrid Materials, A joint NUANCE-Hitachi workshop on correlative & multiplexed microscopy at the interface of biology and materials, Oct 25, 2010, Northwestern University, Evanston, IL, USA. (招待講演)
12. EM imaging of Rice Dwarf Virus, Iwasaki, K., China-Japan 3D-EM Forum The Conference Hall of the Institute of Biophysics, Jan 4-7, 2010, Beijing, China.

【3-2: 講演・国内の学会、シンポ、WS など】

1. ○岩崎憲治, 川口敦史. 「多様なコンフォメーションの解析を可能にするクライオ電子顕微鏡解析」, 第41回日本分子生物学会年会, パシフィコ横浜, Nov 28, 2018. (招待講演)
2. 岩崎憲治. 「構造多形の解析を目指したクライオ電顕解析」, 日本学術会議 薬学委員会 化学・物理系薬学分科会 シンポジウム「創薬の加速化を担う構造生物学の最前線」～分子レベルから原子レベルでの新しい解析技術の発展と応用～, 日本学術会議・講堂, Nov 21, 2018. (招待講演)
3. Kenji Iwasaki. 「From Isolated Protein Structures to in situ Structures Using EM」, The Cryo-EM Revolution and Future

3-2 准教授

Breakthroughs, 東京大学, Oct 25, 2018. (招待講演)

4. 岩崎憲治. 「分子構造を見るためのクライオ電子顕微鏡」, 一般社団法人近畿化学協会第40期研修塾第4回講座, 大阪科学技術センター 7階701号室, Oct 6, 2018. (招待講演)
5. Naoyuki Miyazaki, Jumpei Uchiyama, Shigenobu Matsuzaki, Kazuyoshi Murata, Kenji Iwasaki. 「The near-atomic resolution cryo-EM structure of the infectious Staphylococcus bacteriophage S13」, 第56回日本生物物理学会年会, 岡山大学 津島キャンパス, Sep 15, 2018.
6. ○岩崎憲治, 松本淳, 川口敦史. 「蛋白質の複雑なコンフォメーション変化の解明を目指して-ハイブリッドアプローチ」, 第56回日本生物物理学会年会, 岡山大学 津島キャンパス, Sep 15-17, 2018. (口頭発表)
7. 岩崎憲治. 「創薬に向けた最先端のクライオ電子顕微鏡施設とその取り組み」, JASIS2018, 幕張メッセ国際展示場, Sep 5, 2018. (招待講演)
8. 岩崎憲治. 「最先端電顕イメージング法」, 第27回バイオイメーキング学会学術集会, 産業技術総合研究所つくばセンター共同講堂, Sep 2, 2018. (招待講演)
9. 岩崎憲治. 「クライオ電顕による次世代の構造解析」, 第34回創薬セミナー, ハヶ岳ロイヤルホテル, Jul 11, 2018. (招待講演)
10. 吉川雅英, ○岩崎憲治, 千田俊哉. 「AMED事業BINDSによる国内電顕ネットワークの充実」, 日本顕微鏡学会 第74回学術講演会, 久留米シティプラザ, May 29-31, 2018. (ポスター)
11. 岩崎憲治. 「クライオ電子顕微鏡での2.3Å分解能解析～水分子の可視化～」, 日本薬学会第138年会特別企画AMED主催 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 (BINDS) ホテル日航金沢, May 25, 2018. (招待講演)
12. 岩崎憲治. 「クライオ電子顕微鏡における技術革新～なぜノーベル賞～」, 日本物理学会第回年次大会 シンポジウム「進化した顕微鏡で生物を見る」, 東京理科大 (野田キャンパス), May 22, 2018. (招待講演)
13. 岩崎憲治. 「ハイエンドクライオ電子顕微鏡施設とその利用」, 新学術領域「植物新種誕生の原理」第3回 異分野融合研究ミーティング, 名古屋大学, May 7, 2018.
14. 岩崎憲治. クライオ電子顕微鏡技術の紹介 PDBj&BINDS 合同講習会「生命科学のための立体構造データの使い方入門」, 大阪大学吹田キャンパス, Feb 20, 2018.
15. 岩崎憲治. Cryo-EM revolution, 筑波大学医学セミナー 筑波大学, Feb 7, 2018. (招待講演)
16. ○岩崎憲治. 「クライオ電子顕微鏡の創薬への応用」, 先導的学際研究機構・創薬サイエンス部門シンポジウム, グランフロント大阪北館タワーB 10階・ナレッジキャピタル・カンファレンスルーム・タワーB Room B05+B06+B07, Jan 19, 2018. (ポスター)
17. 岩崎憲治. 「クライオ電子顕微鏡～ノーベル賞から最先端技術まで～」, 第62回構造生物応用研究会, 東京大学 伊藤国際学術研究センター, Jan 17, 2018. (招待講演)
18. 岩崎憲治. 「クライオ電子顕微鏡による近原子分解能解析」, TARA Seminar, 筑波大学TARAセンター, Dec 26, 2017. (招待講演)
19. 岩崎憲治. 蛋白質研究所の電子顕微鏡について「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」, 研究領域・第10回領域会議, 大阪大学・蛋白質研究所, Dec 21, 2017. (招待講演)
20. 岩崎憲治. 「クライオ電子顕微鏡の基本原則と飛躍する可能性」22世紀先端研究セミナー, 理研株式会社本社, Dec 14, 2017. (招待講演)
21. 岩崎憲治. 「クライオ電子顕微鏡最先端～ボルタ位相板を用いて～」, ConBio2017, シンポジウム「構造生物学の最先端」, 神戸ポートアイランド, Dec 6-9, 2017. (招待講演)
22. ○岩崎憲治. 「自動クライオ電顕撮影による高速近原子分解能解析～ボルタ位相板の進展～」, 第55回日本生物物理学会年会ランチョンセミナー, 熊本大学黒髪北地区, F会場 全学教育棟E205, Sep 19-21, 2017. (招待講演)
23. ○岩崎憲治, 常住規代, 廣瀬未果, 宮崎直幸. 「AMED創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業が提供する最先端クライオ電子顕微鏡システム」, 第55回日本生物物理学会年会, 熊本大学黒髪北地区, Sep 19-21, 2017. (ポスター)
24. 岩崎憲治. 「創薬に向けた電子顕微鏡技術の進展」, よこはまNMR研究会第56回ワークショップ創薬スクリーニング, 理化学研究所横浜事業所交流棟ホール, Jul 19, 2017. (招待講演)
25. 岩崎憲治. 「クライオ電子顕微鏡による近原子分解能解析の仕組み」, 北海道大学薬学研究院セミナー, May 30, 2017. (招待講演)
26. 岩崎憲治. 「クライオ電子顕微鏡技術の最先端」, 第64回日本生化学会近畿支部例会, シンポジウム「知って得するたんぱく質解析技術の最前線」, 大阪大学豊中キャンパス, 大学会館・全学教育推進機構A棟, May 27, 2017. (招待講演)
27. 岩崎憲治. 「最先端クライオ電子顕微鏡による近原子分解能構造解析」, 日本薬学会第137年会, 仙台国際センター, Mar 24-27, 2017. (招待講演)
28. 岩崎憲治. 「実用化された最新クライオ電顕技術～創薬への応用～」, 第11回 関西ライフサイエンス・リーディングサイエンティストセミナー, グランフロント大阪北館 タワーC 8階 RoomC01, Mar 9, 2017. (招待講演)

3-2 准教授

29. 岩崎憲治, 「阪大・蛋白質研究所における電顕解析」, プロテイン・モール関西 第23回 情報交流セミナー, 千里ライフサイエンスセンター, Feb 24, 2017. (招待講演)
30. 岩崎憲治, 「クライオ電子顕微鏡の現状および今後の課題等について」, 武田薬品工業, Jan 30, 2017. (招待講演)
31. 岩崎憲治, 「クライオ電子顕微鏡の現状と今後」, 構造生命領域 CREST・さがけ合同会議, 国立京都国際会館, Dec 14, 2016. (招待講演)
32. ○岩崎憲治, 「創薬等支援技術基盤プラットフォームにおけるクライオ電子顕微鏡の導入」, 理研シンポジウム“クライオ電子顕微鏡が拓く未来～構造生物学研究のパラダイムシフト～”, 理化学研究所・横浜キャンパス・交流棟ホール, Nov 8, 2016. (招待講演)
33. ○岩崎憲治, 「ハイブリッド解析法による電顕データからの構造構築」, CBI学会 2016年大会, タワーホール船堀, 東京, Oct 25-27, 2016. (招待講演)
34. ○岩崎憲治, 川口敦史, 松本淳, 「ダイナミカルな分子の構造を解明する: 電顕, X線結晶構造解析, 計算機シミュレーション」, 第89回 日本生化学会大会, 仙台国際センター, 仙台, Sep 25-27, 2016. (招待講演)
35. ○岩崎憲治, 「最先端高分解能電子顕微鏡～現状と創薬研究への応用～」, 小野薬品工業株式会社, 大阪府三島郡島本町, Jul 5, 2016. (招待講演)
36. ○岩崎憲治, 「クライオEM (1) ～新時代: 単粒子解析法による生体分子構造解明～」, JST-CRDS ライフサイエンス・臨床医学分野 俯瞰ワークショップ「創薬加速技術【標的探索～構造解析～評価】戦略検討会」, 科学技術振興機構 東京別館 (五番町) 2階A-1室, Jul 23, 2016. (招待講演)
37. ○岩崎憲治, 「電顕イメージングを主軸とした相関解析技術の開発と応用」, 創薬等支援技術基盤プラットフォーム平成28年度例会, 一橋講堂, Jul 13-15, 2016.
38. ○岩崎憲治, 「阪大・蛋白質の電子顕微鏡の現状」, 創薬産業構造解析コンソーシアム主催 Cryo電子顕微鏡利用に関する意見交換会, エッサム神田ホール1号館 中会議室, Jul 13, 2016. (招待講演)
39. ○Iwasaki, K., “Large protein dynamics revealed by EM, X-ray and computer simulation”, The Second Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies 2016, Institute for Protein Research, Osaka University, Lecture Hall, Jun 24-26, 2016. (招待講演)
40. ○岩崎憲治, 「ハイブリッド解析法による電顕データからの蛋白質構造構築」, 大阪大学蛋白質研究所「マルチスケール構造生物学 (日本電子)」寄附研究部門開設記念 産学連携蛋白質研究所セミナー, 蛋白質研究所 1F講堂, Jun 17, 2016. (招待講演)
41. ○岩崎憲治, 宮崎直幸, 松本淳, 「創薬等支援技術基盤プラットフォームにおける電子顕微鏡の活動」, 日本顕微鏡学会第72回学術講演会, 仙台国際センター, Jun 14-16, 2016. (招待講演)
42. ○岩崎憲治, 宮崎直幸, 松本淳, 「細胞内分子構造から、細胞外蛋白質の構造まで」, 第16回 日本蛋白質学会年会, 福岡国際会議場, Jun 7-9, 2016. (招待講演)
43. ○岩崎憲治, 宮崎直幸, 松本淳, 「創薬等支援技術基盤プラットフォームにおける電子顕微鏡の活動」, 日本顕微鏡学会 第72回 学術講演会, 仙台国際センター, 仙台, Jun 14-16, 2016. (招待講演)
44. Iwasaki, K., “Structural insights into Euglena's photo-sensing organelle PFB by advanced EM imaging techniques”, 7th OCARINA International Symposium / International Symposium in honor of Distinguished Professor Michael Nobel, Media Center and Library, Osaka City University, Mar 18, 2016. (招待講演)
45. ○岩崎憲治, 「電顕イメージングと計算機シミュレーションによる2Dハイブリッド解析」, 平成27年度第2回生物構造学研究会, 研究社英語センター大会議室, 東京, Mar, 10, 2016. (招待講演)
46. ○岩崎憲治, 「電顕によるIntegrative Modeling」, 第370回CBI学会研究講演会「分子イメージングと創薬」, 東京大学山上会館2階大会議室, Mar, 3, 2016. (招待講演)
47. ○岩崎憲治, 松本淳, 「電顕イメージングを主軸とした相関解析技術の開発と応用」, 創薬等支援技術基盤プラットフォーム平成27年度例会, アクトシティ浜松, 浜松, Dec, 22-24, 2015. (口頭発表)
48. ○Kenji Iwasaki, “Integrative Modeling of Macromolecular Structures” Young Scientists Satellite Meeting in EAMC2, Awaji Yumebutai, November 27-28, 2015. (招待講演)
49. ○Kenji Iwasaki, “A 2D hybrid method for conformational analysis of flexible proteins”, BBSRC/JSPS Bilateral Collaboration Program between UK and Japan: “Integrative Structural Biology for Protein Science” Inaugural meeting, IPR, Osaka, November 2-4, 2015. (招待講演)
50. ○岩崎憲治, 松本淳, 「X線と電顕との融合」, 平成27年度日本結晶学会年会, 大阪府立大学, 中百舌鳥キャンパス, Oct 17-18, 2015. (招待講演)
51. ○岩崎憲治, 「最先端クライオ電子顕微鏡とハイブリッドアプローチ」, 創薬コンソーシアム第9回分野別研究会, エッサム神田6階中会議室, 東京, Oct 13, 2015. (招待講演)
52. ○岩崎憲治, 「A hybrid approach of EM, X-ray crystallography and computational biology」, The wwPDB Symposium, Integrative Structural Biology with Hybrid Methods, Osaka University Hall, Auditorium, Oct 8, 2015. (招待講演)
53. ○岩崎憲治, 「急速な高分解能クライオ電子顕微鏡の進歩による原子座標データベースの増加, Rapid advancement of high-resolution cryo-EM intrudes a database of atomic coordinates.」, 第53回日本生物物理学会年会, PDBjランチョン

3-2 准教授

セミナー, 金沢大学角間キャンパス, Sep 13-15, 2015. (招待講演)

54. ○岩崎憲治,「電顕イメージング法の最先端」,東工大資源研セミナー,東京工業大学資源化学研究所,すずかけ台キャンパス, July 23, 2015. (招待講演)
55. ○岩崎憲治, 宮崎直幸, 伊関峰生, 長谷川浩司, 成田哲博, 廣瀬未果, 松永茂, 建部益美, 朴三用, 渡辺正勝,「ミドリムシ光センシング装置の一分子から器官まで, Molecular photosensing system of *Euglena* ~from molecules to organelles~」第15回 蛋白質科学会年会, あわぎんホール, 徳島市, Jun 24-26, 2015. (招待講演)
56. ○岩崎憲治,「高分解能電顕イメージング法」第29回日本医学会総会2015関西, 国立京都国際会館・グランドプリンスホテル京都, 京都大学百周年時計台記念館, 京都大学医学部芝蘭会館, 京都, Apr 11-13, 2015. (招待講演)
57. ○岩崎憲治,「An approach to integrative structure determination」, メンブレンダイナミクス研究グループ15周年記念シンポジウム,メンブレンダイナミクス研究最前線, ウィンクあいち,名古屋, Dec, 6, 2014. (招待講演)
58. ○岩崎憲治,松本淳. 「電顕イメージングを主軸とした相関解析技術の開発と応用」, 創薬等支援技術基盤プラットフォーム平成26年度例会, アクトシティ浜松中ホールおよびオークラアクトシティホテル浜松平安の間, 浜松, Nov, 10-12, 2014. (口頭発表/ポスター)
59. ○岩崎憲治,「電子顕微鏡イメージング法:細胞から分子まで」物構研コロキウム, 高エネルギー加速器研究機構・物質構造科学研究所,つくば, Nov 6, 2014. (招待講演)
60. ○岩崎憲治,「クライオ電顕を用いた「その場観察」による生体分子の3D構造イメージング」KRIワークショップ5, 京都市リサーチパーク内会議室, 京都, Oct 24, 2014. (招待講演)
61. ○岩崎憲治,「分子構造情報を得るための電顕イメージング法EM imaging to get molecular and structural information」第87回日本生化学会大会, 国立京都国際会館・グランドプリンスホテル京都, 京都, Oct 15-18, 2014. (招待講演)
62. ○岩崎憲治, 宮崎直幸, 伊関峰生, 長谷川浩司, 成田哲博, 松永茂, 建部益美, 上村慎治, 渡辺正勝,「Molecular machinery regulating photomovement of *Euglena* ミドリムシにおける光運動制御マシナリーの解明」第52回日本生物物理学会年会, 札幌コンベンションセンター, 札幌, Sep 25-27, 2014. (招待講演)
63. ○岩崎憲治, 松本淳. 「電顕イメージングを主軸とした相関解析技術の開発と応用」, 第二回創薬等支援技術基盤プラットフォーム公開シンポジウム, よみうり大手町ホール, 東京, Aug 27, 2014. (ポスター)
64. 松本 淳, 塚崎 克和, 宮崎 直幸, 竹市 雅俊, ○岩崎 憲治,「ハイブリッドアプローチによる電顕画像からの情報抽出」日本顕微鏡学会第70回記念学術講演会,幕張メッセ国際会議場,千葉, May 11-13, 2014. (招待講演)
65. ○岩崎憲治「EMを使用したハイブリッドアプローチと高分解能解析」,第一回 領域間連携ワークショップ(解析領域・バイオインフォマティクス領域),創薬等支援技術基盤プラットフォーム, Apr 22, 2014. 東京大学大学院農学生命科学研究科 フードサイエンス棟中島ホール. (招待講演)
66. ○岩崎憲治,「クライオ電子顕微鏡を用いた高分解能構造解析と創薬への応用」,「創薬コンソーシアム: 蛋白研交流会および見学会」主催:創薬産業構造解析コンソーシアム 分野別研究会,大阪大学蛋白質研究所講堂, Mar 24, 2014. (口頭)
67. ○岩崎憲治,「結晶構造と電子顕微鏡解析を組み合わせた構造解析の実際」, 蛋白研セミナー「結晶構造を併用したハイブリッド構造解析の最前線」,大阪大学蛋白質研究所 一階講堂, Feb 7, 2014. (招待講演)
68. 宮崎直幸,伊関峰生,成田哲博,長谷川浩司,足立伸一,渡辺正勝,○岩崎憲治,「ミドリムシ光センサーPACの細胞内構造」,2014年生体運動合同班会議, 千葉大学Jan 10-12, 2014. (口頭)
69. ○岩崎憲治, 松本淳,「電顕イメージングを主軸とした相関解析技術の開発と応用 /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」, 創薬等支援技術基盤プラットフォーム平成25年度例会,神戸大学統合研究拠点コンベンションホール, Dec 7-9, 2013. (口頭)
70. 岩崎憲治,「電子顕微鏡イメージング技術」,感染コンピテンシー若手研究会〜ウイルス研究者の新“リベラルアーツ”〜,IPC生産性国際交流センター, 三浦郡葉山町湘南国際村, Sep 28-29, 2013. (招待講演)
71. ○岩崎憲治,「ミドリムシにおける走光性制御マシナリーの解明」, 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」第一回全体会議, 名古屋大学ESホール, Jun 28-30, 2013. (口頭発表/ポスター)
72. ○岩崎憲治,「インフルエンザRNAポリメラーゼ全体構造の解明」新学術領域「感染コンピテンシ」第二回領域会議, ニューウェルシティ湯河原, May 29-30, 2013. (口頭発表)
73. 松本淳, 高木淳一, ○岩崎憲治,「二次元EMイメージングへの原子構造のフィッティング (Superimposition of a crystal structure over EM images)」,日本顕微鏡学会第69回学術講演会, ホテル阪急エキスポパーク, May 20-22, 2013. (ポスター)
74. 岩崎憲治,「分子分解能電顕イメージング」,第二回バイオイメージングセミナー, 九州工業大学大学院情報工学研究院,飯塚キャンパス,Mar 18, 2013. (招待講演)
75. ○岩崎憲治,宮崎直幸,伊関峰生,長谷川浩司,成田哲博,足立伸一,渡辺正勝,「ミドリムシ光センサー器官の細胞内構造」“電子顕微鏡機能イメージングの医学・生物学への応用”〜高次元機能イメージングの最先端〜, 岡崎コンファレンスセンター,岡崎,Oct 24-25, 2012. (ポスター)
76. Naoyuki Miyazaki, Mineo Iseki, Koji Hasegawa, Akihiro Narita, Shinichi Adachi, Masakatsu Watanabe and ○Kenji Iwasaki. 「精製タンパク質の構造からin situの構造まで: 電顕を使用して」, 第50回日本生物物理学会年会, 名古屋大学,

3-2 准教授

Sep 22-24, 2012. (口頭発表)

77. EM imaging techniques toward molecular resolution within cellular context, Iwasaki, K. 沖縄科学技術大学院大学、2012年7月4日、沖縄 (招待講演)
78. 電顕イメージング：単粒子解析からCEMOVISまで、岩崎憲治、ワークショップ「高分解能電子顕微鏡イメージング法の生物試料への応用」、2012年7月2日、奈良先端科学技術大学院大学、生駒 (招待講演)
79. CEMOVISの実際、岩崎憲治、宮崎直幸、伊藤喜子、的場京子、日本顕微鏡学会第68回学術講演会、2012年5月14-16日、つくば国際会議場、つくば (指定講演)
80. クライオ電子線トモグラフィーとCEMOVISによる水和試料の高分解能観察、岩崎憲治、第117回日本解剖学会総会・全国学術集会、2012年3月26-28日、山梨大学甲府キャンパス、山梨 (招待講演)
81. 3Dイメージングの最先端、岩崎憲治、生理研研究会「電子顕微鏡機能イメージングの医学・生物学への応用」、2011年11月30日-12月1日、岡崎統合バイオサイエンスセンター3号館2F、岡崎 (招待講演)
82. 分子分解能観察を目指した電子顕微鏡イメージング法、岩崎憲治、超高压電子顕微鏡センター 医学・生物学系共同利用研究報告会、2011年11月22日、ナノバイオ棟3Fセミナー室、阪大吹田キャンパス、吹田 (招待講演)
83. 電子線トモグラフィー法による細胞内超分子構造の可視化、岩崎憲治、包括脳ネットワーク研究会・蛋白研セミナー共催セミナー/第2回 神経科学と構造生物学の融合、2011年11月21-22日、岡崎コンファレンスセンター、岡崎 (招待講演)
84. 分子分解能電子顕微鏡イメージング、岩崎憲治、宮崎直幸、的場京子、第1回 先進素材開発解析システム (ADAM) シンポジウム、2011年11月14日、京都大学生存圏研究所/木質ホール、京都大学宇治キャンパス、宇治 (招待講演)
85. 水和した細胞の電子顕微鏡観察、岩崎憲治、第49回生物物理学会年会、2011年9月16-18日、兵庫県立大学姫路書写キャンパス、姫路 (招待講演)
86. CEMOVIS (非晶質切片) とクライオ電子線トモグラフィー、岩崎憲治、宮崎直幸、伊関峰生、渡邊正勝、長谷川浩司、足立伸一、岡田愛子、村上聡、日本顕微鏡学会第67回学術講演会、2011年5月16-18日、福岡国際会議場、福岡 (指定講演)
87. 生体構造の電子線トモグラフィー解析、岩崎憲治、片山寿美枝、宮崎直幸、的場京子、日本顕微鏡学会第67回学術講演会、2011年5月16-18日、福岡国際会議場、福岡 (指定講演)
88. 電子顕微鏡イメージング—細胞・組織における分子分解能観察を目指して—、岩崎憲治、グローバルCOE「細胞運命決定」主催 第5回構造生物学・先端技術講演会、九州大学馬出病院キャンパス総合研究棟2階204号室、Sep 29, 2010. (招待講演)
89. 電子顕微鏡イメージング—細胞・組織における分子分解能観察を目指して—、岩崎憲治、第6回連携大学院セミナー京都「生体分子の機能構造解析—最新のトピックスと今後の展望」、2010年9月17日、京都府立大学第5講義室、京都 (招待講演)
90. 電子顕微鏡イメージングによる分子分解能観察、岩崎憲治、第57回トキシシ (毒素) シンポジウム ~長浜カンファレンス~、2010年7月14-16日、長浜ロイヤルホテル、長浜 (招待講演)
91. 神経シナプス接着機構の解明—原子から細胞まで—、岩崎憲治、宮崎直幸、田中宏樹、禾晃和、高木淳一、日本顕微鏡学会第66回学術講演会、2010年5月23-26日、名古屋国際会議場、名古屋 (指定講演)
92. 岩崎憲治、宮崎直幸、Taiyun Wei、日比野啓行、一木珠樹、大村敏博。「RDVおよびRGDVの細胞内輸送に関わる超分子構造体」、特定領域研究「生体超分子の構造形成と機能制御の原子機構」、第6回公開シンポジウム、千里ライフサイエンスセンター、大阪、Dec 1-2, 2009. (ポスター)
93. 表題なし、岩崎憲治、電顕技術開発若手研究部会第一回ワーキングショップ、2009年9月19日、財団法人ファイナセラムックスセンター (JFCC)、名古屋
94. 岩崎憲治、宮崎直幸、Taiyun Wei、一木珠樹、日比野啓行、大村敏博。「微小管とRice Gall Dwarf virus」、特定領域研究「生体超分子の構造形成と機能制御の原子機構」第5回ワークショップ、湘南国際村センター国際会議場、神奈川三浦郡、Jul 27-29, 2009. (ポスター)
95. Electron microscopy study of platelet and integrin using new methods、岩崎憲治、第32回日本血栓止血学会学術集会、2009年6月4-6日、リーガロイヤルホテル小倉、北九州 (招待講演)
96. CEMOVISの評価とクライオ電子線トモグラフィー、岩崎憲治、日本顕微鏡学会第65回学術講演会、2009年5月26-29日、仙台国際センター、仙台 (指定講演)
97. EM imaging of flexible proteins and supramolecular complexes within cells. International Symposium on Structural Biology from Atoms to Tissues, Iwasaki, K., Global COE Program, Picobiology: Life Science at the Atomic Level, 2009年5月25日、Graduate School of Life Science, University of Hyogo, 播磨 (招待講演)
98. 表題なし、岩崎憲治、ターゲットタンパク研究プログラム基本生命の解明分野ワーキンググループ班会議、2009年5月18-19日、熱海ホテルニューアカオ、熱海。

3-2 准教授

【3-3：その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

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

【4：新聞報道等】

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

【5：特許】

なし

【6：取得研究費】

科研費

1. 新学術領域「ウイルス感染現象における宿主コンピテンシーの分子基盤」、公募研究「インフルエンザウイルスvRNP複合体の転写・複製スイッチング機構の解明、代表、2015年4月～2017年度3月
2. 新学術領域「運動超分子マシナリーが織りなす調和と多様性」、公募研究「ミドリムシにおける走光性制御マシナリーの解明」、代表、2013年度4月～2015年度3月
2. 新学術領域「ウイルス感染現象における宿主コンピテンシーの分子基盤」、公募研究「インフルエンザRNAポリメラーゼ全体構造の解明」、代表、2013年4月～2015年3月
3. 基盤研究 (A) 「レオウイルスの感染・増殖機構の理解を目指した原子構造と分子間ネットワークの解明」、分担 (代表 中川敦史) 2013年～2016年3月
4. 基盤研究 (B) 「アモルファス氷層技術と相関顕微鏡法の改良による生体材料の分子分解能観察」、代表、2010年4月～2013年3月
5. 特定領域研究「生体超分子の構造形成と機能制御の原子機構」、公募研究「電子顕微鏡イメージング法によるイネ萎縮ウイルスの吸着、複製、輸送時の構造解析」、代表、2008年4月～2010年3月

補助金

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

委託研究費

1. 文科省「創薬等支援技術基盤プラットフォーム」解析拠点相関構造解析業務、「電顕イメージングを主軸とした相関解析技術の開発と応用」、代表、2012年12月～2017年3月
2. X線自由電子レーザー重点戦略研究課題、「球状構造体を利用した生体超分子複合体の構造解析法の開発」、分担 (代表 中川敦史)、2012年4月～2014年3月
3. 文部科学省ターゲットタンパク研究プログラム「細胞接着装置構成タンパク質の構造生物学的研究」、分担、2007年10月～2012年3月
4. 戦略的創造研究推進事業CREST「細胞内標識による生物分子トモグラフィー」、分担、2006年10月～2011年9月

その他民間等との共同研究費

1. 公益財団法人千里ライフサイエンス振興財団	2017年度
2. 大阪ガスケミカル 寄附金	2017年度
3. 塩野義製薬	2017年7月1日～2018年6月30日
4. 協働ユニット (創薬コンソ)	2017年4月1日～2020年3月31日
5. 大日本住友製薬	2015年8月31日～2016年8月30日
6. カネカ 寄付金	2014年度, 2015年度
- 2010-2013年度はなし

教育活動 一岩崎 憲治一

【7-1：現在指導している学生数（2018年度）】

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

【7-2：過去5年間の在籍学生数】

2017年度 博士課程：1名（うち外国人留学生1名）、修士課程：1名（うち外国人留学生0名）
2016年度 博士課程：1名（うち外国人留学生1名）、修士課程：0名（うち外国人留学生0名）
2015年度 博士課程：1名（うち外国人留学生1名）、修士課程：0名（うち外国人留学生0名）
2014年度 博士課程：0名（うち外国人留学生0名）、修士課程：1名（うち外国人留学生1名）
2013年度 博士課程：0名（うち外国人留学生0名）、修士課程：1名（うち外国人留学生1名）

【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）

【7-4：2018年度および過去5年間の博士研究員の数】

2018年度 1名
2017年度 1名
2016年度 1名
2015年度 1名
2014年度 0名
2013年度 0名

【8：担当授業】

1. 共通教育：化学概論（11-12, 15-）基礎ゼミ（11-）
2. 大学院：基礎化学 I、II（07-）、基礎化学実習（07-）、基礎生物学 II（07-）
3. ナノ高度学際教育研究訓練プログラム2013-2016年度「社会人教育プログラム」コース4. ナノ構造・機能計測解析学, 「画像解析・電子線トモグラフィの基礎」, 大阪大学中之島センター, Jun 27, 2013, Jul 3, 2014., Jun 9, 2015, Jun 2, 2016, July 7, 2017

【9：学外での教育活動】

1. 茨城大学工学部, 生命電子情報特別講義（2単位）, 茨城大学日立キャンパス, Sep 11-13, 2018.
2. 京都大学・生存圏研究所, 集中講義「構造生物学のための電子顕微鏡技術」, 京都大学宇治キャンパス, Jun 14, 2018.
3. 鳥取大学工学研究科, 「化学バイオ特別講義 II（M1）/ 生物応用工学特別講義 I（M2）」, 鳥取大学, Nov 16-17 2017.
4. 京都大学大学院理学研究科化学教室 特別講義, 「透過型電子顕微鏡の基礎と生体試料への応用」, 京都大学 6 号館 5 階セミ室, Jun 25 & Jul 2, 2013.
5. 特別講義, 「電顕イメージングで追うタンパク質の姿」, 横浜市立大学, 鶴見キャンパス, Dec 19, 2012.
6. 出身高等学校訪問：山口県立徳山高等学校における授業「魁講座 III」2 コマ, Mar 16, 2012.
7. 平成 21 年度神戸大学大学院医学研究科 先端医学シリーズ「分子イメージングに関する最近の話題」「電子顕微鏡を使用した分子分解能での蛋白質・細胞・組織のイメージング」, Jul 1, 2009.
8. 京都大学・蛋白質立体構造解析 NEDO 特別講座, 構造生物学講座「電子顕微鏡による単粒子解析の実習」, Jul 10, 2009.

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 一岩崎 憲治一

【10-1：国内共同研究員の受け入れ】

（2017-2018 年度の課題数） 件

3-2 准教授

【10-2：国際共同研究の実施】

(2017-2018 年度の課題数) 2 件

【10-3：蛋白研セミナーの実施】

1 件

【10-4：大型機器の共同利用の実施】(2017-2018 年度の実施状況)

アカデミア：

海外： 件

企業： 件

その他： 件

合計： 件

【10-5：データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

社会貢献 一岩崎 憲治一

【11-1：論文査読】

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

【11-2：雑誌の編集者等】

「生物物理」誌編集委員 2011 年 1 月～2012 年 12 月

【12-1：所属学会】

日本生物物理学会、日本顕微鏡学会、日本生化学会

【12-2：学会での役員、委員など】

1.	日本学術振興会	第 169 委員会委員	2017 年 9 月 1 日～
2.	日本顕微鏡学会	理事	2015 年 7 月 11 日～2017 年 5 月 29 日, 2017 年 6 月 1 日～2019 年 5 月 31 日
3.	日本生物物理学会	分野別専門委員 (D-09 電子顕微鏡)	2014 年度～2016 年度
4.	日本生物物理学会	「生物物理」誌編集委員	2011 年 1 月～2012 年 12 月
5.	日本顕微鏡学会	代議員	2012 年 4 月～2015 年 3 月, 2017 年 4 月 ～2018 年 3 月
6.	日本顕微鏡学会	評議委員	2009 年 4 月～2011 年 3 月
7.	日本顕微鏡学会	関西支部 幹事	2008 年 4 月～2011 年 3 月
8.	日本顕微鏡学会	生体構造解析分科会 幹事	2005 年～
9.	日本顕微鏡学会	微生物研究部会 幹事	2005 年～2015 年 3 月 31 日
10.	日本顕微鏡学会	電顕技術開発若手研究部会幹事	2009 年～2011 年
11.	日本学術振興会	第 141 委員会委員	2004 年～2009 年

【13：科研等の審査委員】

日本学術振興会	科学研究費委員会専門委員	(2015 年 12 月 1 日～2016 年 11 月 30 日)
日本学術振興会	科学研究費委員会専門委員	(2014 年 12 月 1 日～2015 年 11 月 30 日)
文部科学省	科学技術・学術審議会専門委員	(2006 年 2 月～2007 年 1 月)
文部科学省	科学技術・学術審議会専門委員	(2007 年 12 月～2008 年 12 月)

【14：データベース等の運営】

なし

【15-1：国際会議の開催】

2009-2017 年度は該当なし

3-2 准教授

【15-2：国内会議の開催】

1. 平成30年度 生理研研究会 「クライオ電子顕微鏡によるタンパク質の高分解能単粒子構造解析～これでもあなたも高分解能～」, 開催期間 2018年 11月 14-15日
2. 岩崎憲治, 「結晶学と顕微鏡学の協奏が切り拓くタンパク質構造解析の新展開」日本結晶学会, 2018年度年会, 東京工業大学 大岡山キャンパス セッションオーガナイザー, 2018年 11月 10日
3. 岩崎憲治, 松本淳, 川口敦史, 「蛋白質の複雑なコンフォメーション変化の解明を目指して-ハイブリッドアプローチ」, 第56回日本生物物理学会年会, 岡山大学 津島キャンパス セッションオーガナイザー, 2018年 9月 15日
4. 平成29年度 生理研研究会 (AMED 後援) 提案代表「クライオ電子顕微鏡によるタンパク質の高分解能単粒子構造解析」, 開催期間 2017年 11月 28-29日
5. 第55回日本生物物理学会年会 (熊本大学) シンポジウムオーガナイザー, 開催期間 2017年 9月 19-21日
6. 蛋白質研究所セミナー・サーモフィッシュサイエンティフィック FEI 共催「Recent advances in the Frontiers of the Cryo-EM Sciences」 主催者, 2017年 9月 5日～6日, 蛋白研 1F 講堂.
7. 第54回日本生物物理学会年会 (つくば国際会議場) シンポジウムオーガナイザー「電子顕微鏡が捉える生物アーキテクチャーの解明-高分解能化と多様な情報の融合」, Biological architecture elucidated by electron microscopy - Integration of highly-resolved structure and other various information -, 開催期間 2016年 11月 25-27日
8. 第53回日本生物物理学会年会 (金沢大学角間キャンパス) シンポジウムオーガナイザー「最新ハイブリッドアプローチによる機能構造解析, State-of-the-art hybrid methods for structural analysis of macromolecular complexes at functional state」, 開催期間 2015年 9月 13-15日
9. 第71回日本顕微鏡学会学術講演会 (国立京都国際会館)、医学・生物系プログラム委員、講演会開催期間 2015年 5月 13日-15日
10. 蛋白研セミナー、「光運動反応・光センサー蛋白質・光遺伝学～渡辺正勝先生追悼記念～」, オーガナイザー、伊関峰生、岩崎憲治、2015年 3月 10～11日
11. 第69回日本顕微鏡学会学術講演会 (ホテル阪急エキスポパーク) 実行・プログラム委員、講演会開催期間 2013年 5月 20日～22日
12. 蛋白研セミナー、「電子顕微鏡最先端～点ではなく形をみる～」, オーガナイザー、岩崎憲治、2011年 2月 17-18日

学内、所内活動 一岩崎 憲治一

【16：学内、所内委員など】

(学内)

1. 超高圧電子顕微鏡センター運営委員会、委員、2005年 4月～2018年 9月 30日
2. 核燃料物質の管理に関する連絡委員、委員、2009年 4月 1～2018年 9月 30日

(所内)

1. さわらび運営委員、2008年 4月～2012年 4月
2. 交通安全委員、2008年 4月～2010年 3月
3. 計量管理責任者、2006年 2月 16日～
4. 教育・研究・社会貢献活動に関するデータ収集担当、2005年 11月～2006年 10月

【17：その他、特筆すべき活動】

学外博士号審査委員 (九工大) , 2016年度.

3-2 准教授

3-2-2 大森 義裕

職位：准教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質高次機能学研究部門 分子発生学研究室

理学研究科・生物科学専攻（兼任）、ラジオアイソトープ総合センター（兼任）

【研究課題】網膜と脳における神経細胞のシナプス及び繊毛の形成・維持と転写制御に関わる分子メカニズムの解析

【研究内容】

神経細胞は、樹状突起や繊毛などの入力装置から情報を受け取り、軸索へと情報を出力する。シナプスや繊毛の機能不全は、様々な疾患を引き起こすことから、それらが機能する分子メカニズムを解析することは基礎医学的な観点からも重要である。中枢神経系では種類の異なる神経細胞同士が特定の相手と接続しシナプスを形成することで、複雑な神経回路網を構築するが、これらの複雑な配線を正確に確立するシステムの設計図となる作動原理は未知のままである。近年、シナプス形成・発達の各段階においてシナプスに局在する一群の膜蛋白質が重要な役割を担っていることが解明されつつあるが、その全体像は明らかとなっていない。一方、繊毛は、微小管を軸とする構造体で、脊椎動物では静止期にあるほとんどの体細胞に存在する。繊毛は、感覚神経において特に重要であり、網膜の視細胞や鼻腔の嗅細胞、内耳の有毛細胞では繊毛がセンサーの役割を果たしている。脊椎動物において繊毛の形成・維持のメカニズムは、組織によって異なっていることが予想される。また、感覚器官における繊毛の異常は、感覚系に重篤な異常を引き起こすことが知られており、その分子メカニズムの解明が望まれている。私は、これらの分子メカニズムを明らかにする目的で、遺伝子改変動物を用いて、シナプス形成・発達に重要な因子や繊毛形成を制御する因子の同定と機能解析を試みている。一方、新たな脊椎動物モデルとしてのキンギョのゲノム解析を行うことで、脊椎動物の形態と体色を制御するメカニズムの解析を進めている。

【2017-2018 年度の成果】

この期間に以下のような成果が得られた。

- (1) 網膜におけるシナプス形成・発達を制御する因子を同定する目的で、ロイシンリッチリピート蛋白質の遺伝子欠損マウスを作成し、網膜における表現型の解析を行った。シナプスに局在する足場蛋白質 *Frmpd2* が相互作用することを見出し論文発表を行った。
- (2) キンギョの全ゲノムを新型次世代シーケンサーを用いて解読し、全ゲノム重複後の遺伝子進化について解析を行った。この成果について論文発表を行った。

【今後の展望と自己評価】

シナプス形成因子の機能解析については、足場蛋白質 *Frmpd2* の機能解析をすすめる。ロイシンリッチリピート蛋白質の機能解析をさらに進める。キンギョ品種の全ゲノムリシーケンスを進め、品種間の形質の違いを制御する分子機構を明らかにしつつある。キンギョに特異的に見られる形質についても掛け合わせを行うことで遺伝子同定をすすめる。一方、キンカチョウをモデルにした中心窩の形成メカニズムのに関しては生化学的な解析と細胞生物学的な解析を行うことで中心窩形成の分子機構を解明する。今後も、モデル動物を使った網膜の研究を軸にしながら生命現象の本質に迫る研究を進めたい。

【1 : 論文】

【1-1 : 英文論文】

1. Chen, Z.*, Omori, Y.*, Koren, S., Shirokiya, T., Kuroda, T., Miyamoto, A., Wada, H., Fujiyama, A., Toyoda, A., Zhang, S., Wolfsberg, T.G., Kawakami, K., Phillippy, A.M., Mullikin, J.C., and Burgess, S.M. (2018) De Novo assembly of the goldfish (*Carassius auratus*) genome and the evolution of genes after whole genome duplication. **bioRxiv**. 373431.
2. Orlandi C, Omori Y, Wang Y, Cao Y, Ueno A, Roux MJ, Condomitti G, de Wit J, Kanagawa M, Furukawa T and Martemyanov KA, Trans-synaptic interaction of orphan receptor GPR179 with dystroglycan-pikachurin complex is essential for the synaptic organization of photoreceptors. **Cell Reports** 2018 25(1):130-145
3. 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 Reports**. 2018;22(13):3548-3561.
4. Omori Y, Kubo S, Kon T, Furuhashi M, Narita H, Kominami T, Ueno A, Tsutsumi R, Chaya T, Yamamoto H, Suetake I, Ueno S, Koseki H, Nakagawa A, Furukawa T, *Samd7* is a cell type-specific PRC1 component essential for establishing retinal rod photoreceptor identity, **Proc Natl Acad. Sci. USA** 2017 114(39):E8264-E8273
5. Okamoto S, Chaya T, Omori Y, Kuwahara R, Kubo S, Sakaguchi H, Furukawa T, Ick ciliary kinase is essential for planar cell polarity formation in inner ear hair cells and hearing function. **J Neurosci** 2017, 37(8):2073-2085
6. Boubakri M, Chaya T, Hirata H, Kajimura N, Kuwahara R, Ueno A, Malicki J, Furukawa T, Omori Y. Loss of *ift122*, a Retrograde IFT Complex Component, Leads to Slow, Progressive Photoreceptor Degeneration Due to Inefficient Opsin Transport **J Biol Chem.**;291 (47):24465-24474, 2016
7. Mizuhashi K., Omori Y., Furukawa T., Obif, a transmembrane protein, is required for bone mineralization and spermatogenesis in mice, **PLoS One** 10, e0133704, 2015.
8. Omori Y., Chaya T., Yoshida S., Irie S., Tsujii T., Furukawa T., Identification of G protein-coupled receptors (GPCRs) in primary cilia and their possible involvement in body weight control, **PLoS One** 10, e0128422, 2015.
9. Omori Y., Kitamura T., Yoshida S., Kuwahara R., Chaya T., Irie S., Furukawa T., *Mef2d* is essential for the maturation and integrity of retinal photoreceptor and bipolar cells. **Genes to cells** 20, 408-426, 2015.
10. 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.
11. Mizuhashi K., Kanamoto T., Moriishi T., Muranishi Y., Miyazaki T., Terada K., Omori Y., Ito M., Komori T., Furukawa T., Filamin-interacting proteins, *Cfm1* and *Cfm2*, are essential for the formation of cartilaginous skeletal elements. **Hum. Mol. Genet.** 23, 2953-2967, 2014.
12. Yamazaki D., Funato Y., Miura J., Sato S., Toyosawa S., Furutani K., Kurachi Y., Omori Y., Furukawa T., Tsuda T., Kuwabata S., Mizukami S., Kikuchi K., Miki H., Basolateral Mg^{2+} Extrusion via CNNM4 Mediates Transcellular Mg^{2+} Transport across Epithelia: A Mouse Model. **PLoS Genet.** 9, e1003983, 2013.

【1-2 : 代表的な論文】

1. Omori Y, Kubo S, Kon T, Furuhashi M, Narita H, Kominami T, Ueno A, Tsutsumi R, Chaya T, Yamamoto H, Suetake I, Ueno S, Koseki H, Nakagawa A, Furukawa T, *Samd7* is a cell type-specific PRC1 component essential for establishing retinal rod photoreceptor identity, **Proc Natl Acad. Sci. USA** 2017 114(39):E8264-E8273
2. Omori Y., Chaya T., Katoh K., Kajimura N., Sato S., Muraoka K., Ueno S., Koyasu T., Kondo M., Furukawa T., Negative regulation of ciliary length by ciliary male germ cell-associated kinase (Mak) is required for retinal photoreceptor survival. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 107, 22671-22676, 2010.
3. Omori Y., Zhao C., Saras A., Mukhopadhyay S., Kim W., Furukawa T., Sengupta P., Veraksa A., Malicki J., Elipsa is an early determinant of ciliogenesis that links the IFT particle to membrane-associated small GTPase Rab8. **Nat. Cell Biol.** 10, 437-444, 2008.
4. Sato S., Omori Y., Katoh K., Kondo M., Kanagawa M., Miyata M., Funabiki K., Koyasu T., Kajimura N., Miyoshi T., Sawai H., Kobayashi K., Tani A., Toda T., Usukura J., Tano Y., Fujikado T., Furukawa T., Pikachurin, a dystroglycan ligand, is essential for photoreceptor ribbon synapse formation. **Nat. Neurosci.** 11, 923-931, 2008.
5. Omori Y., Malicki J., *oko meduzy* and related crumbs genes are determinants of apical cell features in the vertebrate embryo. **Curr. Biol.** 16, 945-957, 2006.

【1-3 : 英文総説】

1. Omori Y, Kon T. Goldfish: An old and new model system to study vertebrate development, evolution, and human disease. **J Biochem.** 2018 in press.

【1-4 : 邦文総説】

1. 蛋白質リン酸化による繊毛先端部における輸送方向切り替えの制御, 茶屋太郎, 大森義裕, 古川貴久, 化学と生物 2016, 54(7)451-453.

3-2 准教授

2. マウス胚発生における細胞系譜に特異的な一次繊毛の形成, 大森義裕, 細胞工学別冊 最新バイオ論文解説総集編, 秀潤社 2015, 52-53.
3. 繊毛局在キナーゼ ICK は細胞種特異的な繊毛形成と繊毛内輸送の制御に必須である, 茶屋太郎, 大森義裕, 古川貴久, 実験医学, 32, 2612-2615, 2014.
4. 網膜の発生研究と再生医療への応用, 渡邊哲史, 大森義裕, 古川貴久, 体の科学, 65, 220-225, 2014.
5. 古くて新しいオルガネラ, 「繊毛」研究の広がり, 大森義裕, 生物工学会誌, 92, 117, 2014.

【1-5: 著書】

1. (分担執筆) 大森義裕, 「どうして心臓は動き続けるの?—インフォグラフィックスでわかるしくみとはたらき-第8章 iPS 細胞はオールマイティーなの?」, 化学同人, 2018
2. (分担執筆) Vertebrate Photoreceptors: Functional Molecular Bases (Eds. Furukawa T, Hurley JB & Kawamura S) "Structure and Development of the Photoreceptor Ribbon Synapse" Omori Y., Furukawa T., pp.199-216, Springer, 2014.

【2: 受賞歴】

平成 26 年大阪大学総長奨励賞 (研究部門)

平成 27 年大阪大学総長奨励賞 (研究部門)

【3: 招待講演】

【3-1: 講演・国際学会、外国でのセミナー】

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

【3-2: 講演・国内の学会、シンポ、WS など】

1. 「網膜におけるタンパク質相互作用による ON 回路の形成と機能のメカニズム」, 蛋白研セミナー「高次脳機能の神経回路機構」, 2018 年 11 月 26 日, 大阪大学蛋白質研究所
2. 「キンギョ品種のゲノム解析と多様な形質を規定する遺伝子の探索」, 第 91 回 日本生化学会大会 シンポジウム「ゲノム新時代の「さかな」バイオロジー: 魚類研究から広がる新潮流」オーガナイザー, 2018 年 9 月 24 日, 京都国際会館
3. ワークショップ「SAM ドメイン蛋白質 Samd7 は網膜桿体視細胞の最終分化をエピジェネティックに制御する組織特異的なポリコム複合体 1 の構成要素である」, 2017 年度生命科学系学会合同年次大会, 2018 年 12 月 7 日, 神戸ポートピアホテル
4. ワークショップ「シリア・中心体系が織りなす生体システムのダイナミズム」第 38 回 日本分子生物学会, 2015 年 12 月 4 日, 神戸ポートピアホテル, オーガナイザー
5. シンポジウム「繊毛キナーゼによる繊毛内輸送システムの制御と繊毛関連疾患の発症メカニズム」日本解剖学会学術集会, 2014 年 3 月 28 日, 自治医科大学, 栃木
6. シンポジウム「繊毛キナーゼ ICK は神経前駆細胞における繊毛形成とヘッジホッグシグナル伝達に重要である Ciliary kinase ICK is essential for ciliogenesis in neural progenitor cells and Hedgehog signaling」日本神経科学学会大会, 2013 年 6 月 21 日, 京都国際会館

【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: 2 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: 2 件
2016 年度 口頭発表件数: 2 件、ポスター発表件数: 2 件
2015 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 2 件
2014 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 5 件
2013 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 3 件

【4: 新聞報道】

1. 「仕組み初解明、網膜の再生医療に期待…眼の光センサー細胞を遺伝子「エピジェネティクス」変化で作り分け 阪大」2017 年 9 月 12 日 産経新聞 west ネット版

3-2 准教授

2. 「視細胞に必要なたんぱく質を発見」2017年9月22日 読売新聞朝刊
3. 「細胞の繊毛輸送機構を解明-大阪大学」、2014年5月6日、日本経済新聞朝刊

【5：特許】

なし

【6：取得研究費】

科研費

1. 新学術領域研究先進ゲノム支援、「神経細胞のセンサーとしての繊毛の機能とその分子機構の解明」代表、2017年度
2. 基盤研究（C）「神経細胞のセンサーとしての繊毛の機能とその分子機構の解明」代表、2016-2018年度
3. 基盤研究（B）「視細胞-双極細胞/水平細胞シナプスの形成を制御する分子メカニズムの解明」代表、2013-2015年度
4. 挑戦的萌芽研究「デメキンモデルとした眼球サイズを制御するメカニズムの解析」代表、2013-2015年度
5. 新学術領域研究「シリア・中心体系による生体情報フローの制御：視細胞におけるシリア・中心体を介した光情報感知システム形成機構の解明」代表、2013-2014年度
6. 戦略的創造研究推進事業（さきがけ）「脳神経回路の形成・動作と制御：繊毛が神経回路形成・維持・機能発現に果たす役割とその分子メカニズム」代表、2010-2013年度

それ以外の助成金

1. 母子健康協会小児医学研究助成 「繊毛形成に異常をもつ小児水頭症発症機構の解明と治療法の確立へ向けた取り組み」代表、2018年度
2. 住友財団 基礎科学研究助成 「デメキンを用いた眼球の大きさを制御するメカニズムの理解」代表、2016年度
3. 国立遺伝学研究所 共同研究（B）「デメキン原因遺伝子の同定」代表、2016年度
4. 伊藤忠兵衛基金 「デメキンモデルとした眼球サイズ制御メカニズムの解明に関する研究」代表、2016年度
5. 武田科学振興財団「繊毛キナーゼの異常による脳・神経疾患の発症メカニズム解明と遺伝子治療への展開」代表、2013年度

教育活動 -大森 義裕-

【7-1：現在指導している学生数（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）

学部生：1名（うち外国人留学生0名）

研究生：1名（うち外国人留学生1名）

【7-2：過去5年間の在籍学生数】

2017年度 博士課程：7名（うち外国人留学生2名）、修士課程：6名（うち外国人留学生1名）

2016年度 博士課程：4名（うち外国人留学生1名）、修士課程：6名（うち外国人留学生0名）

2015年度 博士課程：3名（うち外国人留学生1名）、修士課程：6名（うち外国人留学生0名）

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

2013年度 博士課程：1名（うち外国人留学生1名）、修士課程：6名（うち外国人留学生0名）

【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：13名（うち外国人留学生0名）

【7-4：2018年度および過去5年間の博士研究員の数】

2018年度 0名

2017年度 1名

2016年度 1名

3-2 准教授

2015 年度 2 名

2014 年度 3 名

2013 年度 3 名

【8：担当授業】

共通教育：現代生命科学の基礎（14，分担）生物学実験（15，分担），先端教養（17，分担），基礎セミナー（17，18 分担）

学 部（理学部生物科学科）：生物学実習（13-17，分担）

大 学 院（理学研究科生物科学専攻）：生物科学特論（13-17，分担），大学院高度副プログラム（18，分担）

【9：学外での教育活動】

広島大学総合科学研究科大学院セミナー、2015 年

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 –大森 義裕–

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2018 年度 0 課題

2017 年度 1 課題

2016 年度 4 課題

【10-2:国際共同研究の実施】

2018 年度 3 課題（米国、英国）

2017 年度 1 課題（米国）

2016 年度 3 課題（英国、米国）

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

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

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

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

なし

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

なし

社会貢献 –大森 義裕–

【11-1：論文査読】

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

【11-2：雑誌の編集者等】

なし

【12-1：所属学会】

日本分子生物学会、日本発生生物学会、日本神経科学会、日本生化学会、北米神経科学会

【12-2：学会の役員、委員】

なし

【13：科研の審査委員など】

なし

【14：データベース等の運営】

なし

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】

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

学内、所内活動 –大森 義裕–

【16：学内、所内委員など】

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

【17：その他、特筆すべき活動】

なし

3-2 准教授

3-2-3 奥村 宣明

職位：准教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質高次機能学研究部門 体内環境統合蛋白質研究グループ
理学研究科・生物科学専攻（兼任）、全学教育推進機構（兼任）

【研究課題】哺乳類の体内恒常性維持の分子機構

【研究内容】

1. 哺乳類のジペプチド代謝関連酵素の構造と生理機能の解析：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明を行うとともに、ジペプチドの機能を解析する。特に、カルノシンを含む種々のジペプチドを分解するジペプチダーゼ CN2、ならびに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、その生理機能を解明する。
2. プロテオミクスによる生体試料の解析法の開発と応用：プロテオミクスの解析技術、データ解析法等の開発を行ってこれを実際のサンプルの解析に応用し、またこれを学内外の研究室との共同研究に適用する。

【2017-2018 年度の成果】

1. これまで CN2 は Mn^{2+} 結合型にしか活性が認められていなかったが、CN2 と 2 価金属イオンとの複合体を ESI-TOF-MS によって解析した結果、アフィニティーは $Zn^{2+} > Mn^{2+}$ であった。そこで、 Zn^{2+} 結合型の活性の有無を再検討した結果、特定の基質に対しては Zn^{2+} 結合型も加水分解活性を示すことが判明した。さらに、培養細胞に CN2 を発現させて培地にペプチドを添加し、細胞によるペプチドの分解活性を解析した結果、 Zn^{2+} 結合型と近い基質特異性が観察された。このことから、CN2 は細胞内では主として Zn^{2+} 結合型として存在することが示唆された。
2. Mn^{2+} および Zn^{2+} 結合型 CN2 の活性に対する、基質ジペプチドの N 末側、C 末側のアミノ酸の影響を解析し、*in vitro* のアッセイと細胞内での活性を比較した。
3. 蛋白質の C 末端を網羅的に定量解析するための新たな定量的プロテオミクスの解析法を確立し、これを用いて膵癌患者尿中のタンパク質部分分解物の解析を行った（高尾研究室、宮崎大学等との共同研究）。データ解析法に関しては、ペプチドピークのマッチング方法を改善し解析結果の信頼性を向上させた。

【今後の展望と自己評価】

ジペプチドの代謝に関わる酵素は複数のものが知られているが、どのような酵素があり、それぞれがどのような役割を持ち、代謝全体とどう関わるのかなどについて不明な部分が多く残されている。CN2 はもともとカルノシン分解活性を指標に見出し、解析を進めてきたが、他のさまざまなジペプチドに対しても高い分解活性を示すこと、小腸や腎臓の特定の細胞に高発現することなどから、これらの組織でタンパク質分解経路の最終段階で機能するのがひとつの重要な役割と現在では考えている。一方、CN2 だけではすべてのジペプチドを分解することはできないため、ジペプチドの分解には特異性の異なる複数の酵素が必要であると考えられる。今後、ジペプチド代謝とその代謝関連酵素の機能の全体像を明らかにするために、CN2 の解析とともに関連する他のジペプチダーゼ、および機能の解析されていないジペプチダーゼ様タンパク質の解析を進め、組織において異なるジペプチド分解系の特徴と各酵素の役割を明らかにしたいと考えている。現時点では解析しているのは全体の中の一部であるので、今後、これまでより多くの酵素について、より迅速で精細な解析を行う必要があると考えている。カルノシンの分解に関しては、CN2 が細胞内で分解するかどうか改めて検討するとともに、CN1、CN2 のほかに分解する酵素がないか、さらに検討を続ける計画である。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Okumura N, Takao T. The zinc form of carnosine dipeptidase 2 (CN2) has dipeptidase activity but its substrate specificity is different from that of the manganese form. **Biochem Biophys Res Commun.** 494, 484-490, 2017.
2. Okumura N, Tamura J, Takao T. Evidence for an essential role of intradimer interaction in catalytic function of carnosine dipeptidase II using electrospray-ionization mass spectrometry. **Protein Sci.** 25 511-522, 2016.
3. Katano T, Fukuda M, Furue H, Yamazaki M, Abe M, Watanabe M, Nishida K, Yao I, Yamada A, Hata Y, Okumura N, Nakazawa T, Yamamoto T, Sakimura K, Takao T, Ito S. Involvement of Brain-Enriched Guanylate Kinase-Associated Protein (BEGAIN) in Chronic Pain after Peripheral Nerve Injury. **eNeuro.** 3, e0110-0116, 2016.
4. Sakakibara K, Eiyama A, Suzuki SW, Sakoh-Nakatogawa M, Okumura N, Tani M, Hashimoto A, Nagumo S, Kondo-Okamoto N, Kondo-Kakuta C, Asai E, Kirisako H, Nakatogawa H, Kuge O, Takao T, Ohsumi Y, Okamoto K. Phospholipid methylation controls Atg32-mediated mitophagy and Atg8 recycling. **EMBO J.** 3, 42703-19, 2015.
5. Okumura N, Tsujihata M., Momohara C., Yoshioka I., Suto K., Nonomura N., Okuyama A., Takao T. Diversity in protein profiles of individual calcium oxalate kidney stones. **PLoS One.** 2013 8, e68624, 2013.
6. Kimura M., Okumura N., Kose S., Takao T., Imamoto N. Identification of Cargo Proteins Specific for Importin- β with Importin- α Applying a Stable Isotope Labeling by Amino Acids in Cell Culture (SILAC)-based in Vitro Transport System. **J Biol Chem.** 288, 24540-24549, 2013.
7. Kimura M., Kose S., Okumura N., Imai K., Furuta M., Sakiyama N., Tomii K., Horton P., Takao T., Imamoto N. Identification of cargo proteins specific for the nucleocytoplasmic transport carrier transportin by combination of an in vitro transport system and stable isotope labeling by amino acids in cell culture (SILAC)-based quantitative proteomics. **Mol Cell Proteomics.** 12, 145-157, 2013.

【1-2:代表的な論文】

1. Unno H., Yamashita T., Ujita S., Okumura N., Otani H., Okumura A., Nagai K., Kusunoki M. Structural basis for substrate recognition and hydrolysis by mouse carnosinase CN2. **J. Biol. Chem.**, 283, 27289-27299, 2008.
2. Otani H., Okumura A., Nagai K., Okumura N. Colocalization of a carnosine-splitting enzyme, tissue carnosinase (CN2) / cytosolic non-specific dipeptidase 2 (CNDP2), with histidine decarboxylase in the tuberomammillary nucleus of the hypothalamus. **Neurosci. Lett.** 445, 166-169, 2008.
3. Gotoh H., Okumura A., Nagai K., Okumura N. Localization of phosphotyrosine 489- β -adducin-immunoreactivity in the hypothalamic tanycytes and its involvement in energy homeostasis. **Brain Res.** 1228, 97-106, 2008.
4. Okumura A., Nagai K., Okumura N. Interaction of α 1-syntrophin with multiple isoforms of heterotrimeric G-protein α subunits. **FEBS Journal**, 275, 22-33, 2008.
5. Okumura N., Hashida-Okumura A., Kita K., Matsubae M., Matsubara T., Takao T., Nagai K. Proteomic analysis of slow- and fast-twitch skeletal muscles. **Proteomics** 5, 2896-2906, 2006.
6. Shima T., Okumura N., Takao T., Satomi Y., Yagi T., Okada M., Nagai K. Interaction of the SH2 domain of Fyn with a cytoskeletal protein, β -adducin. **J. Biol. Chem.** 276, 42233-42240, 2001.

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

なし

【1-5:著書】

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

【2: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 准教授

【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

【3-3: 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0、ポスター3
2017年度 口頭0、ポスター0
2016年度 口頭0、ポスター0
2015年度 口頭0、ポスター0
2014年度 口頭0、ポスター0
2013年度 口頭0、ポスター2

【4: 新聞報道】

なし

【5: 特許】

腺癌の検出方法（特願 2016-030267）

【6: 取得研究費】

科研費

1. 基盤研究（C）「哺乳類ジペプチド分解酵素の基質特異性とその生理機能の解明」
代表 2015-2017年度
2. 基盤研究（C）「哺乳類におけるヒスチジン含有ジペプチド、カルノシンの代謝とその生理機能の解明」
代表、2011-2013年度

それ以外の助成金

1. 創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業 「動物細胞発現系を用いた高難度タンパク質生産支援と、糖鎖工学・抗体工学を用いたその高度化」管理協力者、2012-2014年度

教育活動 -奥村 宣明-

【7-1: 現在指導している学生数（2018年度）】

0名

【7-2: 過去5年間の在籍学生数】

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

【7-3: 過去5年間の学位取得者数】

0名

【7-4: 2018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】

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
2014年度 大学院理学研究科・生物科学特論 J1

3-2 准教授

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

なし

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -奥村 宣明-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

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

2016年度 所内推薦型:2課題

2015年度 なし

【10-2:国際共同研究の実施】

なし

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

なし

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

なし

【10-5:データベース等の運営】実績を含む(登録件数、ダウンロード件数)

なし

社会貢献 -奥村 宣明-

【11-1:論文査読】

International Journal of Molecular Sciences, Canadian Journal of Biotechnology, Molecules, Journal of Pharmacy and Pharmacology, Proteomes, Journal of Chromatography B, Proteomics, Proteomes, Diagnostics, Dentistry Journal, Archives of Renal Disease and Management, Journal of Pharmacy and Pharmacology

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

【12-1:所属学会】

日本生化学会、日本分子生物学会、日本肥満学会、日本ヒトプロテオーム学会

【12-2:学会の役員、委員】

なし

【13:科研等の審査委員】

なし

【14:データベース等の運営】

なし

【15-1:国際会議の開催】

なし

【15-2:国内会議の開催】

なし

学内、所内活動 -奥村 宣明-

【16:学内、所内委員など】

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

【17:その他、特筆すべき活動】

3-2 准教授

3-2-4 加納 純子

職位：准教授

所属：蛋白質研究所 多階層蛋白質統合研究部門 細胞核ネットワーク研究室

理学研究科・生物科学専攻（兼任）

理学部・生物科学科（兼任）

【研究課題】様々な生命現象を制御する染色体機能ネットワーク

【研究内容】

真核生物の線状染色体末端に存在する構造体であるテロメアは、特殊な繰り返し配列を含むテロメア DNA とそれに結合する様々なタンパク質からなり、染色体末端保護、細胞寿命制御、細胞分裂期の正常な進行維持などの様々な機能を果たしている。近年、テロメアに関する多くの知見が蓄積してきたとはいえ、まだ不明な点は多く残されている。一方、テロメアに隣接する特殊なクロマチン構造から形成される領域は、サブテロメアと呼ばれている。サブテロメアは様々な実験手法的困難からテロメアと比較して知見が少なく、染色体の未開の地と言える領域である。

【2017-2018 年度の成果】

真核生物の線状染色体末端に存在する構造体であるテロメアやサブテロメアの新規機能や制御を明らかにすることを目指して以下の研究を行った。

1. テロメア結合タンパク質複合体の機能ネットワークの解明：Rap1 は真核生物において広く保存されたテロメア結合蛋白質であり、テロメアタンパク質複合体の核をなすことによって多くのテロメア機能に関与している。Rap1 の新規制御メカニズムを探るため、Rap1 の翻訳後修飾を解析したところ、カゼインキナーゼ CK2 によって7箇所のアミノ酸がリン酸化されることが示唆された。また、そのリン酸化は Bqt4 や Poz1 との相互作用に重要であることがわかった。さらに、Rap1 と Bqt4、Poz1 の直接的相互作用について立体構造的に解析し（中国の Yong Chen 博士との共同研究）、その相互作用に必要なアミノ酸残基を明らかにした。一方、Bqt4 がテロメアの核膜局在以外の機能として、DNA 結合活性をもち、それがテロメアの核膜近傍局在に重要であることも明らかにした。
2. テロメア隣接領域サブテロメアの機能・制御メカニズムの解明：未だほとんど明らかにされていないサブテロメア機能制御経路を明らかにするため、サブテロメア遺伝子発現が異常になった変異株を約 500 株単離した。特に表現型の強い変異株について、その変異部位を同定したところ、ヒストン脱リン酸化酵素複合体のサブユニットをコードする遺伝子が複数見つかった。現在、ヒストンのアセチル化とサブテロメア特異的クロマチン構造との関係を詳細に解析している。
3. ヒトと大型類人猿の染色体末端構造の比較による生物多様化メカニズムの解明：大型類人猿はヒトに進化的に最も近いとされているが、実は染色体末端構造がヒトとは大きく異なる。それがヒトと大型類人猿の特徴を分けたのではないかという仮説に基づき、大型類人猿特異的な染色体末端構造の機能を探っている。これまでの解析より、テロメアとサブテロメアの間に存在している大型類人猿特異的な StSat 繰り返し配列領域ではヒストン H3-K9 のメチル化が高度に検出されていることから、ヘテロクロマチン構造を含むことが示唆された。

【今後の展望と自己評価】

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

研究活動 -加納 純子-

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Hu C., Inoue H., Sun W., Takeshita Y., Huang Y., Xu Y., Kanoh J., Chen Y. Structural insights into chromosome attachment to the nuclear envelope by an inner nuclear membrane protein Bqt4 in fission yeast. **Nucleic Acids Res.**, in press.
2. Hu C., Inoue H., Sun W., Takeshita Y., Huang Y., Xu Y., Kanoh J., Chen Y. The inner nuclear membrane protein Bqt4 in fission yeast contains a DNA-binding domain essential for telomere association with the nuclear envelope. **Structure**, in press.
3. Xue J., Chen H., Wu J., Takeuchi M., Inoue H., Liu Y., Chen Y., Kanoh J., Lei M. Structure of the fission yeast *S. pombe* telomeric Tpz1-Poz1-Rap1 complex. **Cell Res.**, 27, 1503-1520, 2017.
4. Tashiro S., Nishihara Y., Kugou K., Ohta K., and Kanoh J. Subtelomeres constitute a safeguard for gene expression and chromosome homeostasis. **Nucleic Acids Res.**, 45, 10333-10349, 2017.
5. Inoue H., Sugimoto S., Takeshita Y., Takeuchi M., Hatanaka M., Nagao K., Hayashi T., Kokubu A., Yanagida M., and Kanoh J. CK2 phospho-independent assembly of the Tel2-associated stress-signaling complexes in *Schizosaccharomyces pombe*. **Genes Cells**, 22, 59-70, 2017.
6. Tashiro S., Handa T., Matsuda A., Ban T., Takigawa T., Miyasato K., Ishii K., Kugou K., Ohta K., Hiraoka Y., Masukata H., and Kanoh J. Shugoshin forms a specialized chromatin domain at subtelomeres that regulate transcription and replication timing. **Nature Commun.**, 7, 10393, 2016.
7. Deng W., Wu J., Wang F., Kanoh J., Dehe PM., Inoue H., Chen J., and Lei M. Fission yeast telomere-binding protein Taz1 is a functional but not a structural counterpart of human TRF1 and TRF2. **Cell Res.**, 25, 881-884, 2015.
8. Tarumoto Y., Kanoh J., and Ishikawa F. Receptor for activated C-kinase (RACK1) homolog Cpc2 facilitates the general amino acid control response through Gcn2 kinase in fission yeast. **J. Biol. Chem.**, 288, 19260-19268, 2013.
9. Kanoh J. Release of chromosomes from the nuclear envelope: a universal mechanism for eukaryotic mitosis? **Nucleus**, 4, 100-104, 2013.
10. Tashiro S., Asano T., Kanoh J., and Ishikawa F. Transcription-induced chromatin association of RNA surveillance factors mediates facultative heterochromatin formation in fission yeast. **Genes Cells**, 18, 327-339, 2013.

【1-2:代表的な論文】

1. Tashiro S., Nishihara Y., Kugou K., Ohta K., and Kanoh J. Subtelomeres constitute a safeguard for gene expression and chromosome homeostasis. **Nucleic Acids Res.**, 45, 10333-10349, 2017.
2. Tashiro S., Handa T., Matsuda A., Ban T., Takigawa T., Miyasato K., Ishii K., Kugou K., Ohta K., Hiraoka Y., Masukata H., and Kanoh J. Shugoshin forms a specialized chromatin domain at subtelomeres that regulate transcription and replication timing. **Nature Commun.**, 7, 10393, 2016.
3. Fujita I., Nishihara Y., Tanaka M., Tsujii H., Chikashige Y., Watanabe Y., Saito M., Ishikawa F., Hiraoka Y., and Kanoh J. Telomere-nuclear envelope dissociation promoted by Rap1 phosphorylation ensures faithful chromosome segregation. **Curr. Biol.**, 22, 1932-1937, 2012.
4. Chen Y., Rai R., Zhou Z-R., Kanoh J., Ribeyre C., Yang Y., Zheng H., Damay P., Wang F., Tsujii H., Hiraoka Y., Shore D., Hu H-Y., Chang S., and Lei M. A conserved motif within RAP1 has diversified roles in telomere protection and regulation in different organisms. **Nat. Struc. Mol. Biol.**, 18, 213-221, 2011.
5. Miyoshi T., Kanoh J., Saito M., and Ishikawa F. Fission yeast Pot1-Tpp1 protects telomeres and regulates telomere length. **Science**, 320, 1341-1344, 2008.

【1-3:英文総説】

1. Kanoh J. Unexpected roles of shugoshin protein at subtelomeres. **Genes Genet. Syst.**, 92, 127-133, 2017.
2. Kanoh J. Telomeres and subtelomeres: new insights into the chromatin structures and functions of chromosome ends. **Genes Genet. Syst.**, 92, 105, 2017.

【1-4:邦文総説】

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

【1-5:著書】

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

3-2 准教授

【2:受賞歴】

平成 28 年 日本遺伝学会奨励賞

平成 26 年 大阪大学総長奨励賞（研究部門）

【3:講演】

【3-1:講演-国際学会，外国でのセミナー】

1. Telomere-length dependent regulation of DNA replication timing at non-telomeric regions, Telomere biology in health and human disease, Troia, Portugal, May, 2018.
2. Telomere-length dependent regulation of DNA replication timing at non-telomeric regions, The 3rd Trilateral Workshop for Frontier Protein Sciences, Shanghai, China, August, 2017.
3. Subtelomeres constitute a safeguard for gene expression and chromosome homeostasis, The 9th international fission yeast meeting, Banff, Canada, May, 2017.
4. Subtelomeres constitute a safeguard for gene expression and chromosome homeostasis, Telomeres & Telomerase, Cold Spring Harbor, US, May, 2017.
5. Robustness of chromosomes revealed by the complete deletion of subtelomeres, 10th 3R symposium, Matsue, Japan, November, 2016.
6. Dissection of subtelomere functions, Forefront of Chromosome Biology, Kyoto, Japan, August, 2015.
7. Shugoshin forms a specialized chromatin domain at subtelomeres, repressing transcription and replication, The 8th international fission yeast meeting, Kobe, Japan, June, 2015.
8. Spindle assembly checkpoint protein Sgo2 regulates silenced chromatin formation and DNA replication timing at subtelomere, Telomeres & Telomerase, Cold Spring Harbor, US, May, 2015.
9. Roles of protein complexes at chromosome end, The 1st Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies, Peking, China, April, 2015.
10. Novel Functions of Shugoshin 2 (Sgo2) at telomere-adjacent region in interphase, The 9th 3R Symposium, Gotemba, Japan, November, 2014.
11. Structure and functions of subtelomere, Message from yeast to epigenetics ~Yeast clarifies the frontiers of life science~, Fukui, Japan, September, 2013.
12. Roles of *S. pombe* "sub"telomeres, The 7th international fission yeast meeting, London, UK, June, 2013.

【3-2:講演-国内の学会，シンポ、WS など】

1. Elucidation of subtelomere functions using *S. pombe*, 日本遺伝学会第 90 回大会（奈良）2018 年 9 月
2. 真核生物の染色体の線状形態の役割、蛋白研セミナー（大阪）2018 年 8 月
3. 真核生物の染色体の線状形態の役割、染色体研究の最前線 2018（横浜）2018 年 3 月
4. テロメア DNA 長は染色体腕部の DNA 複製タイミングの維持に重要である、第 35 回染色体ワークショップ（愛知県西尾市）2017 年 12 月
5. Tel2 は PIKK タンパク質群の発現を維持し正常なストレス応答を保障する、第 50 回酵母遺伝学フォーラム研究報告会（東京）2017 年 9 月
6. サブテロメアの機能解明、ワークショップ「染色体研究の最前線」（大阪）2017 年 1 月
7. サブテロメアは染色体恒常性と遺伝子発現の維持に重要である、第 34 回染色体ワークショップ（木更津）2017 年 1 月
8. 染色体末端危機に対する複合的防御機構、第 39 回日本分子生物学会年会ワークショップ（横浜）2016 年 12 月
9. 分裂酵母のサブテロメア全破壊から見えてきた染色体維持システム、酵母研究ルネッサンス 2016（東京）2016 年 11 月
10. 染色体末端領域の機能解明、日本遺伝学会第 88 回大会奨励賞受賞講演（三島）2016 年 9 月
11. サブテロメア全破壊によって見えてくる染色体機能、第 33 回染色体ワークショップ（松島）2016 年 1 月
12. サブテロメアの機能を探る、国際高等研究所 研究プロジェクト「クロマチン・デコーディング」2015 年度第 1 回研究会（奈良）2015 年 12 月
13. サブテロメアの新規機能の解明、BMB2015（第 38 回日本分子生物学会年会/第 88 回日本生化学会大会合同大会）ワークショップ（神戸）2015 年 12 月
14. サブテロメア相同 DNA 領域完全欠失株の作製と解析、第 48 回酵母遺伝学フォーラム研究報告会（広島）2015 年 9 月
15. テロメア結合タンパク質 Rap1 のカゼインキナーゼ 2 によるリン酸化はテロメアの核内配置とヘテロクロマチン構造を制御する、第 32 回染色体ワークショップ（広島）2014 年 12 月
16. サブテロメア領域の新規機能の解明、第 86 回日本遺伝学会大会 WS(長浜) 2014 年 9 月
17. 染色体末端の神秘、第 21 回酵母合同シンポジウム（東京）2014 年 9 月
18. テロメア隣接領域の機能、第 36 回日本分子生物学会年会 WS(神戸) 2013 年 12 月

3-2 准教授

19. テロメア隣接領域の機能解析、国立遺伝学研究所研究会「染色体 DNA の安定維持の分子メカニズム」(三島) 2013 年 9 月
20. 分裂酵母のサブテロメア領域の機能解析、第 46 回酵母遺伝学フォーラム研究報告会(仙台) 2013 年 9 月

【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: 3 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: 5 件
2016 年度 口頭発表件数: 4 件、ポスター発表件数: 3 件
2015 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 4 件
2014 年度 口頭発表件数: 3 件、ポスター発表件数: 3 件
2013 年度 口頭発表件数: 4 件、ポスター発表件数: 0 件

【4:新聞報道】

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

【5:特許】

該当なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 基盤研究(B) H29-H31 代表、染色体末端ドメインの機能・構造維持メカニズム
2. 新学術領域研究(公募研究) H28-H29 代表、サブテロメアクロマチン構造の動的制御メカニズム
3. 基盤研究(B) H26-H28 代表、テロメア隣接領域の未知なる機能の解明
4. 挑戦的萌芽研究 H25-H26 代表、テロメアタンパク質による新規ゲノムオーガニゼーションメカニズム
5. 新学術領域研究(計画研究) H23-H27 代表、テロメア構成因子による染色体の統合的制御機構

それ以外の助成金

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

教育活動 -加納 純子-

【7-1:現在指導している学生数 (2018 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 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】

- 2017 年度 博士課程: 0 名(うち外国人留学生 0 名)、修士課程: 6 名(うち外国人留学生 0 名)
2016 年度 博士課程: 0 名(うち外国人留学生 0 名)、修士課程: 5 名(うち外国人留学生 0 名)
2015 年度 博士課程: 0 名(うち外国人留学生 0 名)、修士課程: 3 名(うち外国人留学生 0 名)
2014 年度 博士課程: 0 名(うち外国人留学生 0 名)、修士課程: 0 名(うち外国人留学生 0 名)
2013 年度 博士課程: 0 名(うち外国人留学生 0 名)、修士課程: 2 名(うち外国人留学生 0 名)

【7-3:過去 5 年間の学位取得者数】

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

【7-4: 2018 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

- 2018 年度 0 名

3-2 准教授

2017 年度 2 名
2016 年度 2 名
2015 年度 1 名
2014 年度 2 名
2013 年度 2 名

【8:担当授業】

共通教育：先端教養科目(生命を担う物質-蛋白質)(2018)、
蛋白質科学入門Ⅰ(2011, 2015, 2018)、
蛋白質科学入門Ⅱ(2016)、
生物学実験(2014~2018)
学部：生物学基礎実験(2014~)、
生物科学の最前線(2009~)、
G30 CBCMP Honor Seminar(2016, 2017)
大学院：生物科学特論Ⅶ(2010)、
生物科学特論 E5(2012, 2014, 2016, 2018)

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. Handai-Asahi 中之島塾「分裂寿命時計テロメアから生命の基本原理を探る」2018 年 7 月
2. 文科省新学術領域主催・一般公開シンポジウム「生命科学の最前線-テニユアトラックサバイバル物語-」講師、2016 年 12 月
3. 文科省新学術領域主催・一般公開シンポジウム「遺伝子のすがた」講師、2016 年 8 月
4. 蛋白質研究所・第 9 回高校生のための特別公開講座セミナー「蛋白質-生命を担うこの身近で不思議な物質」講師、2016 年 8 月
5. 文科省新学術領域主催・高校生向け公開講座「ゲノムの調べ」講演、横浜、2015 年 2 月

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -加納 純子-

【10-1：国内共同研究員の受け入れ】

該当なし

【10-2-1：国際共同研究の実施】

2018 年度 1 課題(中国)
2017 年度 2 課題(中国)
2016 年度 2 課題(中国)
2015 年度 2 課題(中国)

【10-2-2：国内共同研究の実施】

2018 年度 4 課題
2017 年度 2 課題
2016 年度 2 課題

【10-3：蛋白研セミナーの実施】

1. 蛋白研セミナー「TOR を介した細胞成長統御の総合的理解」2018 年 6 月
2. 蛋白研セミナー「細胞核とクロマチン構造が操る高次生命現象」2018 年 8 月

【10-4：大型機器の共同利用の実施】

該当なし

【10-5：データベース等の運営】

該当なし

社会貢献 -加納 純子-

【11-1：論文査読】

Nature
Genes to Cells

3-2 准教授

Chromosoma
Biochemical and Biophysical Research Communications
The Journal of Biochemistry
Genome Biology
RNA Biology
Scientific Reports

【11-2: 雑誌の編集者等】

該当なし

【12-1: 所属学会】

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

【12-2: 学会の役員、委員】

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

【13: 科研等の審査委員】

日本学術振興会 特別研究員等審査会専門委員及び国際事業委員会書面審査委員 (2011, 2013~2016)
日本学術振興会 科研費専門委員・書面審査委員 (2017~)

【14: データベース等の運営】

該当なし

【15-1: 国際会議の開催】

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

【15-2: 国内会議の開催】

1. 第41回日本分子生物学会年会ワークショップ (オーガナイザー) 2018年11月
2. BMB2015 ワークショップ (オーガナイザー) 2015年12月

学内、所内活動 -加納 純子-

【16: 学内、所内委員など】

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

【17: その他、特筆すべき活動】

1. 第4回日本分子生物学会男女共同参画実態調査報告書作成
(第20期日本分子生物学会キャリアパス委員会・大規模アンケート解析ワーキンググループ)

3-2 准教授

3-2-5 川上 徹

職位：准教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質化学研究部門 蛋白質有機化学研究室
理学研究科・化学専攻 B コース（兼任），生物科学専攻（兼任）

【研究課題】ライゲーションケミストリーの開発とそれに基づく蛋白質化学合成

【研究内容】

ペプチドや蛋白質は生体内で情報伝達や物質変換などにおいて重要な役割を担っている。また，これらは様々な修飾を受けることでその機能調節がなされている。その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。また，開発した方法をもとに，エピジェネティックな遺伝子の制御に関わる修飾ヒストンおよびヌクレオソームのライブラリー構築に向けた合成法の開発，また，ユビキチン化を主な対象とする蛋白質の選択的修飾反応の開発への展開を進めている。

【2017-2018 年度の成果】

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

化学合成の利点として，任意の位置に修飾アミノ酸を導入できることがある。ヒストン蛋白質は種々の翻訳後修飾を受けることで遺伝子の発現を調製していることが知られているが，その詳細は依然として議論のあるところである。翻訳後修飾の1つとして小型蛋白質であるユビキチンがリシン側鎖アミノ基にイソペプチド結合により結合するユビキチン化がある。これまでに非天然構造ではあるが，簡便にユビキチンを導入する方法として，チランリンカーを用いる方法を開発し，これによってユビキチン化ヒストン H3 の生化学的機能を調べたところ，DNA 維持メチル化の機能を調製していることが分かった。さらに，別の蛋白質が同様の機能を行っていることが判明し，このユビキチン化部分ペプチドを同様に合成し，共同研究によってその機能解析が進められている。また，天然型ユビキチン化 H3 の調製もほぼ終了し，アナログ体とともにその機能の確認も共同研究によって進めている。

【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必要があるが，ヒストン蛋白質の合成によって長鎖ペプチドの合成例を示すことができつつある。また非天然型構造とともに天然型ユビキチン化ヒストン蛋白質の合成もほぼ完成し，それらは DNA 維持メチル化に深くかかわっていることが明らかとなっているが，天然，非天然の構造によってその機能に微妙な差が見られる可能性が分かってきた。その差異を詳細に調べることでより精密な分子機構の解明につながると考えている。さらに完全合成ヒストン蛋白質を用いた修飾ヌクレオソームの調製法の開発も含めて，所内外の研究者と協力し，日本発の修飾ヒストンライブラリー構築の基盤となる技術開発を，引き続き進めていく。これらの進展によって，新しい技術の開発を順調に進めることができていると考えている。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Mishima, Y., Watanabe, M., Kawakami, T., Jayasinghe, C. D., Otani, J., Kikugawa, Y., Shirakawa, M., Kimura, H., Nishimura, O., Aimoto, S., Tajima, S., and Suetake, I. Hinge and Chromoshadow of HP1 α Participate in Recognition of K9 Methylated Histone H3 in Nucleosomes. **J. Mol. Biol.** 425, 54-70, 2013.
2. Tanaka, M., Takamura, Y., Kawakami, T., Aimoto, S., Saito, H., and Mukai, T. Effect of amino acid distribution of amphipathic helical peptide derived from human apolipoprotein A-I on membrane curvature sensing. **FEBS Lett.** 587, 510-515, 2013.
3. Wei, P., Zheng, B.-K., Guo, P.-R., Kawakami, T., and Luo, S.-Z. The association of polar residues in the DAP12 homodimer: TOXCAT and molecular dynamics simulation studies. **Biophys. J.** 104, 1435-1444, 2013.
4. 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.
5. Otani, J., Kimura, H., Sharif, J., Endo, T. A., Mishima, Y., Kawakami, T., Koseki, H., Shirakawa, M., Suetake, I., and Tajima, S. Cell cycle-dependent turnover of 5-hydroxymethyl cytosine in mouse embryonic stem cells. **PLOS ONE** 8, e82961, 2013.
6. Kawakami, T., Kamauchi, A., Harada, E., and Aimoto S. Enhancement in the Rate of Conversion of Peptide Cys-Pro esters to Peptide Thioesters by Structural Modification. **Tetrahedron Lett.** 55, 79-81, 2014.
7. Takase, H., Furuchi, H., Tanaka, M., Yamada, T., Matoba, K., Iwasaki, K., Kawakami, T., and Mukai, T. Characterization of reconstituted high-density lipoprotein particles formed by lipid interactions with human serum amyloid A. **Biochim. Biophys. Acta** 1841, 1467-1474, 2014.
8. Suwito, H., Jumina, Mustofa, Pudjiastuti, P., Fanani, M. Z., Kimata-Ariga, Y., Katahira, R., Kawakami, T., Fujiwara, T., Hase, T., Sirat, H. M., and Puspaningsih, N. N. T. Design and synthesis of chalcone derivatives as inhibitors of the ferredoxin - Ferredoxin-NADP⁺ reductase interaction of *Plasmodium falciparum*: Pursuing new antimalarial agents. **Molecules** 19, 21473-21488, 2014.
9. Hara, T., Huang, Y., Ito, A., Kawakami, T., Hojo, H., and Murata, M. Trifluoroethanol-containing RP-HPLC mobile phases for the separation of transmembrane peptides human glycophorin-A, integrin α -1, and p24: analysis and prevention of potential side reactions due to formic acid. **J. Pept. Sci.** 21, 61-70, 2015.
10. Kawakami, T., Yoshikawa, R., Fujiyoshi, Y., Mishima, Y., Hojo, H., Tajima, S., and Suetake, I. Synthesis of histone proteins by CPE ligation using a recombinant peptide as the C-terminal building block. **J. Biochem.** 158, 403-411, 2015.
11. Hara, T., Purwati, E. M., Tainosyo, A., Kawakami, T., Hojo, H., Aimoto, S. Site-specific labeling of synthetic peptide using the chemoselective reaction between N-methoxyamino acid and isothiocyanate. **J. Pept. Sci.** 21, 765-769, 2015.
12. Mishima, Y., Jayasinghe, C. D., Lu, K., Otani, J., Shirakawa, M., Kawakami, T., Kimura, H., Hojo, H., Carlton, P., Tajima, S., Suetake, I. Nucleosome compaction facilitates HP1 γ binding 1 to methylated H3K9. **Nucl. Acids Res.** 43, 10200-10212, 2015.
13. Tanaka, M., Hosotani, A., Tachibana, Y., Nakano, M., Iwasaki, K., Kawakami, T., Mukai, T. Preparation and characterization of reconstituted lipid-synthetic polymer discoidal particles. **Langmuir** 31, 12719-26, 2015.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.

3-2 准教授

21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Hojo, H., Kawakami, T., Hiroshima, Y., Aimoto, S. An N-protection free ligation of the peptide thioester and the peptidewith an N-alkoxy- or N-aryloxyamino group at its N-terminus. **Tetrahedron Lett.** 58, 4638-4641, 2017.
26. 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.

【1-2: 代表的な論文】

1. Kawakami, T., Ohtake, H., Arakawa, H., Okachi, T., Imada, Y., and Murahashi, S.-I. Asymmetric synthesis of β -amino acids by addition of chiral enolates to nitrones via N-acyloxyiminium ions. **Bull. Chem. Soc. Jpn.** 73, 2423-2444, 2000 (BCSJ award).
2. Kawakami, T., Akaji, K., and Aimoto, S. Peptide bond formation mediated by 4,5-dimethoxy-2-mercaptobenzylamine after periodate oxidation of the N-terminal serine residue, **Org. Lett.** 3, 1403-1405, 2001.
3. Kawakami, T. and Aimoto, S. The use of a cysteinyl prolyl ester (CPE) autoactivating unit in peptide ligation reactions. **Tetrahedron** 65, 3871-3877, 2009.
4. Kawakami, T., Shimizu, S., and Aimoto, S. Peptide thioester formation by an N to S acyl shift reaction at the cysteinyl prolyl cysteine position. **Bull. Chem. Soc. Jpn.** 83, 570-574, 2010 (Selected Paper).
5. Kawakami, T., Akai, Y., Fujimoto, H., Kita, C., Aoki, Y., Konishi, T., Waseda, M., Takemura, L., and Aimoto, S. Sequential peptide ligation by combining the Cys-Pro ester (CPE) and thioester methods and its application to the synthesis of histone H3 containing a trimethyl lysine residue. **Bull. Chem. Soc. Jpn.** 86, 690-697, 2013 (BCSJ award).
6. Kawakami, T., Yoshikawa, R., Fujiyoshi, Y., Mishima, Y., Hojo, H., Tajima, S., and Suetake, I. Synthesis of histone proteins by CPE ligation using a recombinant peptide as the C-terminal building block. **J. Biochem.** 158, 403-411, 2015.

【1-3: 英文総説】

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

【1-4: 邦文総説】

1. N-S アシル基転位反応を用いるペプチドチオエステル合成法の開発. 川上 徹, 相本三郎, 有機合成化学協会誌 70, 166-176, 2012.

【1-5: 著書】

1. (分担執筆) ペプチドチオエステルを用いるペプチド縮合. 北條裕信, 川上 徹, ファインケミカルシリーズ クリックケミストリー - 基礎から実用まで - (編) 高田十志和, 小山靖人, 深瀬浩一, シーエムシー出版 214-223, 2014.
2. (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.

3-2 准教授

4. 有機合成化学協会 味の素研究企画賞, 2008.
5. BCSJ 論文賞, 川上 徹, 赤井優一, 藤本久雄, 喜多千恵子, 青木優子, 小西岳彦, 早稲田真澄, 竹村梨沙, 相本三郎, 日本化学会, 2013.

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. T. Kawakami, S. Aimoto, Protein synthesis by chemical ligation base on the use of a peptide-Cys-Pro ester as a peptide thioester precursor. International Scientific Conference on “Chemistry – Opportunity and Development” 35th Anniversary of the Institute of Chemistry, Vietnam Academy of Science and Technology, Hanoi, 2013.
2. T. Kawakami, Chemical protein synthesis by the ligation based on the use of an *N* to *S* acyl shift reaction. 17th Korean Peptide and Protein Symposium, Seoul, 2013.
3. T. Kawakami, Methods for peptide thioester preparation. IBC’s 7th Annual AsiaTIDE, Osaka, 2015.

【3-2:講演-国内の学会, シンポ、WS など】

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

【3-2a:その他、海外、国内の学会等】(セミナーも含む) 自身の口頭発表

1. 川上 徹・赤井優一・藤本久雄・喜多千恵子・竹村梨沙・青木優子・早稲田真澄・相本三郎: 自発的活性化ユニット Cys-Pro エステルを用いる連続ライゲーションによるヒストン H3 の合成. 日本化学会第 93 春季年会, 滋賀県草津 (2013).
2. T. Kawakami, A. Kamauchi, E. Harada, S. Aimoto, Rate Enhancement of Conversion of Peptide Cys-Pro ester to Peptide Thioester by the Structural Modifications. 4th Modern Solid Phase Peptide Synthesis & Its Applications Symposium, Kobe, 2013.
3. T. Kawakami, Y. Akai, R. Yoshikawa, I. Suetake, S. Tajima, S. Aimoto, Total Chemical Synthesis and Semi-synthesis of Histone H3 and H4 by the Use of Cys-Pro Ester Auto-activating Unit for the Thioester Precursor. 5th Asia-Pacific International Peptide Symposium, Suita, 2013.
4. 川上 徹・吉川 諒・藤吉佑樹・北條裕信・田嶋正二・末武 勲: 組換えペプチドを C 末端側合成ブロックとして用いた Cys-Pro エステル (CPE) ライゲーション法によるヒストンタンパク質の合成. 日本化学会第 94 春季年会, 名古屋 (2014)
5. T. Kawakami, R. Yoshikawa, Y. Fujiyoshi, H. Hojo, S. Tajima, I. Suetake, Synthesis of Histone by the Use of Cys-Pro Ester (CPE) Ligation, 33th European Peptide Symposium, Sofia, 2014.
6. T. Kawakami, Synthesis of modified histones by the use of CPE chemistry. The 15th Akabori Conference, Boppard, 2014.
7. 川上 徹・北條裕信: ライゲーション法において発現ペプチドを合成ブロックとして用いるためのフェナシル基のチオール保護基としての可能性. 日本化学会第 95 春季年会, 船橋 (2015).
8. T. Kawakami, Synthesis of Modified Histone Proteins by CPE Ligation. The 16th Akabori Conference, Kobe, 2016.
9. T. Kawakami, Y. Mishima, H. Hojo, I. Suetake, Histone Ubiquitination via an Isopeptide Mimetic Structure by Using a Thirane Linker. 第 54 回ペプチド討論会, 堺 (2017) .
10. 川上 徹, 三島優一, 北條裕信, 末武 勲. チ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).
11. T. Kawakami, Synthesis of Ubiquitinated Histone. The 17th Akabori Conference, Lindau, 2018.

【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, 吉川 諒, 相本三郎, 田嶋正二, 末武 勲. ケミカルライゲーションによる修飾ヒストン合成法の開発: H4K20me の合成とテトラソームの再構成. エピジェネティクス研究会 第 7 回年会, 奈良 (2013)
2. T. Kawakami, Synthesis of Histone H3 by Chemical Ligation. The 8th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-8), Osaka, 2013.
3. 川上 徹, 吉川 諒, 藤吉佑樹, 北條裕信, 田嶋正二, 末武 勲: 組換えペプチドを C 末端側合成ブロックとして用いた Cys-Pro エステル (CPE) ライゲーション法によるヒストンの合成. エピジェネティクス研究会 第 8 回年会 東京 (2014).

3-2 准教授

4. 川上 徹, 北條裕信: 発現ペプチドをライゲーション法の合成ブロックとして用いるためのフェナシル基のチオール保護基としての可能性. 第 51 回ペプチド討論会, 徳島 (2014).
5. 川上 徹, 三島優一, 北條裕信, 田嶋正二, 末武 勲: 組換えペプチドを C 末端側合成ブロックとして用いたライゲーション法によるヒストン H3 の合成. エピジェネティクス研究会 第 9 回年会 東京 (2015).
6. T. Kawakami, I. Suetake, Total Chemical Synthesis and Semi-synthesis of Histone Proteins by Chemical Ligation. 第 40 回内藤コンファレンス: Epigenetics-From Histone Code to Therapeutic Strategy, Sapporo, 2015.
7. T. Kawakami, R. Yoshikawa, Y. Fujiyoshi, Y. Mishima, H. Hojo, S. Tajima, I. Suetake, Synthesis of Modified Histone Proteins by CPE Ligation Using a Recombinant Peptide. 7th International Peptide Symposium, Singapore, 2015.
8. 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).
9. 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).
10. 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).
11. 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).
12. 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).
13. 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).
14. 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.

【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: 国内口頭 3, 国内ポスター 2, 国外口頭発表 0, 国外ポスター 0
2017 年度: 国内口頭 1, 国内ポスター 5, 国外口頭発表 0, 国外ポスター 0
2016 年度: 国内口頭 2, 国内ポスター 10, 国外口頭発表 0, 国外ポスター 0
2015 年度: 国内口頭 1, 国内ポスター 3, 国外口頭発表 0, 国外ポスター 0
2014 年度: 国内口頭 4, 国内ポスター 2, 国外口頭発表 1, 国外ポスター 1
2013 年度: 国内口頭 0, 国内ポスター 3, 国外口頭発表 0, 国外ポスター 0

【4: 新聞報道】

【5: 特許】

【6: 取得研究費】

科研費

1. 基盤研究(C) 12-14 年度 代表 自発的チオエステル形成ユニットを用いる蛋白質の選択的標識反応の開発
2. 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
3. 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
4. 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

教育活動 -川上 徹-

【7-1: 現在指導している学生数】(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

【7-2: 過去 5 年間の在籍学生数】

2017 年度, 博士課程: 0(0), 修士課程: 1, 学部生: 0

2016 年度, 博士課程: 2(1), 修士課程: 9, 学部生: 1

2015 年度, 博士課程: 2(1), 修士課程: 3, 学部生: 0

3-2 准教授

2014 年度, 博士課程: 1(1), 修士課程: 0, 学部生: 0

2013 年度, 博士課程: 2(1), 修士課程: 0, 学部生: 0

【7-3: 過去 5 年間の学位取得者数】

【7-4: 2018 年度および過去 5 年間の博士研究員（特任教員を含む）の数】

【8: 担当授業】

共通教育: 分子化学 B (分担 09-15, 17, 18), 蛋白質科学入門 (分担 15), 現代生命科学の基礎 (生命と蛋白質) (分担 17)

大学院: 蛋白質分子化学 (I) (分担 08-18), 生物科学特論 H4 (13, 15, 17), Current Topics I (ホスト 13),

【9: 学外での教育活動(出張講義など)】

1. 奈良女子大学非常勤講師, 有機反応化学特論 (集中 12)
2. 徳島大学非常勤講師, 化学応用工学特別講義 1 (集中 17)

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -川上 徹-

【10-1: 国内共同研究員の受け入れ】

2018 年度 1 課題

2017 年度 2 課題

2016 年度 2 課題

【10-2: 国際共同研究の実施】

【10-3: 蛋白研セミナーの実施】

【10-4: 大型機器の共同利用の実施】

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

社会貢献 -川上 徹-

【11-1: 論文査読】

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

【11-2: 雑誌の編集者等】

【12-1: 所属学会】

日本化学会, 日本ペプチド学会, 日本蛋白質科学会, 有機合成化学協会, 日本エピジェネティクス研究会, 日本生化学会

【12-2: 学会の役員、委員】

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

【14: データベース等の運営】

3-2 准教授

【15-1:国際会議の開催】

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

【15-2:国内会議の開催】

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

学内、所内活動 -川上 徹-

【16:学内、所内委員など】

薬品集中管理システムの導入および管理運営にかかる WG 委員 (04 年 4 月～), 危険物保安監督者 (04 年 4 月～), 特別管理産業廃棄物管理責任者 (PCB) (04 年 4 月～), 有機廃液管理責任者 (07 年 4 月～) 無機廃液管理責任者 (07 年 4 月～), 教務委員 (17～), 評価委員会 (18～), 教員任期制検討委員会 (18～), 環境安全研究管理センター運営委員会 (18～)

【17:その他、特筆すべき活動】

3-2 准教授

3-2-6 金城 玲

職位：准教授

所属：蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター 蛋白質情報科学研究室
蛋白質データベース開発研究室（兼任）（～2018年7月末）

【研究課題】 蛋白質の配列、構造および機能の情報解析

【研究内容】

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

【2017-2018 年度の成果】

国際蛋白質立体構造データバンク (wwPDB) の付加データとして低分子化合物および生物学的に興味深い分子（抗生物質など）のデータがアーカイブとして公開されている (chemical component dictionary および BIRD)。また低分子化合物のケンブリッジ構造データベースへの参照情報も公開されている (chemical component models)。これらを PDBj の基幹データベースである PDBj Mine に組み込み、一般に公開した。

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

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

【今後の展望と自己評価】

蛋白研は2018年7月をもって退職した。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Kinjo AR. Cooperative "folding transition" in the sequence space facilitates function-driven evolution of protein families. *Journal of Theoretical Biology* **443**:18-27 (2018)
2. Hall D, Kinjo AR, Goto Y. A new look at an old view of denaturant induced protein unfolding. *Analytical Biochemistry* **542**:40-57 (2018)
3. Kinjo AR, Bekker G-J, Wako H, Endo S, Tsuchiya Y, Sato H, Nishi H, Kinoshita K, Suzuki H, Kawabata T, Yokochi M, Iwata T, Kobayashi N, Fujiwara T, Kurisu G, Nakamura H. New tools and functions in Data-out activities at Protein Data Bank Japan (PDBj). *Protein Science* **27**:95-102 (2018)
4. Kinjo AR. Monte Carlo simulation of a statistical mechanical model of multiple protein sequence alignment. *Biophysics and Physicobiology* **14**:99-110 (2017)
5. Alshahrani M, Khan MA, Maddouri O, Kinjo AR, Queralt-Rosinach N, Hoehndorf R. Neuro-symbolic representation learning on biological knowledge graphs. *Bioinformatics* **33**:2723-2730 (2017)
6. Nishikawa K, Kinjo AR. Essential role of long non-coding RNAs in de novo chromatin modifications: the genomic address code hypothesis. *Biophysical Reviews* **9**:73-77 (2017)
7. Kinjo AR, Bekker G-J, Suzuki H, Tsuchiya Y, Kawabata T, Ikegawa Y, Nakamura H. Protein Data Bank Japan (PDBj): Updated user interfaces, Resource Description Framework, analysis tools for large structures. *Nucleic Acids Research* **45**:D282-D288 (2017)
8. Gojobori T, Ikeo K, Katayama Y, Kawabata T, Kinjo AR, Kinoshita K, Kwon Y, Migita O, Mizutani H, Muraoka M, Nagata K, Omori S, Sugawara H, Yamada D, Yura K. VaProS: a database-integration approach for protein/genome information retrieval. *Journal of Structural and Functional Genomics* **17**:69-81 (2016)
9. A unified statistical model of protein multiple sequence alignment integrating direct coupling and insertions. Kinjo AR. *Biophysics and Physicobiology* **13**:45-62 (2016)
10. Implementation of Linked Data in the Life Sciences at BioHackathon 2011. Aoki-Kinoshita KF, Kinjo AR, Morita M, Igarashi Y, Chen Y, Shigemoto Y, Fujisawa T, Akune Y, Katoda T, Kokubu A, Mori T, Nakao M, Kawashima S, Okamoto S, Katayama T, Ogishima S. *Journal of Biomedical Semantics* **6**:3 (2015)
11. Cooperation between phenotypic plasticity and genetic mutations can account for the cumulative selection in evolution. Nishikawa K, Kinjo AR. *BIOPHYSICS* **10**:99-108 (2014)
12. Specific non-local interactions are not necessary for recovering native protein dynamics. Dasgupta B, Kasahara K, Kamiya N, Nakamura H, Kinjo AR. *PLoS One* **9**:e91347 (2014)
13. Rigid-body motions of interacting proteins dominate multi-specific binding of Ubiquitin in a shape-dependent manner. Dasgupta B, Nakamura H, Kinjo AR. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* (in press): (2013)
14. The 3rd DBCLS BioHackathon: improving life science data integration with semantic Web technologies. Katayama T, Wilkinson MD, Micklem G, Kawashima S, Yamaguchi A, Nakao M, Yamamoto Y, Okamoto S, Oouchida K, Chun HW, Aerts J, Afzal H, Antezana E, Arakawa K, Aranda B, Belleau F, Bolleman J, Bonnal RJ, Chapman B, Cock P, Eriksson T, Gordon P, Goto N, Hayashi K, Horn H, Ishiwata R, Kaminuma E, Kasprzyk A, Kawaji H, Kido N, Kim YJ, Kinjo AR, Konishi F, Kwon KH, Labarga A, Lamprecht AL, Lin Y, Lindenbaum P, McCarthy L, Morita H, Murakami K, Nagao K, Nishida K, Nishimura K, Nishizawa T, Ogishima S, Ono K, Oshita K, Park KJ, Prins P, Saito TL, Samwald M, Satagopam VP, Shigemoto Y, Smith R, Splendiani A, Sugawara H, Taylor J, Vos R, Withers D, Yamasaki C, Zmasek CM, Kawamoto S, Okubo K, Asai K, Takagi T. *Journal of Biomedical Semantics* **4**:6 (2013)
15. Counterbalance of ligand- and self-coupled motions characterizes multi-specificity of Ubiquitin. Dasgupta B, Nakamura H, Kinjo AR. *Protein Science* **22**:168-178 (2013)
16. Functional structural motifs for protein-ligand, protein-protein and protein-nucleic acid interactions and their connection to supersecondary structures. Kinjo AR, Nakamura H. *Methods in Molecular Biology* **932**:295-315 (2013)

【1-2:代表的な論文】

1. Kinjo AR. Cooperative "folding transition" in the sequence space facilitates function-driven evolution of protein families. *Journal of Theoretical Biology* **443**:18-27 (2018)
2. Nishikawa K, Kinjo AR. Mechanism of evolution by genetic assimilation: Equivalence and independence of genetic mutation and epigenetic modulation in phenotypic expression. *Biophysical Reviews* **10**:667-676 (2018)

【1-3:英文総説】

1. Nishikawa K, Kinjo AR. Mechanism of evolution by genetic assimilation: Equivalence and independence of genetic mutation and epigenetic modulation in phenotypic expression. *Biophysical Reviews* **10**:667-676 (2018)

3-2 准教授

【1-4: 邦文総説】

【1-5: 著書】

【2: 受賞歴】

平成26年度日本生物物理学会 BIOPHYSICS 論文賞

平成26年度大阪大学総長奨励賞

平成24年度文部科学大臣表彰若手科学者賞

【3: 招待講演】

【3-1: 講演-国際学会, 外国でのセミナー】

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

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. NIG International Symposium 2017, 三島市民ホール 2017/5
2. 第52回日本生物物理学会年会、札幌コンベンションセンター 2014/9
3. 日中韓バイオインフォマティクストレーニングコース 2014
4. 第345回CBI学会研究講演会、東京大学山上会館 2014/1
5. 定量生物学の会第六回年会、大阪大学銀杏会館 2013/11
6. 計算タンパク質科学研究会、産総研 2013/3
7. バイオメディカル研究会、阪大中之島センター 2011/3
8. 数学の展開、東北大学 2010/11
9. 日本生物物理学会 2008/12
10. 日本バイオインフォマティクス学会創薬インフォマティクス研究会、産総研 CBRC 2009/12

中村研セミナー（多数） 蛋白研セミナー（多数）

【3-2a】その他、海外、国内の学会等（セミナーも含む）自身の口頭発表

日本生物物理学会年会 2009, 2010, 2011, 2015 年

日本蛋白質科学会 2008, 2011 年

【3-3: その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

日本生物物理学会 2015 年

【4: 新聞報道】

なし

【5: 特許】

なし

【6: 研究費】

科研費若手(B) 代表研究者 H22-23

創薬等支援技術プラットフォーム事業 情報拠点 分担課題管理者 H24-H28

3-2 准教授

教育活動 -金城 玲-

【7-1:現在指導している学生数（2018年度～7月末）】

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）

研究生：0名（うち外国人留学生 0名）

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2017年度 博士課程：3名（うち外国人留学生 0名）、修士課程：0名（うち外国人留学生 0名）

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

2015年度 博士課程：3名（うち外国人留学生 1名）、修士課程：4名（うち外国人留学生 0名）

2014年度 博士課程：1名（うち外国人留学生 1名）、修士課程：4名（うち外国人留学生 0名）

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

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

博士号：8名（うち外国人留学生 1名）、修士号：8名（うち外国人留学生 2名）

【7-4:2018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】

2018年度 1名

2017年度 6名

2016年度 8名

2015年度 8名

2014年度 9名

2013年度 9名

【8:担当授業】

基礎化学（生命機能研究科）

化学概論（共通科目）

【9:学外での教育活動（出張講義など）】

PDBj 講習会

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -金城 玲-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

【10-2:国際共同研究の実施】

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

社会貢献 -金城 玲-

【11-1:論文査読】

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

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

【12-1:所属学会】

日本生物物理学会

3-2 准教授

【12-2:学会の役員、委員】

日本生物物理学会分野別専門委員

【13:科研等の審査委員】

なし

【14:データベース等の運営】

なし

【15-1:国際会議の開催】

InCoB 2010-2015 Program committee

Data-intensive e-Science workshop 2010 Program committee

【15-2:国内会議の開催】

なし

学内、所内活動 —金城 玲—

【16:学内、所内委員など】

蛋白研ネットワーク委員会委員長、蛋白研喫煙室ユーザー会会長

【17:その他、特筆すべき活動】

Osaka Muslim Association 評議委員 (Shoura committee)

3-2 准教授

3-2-7 鈴木 守

職位：准教授

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

【研究課題】

1. 自由電子レーザーによるシリアルフェムト秒結晶構造解析
2. 疾病に関係する蛋白質の構造解析

【研究内容】

1. 自由電子レーザーによりシリアルフェムト秒結晶構造解析
コンパクト X 線自由電子レーザー施設“SACLA”を用いたシリアルフェムト秒 X 線結晶構造解析法の確立を目指している。この方法では、液体ジェット方式によって多数の微結晶を噴出し、それに X 線自由電子レーザーパルス照射し、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. 疾病に関係する質の構造解析
「レンサ球菌表層に存在する線維状蛋白質重合体の会合と抗原性をもたらす病原性の探索」、「インフルエンザウイルス感染に続発する細菌性肺炎の重症化に寄与する宿主・細菌因子群の探索と新規感染制御法の開発」、「腎臓機能低下、高血圧、メタボリック症候群に関係するカテコール-O-メチル転移酵素の賦活化物質の研究」等のプロジェクトに参加し、関連蛋白質の構造解析を目指している。

【2017-2018 年度の成果】

1. 自由電子レーザーによりシリアルフェムト秒結晶構造解析
多くのモデル蛋白質の結晶を用いて測定収集を行い、電子密度を観察することに成功して以来、数個の蛋白質の構造解析に成功している。当該期間ではプロイナーゼ K の 1.2 Å の構造解析、結晶搬送媒体の開発、水銀とセレンを用いた位相決定に成功した。
2. 疾病に関係する蛋白質の構造解析
レンサ球菌表層に存在する絨毛構成蛋白質、連鎖球菌由来ヒアルロン酸分解酵素、歯周病菌病原因子の構造解析等に成功した。

【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、口腔内常在細菌による疾病に関連する蛋白質の構造・機能の解明に向けた構造解析に取り組んでいく。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

- 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(online)**
- 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.** Oct;110(1):64-81.
- 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.** 13 February.
- 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
- Thomaston JL, Woldeyes RA, Nakane T, Yamashita A, Tanaka T, Koiwai K, Brewster AS, Barad BA, Chen Y, Lemmin T, Uervirojnangkoorn M, Arima T, Kobayashi J, Masuda T, Suzuki M, Sugahara M, Sauter NK, Tanaka R, Nureki O, Tono K, Joti Y, Nango E, Iwata S, Yumoto F, Fraser JS, DeGrado WF. (2017) XFEL structures of the influenza M2 proton channel: Room temperature water networks and insights into proton conduction. **PNAS (online)**.
- 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
- 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.
- 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.
- 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)**
- Nakane T, Hanashima S, Suzuki M, Saiki H, Hayashi T, Kakinouchi K, Sugiyama S, Kawatake S, Matsuoka S, Matsumori N, Nango E, Kobayashi J, Shimamura T, Kimura K, Mori C, Kunishima N, Sugahara M, Takakyu Y, Inoue S, Masuda T, Hosaka T, Tono K, Joti Y, Kameshima T, Hatsui T, Yabashi M, Inoue T, Nureki O, Iwata S, Murata M, Mizohata E. (2016) Membrane protein structure determination by SAD, SIR, or SIRAS phasing in serial femtosecond crystallography using an iododetergent. **PNAS** 113, 13039-13044.
- Yamamoto K, Higashiura A, Suzuki M, Shiotsuki T, Sugahara R, Fujii T, Nakagawa A. (2016) Structural characterization of an aldo-keto reductase (AKR2E5) from the silkworm Bombyx mori. **Biochemical and Biophysical Research Communications.** 474,104-110.
- 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)**
- Fukuda Y, Tse KM, Nakane T, Nakatsu T, Suzuki M, Sugahara M, Inoue S, Masuda T, Yumoto F, Matsugaki N, Nango E, Tono K, Joti Y, Kameshima T, Song C, Hatsui T, Yabashi M, Nureki O, Murphy ME, Inoue T, Iwata S, Mizohata E. (2016) Diverse application platform for hard X-ray diffraction in SACLA (DAPHNIS): application to serial protein crystallography using an X-ray free-electron laser. (2016) Redox-coupled proton transfer mechanism in nitrite reductase revealed by femtosecond crystallography. **PNAS** 113, 2928-2933.
- Fukuda Y, Tse KM, Suzuki M, Diederichs K, Hirata K, Nakane T, Sugahara M, Nango E, Tono K, Joti Y, Kameshima T, Song C, Hatsui T, Yabashi M, Nureki O, Matsumura H, Inoue T, Iwata S, Mizohata E. (2016) Redox-coupled structural changes in nitrite reductase revealed by serial femtosecond and microfocus crystallography. **J. Biochem.** 159, 527-538.

15. Nakane T, Song C, Suzuki M, Nango E, Kobayashi J, Masuda T, Inoue S, Mizohata E, Nakatsu T, Tanaka T, Tanaka R, Shimamura T, Tono K, Joti Y, Kameshima T, Hatsui T, Yabashi M, Nureki O, Iwata S, Sugahara M. (2015) Native sulfur/chlorine SAD phasing for serial femtosecond crystallography. **Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.** 71, 2519-25.
16. Yamashita K, Pan D, Okuda T, Sugahara M, Kodan A, Yamaguchi T, Murai T, Gomi K, Kajiyama N, Mizohata E, Suzuki M, Nango E, Tono K, Joti Y, Kameshima T, Park J, Song C, Hatsui T, Yabashi M, Iwata S, Kato H, Ago H, Yamamoto M, Nakatsu T. (2015) An isomorphous replacement method for efficient de novo phasing for serial femtosecond crystallography. **Scientific Reports** 5, 14017.
17. Tono K, Nango E, Sugahara M, Song C, Park J, Tanaka T, Tanaka R, Joti Y, Kameshima T, Ono S, Hatsui T, Mizohata E, Suzuki M, Shimamura T, Tanaka Y, Iwata S, Yabashi M. (2015) Diverse application platform for hard X-ray diffraction in SACLA (DAPHNIS): application to serial protein crystallography using an X-ray free-electron laser. **J. Synchrotron Rad.** 22, 532-537.
18. Fujiwara Y, Goda N, Tamashiro T, Narita H, Satomura K, Tenno T, Nakagawa A, Oda M, Suzuki M, Sakisaka T, Takai Y, Hiroaki H. (2015) Crystal structure of afadin PDZ domain-nectin-3 complex shows the structural plasticity of the ligand-binding site. **Protein Sci.** 24, 376-85.
19. Kobayashi H, Motoyoshi N, Itagaki T, Suzuki M, Inokuchi N. (2015) Effect of the replacement of aspartic acid/glutamic acid residues with asparagine/glutamine residues in RNase He1 from *Herichium erinaceus* on inhibition of human leukemia cell line proliferation. **Biosci.Biotechnol.Biochem.** 79(2), 211-7.
20. Sugahara M, Mizohata E, Nango E, Suzuki M, Tanaka T, Masuda T, Tanaka R, Shimamura T, Tanaka Y, Suno C, Ihara K, Pan D, Kakinouchi K, Sugiyama S, Murata M, Inoue T, Tono K, Song C, Park J, Kameshima T, Hatsui T, Joti Y, Yabashi M, Iwata S. (2015) Grease matrix as a versatile carrier of proteins for serial crystallography. **Nat Methods.** 12, 61-3.
21. Gallat FX, Matsugaki N, Coussens NP, Yagi KJ, Boudes M, Higashi T, Tsuji D, Tatano Y, Suzuki M, Mizohata E, Tono K, Joti Y, Kameshima T, Park J, Song C, Hatsui T, Yabashi M, Nango E, Itoh K, Coulibaly F, Tobe S, Ramaswamy S, Stay B, Iwata S, Chavas LM. (2014) In vivo crystallography at X-ray free-electron lasers: the next generation of structural biology? **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.** 369, 1647.
22. Hiroko Kobayashi, Takuya Katsutani, Yumiko Hara, Naomi Motoyoshi, Tadashi Itagaki, Fusamichi Akita, Akifumi Higashiura, Yusuke Yamada, Norio Inokuchi and Mamoru Suzuki (2014) X-Ray Crystallographic Structure of RNase Po1 That Exhibits Antitumor Activity. **Biol. Pharm. Bull.** 37, 968-978.
23. Kojima R, Okumura M, Masui S, Kanemura S, Inoue M, Saiki M, Yamaguchi H, Hikima T, Suzuki M, Akiyama S, Inaba K. (2014) Radically Different Thioredoxin Domain Arrangement of ERp46, an Efficient Disulfide Bond Introducer of the Mammalian PDI Family. **Structure** 4, 431-43.
24. Murakawa, T. Hayashi, H., Sunami, T., Kurihara, K., Tamada, T., Kuroki, R., Suzuki, M., Tanizawa, K. and Okajima, T. (2013) High Resolution Crystal Structure of Copper Amine Oxidase from *Arthrobacter globiformis*: Identification of Bound O₂-like Diatomic Molecules. **Acta Crystallographica Section D**, 69, 2483-94.
25. Chavas, LM., Matsugaki, N., Yamada, Y., Hiraki, M., Igarashi, N., Suzuki, M., Wakatsuki, S. (2013) 10 years of protein crystallography at AR-NW12A beamline. **J. Phys. Conf. Ser.** 425 012008.
26. Sato, Y., Kojima, R., Okumura, M., Hagiwara, M., Masui, S., Maegawa, K., Saiki, M., Horibe, T., Suzuki, M., Inaba, K. (2013) Synergistic cooperation of PDI family members in peroxiredoxin 4-driven oxidative protein folding. **Scientific Reports** 3, 2456.
27. Yamamoto, K., Suzuki, M., Higashiura, A., Nakagawa, A. (2013) Three-dimensional structure of a *Bombyx mori* Omega-class glutathione transferase. **Biochem Biophys Res Commun.**
28. Sasanuma, H., Tawaramoto, MS., Lao, JP., Hosaka, H., Sanda, E., Suzuki, M., Yamashita, E., Hunter, N., Shinohara, M., Nakagawa, A., Shinohara, A. (2013) A new protein complex promoting the assembly of Rad51 filaments. **Nat Commun.** 4, 1676.

【1-2:代表的な論文】

1. Inaba, K., Masui, S., Iida, H., Vavasson, S., Sitia, R. and Suzuki, M. Crystal structures of human Ero1 α reveal the mechanisms of regulated and targeted oxidation of PDI. **EMBO J.**, 29, 3330 - 3343, 2010.
2. Inaba, K., Murakami, S., Nakagawa, A., Iida, H., Kinjo, M., Ito, K., and Suzuki, M. Dynamic nature of disulfide bond formation catalysts revealed by crystal structures of DsbB. **EMBO J.**, 28, 779-791, 2009
3. Inaba, K., Murakami, S., Suzuki, M., Nakagawa, A., Yamashita, E., Okada, K., Ito, K. Crystal structure of the DsbB-DsbA complex revealing a cysteine relocation mechanism. **Cell**, 127, 789-801, 2006.
4. Nogi, T., Shiba, Y., Kawasaki, M., Shiba, T., Matsugaki, N., Igarashi, N., Suzuki, M., Kato, R., Takatsu, H., Nakayama, K. and Wakatsuki, S. Structural basis for the accessory protein recruitment by the gamma-adaptin ear domain. **Nat. Struct. Biol.**, 9, 527-531, 2002
5. Shiba, T., Takatsu, H., Nogi, T., Matsugaki, N., Kawasaki, M., Igarashi, N., Suzuki, M., Kato, R., Earnest, T., Nakayama, K. and Wakatsuki, S. Structural basis for recognition of acidic-cluster dileucine sequence by GGA1. **Nature**, 415, 937-941, 2002.
6. Suzuki, M. Sugimoto, H., Nakagawa, A., Tanaka, I., Nishihira, J. and Sakai, M., Crystal structure of the macrophage migration Inhibitory factor from rat liver. **Nature Struct. Biol.**, 3, 259-266, 1996.

3-2 准教授

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

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

【1-5:著書】

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

【2:受賞歴】

1. 日本結晶学会進歩賞、日本結晶学会、1996年、「遺伝子工学を利用した多波長異常分散法による MIF の構造解析」
2. 大阪大学共通教育賞、大阪大学、2006年
3. 大阪大学教育・研究功績賞、大阪大学、2006年

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会、外国でのセミナー】

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

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

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

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

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
2015年度：国内口頭0、国内ポスター7、国外口頭発表0、国外ポスター4
2014年度：国内口頭3、国内ポスター12、国外口頭発表1、国外ポスター2
2013年度：国内口頭1、国内ポスター1、国外口頭発表1、国外ポスター6

【4:新聞報道】

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

3-2 准教授

3. 神の眼レベル…酵素の構造を解析、体内と同じ常温・原子分解能で 京大・理研など、X線自由レーザーで(産経新聞 ONLINE 2017 年 04 月 11 日)
4. 京都大学、理化学研究所、酵素の立体構造、「SACLA」の X 線レーザーを用いて常温、原子分解能構造解析に成功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)
10. SACLA でタンパク質の硫黄原子を利用した結晶構造の決定に成功(2015 年 11 月 30 日)
11. 連続フェムト秒結晶構造解析のための結晶供給手法を開発(2014 年 11 月 11 日)

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科学研究補助金等

1. 感染症研究革新イニシアティブ(J-PRIDE)「インフルエンザウイルス感染に続発する細菌性肺炎の重症化に寄与する宿主・細菌因子群の探索と新規感染制御法の開発」分担 平成 29-31 年度
2. 科学研究補助金(挑戦的研究(萌芽))「菌体表層に存在する線維状タンパク質重合体の会合と抗原性をもたらす病原性の探索」分担 平成 29 年～30 年度
3. 科学研究補助金(基盤研究(C))「カテコール-O-メチル転移酵素の賦活化物質の研究: COMT 不全解消を目指して」分担 平成 27 年～29 年
4. 科学研究補助金(基盤研究(C))「組織の構造パターンを決定する細胞接着分子の構造生物学的研究」代表 平成 26 年～28 年
5. 文科省委託事業「X 線自由電子レーザー重点戦略研究課題」分担 平成 24-29 年 分担
6. 科学研究補助金(基盤研究(C))「化合物によるカテコール-O-メチル転移酵素の生成物阻害解除機構の解」分担 平成 24 年～26 年度
7. 科学研究補助金(基盤研究(C))「昆虫不妊化剤開発を指向したプロスタグランジン合成酵素の機能解析」分担 平成 24 年～26 年
8. 科学研究補助金(基盤研究(C))「細胞接着・細胞運動制御に関与するネクチン様分子の構造生物学的研究」、研究代表、平成 22 年度～24 年度

教育活動 -鈴木 守-

【7-1:現在指導している学生数 (2018 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

【7-4:2018 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】

2018 年度 0 名
2017 年度 0 名
2016 年度 1 名
2015 年度 1 名
2014 年度 1 名

3-2 准教授

【8:担当授業】

化学概論(単独、14年、18年)
化学概論(分担、17年)
大学院：基礎化学Ⅰ(分担、05年～、毎年)
基礎化学実習(分担、05年～13年)
蛋白質構造基礎論(分担、11年、14年)
蛋白質構造基礎論(単独、17年)
生物学特論 G8(単独、12年、14年、16年、18年)
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)

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

KEK サマーチャレンジ 実習講師 (12年、13年)
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】

2017年度 8 課題
2017年度 7 課題
2016年度 6 課題

【10-2:国際共同研究の実施】

2017年度 0 課題
2017年度 0 課題
2016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 守-

【11-1:論文査読】

該当なし

【11-2:雑誌の編集者等】

日本結晶学会編集委員(平成10年4月～12年3月)
日本結晶学会編集幹事(平成12年4月～14年3月)

【12-1:所属学会】

日本結晶学会、日本蛋白質科学会、歯科基礎医学会、日本細菌学会

【12-2:学会の役員、委員】

日本結晶学会編集委員(平成10年4月～12年3月)
日本結晶学会行事委員(平成10年4月～12年3月)
日本結晶学会編集幹事(平成12年4月～14年3月)
日本結晶学会情報委員(平成22年4月～24年3月)
日本結晶学会行事委員(平成24年4月～26年3月)

3-2 准教授

日本結晶学会評議委員（平成 26 年 4 月～ 28 年 3 月）

日本結晶学会情報委員（平成 30 年 4 月～ 32 年 3 月）

ターゲットタンパク研究プログラム ビームタイム利用調整 WG 委員（平成 18 年～23）

タンパク 3000 プロジェクト 機材開発・技術ワーキンググループ委員（平成 16 年）

【13:科研等の審査委員】

高エネルギー加速器研究機構物質構造科学研究所放射光共同利用実験申請課題レフェリー

【14:データベース等の運営】実績を含む（アクセス件数，登録件数）

2011 年 2 月に日本の蛋白質結晶学者用の情報を含む Web ページを開設し、2018 年 11 月 1 日(現在)までに 57,500 件を超えるページビュー数があった。2013 年から回折した X 線結晶学のソフトウェアの使用法を解説したページは、913,000 件を超えるページビューがあった。

【15-1:国際会議の開催】

なし

【15-2:国内会議の開催】

1. 国内会議、日本結晶学会平成 22 年度年会、実行委員、日本結晶学会、2010 年 12 月 3-5 日

学内、所内活動 -鈴木 守-

【16:学内、所内委員など】

生体超分子複合体構造解析ビームライン共同利用・共同研究専門部会委員

教員任期制検討委員会、

RI 委員

さわらび委員会

図書委員会委員長

【17:その他、特筆すべき活動】

該当なし

3-2 准教授

3-2-8 田中 秀明

職位：准教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質構造生物学研究部門 蛋白質結晶学研究室
理学研究科・高分子科学専攻（兼任）

【研究課題】 生体超分子複合体の X 線結晶構造解析

【研究内容】

1. MVP-VPARP_INT 複合体の構造解明

ボルトは、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用いられている。しかし、両者間の相互作用機構は不明であるため、MVP-VPARP_INT 複合体の構造解明を目指す。

2. 光化学系 I-フェレドキシン複合体の X 線結晶構造解析

好熱性シアノバクテリア由来の光化学系 I (PSI)は三量体で約 1MDa の膜蛋白質複合体であり、PSI が光エネルギーを利用して作り出す電子はフェレドキシン (Fd)を介して様々な酵素に分配される。PSI と Fd の電子伝達複合体は過渡的に形成されるため、安定な複合体を得るのが困難であるため、Fd が持つ [2Fe-2S] クラスターの鉄を電子伝達活性の無い Ga に置換した GaFd を用いることで PSI-Fd 複合体の結晶構造解析を目指す。

3. カルレドキシンの X 線結晶構造解析

強光適応に重要な役割を果たすカルシウムイオンの濃度と酸化還元状態とを検知して、抗酸化反応に寄与する Calredoxin (CRX)は、緑藻 (*C. reinhardtii*) の葉緑体中に見いだされた。CRX は、強過ぎる光が降り注ぐストレス環境下で、抗酸化蛋白質 (ペルオキシレドキシン) と一緒に抗酸化反応を進めることが分かり、また、 Ca^{2+} イオンを結合した時だけ酸化還元活性を発揮する。本研究では、CRX による光環境適応機構の詳細なメカニズムを解明するため、X 線結晶構造解析および X 線小角散乱測定に取り組む。

【2017-2018 年度の成果】

1. MVP-VPARP_INT 複合体の構造解明

VPARP_INT および MVP_RD1-7 の大腸菌発現系はすでに構築済みである。また、大腸菌で発現した VPARP_INT は昆虫細胞で発現したボルト粒子に取り込まれて結合することが確認できているが、本複合体の結晶はまだ得られていない。

2. 光化学系 I-フェレドキシン複合体の X 線結晶構造解析

PSI-Fd 複合体の立体構造を 4.2Å 分解能で決定し、PSI-Fd の相互作用に重要なアミノ酸残基を特定することができた。また、Fd の結合によって起こる PSI サブユニットの構造変化がシグナル伝達を行っている可能性を示す事もできた。本研究成果については、2018 年 4 月に論文が公開された (*Nat Plants*. 4, 218 (2018))。

3. カルレドキシンの X 線結晶構造解析

緑藻由来 Calredoxin (CRX) は Ca^{2+} の存在・非存在下で大きな構造変化を起こすと考えられていた。よって、 Ca^{2+} 非存在下での CRX の結晶化にも取り組んできたが、結晶を得る事が困難であったため、X 線小角散乱法により溶液状態での両者の構造を決定し、その違いを明らかにすることに成功したので、論文化を目指す。

【今後の展望と自己評価】

ボルトについては、引き続き MVP_RD1-7 と VPARP_INT の複合体の結晶化条件の探索を行い、MVP_RD1-7 の構造を初期モデルとした分子置換法により 2.0 Å 分解能以上で構造決定を目指す。PSI-Fd 複合体の研究では、構造情報から相互作用に重要なアミノ酸残基を特定し、Fd 結合による PSI サブユニットの構造変化についても考察して論文発表することができた。また、他の光合成関連膜蛋白質複合体の構造解析についても原子分解能での構造決定が間近なものもあり、精力的に取り組んでいきたい。また、Fd-FNR について生理的複合体の結晶を作製し、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。Calredoxin に関しては、カルシウムが非結合型 CRX の構造を X 線小角散乱により決定したので、論文化を目指す。

研究活動 -田中 秀明-

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. 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=0
2. Toda A, Tanaka H, Kurisu G, Structural atlas of dynein motors at atomic resolution. *Biophys Rev*. **10**, 677-686 (2018), CI=1
3. 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=0
4. Hochmal AK, Zinzus K, Charoenwattanasatien R, Gäbelein P, Mutoh R, Tanaka H, Schulze S, Liu G, Scholz M, Nordhues A, Offenborn JN, Petroutsos D, Finazzi G, Fufezan C, Huang K, Kurisu G, Hippler M. Calredoxin represents a novel type of calcium-dependent sensor-responder connected to redox regulation in the chloroplast. *Nat Commun*. **7**, 11847 (2016), CI=18
5. Charoenwattanasatien R, Pengthaisong S, Breen I, Mutoh R, Sansenya S, Hua Y, Tankrathok A, Wu L, Songsiriritthigul C, Tanaka H, Williams SJ, Davies GJ, Kurisu G, Cairns JR. Bacterial β -Glucosidase Reveals the Structural and Functional Basis of Genetic Defects in Human Glucocerebrosidase 2 (GBA2). *ACS Chem Biol*. **11**, 1891-1900 (2016), CI=14
6. Casanas A, Querol-Audí J, Guerra P, Pous J, Tanaka H, Tsukihara T, Verdaguer N, Fita I, New features of vault architecture and dynamics revealed by novel refinement using the deformable elastic network approach. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. **69**, 1054-1061(2013), CI=12

【1-2:代表的な論文】

1. Tanaka H, Kato K, Yamashita E, Sumizawa T, Zhou Y, Yao M, Iwasaki K, Yoshimura M and Tsukihara T, The structure of rat liver vault at 3.5 Å resolution. *Science* **323**, 384-388(2009) CI=115.
2. Kato K, Tanaka H, Sumizawa T, Yoshimura M, Yamashita E, Iwasaki K and Tsukihara T, A vault ribonucleoprotein particle exhibiting 39-fold dihedral symmetry. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. **64**, 525-531(2008), CI=18.
3. Yagi H, Kajiwaru N, Tanaka H, Tsukihara T, Kato-Yamada Y, Yoshida M, Akutsu H. Structures of the thermophilic F1-ATPase epsilon subunit suggesting ATP-regulated arm motion of its C-terminal domain in F1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **104**, 11233-11238(2007), CI=89.
4. Akita F, Chong KT, Tanaka H, Yamashita E, Miyazaki N, Nakaishi Y, Suzuki M, Namba K, Ono Y, Tsukihara T, Nakagawa A. The crystal structure of a virus-like particle from the hyperthermophilic archaeon *Pyrococcus furiosus* provides insight into the evolution of viruses. *J Mol Biol*. **368**, 1469-1483(2007), CI=69.
5. Tanaka H, Chinami M, Mizushima T, Ogasahara K, Ota M, Tsukihara T, Yutani K. X-ray crystalline structures of pyrrolidone carboxyl peptidase from a hyperthermophile, *Pyrococcus furiosus*, and its cys-free mutant. *J. Biochem.*, **130**, 107-118 (2001), CI=35.

【1-3:英文総説】

1. Tanaka H and Tsukihara T, Structural studies of large nucleoprotein particles, vaults. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B*, **88**, 416-433(2012), CI=16.

【1-4:邦文総説】

1. 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)
2. 田中秀明、加藤公児、住澤知之、山下栄樹 ミニレビュー「全立体構造決定から切り開く謎の巨大粒子ボルトの機能解明」 *生化学* **83**, 35-38 (2011)

【1-5:著書】

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)

3-2 准教授

4. 大阪科学技術センター 第1回ネイチャーインダストリーアワード特別賞 受賞 (2012.11.20)
5. 大阪大学・飛翔 30 研究フェロー (2010.10.6)
6. 文部科学大臣表彰・若手科学者賞 (2010.4.13)
7. 日本生物物理学会・若手奨励賞 (2008.12.4)

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Tanaka H, X-ray Structure and NMR analysis of the electron transfer complex between Ferredoxin and Photosystem I, Frontiers of Multiscale Structural Biology: Order-disorder transitions and dynamic membrane interaction, Osaka, Japan, May 10, 2018
2. Tanaka H, X-ray Structure and NMR analysis of the electron transfer complex between Ferredoxin and Photosystem I, 2nd Molecular and Cellular Life Sciences (MCLS), Surabaya, Indonesia, July 17-18, 2017
3. Tanaka H, Kubota-Kawai H, Mutoh R, Shinmura K, Sétif P, Nowaczyk M, Rögner M, Ikegami T, Kurisu G. X-ray Structure of the Electron Transfer Complex between Ferredoxin and Photosystem I, 14th Conference of the Asian Crystallographic Association, Hanoi, Vietnam, Dec 4-7 2016
4. Tanaka H, Structure determination of the largest cytoplasmic nucleoprotein complex, vault. Taiwan-Japan Biomedicine Conference, National Tsing Hua University, Hsinchu, Taiwan, Sep 22-23 2016
5. Tanaka H, Toward a high resolution structure determination of the vault. International Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins, Seoul National University, Korea, December 4-5 2015

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. Tanaka H, Umeno K, Misumi Y, Kim YJ, Rögner M, Ikegami T, Nowaczyk M, Kurisu G, 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
2. Nakaniwa T, Mutoh R, Fushimi K, Yasuda A, Mizoguchi T, Tamiaki H, Azai C, Tanaka H, Itoh S, Oh-oka H, Kurisu G, 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
3. Tanaka H, Kubota-Kawai H, Mutoh R, Shinmura K, Sétif P, Nowaczyk M, Rögner M, Ikegami T, Kurisu G, X-ray structure and NMR analysis of the electron transfer complex between Photosystem I and Ferredoxin, The 55th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Kumamoto, Japan, September 19, 2017
4. 久保田 (河合) 寿子、武藤梨沙、Setif Pierre、Marc Nowaczyk、Matthias Rogner、池上貴久、田中秀明、栗栖源嗣、光化学系 I-フェレドキシンの電子伝達複合体構造から読み解く電子伝達の動的メカニズム、第 15 回日本蛋白質科学会 ワークショップ 2015 年 6 月 25 日 徳島県徳島市
5. 田中秀明、抗凍結剤ソーキング条件の最適化による巨大粒子ボルト結晶の分解能の向上、蛋白研セミナー「高難度結晶の分解能向上に秘策はあるか?」、大阪府吹田市、2012 年 9 月 21 日
6. Tanaka H, Structure determination of rat vault, a large nucleoprotein complex at 3.5Å resolution. 日本生物物理学会第 49 回年会、兵庫県姫路市、2011 年 9 月 17 日

【3-2a: ポスター発表-海外、国内の学会など】

1. Tanaka H, Umeno K, Misumi Y, Kim YJ, Rögner M, Ikegami T, Nowaczyk M, Kurisu G, 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.
2. Nakaniwa T, Mutoh R, Fushimi K, Yasuda A, Mizoguchi T, Tamiaki H, Azai C, Tanaka H, Itoh S, Oh-oka H, Kurisu G, Structural analysis of the homodimeric photosynthetic reaction center from *Heliobacterium modesticaldum*, INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PHOTOSYNTHESIS AND CHLOROPLAST BIOGENESIS 2018, Kurashiki, November 7-10, 2018.
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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、田中秀明、梅野恵太、三角裕子、金宙妍、Matthias Rogner、池上貴久、Marc Nowaczyk、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

3-2 准教授

7. 田中秀明、梅野恵太、三角裕子、金宙妍、Matthias Rögner、池上貴久、Marc Nowaczyk、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
8. 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.
9. 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、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
10. 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-NAD⁺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
11. 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、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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 久保田（河合）寿子、武藤梨沙、池上貴久、Marc Nowaczyk、Matthias Rögner、田中秀明、栗栖源嗣、光化学系 I とフェレドキシンが形成する電子伝達複合体の構造基盤、平成 26 年度日本結晶学会年会、2014 年 11 月 1 日 東京都
19. Risa Mutoh, Hisako Kubota-Kawai, Marc Nowaczyk, Matthias Rögner, Hideaki Tanaka, Takahisa Ikegami, Genji Kurisu, X-ray structure and NMR analysis of the electron transfer complex between photosystem I and ferredoxin. 第 52 回日本生物物理学会年会、北海道札幌市、2014 年 9 月 25～27 日
20. 武藤梨沙、久保田（河合）寿子、田中秀明、池上貴久、栗栖源嗣、光化学系 I-フェレドキシン複合体の構造解析、第 22 回光合成セミナー2014：反応中心と色素系の多様性、愛知県名古屋市、2014 年 7 月 12 日
21. 久保田（河合）寿子、坂本由佳、和田元、田中秀明、栗栖源嗣、Crystal Structure of Photosystem I from *Synechocystis* sp. PCC6803 at 5.1 Å Resolution. 日本化学会第 95 回春季年会、千葉県船橋市、2015 年 3 月 26 日
22. 河合（久保田）寿子、武藤梨沙、池上貴久、Marc Nowaczyk, Matthias Rögner, 田中秀明、栗栖源嗣 光化学系 I と Fd が形成する電子伝達複合体の構造基盤、第 5 回日本光合成学会年会、奈良県奈良市、2014 年 5 月 30 日
23. 田中秀明、分子量約 1000 万の巨大粒子ボルトの脂質ラフト認識機構の解明、新学術研究領域「構造細胞生物学」第 5 回全体会議、北海道虻田郡、2014 年 6 月 14 日～16 日
24. 田中秀明、藤田千鶴子、岩崎憲治、月原富武 ロイシンジッパー付加によるボルト粒子の安定化と発現量の向上 第 13 回日本蛋白質科学会年会、鳥取県鳥取市、2013 年 6 月 12 日～14 日
25. 田中秀明、生体粒子ボルトを利用したナノカプセルの開発、第 1 回ネイチャーインダストリーアワード～若手研究者からの発信～（大阪科学技術センター主催、日刊工業新聞社共催）、大阪府大阪市、2012 年 11 月 20 日
26. 田中秀明、分子量約 1000 万の巨大粒子ボルトの脂質ラフト認識機構の解明、新学術研究領域「構造細胞生物学」第 3 回全体会議、神奈川県、2012 年 6 月 13 日～15 日
27. 田中秀明、生体粒子 vault の立体構造情報を基盤とした新規ドラッグデリバリーシステム（DDS）の戦略の開発、さきがけ第 7 回領域会議、京都府京都市、2012 年 3 月 7 日～9 日
28. 田中秀明、生体粒子 vault の立体構造情報を基盤とした新規ドラッグデリバリーシステム（DDS）の戦略の開発、さきがけ第 6 回領域会議、茨城県つくば市、2011 年 9 月 12 日～14 日

3-2 准教授

29. Tanaka H, The mechanisms of self-assembly of the vault, the largest cytoplasmic ribonucleo-protein complex. XXII Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography (IUCr2011), Madrid, Spain 23-24 August, 2011.
30. 田中秀明、分子量約 1000 万の巨大粒子ボルトの脂質ラフト認識機構の解明、新学術研究領域「構造細胞生物学」第 2 回全体会議、神奈川県、2012 年 7 月 6 日～8 日
31. 藤田千鶴子、田中秀明、月原富武、The self-assembly mechanism of the vault. 第 11 回日本蛋白質科学会年会、大阪府吹田市、2011 年 6 月 7 日～9 日
32. 田中秀明、生体粒子 vault の立体構造情報を基盤とした新規ドラッグデリバリーシステム (DDS) の戦略的開発、さきがけ第 5 回領域会議、愛知県名古屋市、2011 年 3 月 9 日～11 日

【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：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
2015 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件
2014 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件
2013 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件

【4:新聞報道】

1. 「第 1 回ネイチャーインダストリーアワード～若手研究者からの発信～」、日刊工業新聞、2012 年 12 月 21 日、第 1 回ネイチャーインダストリーアワード特別賞を受賞したことによる人物、研究内容の紹介

【5:特許】

1. 特許名称:人工生体粒子およびその製造方法
発明者 :田中秀明
出願人 : 独立行政法人科学技術振興機構(JST)
出願日 : 2012 年 11 月 19 日
出願番号: 特願 2014-511000 (PCT/JP2013/080219)
公開番号: WO2014/077195
特許番号: 特許第 5591418 号 (登録日: 平成 26 年 8 月 8 日(2014.8.8))
国際特許: 申請中 (米国 (US 14/443,503)、中国 (CN 201380060146)、台湾、ヨーロッパ (EP20130855679))

【6:取得研究費】

科学研究費補助金

1. 挑戦的萌芽研究、H26、代表
ボルトの立体構造情報を基盤としたナノカプセルの開発
2. 新学術領域「細胞構造生物学」・公募研究、H25-H26、代表
分子量約 1000 万の巨大粒子ボルトの脂質ラフト認識機構の解明
3. 若手研究(A)、H24-H26、代表
謎の巨大粒子ボルトの全立体構造決定から機能解明への道を切り開く
4. 新学術領域「細胞構造生物学」・公募研究、H23-H24、代表
分子量約 1000 万の巨大粒子ボルトの脂質ラフト認識機構の解明
5. 若手研究(A)、H21-H23、代表
自然免疫反応に関与する分子量 1000 万の巨大粒子ボルトの構造生物学的研究
6. 基盤研究(S) H21-H25 分担
X 線結晶構造解析による細胞内及び細胞間での物質輸送の研究

受託研究費

1. 科学技術振興機構・X 線自由電子レーザー重点戦略研究課題 H22-H28 分担、創薬ターゲット蛋白質の迅速構造解析法の開発
2. 科学技術振興機構・さきがけ H21-H24 代表、生体粒子 vault の立体構造情報を基盤とした新規 DDS の戦略的開発

3-2 准教授

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 (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）

研究生：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

2017 年度 博士課程：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）

2015 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：7 名（うち外国人留学生 0 名）

2014 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：5 名（うち外国人留学生 0 名）

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

【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：10 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4:2018 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2018 年度 0 名

2017 年度 3 名

2016 年度 2 名

2015 年度 5 名

2014 年度 5 名

2013 年度 1 名

【8:担当授業】

共通教育：基礎セミナー（分担, 06 年～）

共通教育：分子化学 2（分担, 16 年～）

学部（理学部生物科学科）：構造生物（分担, 15 年～）

大学院（理学研究科生物科学専攻）：生物科学特論 IV（分担, 10 年～）

大学院（理学研究科高分子科学専攻）：蛋白質構造基礎論（分担, 15 年～）

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

奈良女子大学 ライフサイエンスセミナー（2012）

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】

2018 年度 9 課題

2017 年度 2 課題（北海道大、長崎大）

2016 年度 1 課題（北海道大）

【10-2:国際共同研究の実施】

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）

2016 年度 1 課題（タイ）

【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 -田中 秀明-

【11-1:論文査読】

Journal of Synchrotron Radiation, Advances in Medical Sciences, Acta Crystallographica Section F, 日本放射光学会誌

【11-2:雑誌の編集者等】

日本放射光学会 編集委員

【12-1:所属学会】

日本結晶学会、日本生物物理学会、日本蛋白質科学会、日本光合成学会、日本放射光学会

【12-2:学会の役員、委員】

日本放射光学会 編集委員

日本放射光学会 第31回（2018）、32回(2019)年会プログラム委員

【13:科研等の審査委員】

なし

【14:データベース等の運営】実績を含む（アクセス件数、登録件数）

なし

【15-1:国際会議の開催】

1) Chair of Micro symposium (Areal, MS16, Hot Structures in Biology), 14th Conference of the Asian Crystallographic Association, 4-7 December 2016, Vietnam

【15-2:国内会議の開催】

1) 日本放射光学会第31回（2018）、32回(2019)年会プログラム委員

学内、所内活動 -田中 秀明-

【16:学内、所内委員など】

学内委員

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

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

3-2-9 中井 正人

職位：准教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質化学研究部門 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。

【2017-2018 年度の成果】

我々のグループでは、植物葉緑体内包膜の蛋白質輸送装置に関して、およそ 1MDa の TIC 複合体こそが長年議論的であった葉緑体内包膜の蛋白質輸送装置の実体である事を証明している。一方で、この過程は ATP の加水分解エネルギーを要求する過程である事が知られているが、この TIC 複合体と共に働く 2MDa もの巨大な新奇輸送モーター複合体の同定にも成功した。この新奇輸送モーター複合体の構成因子は、AAA 型 ATPase ファミリーに属する 1 種類の葉緑体ゲノムコードの蛋白質と 5 種類の核コードの蛋白質、加えて大変興味深い各コードの小サブユニットから構成されている事が分かっている。そのすべてが、シロイヌナズナのノックアウト株の解析から葉緑体バイオジェネシスだけでなく植物の生育そのものに必須な因子であった。さらに、*in vitro* の蛋白質輸送実験系を用いて、輸送モーター複合体が、まさに葉緑体蛋白質の内包膜透過過程において、ATP 依存性のステップに働いている事の多数の実験的証拠を得た。特に、部位特異的な化学架橋実験により、運ばれる葉緑体蛋白質のシグナル配列にあたるトランジットペプチド部分がこのモーター複合体に直接の相互作用により認識されているだけでなく、ATP 加水分解に伴って、モーター分子内のサブユニット間を移動していくことを生化学的に証明した。これらの研究成果は、2018 年 10 月に *Plant Cell* 誌に BREAKTHROUGH REPORT として掲載されている。

比較ゲノム解析により、TIC 複合体や新奇輸送モーター複合体は、緑藻やほとんどの陸上植物において高度に保存されているが、実は進化の過程の異なる灰色藻や紅藻では、まだこのような複雑な複合体は出来上がっておらず、より原始的な輸送装置が存在している事が予想されている。また、高等植物の中でも、比較的最近分岐した单子葉植物であるイネ科植物でも、葉緑体内包膜における蛋白質輸送の分子メカニズムに大きな変化が生じていると予想されている。このような進化的な見地から、分子生物学的手法が適応できるモデル生物として、紅藻の *Cyanidioschyzon*、緑藻の *Chlamydomonas*、イネ科の *Oryza* をターゲットとして、解析を進めている。紅藻では、中核因子の解析に続き、生化学的解析に必須の *in vitro* 輸送系の構築が引き続き進行中である。緑藻については、海外研究者との共同研究として輸送に関わる全因子の同定が完了し論文発表の最終段階に入っている。TIC やモーターだけでなく輸送過程全般に関与する因子を網羅的に一括同定する初めての報告となる。イネ科輸送装置については、既に同定済みの 4 因子の生化学的解析から、論文発表のための最終データの蓄積を引き続き進めている。また、非光合成組織で働くと予想される輸送装置に関しても、その新規必須因子を見出しており、その詳細な解析を進めている。

【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、進行中の緑藻やイネ科のプロジェクは、これらのモデルをさらに発展理解させるものである。論文発表に加え、国際会議での講演等を通して、輸送機構に関するコンセンサスを世界レベルの研究者間で作っていく必要がある。進化的変遷まで明らかし、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。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. 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**, doi: 10.1105/tpc.18.00357, 2018. [Epub ahead of print]
2. 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.
3. Yamasaki K, Motomura Y, Yagi Y, Nomura H, Kikuchi S, Nakai M, and Shiina T. Chloroplast envelope localization of EDS5, an essential factor for salicylic acid biosynthesis in *Arabidopsis thaliana*. **Plant Signal Behav.** 8(4), e23603, 1-4, 2013.
4. Kong, S.G., Suetsugu, N., Kikuchi, S., Nakai, M., Nagatani, A., and Wada, M. Both phototropin 1 and 2 localize on the chloroplast outer membrane with distinct localization activity. **Plant Cell Physiol.** 54(1):80-92, 2013.
5. Nakai Y, Harada A, Hashiguchi Y, Nakai M, Hayashi H. Arabidopsis molybdopterin biosynthesis protein Cnx5 collaborates with the ubiquitin-like protein Urm11 in the thio-modification of tRNA. **J Biol Chem.** 287(36):30874-84, 2012.

【1-2:代表的な論文】

1. 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**, doi: 10.1105/tpc.18.00357, 2018. [Epub ahead of print]
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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. New perspectives on chloroplast protein import (Review). **Plant Cell Physiol**, 59(6), 1111-1119, 2018.
2. 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.
3. Nakai, M. YCF1: A Green TIC (Commentary). **Plant Cell**, 27(7): 1834-1838, 2015.
4. Nakai M. The TIC complex uncovered: The alternative view on the molecular mechanism of protein translocation across the inner envelope membrane of chloroplasts (Review). **Biochim. Biophys. Acta**, 1847(9), 957-967, 2015.

【1-4:邦文総説】

1. 中井正人. 葉緑体のタンパク質輸送機構について—シアノバクテリアの内共生から始まったユニークな進化—**生物の科学：遺伝** 3月号 (株式会社 NTS) 70 (2) 105-109, 2016.
2. 菊地真吾、平野美奈子、井出徹、中井正人. 明らかになった葉緑体のトランスロコン—**細胞工学** 8月号 (学研メディカル秀潤社) 32 (8) 882-883, 2013.

【1-5:著書】

1. Kikuchi, S. Bédard, J., and Nakai, M. One- and two-dimensional blue native-PAGE and immunodetection of low-abundance chloroplast membrane protein complexes. In *Chloroplast Research in Arabidopsis: Methods and Protocols*, Vol.II, (Jarvis, P. ed), **Methods in Molecular Biology**, 775, 3-17, 2011.
2. タンパク質実験ノート (上) タンパク質の抽出法：酵母；中井由実、中井正人 53-57、羊土社, 2011.

3-2 准教授

【2:受賞歴】

The Rebeiz Foundation for Basic Research (RFFBR) Annual Paper Award (2013)

井上研究奨励賞 (1990)

【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), 上海植物逆境生物学研究中心 (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.
8. Nakai, M. Evolution of the Chloroplast Protein Import System. 2015 年 10 月 2 日、International Meeting of "Matryoshka-type Evolution", Tsukuba, Japan.
9. Nakai, M. Evolution of the Chloroplast Protein Import System. 2015 年 5 月 27 日、CIFAR (Canadian Institute for Advanced Research): The Integrated Microbial Biodiversity Program Meeting, Victoria, Canada.
10. Nakai, M. Unraveling the Mechanism of Protein Transport Across the Chloroplast Inner Envelope Membrane. 2015 年 3 月 21 日、EMBO Conference: Mechanisms and Regulation of Protein Translocation, Dubrovnik, Croatia.
11. Nakai, M. Evolution of the chloroplast protein import system. 2015 年 3 月 4 日、Tokyo Tech-HHU Dusseldorf Joint Symposium on Photosynthesis as a New Chemical Resource, Tokyo, Japan.
12. Nakai, M. Unraveling the mechanism of protein transport across the chloroplast inner envelope membrane. 2014 年 10 月 10 日、The Finland-Japan Joint Research Seminar on Photosynthesis, Sapporo, Japan.
13. Nakai, M. Unraveling the mechanism of protein transport across the chloroplast inner envelope membrane. 2014 年 8 月 17 日、The International Symposium on the Regulation of Photosynthetic Function, Guilin, China.
14. Nakai, M. Reevaluation of the involvement of the "old" Tic proteins in chloroplast protein import. 2014 年 4 月 14 日、The 16th Annual Meeting of The French Society of Photosynthesis, Paris, France.
15. Nakai, M. The evolution of the chloroplast protein import system. 2014 年 4 月 10 日、A DYNAMO LABEX SYMPOSIUM "Evolution, biogenesis and dynamics of energy transducing membranes", Paris, France.
16. Nakai, M. Unraveling the mechanism of protein transport across the chloroplast inner envelope membrane. 2014 年 4 月 3 日、East Asian Cell Biology Conference "focusing on the protein trafficking and protein targeting to various organelles" Pohang, 韓国.
17. Nakai, M. New evolutionary insights into the chloroplast protein import system. 2013 年 9 月 13 日、The 12th International Forum on Infection and Immunity, Yumebutai, Awaji, Japan.
18. Nakai, M. A novel TIC translocon-associated import motor?. 2013 年 4 月 16 日、EMBO Conference: From Structure to Function of Translocation Machines, Dubrovnik, Croatia.

【3-2:講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 中井正人 葉緑体の蛋白質輸送: 通説の検証から新説の提唱、大阪大学蛋白質研究所セミナー "真核細胞のオルガネラ研究最前線"、2017 年 3 月 21 日、大阪、蛋白質研究所
2. 中井正人 膜結合型 AAA プロテアーゼから変貌を遂げた葉緑体の蛋白質輸送モーター、第 39 回 日本分子生物学会年会 シンポジウム "ほどく、ひきぬく、あるく: AAA+ ATPase の作動原理"、2016 年 12 月 1 日、横浜、国際会議場
3. 中井正人 Chloroplast Protein Import System、BMB2015 日本生化学会・日本分子生物学会 合同年会 シンポジウム "オルガネラバイオロジー: 細胞の構造と機能の新しい姿"、2015 年 12 月 2 日、神戸、ポートピアホテル
4. 中井正人 葉緑体タンパク質輸送装置の確立・進化、第 36 回 日本分子生物学会年会 ワークショップ "寄生・共生におけるゾンビ化機構の分子生物学的解析"、2013 年 12 月 5 日、神戸、国際会議場

3-2 准教授

5. 中井正人 葉緑体タンパク質輸送と光合成超分子複合体の形成、第77回日本植物学会年会シンポジウム：光合成の超分子複合体の構造と動態、2013年9月14日、札幌、北海道大学
6. 中井正人 葉緑体内包膜の新奇な蛋白質輸送装置：葉緑体進化の新たな謎、第15回植物オルガネラワークショップ：オルガネラの進化とダイナミズム、2013年3月20日、岡山、オルガホール
7. 中井正人 一次共生進化初期過程でのタンパク質輸送装置の確立・進化、第76回日本植物学会年会シンポジウム：マトリョーシカ型進化と植物：その多様性から分子基盤まで、2013年9月15日、姫路、兵庫県立大学

【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	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
2015年度	口頭発表	1人	ポスター発表	2人
2014年度	口頭発表	0人	ポスター発表	2人
2013年度	口頭発表	0人	ポスター発表	1人

【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 NEWS 2014年Vol.1 (p.14) にて紹介された。

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 新学術領域研究 H29-30 公募研究：研究代表者 「新生鎖の生物学」 サイトゾルで合成される葉緑体蛋白質新生鎖の二重包膜透過連携機構の解析
2. 新学術領域研究 H29-30 公募研究：研究代表者 「新光合成」 葉緑体のプロトン駆動力生成の根幹を支えるチラコイド膜形成機構の解析
3. 新学術領域研究 H27-28 公募研究：研究代表者 「新生鎖の生物学」 新生鎖合成と連動する葉緑体蛋白質包膜透過の分子メカニズムの解明
4. 基盤研究 (B) H26-28 研究代表者植物葉緑体内包膜における蛋白質輸送メカニズムの完全解明
5. 新学術領域研究 H26-27 公募研究：研究代表者 「マトリョーシカ型進化原理」 色素体成立の初期過程におけるタンパク質輸送装置の確立と進化に関する研究
6. 挑戦的萌芽研究 H26-27 公募研究：研究代表者 精製超分子複合体を用いた葉緑体蛋白質膜透過反応の完全再構成と構造ダイナミズム
7. 新学術領域研究 H24-25 公募研究：研究代表者 「マトリョーシカ型進化原理」 色素体成立の初期過程におけるタンパク質輸送装置の確立と進化に関する研究
8. 挑戦的萌芽研究 H24-25 研究代表者 葉緑体包膜のメガダルトン級蛋白質輸送装置の立体構造解明への挑戦
9. 特定領域研究 H22-23 公募研究：研究代表者 「タンパク質の社会～機能発現と秩序維持」 内包膜プロテイントランスロケーターによるプラスチドの機能発現とその制御機構の解析
10. 基盤研究 (C) H21-23 研究代表者 葉緑体鉄硫黄クラスター供給システムの分子機構とその制御に関する解析

3-2 准教授

教育活動 -中井 正人-

【7-1:現在指導している学生数】 (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)

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2017年度 博士課程：0名 (うち外国人留学生0名)、修士課程：1名 (うち外国人留学生0名)

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

2015年度 博士課程：0名 (うち外国人留学生0名)、修士課程：0名 (うち外国人留学生0名)

2014年度 博士課程：0名 (うち外国人留学生0名)、修士課程：1名 (うち外国人留学生0名)

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

【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)

【7-4:2018年度および過去5年間の博士研究員の数】

2018年度 2名

2017年度 2名

2016年度 2名

2015年度 2名

2014年度 2名

2013年度 1名

【8:担当授業】

大学院：生物科学特論 (分担、2年に1度)、蛋白質反応機構学セミナー、蛋白質反応機構学特別セミナー

学部：生物学実習 (分担)

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. 岡山大学植物資源科学研究所 学術講演会講師 (2016年10月21日学術講演)

2. 京都大学ウイルス・再生医科学研究所 非常勤講師 (2016年10月14日学術講演)

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -中井 正人-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2018年度 5課題

2017年度 5課題

2016年度 5課題

【10-2:国際共同研究の実施】

2018年度 2課題

2017年度 2課題

2016年度 2課題

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

「真核細胞のオルガネラ研究最前線」大阪大学蛋白質研究所 2017年3月21-22日

(オーガナイザー：稲垣 祐司、野崎 智義、中井正人)

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

該当なし

社会貢献 -中井 正人-

【11-1:論文査読】

Plant Cell, Plant Physiol., J Biol Chem., Plant Journal, Plant Cell Physiol., J. Biochem., FEBS Lett., Planta, Mol Plant, New Phytologist, Trends in Plant Sci. BMC Plant Biology. Plant Mol Biol.

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

【12-1:所属学会】

日本分子生物学会 生化学会 植物生理学会

【12-2:学会の役員、委員】

なし

【13:科研等の審査委員】

日本学術振興会 科学研究費補助金審査委員(14-15) 特別研究員等審査会専門委員(13) 特別研究員等審査会専門委員及び国際事業委員会書面審査員・書面評価員 (17-)

【14:データベース等の運営】実績を含む（アクセス件数，登録件数）

なし

【15-1:国際会議の開催】

なし

【15-2:国内会議の開催】

なし

学内、所内活動 -中井 正人-

【16:学内，所内委員など】

所内動物実験委員会委員(-15)、所内安全衛生委員会委員 (-18)、所内放射線安全委員会委員 (-18)、所内遺伝子組換え実験安全委員会委員 (-18)、所内ネットワーク運営委員会委員 (-18)

【17:その他、特筆すべき活動】

3-2 准教授

3-2-10 古郡 麻子

現職位:准教授

現所属: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～)

前所属:奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科

原核生物分子遺伝学研究室

【研究課題】 ゲノム安定維持に関わる蛋白質複合体の生化学・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最も重要であり、細胞は様々な細胞内機構を発達させてきた。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、個体の生存にとって極めて危機的状況を引き起こす。ゲノム安定維持機構の分子レベルでの理解を目指して、DNA 複製・修復・組換えという三つのメジャーなゲノム維持機構について幅広く研究を進めている。特に以下三点については、ゲノム DNA 上で形成される蛋白質複合体の酵素活性についての生化学的解析、高速原子間力顕微鏡を用いた動的構造解析、精製蛋白質による試験管内再構成系を用いて、各々の蛋白質複合体の働きについての解析を進めている。

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変化の解析
2. 相同組み換え機構で働くヒト Rad51 およびヒト Dmc1 の生化学的解析
3. DNA 複製フォークで働く DNA ポリメラーゼの酵素活性の解析

【2017-2018 年度の成果】

1. ヒト DNA 二重鎖切断修復機構におけるヒト MRN 複合体の働きを調べるため、精製したヒト MRN 複合体の酵素活性についての生化学的解析を行った。また細菌や酵母 MRN ホモログとの比較を行い、種を超えて共通する DNA 切断活性を見出した。また高速原子間力顕微鏡を用いて溶液中の MRN 複合体を観察し、MRN 複合体のリング構造の動的構造変化の詳細について明らかにした(論文投稿準備中)。
2. 相同組換えでは Rad51 と Dmc1 の二種類のリコンビナーゼが働く。これらのリコンビナーゼが DNA 上で形成する高次複合体の構造とその機能について明らかにするため、これらのリコンビナーゼの DNA 結合能や ATPase 活性についての生化学的解析を進めた。
3. DNA ポリメラーゼを中心に DNA 上に形成される DNA 複製装置を試験管内で再構成し、ゲノム上に豊富に存在する反復配列によって DNA 複製装置がどのような影響を受けるかについて調べた。その結果、ヒトおよび大腸菌の DNA 複製装置が鋳型鎖上に形成される特異な DNA 高次構造によって進行を阻害されていることを示唆する結果を得た。

【今後の展望と自己評価】

ヒト MRN の生化学的解析、動的構造変化解析については現在論文投稿準備をしており、今後はこの研究を元にさらに生体内での働きまで含めた総合的な解析を行う予定である。またリコンビナーゼの解析については、特に一分子解析および動的構造解析による相同組換え分子メカニズムの解明を目指したいと考えている。また更に詳細な蛋白質構造の解析を進めるため、電子顕微鏡や NMR などの新規手法による解析も行いたい。DNA 複製装置の研究についても、そうした多角的な解析手法を導入し、ゲノム DNA が安定に維持される仕組みについて、蛋白質の働きの観点から迫る研究を行いたいと考えている。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. 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
2. Lai, P.J., Lim, C.T., Le, H.P., Katayama, T., Leach, D.R.F, Furukohri, A., Maki, H. (2016), "Long inverted repeat transiently stalls DNA replication by forming hairpin structures on both leading and lagging strands", *Genes Cells*, 21, 136-145
3. 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
4. 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
5. Tan, K.W., Pham, T.M., Furukohri, A., Maki, H., Akiyama, M.T. (2015), "Recombinase and translesion DNA polymerase decrease the speed of replication fork progression during the DNA damage response in Escherichia coli cells.", *Nucleic Acids Res.*, 43, 1714-1725
6. 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

【1-2:代表的な論文】

1. 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
2. Lai, P.J., Lim, C.T., Le, H.P., Katayama, T., Leach, D.R.F, Furukohri, A., Maki, H. (2016), "Long inverted repeat transiently stalls DNA replication by forming hairpin structures on both leading and lagging strands", *Genes Cells*, 21, 136-145
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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 Paper Award 2007
 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

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. 10th 3R International symposium, Matsue, Shimane, Japan, Nov 13-17 (2016)
2. The 9th 3R symposium, National Institute of Genetics 2014 International Symposium, Gotemba, Japan, Nov 17-21 (2014)
3. International Conference, Kyoto, 2014 Replication, repair and transcription; coupling mechanisms and chromatin dynamics for genome integrity, Kyoto University, Kyoto, Japan, Feb 4-5 (2014)

3-2 准教授

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. ワークショップ「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」、第 41 回日本分子生物学会大会、パシフィコ横浜、11 月 28-30 日 (2018)、オーガナイザー
2. シンポジウム「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」、第 91 回日本生化学会大会、京都国際会議場、9 月 24-26 日 (2018)
3. ワークショップ「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」、日本遺伝学会第 90 回大会、奈良先端科学技術大学院大学、9 月 19-21 日 (2018)
4. ワークショップ「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、11 月 27 日 (2017)
5. ワークショップ「DSB 修復で働く Mre11/Rad50 複合体の生化学的解析」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
6. ワークショップ「DNA 二本鎖切断修復機構で働く Mre11/Ra50/Nbs1 複合体の解析」、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、12 月 7 日 (2017)
7. セミナー「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)
8. ワークショップ「Biochemical analysis reveals the novel action of bacterial Mre11/Rad50 complex」日本遺伝学会第 87 回大会、仙台、9 月 24-26 日 (2015)、オーガナイザー
9. ワークショップ「大腸菌 Mre11/Rad50 ホモログ SbcCD の新規 DNA 末端依存的二本鎖 DNA 切断活性の生化学的解析」、第 23 回 DNA 複製・組換え・修復ワークショップ、焼津グランドホテル、焼津市、10 月 19-21 日 (2015)
10. 一般発表「大腸菌損傷乗り越え型 DNA Polymerase IV の複製フォークにおける役割」、日本遺伝学会第 86 回大会、長浜バイオ大学、長浜市、9 月 17-19 日 (2014)
11. ワークショップ「大腸菌 Pol IV の働きにより複製フォークは N²-dG DNA 損傷を効率良く乗り越えて進行を続ける」、第 22 回複製・組換え・修復ワークショップ、ホテルニュー水戸屋、仙台市、11 月 20-22 日 (2013)

【3-3: その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

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
2015 年度 口頭発表件数:0 件、ポスター発表件数:0 件
2014 年度 口頭発表件数:2 件、ポスター発表件数:1 件
2013 年度 口頭発表件数:0 件、ポスター発表件数:0 件

【4: 新聞報道】

なし

【5: 特許】

なし

【6: 取得研究費】

科研費

1. 新学術領域 H29-H30 代表 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
2. 基盤研究 (C) H28-H30 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
3. 若手 (B) H25-27 代表 DNA 高次構造が制御する Mre11 complex の新規 DNA 切断活性の解析

それ以外の助成金

なし

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 (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)

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】

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)

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

2014 年度 博士課程:5 名(うち外国人留学生 4 名)、修士課程:0 名(うち外国人留学生 0 名)

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

【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 4 名)、修士号:0 名(うち外国人留学生 0 名)

【7-4:2018 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】

2018 年度 0 名

2017 年度 0 名

2016 年度 0 名

2015 年度 0 名

2014 年度 0 名

2013 年度 0 名

【8:担当授業】

Advanced Topics in Biosciences (2015、国際コース、1、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】

Nucleic Acids Research, Molecular Microbiology

【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

3-2 准教授

【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】

放射線安全委員(2018)、リトリート委員(2018)

【17:その他、特筆すべき活動】

3-2 准教授

3-2-1 1 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、生物化学専攻

先導的学際研究機構 量子情報・量子生命研究部門

【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の開拓。
2. NMRデータの進歩的なサンプリング法と処理法の開発：非線形サンプリング(NUS)法とそのデータ処理法の開発。解析ソフトウェアの配布とサポート。
3. 作った方法の応用：核の超偏極による高い感度を利用して、同位体標識できない天然物や微量医薬品、膜蛋白質やアミロイド線維など、超分子複合体の高次構造/相互作用解析。極低温試料回転NMR装置で、たとえば蛋白質内のメチル基の回転特性など極低温(<100K)でしか捉えられない物理現象の研究。NUS法が可能にする高速、高感度測定を利用して、固体NMRスペクトルの超高次元分解、また寿命の短い試料の研究。

【2017-2018 年度の成果】

1. 固体NMR法の感度を向上するための装置と実験法の開発：☞高磁場固体DNP-NMR装置の改良と高度化を推進(特許申請済み=2件)。極低温ヘリウムを用いる試料回転の高速化(8kHz at 20K)を達成。JEOLより製品化(カリフォルニア大学より第一号機の発注あり)。☞サブミリ波の二周波数間高速スイッチング機構の開発と応用。この成果ついて招待講演5件を含む計8件の国際・国内学会/シンポジウム/セミナーで講演。☞DNP効率の数値計算プログラムの高度化による極低温DNPデータの検証。☞金属イオン錯体を利用するバイラジカル分極剤の改良、合成、DNP測定。
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：☞超偏極擬平衡状態のスピン系で、スピン相関項を利用して二次元2量子-1量子相関スペクトルが得られると実証。☞高磁場DNPを国内・海外の研究者へ開放、国内複数社とのプロジェクト進行中。米国・国立エームズ研究所からの利用あり、共同研究へ発展。☞日本合成化学工業(株)と高磁場条件に特化した分極剤の共同開発。☞DNPの応用研究として横浜国立大学(センソリーロドプシン中間体の構造研究)、ミシガン大学(ヒト骨マトリクス中の微量成分解析と診断)との共同研究進行中。☞先端的なマイクロ波伝送系-照射系の開発でマサチューセッツ州Bridge12 Technologies Inc. と共同研究進行中。☞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のコラボレーション)。

【今後の展望と自己評価】

サブミリ波照射スキームの開発(準光学系の伝搬理論、数値計算とエンジニアリング)、極低温/高速試料回転 NMR プローブの開発(流体力学と精密機械)、高磁場-極低温に特化した分極剤の開発(錯体化学、有機化学、スピン運動理論と数値計算)を駆使して、外部磁場 16.4T における感度利得 1 万倍が目標。共同研究を通し応用測定も増やす。光 CIDNP 現象の汎用化に向けて引き続き増感剤の探索と試験を続ける。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. E. M. Khutoryan, T. Idehara, A. N. Kuleshov, Y. Tatematsu, Y. Yamaguchi, Y. Matsuki, and T. Fujiwara, "Simultaneous Stabilization of Gyrotron Frequency and Power by PID Double Feedback Control on the Acceleration and Anode Voltages", *J. Infrared. Milli. Terahz. Waves*, 38, 813-823 (2017)
2. T. Idehara, E. M. Khutoryan, I. Ogawa, Y. Matsuki, and T. Fujiwara, "Modulation and Stabilization of the Output Power and Frequency of FU Series Gyrotrons", *Int. J. Terahz. Sci. Tech*, 9, 117-130 (2016)
3. Ueda K., Matsuki Y., Fujiwara T., Tatematsu Y., Ogawa I., T. Idehara. Further characterization of 394-GHz gyrotron FU-CW GII with additional PID control system for 600-MHz-DNP-SSNMR spectroscopy. *J. Infrared Milli. Terahz. Waves* 37, 825-836, 2016.
4. Matsuki Y., T. Idehara., Fukazawa J. and Fujiwara T., Advanced instrumentation for DNP-enhanced MAS NMR for higher magnetic fields and lower temperatures. *J. Magn. Reson.* 264, 107-115, 2016.
5. Matsuki Y. Nakamura S., Fukui S., Suematsu H., and Fujiwara T., Closed-cycle cold helium magic-angle spinning for sensitivity-enhanced multi-dimensional solid-state NMR. *J. Magn. Reson.* 259, 76-81, 2015. Selected as the journal cover. Most downloaded JMR paper award Q3 2015.
6. Idehara T., Khutoryan E. M., Tatematsu Y., Yamaguchi Y., Kuleshov A. N., Dumbrajs O., Matsuki Y. and Fujiwara T., High-speed frequency modulation of a 460 GHz gyrotron for enhancement of 700 MHz DNP-NMR spectroscopy. *J. Infrared. Millim. Terahz. Waves* 36, 819-829, 2015.
7. Idehara T., Tatematsu Y., Yamaguchi Y., Khutoryan E. M., Kuleshov A. N., Ueda K., Matsuki Y. and Fujiwara T., The development of 460 GHz gyrotrons for 700 MHz DNP-NMR spectroscopy. *J. Infrared. Millim. Terahz. Waves* 36, 613-627, 2015.

【1-2:代表的な論文】

1. Matsuki Y. Nakamura S., Fukui S., Suematsu H., and Fujiwara T., Closed-cycle cold helium magic-angle spinning for sensitivity-enhanced multi-dimensional solid-state NMR. *J. Magn. Reson.* 259, 76-81, 2015.
2. Matsuki Y., Ueda K., Idehara T., Ikeda R., Ogawa I., Nakamura S., Toda M., Anai T., and Fujiwara T., Helium-Cooling and -Spinning Dynamic Nuclear Polarization for Sensitivity-Enhanced NMR at 14T and 30K, *J. Magn. Reson.* 225, 1-9, 2012.
3. Matsuki Y., Eddy M. T., Griffin R. G., and Herzfeld J., Rapid 3D MAS NMR Spectroscopy at Critical Sensitivity, *Angew. Chem. Int. Ed.* 48, 9215-9218, 2010; Angewandte has given it a VIP (Very Important Paper) designation
4. Matsuki Y., Takahashi H., Ueda K., Idehara T., Ogawa I., Toda M., Akutsu H. and Fujiwara T., Dynamic Nuclear Polarization Experiments at 14.1T for Solid-State NMR, *PhysChemChemPhys* 12, 5799-5803, 2010.
5. Matsuki Y., Maly T., Ouari O., Karoui H., Le Moigne F., Rizzato E., Lyubenova S., Herzfeld J., Prisner T., Tordo P., and Griffin R. G., Dynamic Nuclear Polarization with a Rigid Biradical, *Angew. Chem. Int. Ed* 48, 4996-5000, 2009.
6. Matsuki Y., Eddy M. T., and Herzfeld J., Spectroscopy by Integration of Frequency and Time Domain Information for Fast Acquisition of High-Resolution Dark Spectra, *J. Am. Chem. Soc.* 131, 4648-4656, 2009.
7. Iwata K., Fujiwara T., Matsuki Y., Akutsu H., Takahashi S., Naiki H., and Goto Y., 3D Structure of Amyloid Protofilaments of β 2-Microglobulin Fragment Probed by Solid-State NMR, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103, 18119-18124, 2006.

【1-3:英文総説】

1. Matsuki Y., T. Idehara., Fukazawa J. and Fujiwara T., Advanced instrumentation for DNP-enhanced MAS NMR for higher magnetic fields and lower temperatures. *J. Magn. Reson.* 264, 107-115, 2016.

【1-4:邦文総説等】

1. 松木 陽、循環型 極低温ヘリウムガス駆動 DNP-MAS-NMR プローブの開発と応用、日本核磁気共鳴学会機関誌, 6, (2015)
2. 松木 陽、動的核分極(DNP)法による極低温高磁場固体NMRの感度向上、Proc. Soc. Solid-State NMR Mater., 56, 1-6 (2014)

【1-5:著書等】

1. (分担執筆) Y. Matsuki and T. Fujiwara, 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)

3-2 准教授

【2:受賞歴】

大阪大学総長奨励賞, 2015

【3:招待講演】

【3-1: 講演・国際学会、外国でのセミナー】

(招待講演)

1. [Keynote Lecture] APES-IES (国際電子スピン学会), Brisbane (September, 2018)
2. SPCT-2018 (スピン物理スピン科学国際会議), Novosibirsk (September, 2018)
3. BigMag, University of California Santa Barbara (May, 2018)
4. ENC user's meeting (JEOL), Orlando (April, 2018)
5. ICRIIS'17 DNP-NMR Workshop, Kyoto University (2017)
6. 10th International Workshop on Strong Microwaves and Terahertz Waves, Nizhny-Novgorod, Russia (2017)
7. AWEST, International Workshop on Electron Spin Science and Technology, Hyogo (2017)
8. The 6th International Workshop on Far-Infrared Technologies, Fukui University (2017)
9. The Second Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies 2016, Osaka University (2016)
10. International Chemical Congress of Pacific Basin Society (Pacifichem), Honolulu, HI, USA (2015)
11. The 19th Osaka City University International Workshop on Advanced Molecular Materials Science – Spin Relaxation and Applications –, Osaka (2015)
12. 57th Experimental NMR Conference (ENC), Asilomar, CA, USA (2015)
13. APES-IES-SEST (International EPR Society Symposium), Todaiji Culture Center, Nara, Japan (2014)

(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. 理研シンポジウム「タンパク質構造・凝集」、理研和光 (January, 2019)
2. 固体材料フォーラム、つくば (July, 2018)
3. BINDSシンポジウム、横浜 (May, 2018)
4. 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)
5. 蛋白研セミナー「高分極核スピンが拓く未来-DNP法の最前線-」、大阪大学 (2017)
6. 第18回固体NMR技術交流会、群馬大学 (2017)
7. 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)
8. 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)
9. 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)
10. 日本生化学会、国立京都国際会館、(2014)
11. 固体NMR・材料フォーラム、兵庫県民会館、(2014)
12. 非線形サンプリングシンポジウム(蛋白研セミナー)、名古屋大学、(2014)

(一般講演)

1. NMR討論会、北海道(2018)
2. NMR討論会、東京(2017)
3. NMR討論会、広島(2016)
4. NMR討論会、千葉(2015)

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

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
2015 年度 口頭発表件数: 1, ポスター発表件数: 2
2014 年度 口頭発表件数: 1, ポスター発表件数: 2

【4:新聞報道等】

なし

3-2 准教授

【5:特許】

1. 松木陽、藤原敏道、遠藤由宇生、中村新司、高橋大樹、ヘリウム環境のNMRプローブで高電圧RF回路の放電を防ぐ機構、Patent pending (2018)
2. 松木陽、藤原敏道、高橋大樹、中村新司、テラヘルツ波を減衰させないセラミクス真空層二重窓、Patent pending (2018)
3. 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、Patent pending (2017)
4. T. Fujiwara, Y. Matsuki, S. Nakamura, DNP-NMR probe using cryogen circulation system, 出願 G20150053(US)(DE)
5. 藤原敏道、松木 陽、中村新治、循環方式冷却器を用いた動的核偏極固体高分解能NMR装置、特願 2015-016082, (2015)
6. Olivier Ouari, Hakim Karoui, Francois LeMoigne, Paul Tordo, Robert G. Griffin, Yoh Matsuki and Thorsten Maly, "Dinitroxide-Type Biradical Compounds Optimized for Dynamic Nuclear Polarization (DNP)," U.S. Patent, 米国特許 (US9035054 B2、2015年5月19日認定)
7. Olivier Ouari, Hakim Karoui, Francois LeMoigne, Paul Tordo, Robert G. Griffin, Yoh Matsuki and Thorsten Maly, "Dinitroxide Biradical Compounds Optimized for Dynamic Nuclear Polarization (DNP)," International Patent Application: WO/2010/108995

【6:取得研究費】

科研費

1. 科学研究費補助金（基盤（B））、代表、「膜蛋白質高次構造解析のための光励起常磁性タグを利用する新規固体NMR法の開発」平成29-31年度
2. 科学研究費補助金（若手（A））、代表、「生体系固体NMRの高感度化-光を使った汎用法の確立」代表、平成26-28年度
3. 科学研究費補助金（若手（B））、代表、「難関試料に立ち向かう生体系固体核磁気共鳴法-光を使った高感度化」平成23-25年度
4. 科学研究費補助金（若手研究活動スタート支援）、代表、「動的核分極法による高感度固体NMRを用いた全長ベータ2mアミロイド繊維の構造解析」平成21-22年度

その他の研究費

1. 内藤記念特定研究助成金(2016年度)、「Advanced instrumentation for sensitivity enhanced biological solid-state NMR」、2016年10月

教育活動 -松木 陽-

【7-1:現在指導している学生数(2018年度)】

博士課程：2名（うち外国人留学生0名）

修士課程：5名（うち外国人留学生5名）

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2017年度 博士課程：2名（うち外国人留学生0名）、修士課程：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）

2015年度 博士課程：4名（うち外国人留学生3名）、修士課程：2名（うち外国人留学生0名）

2014年度 博士課程：4名（うち外国人留学生0名）、修士課程：3名（うち外国人留学生2名）

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

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

博士号：3名（うち外国人留学生0名）、修士号：6名（うち外国人留学生3名）

【7-4:2018年度および過去5年間の博士研究員の数】

2018年度 3名

2017年度 2名

2016年度 6名

3-2 准教授

2015 年度 6 名

2014 年度 8 名

2013 年度 8 名

【8:担当授業】

大学院理学研究科：

生体分子動的解析学(化学専攻, 2018)

蛋白質科学入門 (高度副プログラム, 2018)

(SISC) Biological Science III (2017)

生物化学特論 G3 (2017)

化学アドバンスト実験 (2015, 2016, 2017, 2018)

生物科学特論 (2015)

構造分子生物学半期セミナー (2009-2013)

構造分子生物学特別セミナー(2012-2013)

【9:学外での教育活動】

1. NMRセミナー「動的核分極(DNP)法と高磁場高分解能固体NMR-基礎と応用」、北大理学部 (2017)

2. 第17回若手NMR研究会, 箱根, (2016)

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】

2018 年度 2 課題

2017 年度 2 課題

2016 年度 2 課題

【10-2:国際共同研究の実施】

2018 年度 3 課題 (USAx3)

2017 年度 2 課題 (USAx2)

2016 年度 2 課題 (USAx2)

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

国際会議：代表世話人、高分極核スピンの拓く未来-動的核分極(DNP)法の最前線-, August 24-25, 2017 (全 15 演題、英・米・露・仏・蘭より 6 演題を含む)

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

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)

2016 年度 2 課題

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

なし

社会貢献 -松木 陽-

【11-1:論文査読】

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

3-2 准教授

【12-1:所属学会】

日本核磁気共鳴学会、国際電子スピン学会

【12-2:学会での役員、委員など】

独フンボルト財団、スピンスイエンスイニシアチブ委員(2018-)

日本核磁気共鳴学会・役員 (2019-2020 年度)

日本核磁気共鳴学会・役員 (2017-2018 年度)

日本核磁気共鳴学会・役員 (2015-2016 年度)

日本核磁気共鳴学会・理事選挙委員長 (2014 年度)

【13:科研の審査委員など】

なし

【14:データベースの運営】

なし

【15-1:国際会議の開催】

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】

経理責任者補助者(2018.10—2019.2)

蛋白研図書委員

蛋白研ネットワーク運用管理委員

汎用コンピュータシステム技術審査委員(1 件、2015)

汎用コンピュータ仕様策定委員会委員、技術審査委員(1 件、2014)

核磁気共鳴分光計仕様策定委員会委員(6 件、2012)

【17:その他、特筆すべき項目】

なし

3-2 准教授

3-2-1 2 三間 穰治

職位：准教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質構造生物学研究部門 膜蛋白質化学研究室
理学研究科・生物科学専攻（兼任）

【研究課題】 細胞内オルガネラ膜ダイナミクスの分子機構

【研究内容】

酵母からヒトを含む高等動物に至るまで、全ての真核細胞において、個々のオルガネラを含む細胞内膜系のダイナミクスは、時空間的に厳密に制御されている。しかしながら、従来の「生きた細胞」あるいは「単離オルガネラ」を用いた研究手法だけでは、脂質二重膜と膜タンパク質ファミリーを含む超分子複合体による、「オルガネラ膜ダイナミクスを制御する分子マシナリー」を理解する事は不可能である。そこで、本研究室では、人工脂質二重膜であるリポソームと、膜タンパク質複合体を含む精製タンパク質群を材料に、様々な「オルガネラ膜ダイナミクス」の試験管内完全再構成系を構築し、その分子機構の解明を目指している。出芽酵母細胞およびヒト細胞を真核細胞のモデルとし、それらの小胞体（Endoplasmic Reticulum, ER）・ゴルジ体・エンドソーム・リソソーム（酵母では液胞に相当）・分泌小胞・細胞質膜に至る細胞内膜交通ネットワーク全体を研究対象に研究を推進している。特に SNARE、SNARE シャペロン、Rab GTP アーゼ、Rab エフェクター、テザリング因子などが協同的に駆動する「オルガネラ膜テザリング・オルガネラ膜融合」過程を重点的に解析している。また、オルガネラ膜テザリング・膜融合に加え、オルガネラ膜分裂、膜小胞形成、およびオルガネラ膜形態形成など、他のオルガネラ膜ダイナミクス研究への展開も開始している。

【2017-2018 年度の成果】

オルガネラ膜融合は、細胞内膜交通やホルモン分泌をはじめ多くの重要な生命現象に必須の過程である。我々は、従来からの遺伝学・細胞生物学・オルガネラ生化学的手法ではなく、直接的に膜動態の分子マシナリーを解剖でき、化学的に純粋な実験系である「再構成プロテオリポソーム系」を駆使し、以下の成果を得た。(1) ヒト細胞および出芽酵母の ER-ゴルジ輸送、ゴルジ体、エンドソーム・液胞・リソソームの細胞内膜交通網を対象に、それらオルガネラ群に局在する膜融合の中心的因子 SNARE タンパク質群について、精製タンパク質調製法および再構成 SNARE プロテオリポソーム調製法を確立し、その高度化に着手した。(2) 上記のヒト細胞および出芽酵母 SNARE 膜タンパク質群のタンパク質間相互作用、および再構成 SNARE プロテオリポソーム膜融合の網羅的機能解析により、SNARE 依存性オルガネラ膜融合のコンパートメント特異性決定機構を検証し、新たな概念を提唱した。(3) 小胞体 ER 膜網状構造形成に関与する GTP アーゼ Scylp を含む再構成プロテオリポソーム系を構築し、脂質組成の役割を解析した。(4) ヒト細胞および出芽酵母の膜交通の中心的な制御因子である Rab GTPase ファミリーの発現・精製系構築およびリポソーム膜凝集アッセイ法の確立により、Rab GTPase 単独による新規の膜テザリング機構を発見し、その作動原理を分子レベルで包括的に解析した。(6) ヒト Rab GTPase と Myosin モータータンパク質との協調的な働きによる膜テザリング反応を発見し、GTP 依存性や Rab 選択性を含め、そのテザリング反応の特異性を解析した。

【今後の展望と自己評価】

これまで、再構成プロテオリポソーム系解析を主軸とする膜蛋白質化学研究により、SNARE ファミリー、SNARE シャペロン、Rab GTPase、そして Rab エフェクターによる細胞内膜交通のコンパートメント特異性を決定する新たな分子機構を発見し、メンブレントラフィック研究分野の進展に貢献している。今後も、ヒト細胞をモデルの中心とし、SNARE、Rab GTPase、そして多様な Rab エフェクター群が共存する新たな再構成系の確立に着手し、SNARE/Rab 依存性膜テザリング・膜融合反応の分子基盤の更なる原理解明を目指す。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Mima J., Reconstituted proteoliposome fusion mediated by yeast SNARE-family proteins. **Methods Mol. Biol.** 1860, 303-322, 2019.
2. Mima J., Reconstitution of membrane tethering mediated by Rab-family small GTPases. **Biophys. Rev.** 10, 543-549, 2018.
3. Inoshita M., Mima J., Human Rab small GTPase- and class V myosin-mediated membrane tethering in a chemically defined reconstitution system. **J. Biol. Chem.** 292, 18500-18517, 2017.
4. Sugiura S., Mima J., Physiological lipid composition is vital for homotypic ER membrane fusion mediated by the dynamin-related GTPase Seylp. **Sci. Rep.** 6, 20407, 2016.
5. Tamura N., Mima J., Membrane-anchored human Rab GTPases directly mediate membrane tethering *in vitro*. **Biol. Open** 3, 1108-1115, 2014.
6. Furukawa N., Mima J., Multiple and distinct strategies of yeast SNAREs to confer the specificity of membrane fusion. **Sci. Rep.** 4, 4277, 2014 (Recommended by **Faculty of 1000**).
7. Bennett T.L., Kraft S.M., Reaves B.J., Mima J., O'Brien K.M., Starai V.J., LegC3, an effector protein from *Legionella pneumophila*, inhibits homotypic yeast vacuole fusion *in vivo* and *in vitro*. **PLoS One** 8, e56798, 2013.
8. Izawa R., Onoue T., Furukawa N., Mima J., Distinct contributions of vacuolar Qabc- and R-SNARE proteins to membrane fusion specificity. **J. Biol. Chem.** 287, 3445-3453, 2012.

【1-2:代表的な論文】

1. Mima J., Reconstitution of membrane tethering mediated by Rab-family small GTPases. **Biophys. Rev.** 10, 543-549, 2018.
2. Inoshita M., Mima J., Human Rab small GTPase- and class V myosin-mediated membrane tethering in a chemically defined reconstitution system. **J. Biol. Chem.** 292, 18500-18517, 2017.
3. Tamura N., Mima J., Membrane-anchored human Rab GTPases directly mediate membrane tethering *in vitro*. **Biol. Open** 3, 1108-1115, 2014.
4. Furukawa N., Mima J., Multiple and distinct strategies of yeast SNAREs to confer the specificity of membrane fusion. **Sci. Rep.** 4, 4277, 2014 (Recommended by **Faculty of 1000**).
5. Izawa R., Onoue T., Furukawa N., Mima J., Distinct contributions of vacuolar Qabc- and R-SNARE proteins to membrane fusion specificity. **J. Biol. Chem.** 287, 3445-3453, 2012.
6. Mima J., Wickner W., Complex lipid requirements for SNARE- and SNARE chaperone-dependent membrane fusion. **J. Biol. Chem.** 284, 27114-27122, 2009.
7. Mima J., Wickner W., Phosphoinositides and SNARE chaperones synergistically assemble and remodel SNARE complexes for membrane fusion. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 106, 16191-16196, 2009.
8. Mima J., Hickey C.M., Xu H., Jun Y., Wickner W., Reconstituted membrane fusion requires regulatory lipids, SNAREs, and synergistic SNARE-chaperones. **EMBO J.** 27, 2031-2042, 2008 (Recommended by **Faculty of 1000**).
9. Mima J., Hayashida M., Fujii T., Narita Y., Hayashi R., Ueda M., Hata Y., Structure of the carboxypeptidase Y inhibitor I^C in complex with the cognate proteinase reveals a novel mode of the proteinase-protein inhibitor interaction. **J. Mol. Biol.** 346, 1323-1334, 2005.
10. Mima J., Jung G., Onizuka T., Ueno H., Hayashi R., Amphipathic property of free sulfhydryl group contributes to an increase in the catalytic efficiency of carboxypeptidase Y. **Eur. J. Biochem.** 269, 3220-3225, 2002.

【1-3:英文総説】

1. Mima J., Reconstitution of membrane tethering mediated by Rab-family small GTPases. **Biophys. Rev.** 10, 543-549, 2018.

【1-4:邦文総説】

1. ヒト Rab ファミリー低分子量 GTPase が駆動する細胞内膜テザリング反応の再構成, 三間穰治, 生化学, 90, 478-481, 2018.
2. SNARE による細胞内膜融合の分子機構: 再構成アプローチからの発見, 三間穰治, 化学と生物, 53, 666-672, 2015.
3. 再構成プロテオリポソームとオルガネラ膜融合, 三間穰治, 生物工学会誌, 91, 211, 2013.
4. オルガネラ膜融合の *in vitro* 完全再構成: SNARE シャペロン複合体が膜融合の中心的な機構であることを証明, 三間穰治, 化学と生物, 50, 234-235, 2012.
5. 酵母液胞オルガネラ膜融合の *in vitro* 完全再構成, 三間穰治, 生化学, 83, 23-26, 2011.

【1-5:著書】

なし

3-2 准教授

【2:受賞歴】

1. 平成 23 年度 文部科学大臣表彰 若手科学者賞

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会、外国でのセミナー】

1. Reconstituted membrane tethering mediated by human Rab-family small GTPases in a chemically defined system, Seoul National University, Seoul, Korea, May 17, 2018.
2. Rab-family small GTPase- and class V myosin-mediated membrane tethering in an in vitro reconstitution system, Gwangju Institute of Science and Technology (GIST), Gwangju, Korea, October 24, 2017.
3. The specificity of eukaryotic membrane fusion and tethering: *In vitro* reconstitution studies of yeast SNAREs and human Rab GTPases, Department of Biochemistry, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, USA, July 22, 2013.

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 選抜一般口演「タンパク質の一生・細胞内輸送・オルガネラ 1」第 69 回日本細胞生物学会大会, 2017 年 6 月 13 日, 仙台国際センター, 仙台
2. ワークショップ「オルガネラ・メンブレントラフィック・オートファジー」第 68 回日本細胞生物学会大会, 2016 年 6 月 16 日, 京都テルサ, 京都
3. シンポジウム「進撃のメンブレントラフィック～新たな潮流とそれを生む源流～」第 67 回日本細胞生物学会大会, 2015 年 6 月 30 日, タワーホール船堀, 東京
4. 選抜一般口演「タンパク質の一生・細胞内輸送・オルガネラ 3」第 66 回日本細胞生物学会大会, 2014 年 6 月 12 日, 東大寺総合文化センター, 奈良
5. シンポジウム「Remodeling of lipid membrane for cellular organelles」第 65 回日本細胞生物学会大会, 2013 年 6 月 21 日, ウィンクあいち (愛知県産業労働センター), 名古屋
6. 第 3 回 神経科学と構造生物学の融合研究会, 2012 年 10 月 4 日, 大阪大学蛋白質研究所, 吹田
7. 新学術領域研究「細胞内ロジスティクス」第 4 回班会議, 2012 年 6 月 14 日, 秋保・岩沼屋, 仙台
8. 遺伝研研究会「単細胞生物における細胞構築と増殖制御の研究」, 2012 年 3 月 21 日, 国立遺伝学研究所, 三島
9. 大阪大学寄附講座「酵母リソース工学」開設式・記念講演会, 2011 年 11 月 25 日, 大阪大学銀杏会館, 吹田
10. 新学術領域研究「細胞内ロジスティクス」第 3 回班会議, 2011 年 6 月 2 日, 鳥羽シーサイドホテル, 鳥羽
11. 研究所ネットワーク国際シンポジウム, 2011 年 6 月 9 日, 東京医科歯科大学, 東京, 東京医科歯科大学
12. ワークショップ「生体膜ダイナミクス: *In vitro* 再構成系によるアプローチ」第 11 回日本蛋白質科学会年会, 2011 年 6 月 7 日, ホテル阪急エキスポパーク, 吹田
13. 蛋白研セミナー「細胞表面受容体と細胞内輸送」, 2011 年 1 月 13 日, 大阪大学蛋白質研究所, 吹田

【3-3:その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2018 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: 0 件
2016 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 0 件
2015 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 2 件
2014 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 0 件
2013 年度 口頭発表件数: 2 件、ポスター発表件数: 3 件

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 基盤研究(C)「再構成アプローチから迫る細胞内膜テザリング・膜融合の分子機構」、代表、平成 29 年度～31 年度
2. 基盤研究(B)「オルガネラ間脂質交換輸送の再構成」、分担、平成 29 年度～31 年度

3-2 准教授

3. 若手研究(B)「エンドソーム・リソソーム系オルガネラ膜融合マシナリーの試験管内完全再構成」、代表、平成 23 年度～24 年度
4. 新学術領域研究 細胞内ロジスティクス「オルガネラ膜融合・膜分裂を制御する分子マシナリー」、代表、平成 23 年度～24 年度

その他助成金等

1. 大阪大学未来戦略機構 第六部門（創薬基盤科学研究部門）未来戦略機構第六部門/研究課題募集「再構成 Rab プロテオリポソーム解析技術を基盤とする革新的ガン創薬スクリーニング法の創出」、代表、平成 28 年度
2. 大阪大学産学連携本部平成 26 年度実用化シーズ育成支援制度助成金（大阪大学創薬版ギャップファンド）「ヒト Rab 再構成プロテオリポソーム系解析による新規創薬スクリーニング法の開発」、代表、平成 26 年度
3. 第 39 回（2010 年度）内藤記念特定研究助成金「Understanding intracellular membrane fusion machinery by *in vitro* reconstitution with purified yeast vacuolar SNAREs, SNARE chaperones, and phosphoinositides」、代表、平成 22 年度

教育活動 -三間 穰治-

【7-1:現在指導している学生数（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）

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】

2017 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）

2016 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：6 名（うち外国人留学生 0 名）

2015 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：6 名（うち外国人留学生 0 名）

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

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

【7-3:過去 5 年間の学位取得者数】

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

【7-4: 2018 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2018 年度 0 名

2017 年度 0 名

2016 年度 0 名

2015 年度 0 名

2014 年度 1 名

2013 年度 1 名

【8:担当授業】

共通教育：基礎セミナー「蛋白質科学入門 II」（分担、11 年、15 年、16 年）

学部：生物科学の最前線（分担、09-17 年）

大学院：生物科学特論 IV（分担、2 年に一度、11 年-）、膜蛋白質化学セミナー、膜蛋白質化学特別セミナー

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. 大阪大学出身高等学校訪問、講演者、2015 年 6 月 20 日、大阪教育大学附属高等学校天王寺校舎

蛋白質研究所共同利用・共同研究拠点の活動 -三間 穰治-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

課題数：1（中津史・准教授・新潟大学）

【10-2:国際共同研究の実施】

なし

3-2 准教授

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

1. 蛋白研セミナー「細胞表面受容体と細胞内輸送」オーガナイザー（10年）
2. 蛋白研セミナー「再構成アプローチが開拓する生体膜・膜タンパク質研究の最前線」オーガナイザー（18年）

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

なし

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

なし

社会貢献 -三間 穰治-

【11-1:論文査読】

J. Mol. Biol., J. Biochem., Biosci. Biotechnol. Biochem., J. Biosci. Bioeng., Mol. Biol. Cell, J. Vis. Exp., Sci. Rep.

【11-2:雑誌の編集者等】

Sci. Rep. (Editorial Board Member of the Chemical Biology section, 2015-)

【12-1:所属学会】

日本分子生物学会、日本蛋白質科学会、日本細胞生物学会

【12-2:学会の役員、委員】

なし

【13:科研等の審査委員】

なし

【14:データベース等の運営】実績を含む

なし

【15-1:国際会議の開催】

なし

【15-2:国内会議の開催】

1. 蛋白研セミナー「細胞表面受容体と細胞内輸送」オーガナイザー（10年）
2. 第11回日本蛋白質科学会年会 ワークショップ「生体膜ダイナミクス：*In vitro* 再構成系によるアプローチ」オーガナイザー（11年）
3. 第20回酵母合同シンポジウム「伝統から未来に伝える酵母研究とその仲間たち」実行委員（12年）
4. 蛋白研セミナー「再構成アプローチが開拓する生体膜・膜タンパク質研究の最前線」オーガナイザー（18年）

学内、所内活動 -三間 穰治-

【16:学内、所内委員など】

生命科学図書館図書選定小委員会委員

【17:その他、特筆すべき活動】

1. 蛋白研セミナー第8回「高校生のための特別公開講座」蛋白質－生命を担うこの身近で不思議な物質、講演者、2015年7月31日、大阪大学蛋白質研究所

3-2 准教授

3-2-13 宮ノ入 洋平

職位:准教授

所属:蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター 先端計測研究室

理学研究科・生物学専攻(兼任), 理学研究科・化学専攻(兼任)

生命機能研究科(兼任), 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。

【2017-2018 年度の成果】

様々な蛋白質について動態構造を解明するため、以下の研究を行った。

1. 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た。このことで、マイクロモルオーダーの低濃度で、かつ、分子量 1MDa 程度に及ぶ高分子量蛋白質複合体についても、高感度に NMR 信号を捉えることに成功した。今後、膜蛋白質をはじめとする様々な蛋白質について、動態構造解析を進めていくことが可能となる。
2. 新しい蛋白質動態解析手法の開発:SAIL 法をはじめとする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、フェロー研究員とともに、流体力学を取り入れた新しい動態測定法の開発にも取り組んだ。
3. べん毛モーター蛋白質複合体の動態解析:細菌の運動を制御するべん毛モーター蛋白質複合体の機能解明を目指し、動態解析を行っている。今年度は、FlhG 蛋白質を対象に溶液 NMR 法を用いた緩和解析並びに高圧 NMR 測定を進め、モーターの回転方向の制御と構造変化との相関関係を明らかにしてきた。
4. 植物ホルモン受容体の相互作用解析:植物の成長ホルモンであるジベレリンと、その受容体 GID1 との相互作用解析を行った。GID1 の Ile 残基のメチル基を特異的に安定同位体標識することで、様々なジベレリンを特異的に認識する機構を明らかにしてきた。このことで、GID1 の進化の過程を解明する一助となった。

【今後の展望と自己評価】

蛋白質が有する様々な時間域における揺らぎは、分子認識や自己活性化機構といった機能発現と密接に関係することが唆されているが、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。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. Ihara M., Hamamoto S., Miyanoiri Y., Takeda M., Kainosho M., Yabe I., Uozumi N., Yamashita A. Molecular bases of multimodal regulation of a fungal transient receptor potential (TRP) channel. **J. Biol. Chem.**, 288, 15303-15317, 2013.
2. Miyanoiri Y., Takeda M., Okuma K., Ono AM., Terauchi T., Kainosho M. Differential isotope-labeling for Leu and Val residues in a protein by *E. coli* cellular expression using stereo-specifically methyl labeled amino acids. **J. Biomol. NMR**, 57, 237-249, 2013.
3. Sato T., Miyanoiri Y., Takeda M., Naoe Y., Mitani R., Hirano K., Takehara S., Kainosho M., Matsuoka M., Ueguchi-Tanaka M., Kato H. Expression and purification of a GRAS domain of SLR1, the rice DELLA protein. **Protein Expr. Purif.**, 95, 248-258, 2014.
4. Takeda M., Miyanoiri Y., Terauchi T., Yang CJ., Kainosho M. Use of H/D isotope effects to gather information about hydrogen bonding and hydrogen exchange rates. **J. Magn. Reson.**, 241, 148-154, 2014.
5. Miyanoiri Y.*, Ishida Y.*, Takeda M., Terauchi T., Inouye M., Kainosho M. Highly efficient residue-selective labeling with isotope-labeled Ile, Leu, and Val using a new auxotrophic *E. coli* strain. **J. Biomol. NMR**, 65, 109-119, 2016. (* These authors contributed equally to this work.)
6. Takeda M., Miyanoiri Y., Terauchi T., Kainosho M. ¹³C-NMR studies on disulfide bond isomerization in bovine pancreatic trypsin inhibitor (BPTI). **J. Biomol. NMR**, 66, 37-53, 2016.
7. Kumar A., Isumi M., Sakuma M., Zhu S., Nishino Y., Onoue Y., Kojima S., Miyanoiri Y., Imada K., Homma M. Biochemical characterization of the flagellar stator-associated inner membrane protein FliL from *Vibrio alginolyticus*. **J. Biochem.**, 161, 331-337, 2017.
8. Miyanoiri Y.*, Hijikata A.*, Nishino Y.*, Gohara M., Onoue Y., Kojima S., Kojima C., Shirai T., Kainosho M., Homma M. Structural and functional analysis of the C-terminal region of FliG, an essential motor component of *Vibrio Na⁺*-driven flagella. **Structure**, 25, 1540-1548, 2017. (* These authors contributed equally to this work.)
9. 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.
10. Yoshida H., Tanimoto E., Hirai T., Miyanoiri Y., 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.
11. 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.**, in press.

【1-2:代表的な論文】

1. Katahira M.*, Miyanoiri Y.*, Enokizono Y., Matsuda G., Nagata T., Ishikawa F., Uesugi S. Structure of the C-terminal RNA-binding domain of hnRNP D0 (AUF1), its interactions with RNA and DNA, and change in backbone dynamics upon complex formation with DNA. **J. Mol. Biol.**, 311, 973-988, 2001. (* These authors contributed equally to this work.)
2. Miyanoiri Y., Kobayashi H., Imai T., Watanabe M., Nagata T., Uesugi S., Okano H., Katahira M. Origin of higher affinity to RNA of the N-terminal RNA-binding domain than that of the C-terminal one of a mouse neural protein, musashi1, as revealed by comparison of their structures, modes of interaction, surface electrostatic potentials, and backbone dynamics. **J. Biol. Chem.**, 278, 41309-41315, 2003.
3. Yu C., Feng W., Wei Z., Miyanoiri Y., Wen W., Zhao Y., Zhang M. Myosin VI undergoes cargo-mediated dimerization. **Cell**, 138, 1537-1548, 2009.
4. Nagata T., Niyada E., Fujimoto N., Nagasaki Y., Noto K., Miyanoiri Y., Murata J., Hiratsuka K., Katahira M. Solution structures of the trihelix DNA-binding domains of the wild-type and a phosphomimetic mutant of *Arabidopsis* GT-1: mechanism for increase in DNA-binding affinity through phosphorylation. **Proteins**, 78, 3033-3047, 2010.
5. Miyanoiri Y., Takeda M., Jee J., Ono AM., Okuma K., Terauchi T., Kainosho M. Alternative SAIL-Trp for robust aromatic signal assignment and determination of the χ^2 conformation by intra-residue NOEs. **J. Biomol. NMR**, 51, 425-435, 2011.

【1-3:英文総説】

1. Miyanoiri Y., Takeda M., Kainosho M. Stable-Isotope aided NMR Spectroscopy. **Modern Magnetic Resonance**, 2, 1-16, 2017.

3-2 准教授

2. 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

【1-4: 邦文総説】

1. 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
2. 宮ノ入洋平, 武田光広, 甲斐荘正恒. 高分子量タンパク質の動態に迫る NMR 技術の開発. **生化学**, 88(4), 452-464. 2016
3. 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

【1-5: 著書】

なし

【2: 受賞歴】

平成 27 年度日本生物物理学会中部支部講演会 最優秀発表賞 (2016)

【3: 招待講演】

【3-1: 講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Symposium at 2nd MCLS, Wyndam Hotel, Indonesia, July 17-18, 2017
2. Japan-Korea Bilateral Symposium between SNU and IPR on Structure and Folding of Disease Related Proteins, Seoul National University, Korea, Jan. 5, 2018
3. International IPR Seminar, Frontiers of Multiscale Structural Biology: Order-disorder transitions and dynamic membrane interactions, Ichio-Kaikan, Osaka Japan, May 9, 2018

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. シンポジウム: 岐阜構造生物学・医学・論理的創薬研究会, 岐阜薬科大学, 2015 年 3 月 5 日
2. 講習会: 日本分光学会 NMR 部会, 京都テルサ, 2017 年 10 月 6 日
3. シンポジウム: 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
4. ワークショップ: 第 1 回重水素材料研究会, 名古屋工業大学, 2018 年 7 月 10 日
5. ワークショップ: 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
6. ワークショップ: 創薬支援 NMR, 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
7. セミナー: 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
8. 講習会: 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

【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: 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
2015 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 2 件
2014 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 1 件
2013 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 1 件

【4: 新聞報道】

なし

【5: 特許】

なし

3-2 准教授

【6:取得研究費】

科研費

1. 新学術領域 H29-H30 代表 高度な安定同位体標識技術を利用した高分子量蛋白質の新規動態解析法の開発
2. 基盤研究(B) H29-H31 分担 ABCトランスポーターのポンプ収縮弛緩と逆止弁メカニズムの構造基盤
3. 基盤研究(C) H27-H29 代表 核磁気共鳴法を利用した高分子量蛋白質の定量的な動態解析法の開発
4. 若手研究(B) H25-H26 代表 核磁気共鳴法による巨大蛋白質多量体の動態解析法の開発
5. 若手研究(B) H23-H24 代表 核磁気共鳴法による巨大蛋白質の立体構造の新規解析法の開発
6. 特別研究員奨励費 H16-H17 代表 神経細胞の分化及びインスレーター作用を制御する蛋白質の動作機構の構造的基盤

それ以外の助成金

なし

教育活動 -宮ノ入 洋平-

【7-1:現在指導している学生数 (2018 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

【7-4:2018 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】

大学院:生体分子動的解析学,基礎化学(I, 実習), 高磁場 NMR 構造解析特論 B,
学部(歯学部): 分子化学 B

【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 -宮ノ入 洋平-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2 件 (客員フェロー:1, 共同研究員:1)

【10-2:国際共同研究の実施】

1 件

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

0 件

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

超高磁場 NMR 共同利用研究課題として 15 課題, 客員フェロー研究員 1 名および共同研究員 1 名を受け入れ、測定補助等を行った。

海外からの利用は国際共同研究の 1 課題。企業からの利用・装置開発も複数件ある。

【10-5:データベース等の運営】実績を含む(登録件数、ダウンロード件数

0 件

社会貢献 -宮ノ入 洋平-

【11-1:論文査読】

Journal of Physics, International Journal of Molecular Science, Analytical Biochemistry

【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

【12-2:学会の役員、委員】

日本核磁気共鳴学会 役員選挙管理委員(2018 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:The XXVIIth International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems, Aug. 21-26, 2016, Kyoto, Japan. 組織委員
2. 国際会議:WPI next International Workshop “High Resolution Cell Biology” Oct. 1, 2015, Nagoya, Japan. 主催者
3. 国際会議: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(2018 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-)
- ・図書委員会、委員(2017 年度, 2018 年度)
- ・リトリート委員会、委員(2017 年度, 2018 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 年度、2018 年度)

3-2 准教授

3-2-1 4 山下 栄樹

職位：准教授

所属：蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター 先端計測研究室、
超分子構造解析学研究室（兼任）

【研究課題】 生体超分子複合体及び膜蛋白質複合体の構造生物学的研究

【研究内容】

生体内での一連の反応は高度に制御され、エネルギー的に最も効率的な反応が行われている。生体内の制御された反応には、数多くの蛋白質や核酸などが会合した生体超分子複合体や膜蛋白質複合体が、中心的な役割を担っている。これら複合体の立体構造を決定することによって、生体内での高度に制御された反応機構を解明することが研究の目的である。複合体の立体構造決定には主に X 線結晶構造解析法を用いており、複合体の X 線結晶構造解析のための回折強度データ収集法や解析方法の研究開発も行う。

【2017-2018 年度の成果】

1. 異物排出タンパク質の X 線結晶構造解析: 緑膿菌の多剤耐性化に関わる RND 型異物排出タンパク質複合体の詳細な異物排出機構を理解するために、RND 型異物排出タンパク質複合体の構造解析を行っている。多剤耐性緑膿菌において高発現している RND 型異物排出タンパク質複合体の構造解析を進め、生体内で機能しているままの全体構造を決定することに成功した。得られた全体構造から、各構成タンパク質間の相互作用に重要なアミノ酸残基を特定した。

RND 型異物排出タンパク質以外の排出タンパク質として ABC トランスポーターのファミリーに含まれる日和見細菌アシネトバクター由来マクロライド排出ポンプ MacB の結晶構造解析に成功し、結晶構造からマクロライド系抗生物質の排出機構を明らかにした。

2. ウシ心筋由来チトクロム酸化酵素の X 線結晶構造解析: チトクロム酸化酵素の酸化還元反応に共役したプロトン能動輸送機構を理解するためには、反応の進行に伴う微小な構造変化を解析する必要がある。X 線照射によりチトクロム酸化酵素の反応中心は還元されるが、X 線の波長の違いによる X 線照射量と還元率の関係について分かっていなかったため、短い波長における X 線照射による還元効率を測定した。同じ X 線照射量でも高エネルギーの X 線を用いれば、還元が抑えられることを確認した。

3. 核-細胞質間物質輸送の構造基盤研究: pre-microRNA の核外輸送を担う核外輸送担体 exportin-5 の積荷分子の多様性及び捕捉機構を明らかにするために、exportin-5 単体及び exportin-5/Ran 二者複合体の構造解析を行った。それぞれの構造解析に成功し、各状態での exportin-5 の構造を比較することにより Ran が結合することで exportin-5 が RNA を捕捉する形を形成することを明らかにした。

4. SPring-8 に設置されている大阪大学蛋白質研究所ビームライン (BL44XU) の管理と開発: 生体超分子複合体結晶からより速く高精度に回折強度データを収集するために、光子検出器型二次元検出器の設置・調整を行った。これにより、データ収集の速度は 10 倍近く速くなり、微弱な回折点の測定精度が 2 倍以上向上した。

【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. 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.
2. 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.
3. Murakami S, Kondo K, Katayama S, Hara S, Sunamura EI, Yamashita E, Groth G, Hisabori T., Structure of the γ - ϵ complex of cyanobacterial F_1 -ATPase reveals a suppression mechanism of the γ subunit on ATP hydrolysis in phototrophs., **Biochem J.**, 475 2925-2939, 2018.
4. Mukaiyama A, Furuike 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.
5. 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.
6. 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 Cryst.**, F74, 92-98, 2018.
7. 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
8. Yonehara R, Nada S, Nakai T, Nakai M, Kitamura A, Ogawa A, Nakatsumi H, Nakayama KI, Li S, Standley DM, Yamashita E., Nakagawa A, Okada M., Structural basis for the assembly of the Ragulator-Rag GTPase complex., *Nat Commun.* 8, 1625, 2017
9. 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
10. Luo F., Shinzawa-Itoh K., Hagimoto K., Shimada A., Shimada S., Yamashita E., Yoshikawa S., Tsukihara T., Structure of bovine cytochrome *c* oxidase crystallized at a neutral pH using a fluorinated detergent., **Acta Cryst.**, F73, 416-422, 2017.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Hattori Y, Kobayashi K, Deguchi A, Nohara Y, Akiyama T, Teruya K, Sanjoh A, Nakagawa A, Yamashita E., Akaji K., Evaluation of transition-state mimics in a superior BACE1 cleavage sequence as peptide-mimetic BACE1 inhibitors. **Bioorg. Med. Chem.** 23, 5626-40, 2015.
17. Ishihara T, Ifuku K, Yamashita E., Fukunaga Y, Nishino Y, Miyazawa A, Kashino Y, Inoue-Kashino N., Utilization of light by fucoxanthin-chlorophyll-binding protein in a marine centric diatom, *Chaetoceros gracilis*. **Photosynth. Res.** 126, 437-447, 2015.
18. Abe J., Hiyama T.B., Mukaiyama A., Son S., Mori T., Saito S., Osako M., Wolanin J., Yamashita E., Kondo T., Akiyama S., Circadian rhythms. Atomic-scale origins of slowness in the cyanobacterial circadian clock. **Science** 349, 312-316, 2015.
19. Yano N., Muramoto K., Mochizuki M., Shinzawa-Itoh K., Yamashita E., Yoshikawa S., Tsukihara T., X-ray structure of cyanide-bound bovine heart cytochrome *c* oxidase in the fully oxidized state at 2.0 Å resolution. **Acta Cryst.** F71, 726-730, 2015.
20. Tsutsui H., Jinno Y., Shoda K., Tomita A., Matsuda M., Yamashita E., Katayama H., Nakagawa A., Miyawaki A., A diffraction-quality protein crystal processed as an autophagic cargo. **Mol. Cell** 58, 186-193, 2015

3-2 准教授

21. Song J., Kose S., Watanabe A., Son S.Y., Choi S., Hong H., Yamashita E., Park I.Y., Imamoto N., Lee S.J., Structural and functional analysis of Hikeshi, a new nuclear transport receptor of Hsp70s. **Acta Cryst.** D71 473-483, 2015.
22. Shimamoto Y., Hattori Y., Kobayashi K., Teruya K., Sanjoh A., Nakagawa A., Yamashita E., Akaji K., Fused-ring structure of decahydroisoquinolin as a novel scaffold for SARS 3CL protease inhibitors. **Bioorg. Med. Chem.** 23, 876-890, 2015.
23. Hasan S. S., Proctor E. A., Yamashita E., Dokholyan N. V., Cramer W. A., Traffic within the Cytochrome *b₆f* Lipoprotein Complex: Gating of the Quinone Portal. **Biophys. J.** 107, 1620-1628, 2014.
24. Hirata K., Shinzawa-Itoh K., Yano N., Takemura S., Kato K., Hatanaka M., Muramoto K., Kawahara T., Tsukihara T., Yamashita E., Tono K., Ueno G., Hikima T., Murakami H., Inubushi Y., Yabashi M., Ishikawa T., Yamamoto M., Ogura T., Sugimoto H., Shen JR, Yoshikawa S., Ago H. Determination of damage-free crystal structure of an X-ray-sensitive protein using an XFEL. **Nat. Methods.**, 11, 734-736, 2014.
25. Choi S., Yamashita E., Yasuhara N., Song J., Son S.Y., Won Y.H., Hong H.R., Shin Y.S., Sekimoto T., Park I.Y., Yoneda Y., Lee S.J. Structural basis for the selective nuclear import of the C2H2 zinc-finger protein Snail by importin β . **Acta Cryst.** D70, 1050-1060, 2014.
26. 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.
27. 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.
28. Hasan S. S., Stofleth J. T., Yamashita E., Cramer W. A. Lipid-induced conformational changes within the cytochrome *b₆f* complex of oxygenic photosynthesis. **Biochemistry.**, 52, 2649-2654, 2013.
29. Hasan S. S., Yamashita E., Baniulis D., Cramer W. A. Quinone-dependent proton transfer pathways in the photosynthetic cytochrome *b₆f* complex. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, 110, 4297-4302, 2013.
30. Harada K., Yamashita E., Nakagawa A., Miyafusa T., Tsumoto K., Ueno T., Toyama Y., Takeda S. Crystal structure of the C-terminal domain of Mu phage central spike and functions of bound calcium ion. **Biochim. Biophys. Acta.**, 1834, 284-291, 2013.

【1-2: 代表的な論文】

1. T.Tsukihara, H.Aoyama, E.Yamashita, T.Tomizaki, H.Yamaguchi, K.Shinzawa-Itoh, R.Nakashima, R.Yaono and S.Yoshikawa, Structures of Metal Sites of Oxidized Bovine Heart Cytochrome *c* Oxidase at 2.8 Å. **Science**, 269, 1069-1074, 1995.
2. T.Tsukihara, H.Aoyama, E.Yamashita, T.Tomizaki, H.Yamaguchi, K.Shinzawa-Itoh, R.Nakashima, R.Yaono and S.Yoshikawa. The Whole Structure of the 13-Subunit Oxidized Cytochrome *c* Oxidase at 2.8 Å. **Science**, 272, 1136-1144, 1996.
3. Yoshikawa S., Shinzawa-Itoh K., Nakashima R., Yaono R., Yamashita E., Inoue N., Yao M., Fei M.J. Libeu C..P., Mizushima T. and Tsukihara T. Redox-Coupled Crystal Structural Changes in Bovine Heart Cytochrome *c* Oxidase. **Science**, 280, 1723-1729, 1998.
4. Murakami S., Nakashima R., Yamashita E. and Yamaguchi A. Crystal structure of bacterial multidrug efflux transporter AcrB. **Nature**, 419, 587-593, 2002.
5. Okada C., Yamashita E., Lee S.j., Shibata S., Katahira J., Nakagawa A., Yoneda Y., Tsukihara T. A high-resolution structure of pre-microRNA nuclear export machinery. **Science** 326, 1275-1279, 2009.

【1-3: 英文総説】

1. Hasan S. S., Baniulis D., Yamashita E., Zhalnina M. V., Zakharov S. D., Stofleth J. T., Cramer W. A. Methods for studying interactions of detergents and lipids with α -helical and β -barrel integral membrane proteins. **Curr Protoc Protein Sci.**, 74, 2014.
2. Hasan S. S., Yamashita E., Cramer W. A. Transmembrane signaling and assembly of the cytochrome *b₆f*-lipidic charge transfer complex. **Biochim Biophys Acta.**, 1827, 1295-1308, 2013.

【1-4: 邦文総説】

なし

【1-5: 著書】

なし

【2: 受賞歴】

平成 26 年大阪大学総長奨励賞（研究部門）

平成 27 年大阪大学総長奨励賞（研究部門）

3-2 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. Establishment of Structural Biology Network in Asia and Oceania, Taiwan, Dec. 6-7, 2017.
2. Japan-Korea Bilateral Symposium on Multi-Scale Structural Biology, Osaka, Dec. 22, 2016.
3. International Symposium on Establishment of Structural Biology Network in the Asian Region, Taiwan, Sep 30, 2015.

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 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
2. 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
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、2017年8月3日～4日、大阪大学、大阪
4. 蛋白研セミナー 生体超分子複合体構造解析ビームラインの現状と将来展望、2015年8月27日、大阪大学、大阪

【3-3:その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

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
2015年度 口頭発表件数: 1件、ポスター発表件数: 9件
2014年度 口頭発表件数: 3件、ポスター発表件数: 16件
2013年度 口頭発表件数: 1件、ポスター発表件数: 7件

【4:新聞報道】

1. 「体内時計」、地球の自転周期と同調 ラン藻で実験、日経新聞、2015年6月29日
2. 「たんぱく質で計測 体内時計」、毎日新聞、2015年7月6日
3. 「時計タンパク質が原子レベルで記憶」、科学新聞、2015年7月10日

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科学研究費補助金

1. 基盤研究(B) 2013-2015年度 代表 薬剤耐性緑膿菌の2つの生体膜を貫く異物排出タンパク質複合体システムの構造基盤
2. 新学術領域(計画研究) 2010-2014年度 代表 核輸送関連の核内複合体の構造解析と放射光測定法の改良
3. 新学術領域(計画研究・総括班) 2010-2014年度 分担 細胞シグナリング複合体によるシグナル検知・伝達・応答の構造的基盤
4. 基盤研究(S) 2009-2013年度 分担 X線結晶構造解析による細胞内及び細胞間での物質輸送の研究

その他

なし

教育活動 -山下 栄樹-

【7-1:現在指導している学生数 (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)
学部: 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)

3-2 准教授

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2017年度 博士課程：3名（うち外国人留学生0名）、修士課程：8名（うち外国人留学生0名）
2016年度 博士課程：2名（うち外国人留学生0名）、修士課程：9名（うち外国人留学生0名）
2015年度 博士課程：3名（うち外国人留学生1名）、修士課程：8名（うち外国人留学生0名）
2014年度 博士課程：4名（うち外国人留学生1名）、修士課程：8名（うち外国人留学生0名）
2013年度 博士課程：2名（うち外国人留学生1名）、修士課程：8名（うち外国人留学生0名）

【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：14名（うち外国人留学生0名）

【7-4:2018年度および過去5年間の博士研究員の数】

2018年度 3名
2017年度 3名
2016年度 2名
2015年度 2名
2014年度 4名
2013年度 4名

【8:担当授業】

大学院：

超分子構造解析学セミナー(分担、08-)

超分子構造解析学特別セミナー(分担、08-)

生物科学特論 G1(分担、2年に1度)

放射光構造生物学特論 B(分担、2年に1度)

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

SPring-8 夏の学校 実習担当（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】

該当なし

【10-2:国際共同研究の実施】

該当なし

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

該当なし

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

2017年 利用課題数：52（内 海外：6）

2016年 利用課題数：48（内 海外：6）

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

該当なし

社会貢献 -山下 栄樹-

【11-1:論文査読】

J. Synchrotron Rad., Acta Cryst. F, Protein Science, Genes to Cells, J.Biochem.

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

3-2 准教授

【12-1:所属学会】

日本生物物理学会、日本放射光学会、日本蛋白質科学会

【12-2:学会の役員、委員】

日本放射光学会編集委員 (12-14)

【13:科研等の審査委員】

SPring-8 利用研究課題審査委員会分科会レフェリー (15-16 年)

SPring-8 利用研究課題審査委員会分科会レフェリー (13-14 年)

【14:データベース等の運営】実績を含む (アクセス件数, 登録件数)
なし

【15-1:国際会議の開催】

なし

【15-2:国内会議の開催】

1. 日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム組織委員会委員 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
2. 日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム組織委員会委員 2016 年
3. 蛋白質研究所セミナー「生体超分子複合体構造解析ビームラインの現状と将来展望」、2015 年 8 月 27-28 日、大阪大学蛋白質研究所、世話人
4. 日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム組織委員会委員 2015 年

学内、所内活動 -山下 栄樹-

【16:学内、所内委員など】

所内委員：レクリエーション委員会委員長(17-)、「共同利用・共同研究」委員会委員(17-)、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-)

【17:その他、特筆すべき活動】

1. SPring-8 に設置されている大阪大学蛋白質研究所ビームラインの管理運営を行うと共に、利用者に対する支援を行っている。蛋白質研究所ビームラインを使った実験方法及び解析方法についての講習会を行っている。支援を行った各年度の課題数及び講習会受講者数は以下の通りである。

2018 年	利用課題数：33	講習会受講者数：14
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
2015 年	利用課題数：40	講習会受講者数：15
2014 年	利用課題数：53	講習会受講者数：29
2013 年	利用課題数：40	講習会受講者数：20
2. 創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業の一環として理研 RSC と共催で結晶構造解析の初心者を対象にした研修「SPring-8 ではじめるタンパク質結晶構造解析」を年 3 回行っており、講義と解析実習を受け持っている。(15-16 年)

3-2 講師

3-2-15 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

理学研究科・生物科学専攻(兼任)

国立研究開発法人科学技術振興機構さきがけ研究者(兼任)

【研究課題】 生物におけるエネルギーの流れの1細胞解析

【研究内容】

身体活動や体温の維持、また遺伝子の複製やタンパク質の合成、シグナル伝達など、いずれもエネルギー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トリーを用いて、細胞や化学的溶媒といった反応場より放出される熱も計測される。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出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。

【2017-2018年度の成果】

国際研究グラント Human Frontier Science Program に、日本代表として参加するプロジェクト(研究代表:オーストラリア)が採択。公益財団法人テルモ生命科学芸術財団によるインタビュー記事が、同財団ウェブサイトに掲載(生命科学 DOKIDOKI 研究室 いま注目の最先端研究・技術探検! 第39回 細胞内部の温度を測るナノ温度計で生物の熱産生と利用のしくみを1細胞レベルで解明したい)。Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia(イタリア)との部局間協定を、大阪大学側コンタクトパーソンとして主導し締結。業績欄に記載のほか、英文原著論文2件、英文総説1件、和文総説1件を投稿・編集中。

【今後の展望と自己評価】

蛋白質ナノ科学研究室のテーマに沿い、かつ自身の研究を推進しながら、両者が協調的に発展できるよう研究立ち上げを進めた。これまでの共同研究を継続し発展させていくことが、研究所の国際共同研究拠点としての役割をさらに発展させることに加え、他研究室との交流の機会を増やすことにつながればと期待する。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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., Sudhakaran, 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Itoh, H., Arai, S., Sudhakaran, 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**)
10. 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.
11. Oyama, K.,* Zeeb, V., Kawamura, Y., Arai, T., Gotoh, M., Itoh, H., Itabashi, T., Suzuki, M.* and Ishiwata, S.* (*Corresponding authors), Triggering of high-speed neurite outgrowth using an optical microheater. **Sci. Rep.** 5, 16611, 2015.
12. Arai, S., Ferdinandus, Takeoka, S., Ishiwata, S., Sato, H.* and Suzuki, M.* (*Corresponding authors), Micro-thermography in millimeter-scale animals by orally-dosed fluorescent nanoparticle thermosensors. **Analyst** 140, 7534-7539, 2015. (**Inside front cover**)
13. Suzuki, M.,* Zeeb, V., Arai, S., Oyama, K. and Ishiwata, S.* (*Corresponding authors), The 10⁵ gap issue between calculation and measurement in single-cell thermometry. **Nat. Methods** 12, 802-803, 2015.
14. 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.
15. Oyama, K.,* Arai, T., Isaka, A., Sekiguchi, T., Itoh, H., Seto, Y., Miyazaki, M., Itabashi, T., Ohki, T., Suzuki, M.* and Ishiwata, S.* (*Corresponding authors), Directional bleb formation in spherical cells under temperature gradient. **Biophys. J.** 109(2), 355-364, 2015.
16. Arai, S., Suzuki, M., Park, S.-J., Yoo, S.-J., Wang, L., Ha, H.-H. and Chang, Y.-T., Mitochondria-targeted fluorescent thermometer monitors intracellular temperature gradient. **Chem. Commun.** 51, 8044-8047, 2015.
17. Ferdinandus, Arai, S., Ishiwata, S., Suzuki, M. and Sato, H., Oral dosing of chemical indicators for in vivo monitoring of Ca²⁺ dynamics in insect muscle. **PLoS ONE** 10(1), e0116655, 2015.
18. Li, Y., Bastakoti, B.P., Imura, M., Suzuki, N., Jiang, X., Ohki, S., Deguchi, K., Suzuki, M., Arai, S., and Yamauchi, Y., Synthesis of Large-Sized Mesoporous Phosphosilicate Thin Film through Evaporation-Induced Polymeric Micelle Assembly. **Chem Asian J.** 10(1), 183-187, 2015.
19. Itoh, H., Oyama, K., Suzuki, M.*, Ishiwata, S.* (*Corresponding authors), Microscopic heat pulse-induced calcium dynamics in single WI-38 fibroblasts. **BIOPHYSICS** 10, 109-119, 2014.
20. Arai, S., Lee, S.-C., Zhai, D., Suzuki, M. and Chang, Y.-T., A molecular fluorescent probe for targeted visualization of temperature at the endoplasmic reticulum. **Sci. Rep.** 4, 6701, 2014.
21. Quinto-Su, P.A., Suzuki, M. and Ohl, C.-D., Fast temperature measurement following single laser-induced cavitation inside a microfluidic gap. **Sci. Rep.** 4, 5445, 2014.
22. 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.

3-2 講師

【1-2: 代表的な論文】

1. Hou, Y., Kitaguchi, T., Kriszt, R., Tseng, Y.-H., Raghunath, M. and Suzuki, M., Ca^{2+} -associated triphasic pH changes in mitochondria during brown adipocyte activation. **Mol. Metab.** 6, 797-808, 2017.
2. Marino, A.,* Arai, S., Hou, Y., Degl'Innocenti, A., Cappello, V., Mazzolai, B., Chang, Y.-T., Mattoli, V., Suzuki, M.* and Ciofani, G.* (*Corresponding authors), Gold nanoshell-mediated remote myotube activation. **ACS Nano** 11(3), 2494-2508, 2017.
3. Shimomura, T., Iwamoto, H., Vo Doan, T.-T., Ishiwata, S., Sato, H.* and Suzuki, M.* (*Corresponding authors), A beetle flight muscle displays leg muscle microstructure. **Biophys. J.** 111(6), 1295-1303, 2016.
4. Marino, A.,* Arai, S., Hou, Y., Sinibaldi, E., Pellegrino, M., Chang, Y.-T., Mazzolai, B., Mattoli, V., Suzuki, M.* and Ciofani, G.* (*Corresponding authors), Piezoelectric nanoparticle-assisted wireless neuronal stimulation. **ACS Nano** 9(7), 7678-7689, 2015.
5. Suzuki, M.*, Zeeb, V., Arai, S., Oyama, K. and Ishiwata, S.* (*Corresponding authors), The 10^5 gap issue between calculation and measurement in single-cell thermometry. **Nat. Methods** 12, 802-803, 2015.
6. Takei, Y., Arai, S., Murata, A., Takabayashi, M., Oyama, K., Ishiwata, S., Takeoka, S.* and Suzuki, M.* (*Corresponding authors), A Nanoparticle-Based Ratiometric and Self-Calibrated Fluorescent Thermometer for Single Living Cells. **ACS Nano** 8(1), 198-206, 2014.

【1-3: 英文総説】

なし

【1-4: 邦文総説】

1. 鈴木団、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.
2. 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.
3. 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.
4. 鈴木団、新井敏、1細胞の温度がなんだというのか、バイオマテリアル—生体材料— 34(3), 216-223, 2016.
5. 鈴木団、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.
6. 大山廣太郎、新井敏、鈴木団、細胞内の温度測定に適した蛍光ナノ温度計、**ナノ学会会報** 13(1), 49-56, 2014.
7. 鈴木団、大山廣太郎、石渡信一、歩くナノ温度計、**生物物理** 53(3), 158-159, 2013.

【1-5: 著書】

1. Arai, S. and Suzuki, M. Nano-sized optical thermometers. *In* Smart nanoparticles for biomedicine. (ed. by G. Ciofani), Elsevier, 199-217, 2018.
2. 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.
3. 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.
4. 鈴木団 熱パルスによる細胞機能の素早い変調. 「1分子生物学」(石渡信一、原田慶恵編), 化学同人, 262-263, 2014

【2: 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. 2018 International Symposium of Innovative Research and Graduate Education in Biomedical Sciences, Taipei, September 26-27, 2018
2. 4th Core-to-Core International Symposium "3D Lab-Exchange Program", Bonn, Germany, March 6-8, 2018
3. Smart tools for caring: nanotechnology meets medical challenges. Pontedera, Pisa, Italy, March 2, 2018
4. Biophysical Society the 62th Annual Meeting, San Francisco, California, February 17-21, 2018
5. 11th International Symposium on Nanomedicine (ISNM2017), Sendai, December 13-15, 2017
6. Advanced Material Conference 2016 (AMC 2016), Langkawi, Malaysia, November 28-29, 2016
7. 3D Lab Exchange Symposium - Interaction of Nano-Biotechnology, Chemical and Medical Biology and Robotics, Pisa, Italy, September 21-22, 2016

3-2 講師

8. Seminar at Universita Delgi Studi Firenze, Florence, Italy, September 19, 2016
9. The 9th International Symposium on Nanomedicine (ISNM2015), Mie, Japan, December 10-12, 2015
10. IMB-Olympus Advanced Microscopy Workshop 2015, Singapore, Singapore, November 17-20, 2015
11. 3D Lab Exchange Symposium - Interaction of Nano-Biotechnology, Chemical Biology and Medical Sciences -, Singapore, September 7-9, 2015
12. Asia Biofusion-Measurement Joint CoP Event, P&G, Singapore, April 1, 2014
13. Japan-A*STAR Advanced Diagnostics Forum, Singapore, March 24, 2014
14. 7th International Symposium on Nanomedicine (ISNM 2013), Kyushu Institute of Technology, Kitakyushu, Japan, November 7-9, 2013
15. International Symposium on Nanomedicine Molecular Science (NMMS 2013), The University of Tokyo, Tokyo, Japan, October 8-10, 2013
16. Seminar, Mechanobiology Institute, National University of Singapore, Singapore, September 17, 2013

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ, WS など】

1. 第 95 回日本生理学会大会、高松、2018 年 3 月 28-30 日
2. 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
3. セミナー、TWIns 先端生命医科学研究所、東京、2017 年 2 月 8 日
4. 定量生物学の会第八回年会、岡崎、2017 年 1 月 8-9 日
5. 第 54 回日本生物物理学会年会、Tsukuba, Japan, November 25-27, 2016
6. セミナー、名古屋大学、名古屋、2016 年 4 月 25 日
7. 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
8. Advances in Live Single-Cell Thermal Imaging and Manipulation (ALSCTIM 2014), Okinawa, Japan, November 10-12, 2014
9. 分子科学研究所研究会「細胞核内反応の分子科学」、岡崎、2014 年 9 月 27 日
10. セミナー、甲南大学、神戸三宮、2014 年 7 月 4 日
11. 第 91 回日本生理学会大会、Kagoshima, Japan, March 16-19, 2014

【3-3: その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

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
2016 年度 口頭発表件数:2 件、ポスター発表件数:3 件
2015 年度 口頭発表件数:3 件、ポスター発表件数:10 件
2014 年度 口頭発表件数:5 件、ポスター発表件数:7 件
2013 年度 口頭発表件数:4 件、ポスター発表件数:7 件

【4: 新聞報道】

1. 「Nanosensor reveals temperature variation in the muscles of live creatures」、Chemical & Engineering News、2016 年 11 月、ACS Sens.誌掲載論文の紹介
2. 「細胞内温度の不均一性めぐる論争がホットに」、科学新聞、2015 年 9 月、Nat. Methods 誌掲載論文の紹介
3. 「It's Getting Hot in Here -Methods for taking a cell's temperature-」、The Scientist、2015 年 12 月、Nat. Methods 誌掲載論文の紹介
4. 「水中の細胞温度 触れず正確測定」、日経産業新聞、2014 年 1 月、ACS Nano 誌掲載論文の紹介

【5: 特許】

1. S. Arai, Ferdinandus, M. Suzuki, 特願 2017-151198.
2. H. Sato, Ferdinandus, V.D.T Thang, T. Fujie, T. Miyagawa, K. Yamagishi, S. Takeoka, S. Arai, M. Suzuki, PAT/236/15/15/SG, 10201508989W.
3. S. Arai, Y-T. Chang, S-C. Lee, M. Suzuki, M. Raghunath, R-G. Kriszt, "BODIPY fluorescent dye for sensing temperature in biological samples", U.S. Provisional Appl.14221N-US/PRV (2014 Apr.9).

【6: 取得研究費】

科研費

1. 国際共同研究加速基金(国際共同研究強化) 2017-2019 年度 代表 1細胞熱力学の確立と応用の上下展開
2. 基盤研究(C) 2015-2017 年度 代表 生きた細胞の熱特性と素現象
3. 新学術領域 2014-2015 年度 代表 高精度の位置決めと環境測定を細胞内において一粒で可能にする粒状蛍光プローブ

3-2 講師

4. 挑戦的萌芽 2013-2014 年度 代表 大きさと色素数を厳密制御した蛍光プローブによる細胞内 Ca^{2+} 動態の高時空間分解
5. 新学術領域 2012-2013 年度 代表 歩くナノ〇〇計の創成
6. 若手研究(A) 2011-2013 年度 代表 メゾスコピック領域で見られる生物の機械的で熱的な動作のしくみと操作

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 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
2. 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
3. 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
4. 民間委託研究費 2014-2015 年度 代表
5. 民間委託研究費 2014 年度 代表
6. 科学技術振興機構 戦略的国際科学技術協力推進事業 2012-2015 年度 Co-PI 昆虫-無線電子デバイス融合システムにおける筋動作の in vivo 制御(事後評価において最高の総合評価 S を受けた。)

教育活動 -鈴木 団-

【7-1: 現在指導している学生数 (2018 年度)】

なし

【7-2: 過去5年間の在籍学生数】

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

**共同研究先の博士前期・後期課程学生を受け入れ、研究および指導を行ってきた。応募者が Corresponding author の原著論文ならびに共同での学会発表がある。シンガポール国立大学の博士課程学生について学位論文アドバイザー委員会のメンバー、研究指導の一部を担当。およびシンガポール国立大学の別の博士課程学生について中間口頭試問の副査を担当。

【7-3: 過去5年間の学位取得者数】

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

**項目 7-2 と同様。

**修士号取得者のうち、一名は修士論文が物理応物修士論文賞(宮部賞)を受賞、またもう一名は研究科総代として修了した。

【7-4: 2018 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】

2018 年度 0 名

2017 年度以前 1 名

【8: 担当授業】

2018 年度 生物科学の最前線(理学部)

【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

【10-2: 国際共同研究の実施】

2018 年度 イタリア、オーストラリア、シンガポール、ロシア、韓国、米国

3-2 講師

【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, Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev., PLoS One, Sci. Rep.

【11-2: 雑誌の編集者等】

なし

【12-1: 所属学会】

日本生物物理学会、米国生物物理学会、米国細胞生物学会

【12-2: 学会の役員、委員】

日本生物物理学会(分野別委員 2017 年-; 学会誌「生物物理」編集委員 2017 年-)

【13: 科研等の審査委員】

なし

【14: データベース等の運営】実績を含む

なし

【15-1: 国際会議の開催】

1. 国際会議、NUS-JST(PRESTO) workshop: Bio-imaging and Single-cell analysis, Dec. 9, 2016, Singapore, Singapore. 組織委員
2. 国際会議、3D Lab Exchange Symposium - Interaction of Nano-Biotechnology, Chemical Biology and Medical Sciences -, Sept. 8-9, 2015, Singapore, Singapore. 組織委員
3. 国際会議、The 1st International Conference on "Three Dimensional Development of Lab-Exchange Type Biomedical Science Research Consortium", Sept. 12-14, 2014, Kamogawa, Japan. 組織委員

【15-2: 国内会議の開催】

なし

学内、所内活動 -鈴木 団-

【16: 学内、所内委員など】

2018 年度 蛋白質研究所リトリート委員

【17: その他、特筆すべき活動】

なし

3-2 講師

3-2-16 李 映昊

職位：講師

所属：蛋白質研究所 蛋白質解析先端研究センター 先端計測研究室(2012年度~2013年度)、
蛋白質構造生物科学研究部門 構造形成研究室(2014年度~)、理学研究科大学院高分子科学専攻(2014年度~)、理学研究科大学院生物科学専攻(2014年度~)

【研究課題】 生体分子間の相互作用、及び蛋白質の凝集反応に関する研究

【研究内容】

蛋白質の折り畳み反応、酵素反応、超分子構造形成反応などの多くの生命現象、及び蛋白質の凝集反応は、分子内及び分子間の相互作用により調節される。さらに、これらの相互作用は、系の反応前後の相対的なエネルギー差、及び反応速度論によって支配される。私は、核磁気共鳴法 (nuclear magnetic resonance、NMR)、等温滴定型熱量測定 (isothermal titration calorimetry、ITC) を含む熱測定法 (calorimetry)、分析用超遠心法 (analytical ultracentrifugation)、及び円二色性分光法 (circular dichroism) といった様々な生物物理学的手法を利用して、蛋白質の構造安定性、蛋白質 (酵素) の揺らぎ運動やその機能との相関、蛋白質-蛋白質間、及び蛋白質-低分子化合物間の相互作用、アミロイド線維や蛋白質の凝集体の形成反応に加え、凝集体の構造安定性に関する研究を行っている。

【2017-2018年度の成果】

- (1) アミロイド線維は、アルツハイマー病やパーキンソン病、透析アミロイドーシスなどのアミロイド病で生体組織に沈着を呈する蛋白質の異常凝集体である。アミロイド線維の詳細な形成機構は分かっていない。ITCを用いて、 $\beta 2m$ のアミロイド線維が溶媒や添加剤によって異なる反応熱を示し、異なる線維になることが分かった。阻害剤による線維形成の抑制効果も ITC を用いて明らかにした。
- (2) α シヌクレイン (α SN) は、パーキンソン病の原因蛋白質として知られている。 α SN が形成するアミロイド線維の温度に対する構造安定性を調べた。 α SN アミロイド線維は、形成される温度によって線維構造の安定性が変化することを見出した。線維形成温度が高くなるほど、高温及び低温に対する線維の構造安定性が高くなった。アミロイド線維の構造安定性は、線維特有な高次構造と相関があることを提唱した。
- (3) 可溶性蛋白質が溶解度を超えると、蛋白質間の会合あるいは凝集反応が起こり、固体として析出する現象 (相転移) が見られる。液相から固相への相転移の代表的な例として、三次元結晶、アミロイド線維、及び無定形凝集物のような一次元結晶が挙げられる。蛋白質の溶解度、及び析出物の種類は、蛋白質がおかれている溶媒条件やその構造によって決定されることが分かりつつある。また、多様かつ複雑な相転移を明示するには、相図 (phase diagram) を利用することが非常に効果的である。
- (4) アミロイド線維は周辺の環境変化を敏感に受け、様々な形・構造を形成する。このような線維形成の多型を調べるために ITC を用い、 $\beta 2m$ のアミロイド線維形成を観測した。 $\beta 2m$ 線維は、crowderの濃度や攪拌速度によって、線維形成時の反応熱が異なり、内部構造が異なる線維が形成されることが見出された。ITC測定から得られた熱力学・速度論的なパラメータを用い、 $\beta 2m$ アミロイド線維の多型形成のエネルギーランドスケープの創出に成功した。
- (5) II型糖尿病の原因となる amylin のアミロイド線維形成の抑制効果を Zn 及びカテキンの一種である EGCG を用いて調べた。Zn と EGCG を同時に添加することによって、Zn:EGCG 複合体の凝集物が形成され、Zn と EGCG 単体と比べて線維形成の抑制効果が増大することを明らかにした。

【今後の展望と自己評価】

蛋白質の折り畳み反応や天然構造の安定性は、蛋白質分子と水との相互作用に依存すると理解される。エネルギー論的な観点から考えると、熱力学的に最も安定な状態はエンタルピーとエントロピーといった熱力学的パラメータの微調整によって決まる。この微調整は、生体分子間の相互作用においても、基本原理として適用できる。しかし、誤った折り畳みや蛋白質の凝集によって形成されるアミロイド線維、及び無定形凝集体に関する系統的な熱力学的な研究はほとんど行われていない。蛋白質の凝集は極めて一般的な自然現象であり、40種類以上の深刻な疾患に関わる原因分子であるにも関わらず、その熱力学的基盤は確立されていない。天然構造形成やその構造安定性の熱力学が確立されているように、蛋白質の異常凝集に関する熱力学の確立を目指す。さらに、複雑な蛋白質の相転移現象を分かりやすく説明できる相図を多様な蛋白質の凝集反応系に適用させる。蛋白質凝集の熱力学、そして異常凝集体形成・阻害の新規アッセイを確立するための生物物理学的手法を開発する。また、異常凝集体、およびその前駆体蛋白質の立体構造を NMR やクライオ電顕法を用いて調べる予定である。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Sakurai K., Maeno A., Lee Y.-H., Akasaka K., Conformational Properties Relevant to the Amyloidogenicity of β 2-Microglobulin Analyzed Using Pressure- and Salt-Dependent Chemical Shift Data. (2019) **J. Phys. Chem. B**. In press.
2. Lee Y.-H.*, Lin Y.*, Cox S.J., Kinoshita M., Sahoo B.R., Ivanova M., Ramamoorthy A., Zinc Boosts EGCG's hIAPP Amyloid Inhibition Both in Solution and Membrane. (2018) **Biochim Biophys Acta.-Proteins and Proteomics**. Just accepted. (*equal contribution)
3. Kinoshita M.*, Lin Y.*, Dai I., Okumura M., Markova N., Ladbury J.E., Sterpone F., Lee Y.-H., Energy Landscape of Polymorphic Amyloid Generation of β 2-microglobulin Revealed by Calorimetry. (2018) **Chem. Commun.**, 54, 7995-7998. (*equal contribution)
4. Kim D., Yoo J.M., Hwang H.H., Lee J.H., Lee S.H., Yun S.P., Park M.J., Lee M.J., Choi S., Kwon S.H., Lee S.B., Kwon S.H., Kim S.J., Park Y.J., Kinoshita M., Lee Y.-H., Shin S.K., Paik S.R., Lee S.J., Lee S.K., Hong B.H., Han S.K., Graphene Quantum Dots Prevent α -synuclein Transmission in Parkinson's Disease. (2018) **Nature Nanotechnol.** 13, 812-818.
5. Negoro S.*, Shibata N.*, Lee Y.-H.*, Takehara I., Kinugasa R., Nagai K., Tanaka Y., Kato D.I., Takeo M., Goto Y., Higuchi Y., Stability and Subunit Assembly of Nylon Hydrolase: Structural Basis of Correct Subunit Assembly, Aggregation, and Intracellular Degradation of the Precursor Protein. (2018) **Sci. Rep.** 8, 9725. (*equal contribution (corresponding author))
6. Miconai A., Wien F., Bulyáki É., Kun J., Moussong É., Lee Y.-H., Goto Y., Réfrégiers M., Kardos J., BeStSel: A Webserver for Accurate Protein Secondary Structure Prediction and Fold Recognition from the Circular Dichroism Spectra. (2018) **Nucleic Acids Res.** 46, 315-322.
7. Terakawa M.S.*, Lee Y.-H.*, Kinoshita M.*, Lin Y., Sugiki T., Fukui N., Ikenoue T., Kawata Y., Goto Y., Membrane-induced initial structure of α -synuclein control its amyloidogenesis on model membranes. (2018) **Biochim Biophys Acta.-Biomembranes** 1860, 757-766 (*equal contribution).
8. Kinoshita M., Kakimoto E., Terakawa M.S., Lin Y., Ikenoue T., So M., Sugiki T., Ramamoorthy A., Goto Y., Lee Y.-H., Model Membrane Size-dependent Amyloidogenesis of Alzheimer's Amyloid- β peptides. (2017) **Phys. Chem. Chem. Phys.** 19, 16257-16266.
9. Kinoshita M., Lin Y., Nakatsuji M., Inui T., Lee Y.-H., Kinetics and polymorphs of yeast prion Sup35NM amyloidogenesis. (2017) **Int. J. Biol. Macromol.** 102, 1241-1249.
10. Sahoo B.*, Maruyama K.*, Edula J.*, Tougan T.*, Lin Y.*, Lee Y.-H.*, Horii T., Fujiwara T., Mechanistic and structural basis of bioengineered bovine Cathelicidin-5 with optimized therapeutic activity. (2017) **Sci. Rep.** 7, 44781-44796 (*equal contribution).
11. Korshavn K.J., Satriano C., Lin Y., Zhang R., Dulchavsky M., Bhunia A., Ivanova M.I., Lee Y.-H., La Rosa C., Lim M.H., Ramamoorthy A., Reduced Lipid Bilayer Thickness Regulates the Aggregation and Cytotoxicity of Amyloid- β . (2017) **J. Biol. Chem.** 29, 4638-4650.
12. Kinoshita M., Kim J.Y., Kume S., Lin Y., Mok K. H., Kataoka Y., Ishimori K., Markova N., Kurisu G., Hase T., Lee Y.-H., Energetic basis on interactions between ferredoxin and ferredoxin NADP⁺ reductase at varying physiological conditions. (2016) **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 482, 909-915.
13. Kim J.Y., Kinoshita M., Satoshi K., Hanke G.T., Sugiki T., Ladbury J.E., Kojima C., Ikegami T., Genji K., Goto Y., Hase T. and Lee Y.-H., Noncovalent Forces Tune the Electron Transfer Complex between Ferredoxin and Sulfite Reductase to Optimize Enzymatic Activity. (2016) **Biochem. J.** 473, 3837-3854.
14. 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. (2016) **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 477, 647-653.
15. Negoro S., Kawashima Y., Shibata N., Kobayashi T., Baba T., Lee Y.-H., Kamiya K., Shigeta Y., Nagai K., Takehara I., Kato D.I., Takeo M. and Higuchi Y., Mutations Affecting the Internal Equilibrium of the 6-aminohexano-atedimer Hydrolase Reaction. (2016) **FEBS Lett.** 90, 3133-3143.
16. Kawakami T., Mishima Y., Kinoshita M., Lee Y.-H. and Suetake I., A thiirane linker for isopeptide mimetics by peptide ligation. (2016) **Tetrahedron Lett.** 57, 2112-2115.
17. Lin Y., Kardos J., Imai M., Ikenoue T., Kinoshita M., Sugiki T., Ishimori K., Goto Y. and Lee Y.-H., Amorphous Aggregation of Cytochrome *c* with Inherently Low Amyloidogenicity Is Characterized by the Metastability of Supersaturation and the Phase Diagram. (2016) **Langmuir** 32, 2010-2022.
18. Mutoh R., Muraki N., Shinmura K., Kubota-Kawai H., Lee Y.-H., Nowaczyk M.M., Rögner M., Hase T., Ikegami T. and Kurisu G., X-ray Structure and Nuclear Magnetic Resonance Analysis of the Interaction Sites of the Ga-Substituted Cyanobacterial Ferredoxin. (2015) **Biochemistry** 54, 6052-6061.
19. Sakurai K., Nakahata R., Lee Y.-H., Kardos J., Ikegami T. and Goto Y., Effects of a Reduced Disulfide Bond on Aggregation Properties of the Human IgG1 CH3 Domain. (2015) **Biochim. Biophys. Acta.-Proteins and Proteomics** 1854, 1526-1535.
20. Kinoshita M., Kim J.Y., Kume S., Sakakibara Y., Sugiki T., Kojima C., Kurisu G., Ikegami T., Hase T., Kimata-Arigo Y. and Lee Y.-H., Physicochemical Nature of Interfaces Controlling Ferredoxin NADP⁺ Reductase Activity through Its Interprotein Interactions with Ferredoxin. (2015) **Biochim. Biophys. Acta.-Bioenergetics** 1847, 1200-1211.

21. Micsonai A., Wien F., Kernya L., Lee Y.-H., Goto Y., Réfrégiers M. and Kardos J., Accurate Secondary Structure Prediction and Fold Recognition for Circular Dichroism Spectroscopy. (2015) **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 112, E3095-103.
22. Oktaviani N.A., Risor M.W., Lee Y.-H., Megens R.P., de Jong D.H., Otten R., Scheek R.M., Enghild J.J., Nielsen N.C., Ikegami T. and Mulder F.A.A., Optimized Co-Solute Paramagnetic Relaxation Enhancement for the Rapid NMR Analysis of a Highly Fibrillogenic Peptide. (2015) **J. Biomol. NMR** 62, 129-142.
23. Yagi H., Mizuno A., So M., Hirano M., Adachi M., Akazawa-Ogawa Y., Hagihara Y., Ikenoue T., Lee Y.-H., Kawata Y. and Goto Y., Ultrasonication-Dependent Formation and Degradation of α -Synuclein Amyloid Fibrils. (2015) **Biochim. Biophys. Acta.-Proteins and Proteomics** 1854, 209-217.
24. Terakawa M.S., Yagi H., Adachi M., Lee Y.-H. and Goto Y., Small Liposomes Accelerate the Fibrillation of Amyloid β (1-40). (2015) **J. Biol. Chem.** 290, 815-826.
25. Muta H., Lee Y.-H., Kardos J., Lin Y., Yagi H., Goto Y., Supersaturation-limited Amyloid Fibrillation of Insulin Revealed by Ultrasonication. **J. Biol. Chem.** 289, 18228-18238, 2014.
26. Ikenoue T.*, Lee Y.-H.*, Kardos J., Saiki M., Yagi H., Kawata Y., Goto Y., Cold Denaturation of Alpha-Synuclein Amyloid Fibrils. **Angewandte cheime** 53, 7799-7804, 2014. (*equal contribution)
27. Mizushima R., Kim J.Y., Suetake I., Tanaka H., Takai T., Kamiya N., Takano Y., Mishima Y., Tajima S., Goto Y., Fukui K., Lee Y.-H., NMR Characterization of the Interaction of the Endonuclease Domain of MutL with Divalent Metal Ions and ATP. **PLoS ONE** 9, e98554, 2014.
28. Akazawa-Ogawa Y., Takashima M., Lee Y.-H., Ikegami T., Goto Y., Uegaki K., Hagihara Y., Heat-induced Irreversible Denaturation of the Camelid Single Domain VHH Antibody is Governed by Chemical Modifications. **J. Biol. Chem.** 289, 15666-15679, 2014.
29. Ikenoue T.*, Lee Y.-H.*, Kardos J., Yagi H., Ikegami T., Naiki H., Goto Y., Heat of Supersaturation-limited Amyloid Burst Directly Monitored by Isothermal Titration Calorimetry. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 111, 6654-6659, 2014. (*equal contribution)
30. Lin Y.*, Lee Y.-H.*, Yoshimura Y., Yagi H., Goto Y., Solubility and Supersaturation-dependent Protein Misfolding Revealed by Ultrasonication. **Langmuir** 30, 1845-1854, 2014. (cover story) (*equal contribution)
31. Kume S.*, Lee Y.-H.*, Nakatsuji M., Teraoka Y., Yamaguchi K., Goto Y., Inui T., Fine-tuned Broad Binding Capability of Human Lipocalin-Type Prostaglandin D Synthase for Various Small Lipophilic Ligands. **FEBS Lett.** 588, 962-969, 2014. (*equal contribution)
32. Okazaki H., Ohori Y., Komoto M., Lee Y.-H., Goto Y., Tochio N., Nishimura C., Remaining Structures at the N- and C-terminal Regions of Alpha-Synuclein Accurately Elucidated by Amide-Proton Exchange NMR with Fitting. **FEBS Lett.** 587, 3709-3714, 2013.
33. Mangione P.P., Esposito G., Relini A., Raimondi S., Porcari R., Giorgetti S., Corazza A., Fogolari F., Penco A., Goto Y., Lee Y.-H., Yagi H., Cecconi C., Naqvi M.M., Gillmore J.D., Hawkins P.N., Chiti F., Rolandi R., Taylor G.W., Pepys M.B., Stoppini M., Bellotti V., Structure, Folding Dynamics and Amyloidogenesis of Asp76Asn β 2-microglobulin: Roles of Shear Flow, Hydrophobic Surfaces and α Crystallin. **J. Biol. Chem.** 288, 30917-30930, 2013.
34. Kimata-Ariga Y., Kubota-Kawai H., Lee Y.-H., Muraki N., Ikegami T., Kurisu G., Hase T., Concentration-dependent Oligomerization of Cross-linked Complexes between Ferredoxin and Ferredoxin-NADP⁺ Reductase. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 434, 867-872, 2013.
35. Tanaka H., Akagi K.I., Oneyama C., Tanaka M., Sasaki Y., Kanou T., Lee Y.-H., Yokogawa D., Dobenecker M.W., Nakagawa A., Okada M., Ikegami T., Identification of a New Interaction Mode between the Src Homology 2 (SH2) Domain of C-terminal Src Kinase (Csk) and Csk-Binding Protein (Cbp)/Phosphoprotein Associated with Glycosphingolipid Microdomains (PAG). **J. Biol. Chem.** 288, 15240-15254, 2013.

【1-2:代表的な論文】

1. Kinoshita M.*, Lin Y.*, Dai I., Okumura M., Markova N., Ladbury J.E., Sterpone F., Lee Y.-H., Energy Landscape of Polymorphic Amyloid Generation of β 2-microglobulin Revealed by Calorimetry. (2018) **Chem. Commun.**, 54, 7995-7998. (*equal contribution)
2. Ikenoue T.*, Lee Y.-H.*, Kardos J., Saiki M., Yagi H., Kawata Y., Goto Y., Cold Denaturation of Alpha-Synuclein Amyloid Fibrils. **Angewandte cheime** 53, 7799-7804, 2014. (*equal contribution)
3. Ikenoue T.*, Lee Y.-H.*, Kardos J., Yagi H., Ikegami T., Naiki H., Goto Y., Heat of Supersaturation-limited Amyloid Burst Directly Monitored by Isothermal Titration Calorimetry. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 111, 6654-6659, 2014. (*equal contribution)
4. Lee Y.-H., Ikegami T., Standley D.M., Sakurai K., Hase T. and Goto Y. Binding Energetics of Ferredoxin-NADP⁽⁺⁾ Reductase with Ferredoxin and its Relation to Function. **ChemBiochem.** 12, 2062-2070, 2011.
5. Lee Y.-H., Tamura K., Maeda M., Hoshino M., Sakurai K., Takahashi S., Ikegami T., Hase T. and Goto Y. Cores and pH-dependent Dynamics of Ferredoxin-NADP⁺ Reductase Revealed by Hydrogen/deuterium Exchange. **J. Biol. Chem.** 282, 5959-5967, 2007.

【1-3:英文総説】

1. Sugiki T., Lee Y.-H., Advanced techniques of solution nuclear magnetic resonance spectroscopy for structural investigation of protein-protein interaction. **J. Kor. Magn. Reson. Soc.** 22, 76-81, 2018.

3-2 講師

2. Sugiki T., Lee Y.-H., Advanced techniques of solution nuclear magnetic resonance spectroscopy for structural investigation of protein-protein interaction. **J. Kor. Magn. Reson. Soc.** 2018. 掲載予定。
3. Kim D., Yoo J.M., Hwang H.H., Lee J.H., Lee S.H., Yun S.P., Park M.J., Lee M.J., Choi S., Kwon S.H., Lee S.B., Kwon S.H., Kim S.J., Park Y.J., Kinoshita M., Lee Y.-H., Shin S.K., Paik S.R., Lee S.J., Lee S.K., Hong B.H., Han S.K., Graphene Quantum Dots Prevent α -Synuclein Transmission in Parkinson's Disease. (2018) **Nature Nanotechnol.** 13, 812-818.
4. Lee Y.-H., Ramamoorthy A., Semen-Derived Amyloidogenic Peptides – Key Players of HIV Infection. **Pro. Sci.** 27, 1151-1165, 2018.
5. Terakawa M.S., Lin Y., Kinoshita M., Kanemura S., Itoh D., Sugiki T., Okumura M., Ramamoorthy A., Lee Y.-H.* Impact of membrane curvature on amyloid aggregation. **Biochim. Biophys. Acta.-Biomembranes** 2736, 30130-30135, 2018.
6. Kinoshita M. Kim J.Y., Lin Y., Markova N. and Lee Y.-H. Practical Tips of Calorimetric Experiments using PEAQ-ITC. **Malvern Instruments Ltd.** 2017.
7. Ikenoue T., Kinoshita M., Lin Y. and Lee Y.-H. Biophysical Applications of Calorimetric Methods to Examination of Protein Misfolding and Aggregation. **Malvern Instruments Ltd.** 2017.

【1-4:邦文総説】

【1-5:著書】

1. (分担執筆) Sugiki T. and Lee Y.-H. Advanced Techniques to Detect Protein-Protein Interactions using Solution Nuclear Magnetic Resonance (Part II: Cross-saturation, Paramagnetic Effects, and In-cell NMR). Protein-Protein Interactions (PPIs): Types, Methods for Detection and Analysis (Nova Science Publishers, Inc. (NOVA)) 23-44, 2017.
2. (分担執筆) Lee Y.-H. and Sugiki T. Advanced Techniques to Detect Protein-Protein Interactions using Solution Nuclear Magnetic Resonance (Part I: Chemical Shift Perturbation and Residual Dipolar Coupling). Protein-Protein Interactions (PPIs): Types, Methods for Detection and Analysis (Nova Science Publishers, Inc. (NOVA)) 1-22, 2017.
3. (分担執筆) Ikenoue T., Lin Y., Kinoshita M., Sakurai K., Goto Y. and Lee Y.-H. Molecular Structure of Amyloid Fibrils Revealed by Thermodynamics. Protein-Protein Interactions (PPIs): Types, Methods for Detection and Analysis (Nova Science Publishers, Inc. (NOVA)) 81-96, 2017.
4. (分担執筆) Kim J.Y., Kinoshita M., Inui T., Kurisu G., Goto Y., Hase T., Ishimori K. and Lee Y.-H. Thermodynamics of Protein-Protein Interactions Examined by Isothermal Titration Calorimetry. Protein-Protein Interactions (PPIs): Types, Methods for Detection and Analysis (Nova Science Publishers, Inc. (NOVA)) 67-80, 2017.
5. (分担執筆) Kinoshita M., Kim J.Y., Lin Y., Markova N., Hase T. and Lee Y.-H. Biochemical and Biophysical Methods to Examine Effects of Site-directed Mutagenesis on Enzymatic Activities and Interprotein Interactions. Methods in Molecular Biology (In Vitro Mutagenesis: Methods and Protocol) (Springer) Methods Mol. Biol. 1498, 439-460, 2017.
6. (分担執筆) Kim J.Y., Ikegami T., Goto Y., Hase T. and Lee Y.-H. Investigation of Protein-Protein Interactions of Ferredoxin and Sulfite Reductase under Different Sodium Chloride Concentrations by NMR spectroscopy and Isothermal Titration Calorimetry. Molecular Physiology and Ecophysiology of Sulfur (Springer) 169-177, 2015.

【2:受賞歴】

平成 20 年 外国人特別研究員奨励金
平成 19 年 本庄国際奨学財団（伊藤園）奨励金
平成 18 年、17 年 青峰奨学財団奨励金
平成 17 年 三省堂奨励金

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Controlled functional intermolecular interactions and misregulated disease-causing interprotein interactions. Invited seminar at Seoul National University, Seoul, Korea, November 9, 2018
2. Protein misfolding-induced aggregation and disease. Invited seminar at Chungbuk National University, Chungbuk, Korea, November 8, 2018
3. Thermodynamic study on interprotein interactions using isothermal titration calorimetry. Invited seminar at Malvern Panalytical, Sungnam, Korea, October 18, 2018
4. Molecular mechanism of disease-causing protein misfolding and aggregation. Invited seminar at college of pharmacy of Korea University, Sejong, Korea, October 4, 2018
5. Disease-causing protein misfolding and aggregation. Invited seminar at college of pharmacy of Gachon University, Incheon, Korea, September 20, 2018
6. Comparison of R&D System and Culture between Japan and Korea. Invited seminar at National Science and

3-2 講師

- Technology Council, Sejong, Korea, September 19, 2018
7. Protein misfolding and aggregation-induced diseases. VIP invitation seminar on human diseases at GI Innovation, Seoul, Korea, July 23, 2018
 8. Pharmaceutical Plant for Education and Research. Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins, Seoul, Korea, July 13, 2018
 9. Microscopic and macroscopic understanding of disease-causing protein misfolding and aggregation. Invited seminar at Yonsei University, Seoul, Korea, Apr 11, 2018
 10. Simple and Informative NMR and ITC Application to the Study on Protein Folding, Misfolding, and Interaction. Invited seminar at Yonsei University, Seoul, Korea, December 4, 2017
 11. Thermodynamics of protein misfolding and aggregation. Samsung Global Research Symposium on Structure, Dynamics, and Thermodynamics of Biomolecular Networks, Seoul, Korea, November 2nd-4th, 2017
 12. Thermodynamics of protein misfolding and aggregation. The 8th KRIBB ASIA-PACIFIC IDP SYMPOSIUM, Daejeon, Korea, October 19th-21th, 2017
 13. Thermodynamics of protein misfolding and aggregation. International Symposium on Protein Misfolding Diseases, University of Catania, Catania, Sicily, Italy, July 31th-August 3rd, 2017
 14. Simple and Informative NMR Application to the Study on Protein Folding, Misfolding, and Interaction. The Annual Meeting of Korean Magnetic Resonance Society, Pusan, Korea, June 28th-30th, 2017
 15. Thermodynamics and calorimetry on the biological system and disease-related protein aggregation. Invited seminar at Konkuk University, Chungju, Korea, June 27th, 2017
 16. Understanding of misled protein behavior and its control. Lee Y.-H. Invited seminar at Sookmyung Women's University, Seoul, Korea, April 18th, 2017
 17. Thermodynamic Study on Interprotein Interaction between Oppositely-charged Electron Transfer Proteins, Institute for Protein Research seminar on "Bridging the Gap: from Structure to Functional Dynamics of Photosynthesis Related Protein Complexes", Osaka, Japan, Feb 2, 2016
 18. Toward Understanding of Thermodynamic Property of Protein Misfolding and Aggregation, The 5th Korean Society for Protein Science (KSPS) Annual symposium and the 5th Asia-Pacific symposium on Intrinsically Disordered Proteins, Daejeon, Korea, Oct 9, 2015
 19. Finely-tuned Intermolecular Interactions for Protein Function, Korea-Japan Joint International seminar, Osaka, Japan, Jan 11, 2015
 20. Finely-tuned intermolecular interactions for protein function. The 11th Japan-Korea Bilateral Symposium on Biological NMR symposium, Osaka, Japan, Dec 17-20, 2014.
 21. Thermodynamic characterization of supersaturation-limited protein misfolding and aggregation by calorimetry. International Seminar on "Mechanism and regulation of aberrant protein aggregation", Osaka, Japan, Nov 17-20, 2014.
 22. Cold and Heat Denaturation of Amyloid Fibrils of Intrinsically Disordered α -Synuclein. The 4th Asia-Pacific Symposium on Intrinsically Disordered Proteins, Daejeon, Korea, Nov 10, 2014.
 23. Fine-tuned intermolecular interactions for protein function and supersaturation-limited formation of disease-related protein aggregates. Invited seminar at Pohang University of Science and Technology, Pohang, Korea, Oct 21, 2014.
 24. Fine-tuned intermolecular interactions for protein function and supersaturation-limited formation of disease-related protein aggregates. Invited seminar at Yonsei University, Seoul, Korea, Oct 1, 2014.
 25. Cold denaturation of α -synuclein amyloid fibrils. Invited seminar at Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary, Aug 16, 2013.
 26. Cold-denaturation of Amyloid Fibrils of α -Synuclein Based on a Main-Chain Dominated Architecture, Institute for Protein Research seminar on "Exploring the New Horizons of Protein Folding and Misfolding Studies", Osaka, Japan, Jun 19, 2013

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. Microscopic and macroscopic understanding of disease-causing protein misfolding and aggregation. Invited seminar at Tohoku University, Sendai, Japan, June 19, 2018
2. Calorimetric approach on intermolecular interactions - Thermodynamics on protein-protein and protein-small molecule interactions-Principle, mechanism, and regulation of protein aggregation. Seminar on the State-of-the-art Approach for Evaluation of Biomaterials, Osaka, Japan, May 31, 2018
3. Thermodynamics of protein misfolding and aggregation. Invited seminar at Kanazawa University, Kanazawa, Japan, October 4th, 2017
4. Protein misfolding and aggregation for neurodegenerative diseases and amyloidosis. Invited seminar at the Institute of Multidisciplinary Research for Advanced Materials of Tohoku University, Sendai, Japan, September 7th, 2017
5. Lessons from the recent studies on protein aggregation for neurodegenerative diseases and amyloidosis. The Annual Meeting of Japanese Photochemistry, Tohoku University, Sendai, Japan, September 4th-6th, 2017
6. New approaches for the diagnosis and treatment of protein misfolding diseases. Symposium on Biophysical approach on disease-related proteins toward application for medical and pharmaceutical sciences, the 55th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Kumamoto University, Kyushu, Japan, September 19th-21th, 2017
7. Thermodynamic study on interprotein interactions using isothermal titration calorimetry. The 17th Annual Meeting of the Protein Science Society of Japan (Invited luncheon seminar), Sendai, Japan, June 20th, 2017

3-2 講師

8. Biocalorimetric approach for the study on disease-related protein misfolding and aggregation. Malvern webinar, Kobe, Japan, April 27th, 2017
9. New findings on thermodynamic properties of disease-inducing protein aggregation. Japan-Korea Bilateral Symposium on Multi-Scale Structural Biology, Osaka, Japan, December 22th, 2016
10. Thermodynamics of intermolecular interactions examined by isothermal titration calorimetry. Malvern webinar, Kobe, Japan, June 23th, 2016
11. Principle of Protein Misfolding and Aggregation - New Findings of Amyloid Formation from Thermodynamics. RIKEN CLST seminar, Kobe, Japan, March 18th, 2016
12. The Interaction of Sulfite Reductase with Ferredoxin and Its Relation to Enzyme Activity. Invited seminar of Biophysical Society of Hokkaido, Hokkaido, Japan, February 26th, 2016
13. 等温滴定熱量測定を用いた分子間相互作用の熱力学、Malvern ウェブナー、2016 年 6 月 23 日、神戸
14. Principle of Protein Misfolding and Aggregation - New Findings of Amyloid Formation from Thermodynamics、RIKEN CLST セミナー、2016 年 3 月 18 日、神戸
15. The Study on Thermodynamic Property of Protein Misfolding and Aggregation、日本分子生物学会・日本生化学会大会、2015 年 12 月 3 日、神戸
16. Toward the Establishment of Thermodynamics on Protein Misfolding and Aggregation、大阪府立大学オープンセミナー、2015 年 4 月 22 日、大阪
17. Challenging to Understanding the General Properties of Protein Misfolding and Aggregation、京都大学オープンセミナー、2015 年 2 月 20 日、京都
18. Toward Establishing the Thermodynamics of Protein Misfolding and Aggregation、先端融合科学シンポジウム「生体分子のダイナミクスを眺める」、2015 年 1 月 20 日、神戸
19. Heat of Supersaturation-limited Amyloid Burst Directly Monitored by Isothermal Titration Calorimetry、The 14th Annual Meeting of the Protein Science Society of Japan, 2014 年 6 月 27 日、横浜
20. シンポジウム「Heat of supersaturation-limited amyloid burst directly monitored by isothermal titration calorimetry」第 14 回日本蛋白質科学会年会、2014 年 6 月 25-27 日、横浜
21. 講演「Thermodynamic understanding on the formation of functional complexes and abnormal aggregates」北海道大学（日本生物物理学会北海道支部支援）、2014 年 3 月 12 日、北海道
22. シンポジウム「Cold-denaturation of amyloid fibrils of α -synuclein based on a main-chain dominated architecture」86 回日本生化学会大会、2013 年 9 月 10-12 日、横浜

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

- 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：4 件
2016 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：10 件
2015 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：7 件
2014 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：8 件
2013 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件

【4:新聞報道】

該当なし

【5:特許】

該当なし

【6:研究費】

科研費

1. 科学研究費補助金（基盤 C）H29-H31、熱測定を用いた蛋白質のアミロイド線維形成の熱力学および制御に関する研究
2. 科学研究費補助金（若手研究 B、代表）H27-H28、Study on cold and heat denaturation of amyloid fibrils of intrinsically disordered α -synuclein
3. 科学研究費補助金（基盤 C、分担）H27-H29、温度・圧力依存性に基づく蛋白質異常凝集体およびオリゴマー中間体の熱力学的解析
4. 科学研究費補助金（若手研究 B、代表）H25-H26、Study on effect of electrostatic interactions on stability of electron transfer complexes and amyloid fibrils
5. 特別研究員奨励費（代表）H20-H21、アミロイド線維の構造とダイナミクスに関する研究

教育活動 ー李 映昊ー

【7-1:現在指導している学生数（2018 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）
研究生：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

2016 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）
2015 年度 博士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）
2014 年度 博士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）
2013 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-3:過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：4 名（うち外国人留学生 0 名）、修士号：3 名（うち外国人留学生 1 名）

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

2018 年度 0 名
2017 年度 0 名
2016 年度 0 名
2015 年度 0 名
2014 年度 0 名
2013 年度 1 名

【8:担当授業】

共通教育：基礎セミナー（14-, 分担）、分析化学 B（17-, 分担）
大学院（生命機能研究科）：基礎化学（14-, 分担）、基礎化学実習（14-, 分担）
大学院（理学研究科）：蛋白質物理化学半期セミナー（15-, 分担）、情報高分子物性論半期セミナー（15-, 分担）

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. Molecular mechanism of disease-causing protein misfolding and aggregation. Molecular Science and Technology Lecture of Ajou University, Suwon, Korea, October. 12, 2018
2. Thermodynamics of protein science. Invited lecture at Konkuk University, Chungju, Korea, October 11, 2018
3. "The Interaction of Sulfite Reductase with Ferredoxin and Its Relation to Enzyme Activity"、2016 年 2 月 26 日、北海道大学（日本生物物理学会北海道支部支援）
4. "Challenging to Understand General Properties of Protein Misfolding and Aggregation"、2015 年 1 月 8 日、北海道大学（日本生物物理学会北海道支部支援）
5. "Thermodynamic Understanding on the Formation of Functional Complexes and Abnormal Aggregates"、2014 年 3 月 12 日、北海道大学（日本生物物理学会北海道支部支援）

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 ー李 映昊ー

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

該当なし

【10-2:国際共同研究の実施】

2018 年度 8 課題（韓国、米国、英国、アイルランド、ハンガリー、ドイツ）
2017 年度 8 課題（韓国、米国、英国、アイルランド、ハンガリー、ドイツ）
2016 年度 8 課題（韓国、米国、英国、アイルランド、ハンガリー、ドイツ）

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

該当なし

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

該当なし

3-2 講師

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

社会貢献 ー李 映昊ー

【11-1:論文査読】

ACS Nano, ACS Omega, Amyloid, Biochemical Journal, Biochemistry, Biophysics and Phycobiology, Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes, BBA-Molecular Basis of Disease, BBA-Proteins and Proteomics, FEBS Letters, Innovative Food Science and Emerging Technologies (Elsevier), International Journal of Biological Macromolecules, Israel Journal of Chemistry, Journal of the American Chemical Society, Journal of Biochemistry, Journal of Luminescence, Langmuir, Physical Chemistry Chemical Physics, ACS Pharmaceutical medicine, Phytochemistry, Process Biochemistry (Elsevier), Scientific Reports, RSC New Journal of Chemistry, European Polymer Journal (Elsevier), Journal of the Korean Magnetic Resonance Society

【11-2:雑誌の編集者等】

Associate editor of Journal of the Korean Magnetic Resonance Society

【12-1:所属学会】

日本生化学会、日本蛋白質科学会、米国蛋白質科学会、韓国蛋白質科学会会員、日本生物物理学会会員、韓国磁気共鳴学会

【12-2:学会の役員、委員】

韓国磁気共鳴学会誌編集委員

【13:科研等の審査委員】

該当なし

【14:データベース等の運営】実績を含む（アクセス件数、登録件数）

該当なし

【15-1:国際会議の開催】

Korea-Japan Joint International seminar, Osaka Univ., Osaka, Japan, Jan 1, 2015, an organizer

【15-2:国内会議の開催】

Seminar on the State-of-the-art Approach for Evaluation of Biomaterials, Osaka, Japan, May 31, 2018 (organization with Malvern Panalytical)

New approaches for the diagnosis and treatment of protein misfolding diseases. Lee Y.-H. Symposium on Biophysical approach on disease-related proteins toward application for medical and pharmaceutical sciences, the 55th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Kumamoto University, Kyushu, Japan, September 19th-21th, 2017

蛋白質研究所セミナー「Exploring the New Horizons of Protein Folding and Misfolding Studies」、2013年6月19-20日、蛋白質研究所、大阪大学、オーガナイザー

学内、所内活動 ー李 映昊ー

【16:学内、所内委員など】

IPR retreat (program 係り)

【17:その他、特筆すべき活動】

1. PDBj の韓国版の作成。
2. 高校生の見学（蛋白質研究所、NMR）の世話。
3. 「大学連携研究設備 NW : 800 MHz 溶液 NMR 装置（ブルカーバイオスピン(株) Avance I - 800)」世話人（2014年度～）

3. 常勤教員の活動 (2018 年度在籍者)

3-3 助教

3-3 助教

3-3-1 朝比奈 雄也

職位：助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質化学研究部門 蛋白質有機化学研究室（2014 年度～）
理学研究科化学専攻（兼任）、理学研究科生物科学専攻（兼任）

【研究課題】 精密有機化学合成による糖鎖、及び糖タンパク質合成法の開発

【研究内容】

1. 糖付きヒストン H2A の合成研究：4-メチルベンジル基を利用した GlcNAc 付き糖ペプチドの合成と、ワンポット4セグメントライゲーション法を利用した合成法の確立を目指す。
2. トリフルオロ酢酸（TFA）感受性保護基を利用したシアル酸含有糖ペプチドの合成研究：酸感受性保護基を利用し、シアリル糖ペプチドの汎用的合成法を模索する。
3. ペプチド可溶化タグの設計と開発：ピコリン骨格を持つペプチド可溶化タグの開発を行い、高疎水性タンパク質の化学合成を目指す。

【2017-2018 年度の成果】

1. 糖付きヒストン H2A の合成研究

本研究では、糖鎖合成と及びタンパク質合成時に、2つの新たな手法を開発、応用することで、均一な糖付きヒストン H2A の効率的化学合成に成功することができた。4-メチルベンジル保護糖アミノ酸誘導体の利用は、簡便かつ収率よく、目的化合物を得ることを可能にした。また、タンパク質合成パートでは、チオエステルと、2種類の直行型チオエステル等価体を利用したワンポットライゲーションを開発、利用することで、4セグメントを一挙に連結することが実現された。

2. トリフルオロ酢酸（TFA）感受性保護基を利用した複雑なシアル酸含有糖ペプチドの合成研究

新たに設計した保護基戦略を利用して、シアリル糖ペプチドの合成研究を行った。シアル酸は、酸性条件下での安定性が極めて低い。この性質が起因し、シアル酸を含む糖ペプチドの合成法は限定されており、種々の糖タンパク合成を見据えた、より一般性のある合成法の確立が望まれていた。そこで、糖水酸基の保護基に、MBn 基と MPM 基の2種類を組み合わせることで、シアリル結合の分解無く、目的のシアル酸付き糖ペプチドチオエステルを得る方法を見いだした。得られたペプチドチオエステルをペプチドライゲーション反応により連結することで、糖鎖の損傷なく MUC1 タンデムリピートドメインの構築に成功した。

3. 新規ペプチド可溶化タグの設計と開発

前々年度に開発した極性反転保護基であるピコリル Pic 基を拡張し、より強力な可溶化タグの創生を目指した。ビス（アミノプロピル）基が導入されたピコリン骨格を持つ可溶化タグを設計し、まずはこの合成経路の確立を目指した。イソニコチン酸エステルを出発物質とし、グリニャール反応により2つアシル基を導入した。このアシル基を足がかりにして、ヒドロホウ素化-酸化、アミノ化の検討を行った。しかし、ヒドロホウ素化の位置選択性と、続く官能基変換効率が低く、目的タグ骨格をこの経路で合成することは困難であることがわかった。現在は、アミノプロピルグリニャール試薬を利用した別ルートを検討中である。

【今後の展望と自己評価】

課題1のヒストン H2A の合成では、上記方法により、糖ペプチド及びペプチドライゲーションの高効率化が実現された。その結果、最終目的物を数十ミリグラム取得することが可能になり、様々な生化学実験に用いるために十分量の糖ヒストンの調製を迅速に達成することができた。課題2では、従来までは、カルボキシ基遊離のシアル酸は、ペプチド合成後の酸処理に耐えることができないと考えられていた。しかし、我々が行った保護基の検討により、通常のペプチドと同じ様にトリフルオロ酢酸カクテルで脱保護処理することが可能になった。この方法により、今後様々なシアル酸含有糖タンパク質の合成が実現できると期待している。また、課題3では、可溶化タグ誘導体の調製に手間取っている。新ルートを開拓し、大量スケールで誘導体を調製した後、本題のペプチド可溶化の検討まで勧めてゆきたいと考えている。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Takeda, N., Takei, T., Asahina, Y., Hojo, H., Sialyl Tn unit with TFA-labile protection realizes efficient synthesis of sialyl glycoprotein. **Chemistry A European Journal**, 24, 2593–2597, 2018.
2. Asahina, Y., Kawakami, T., Hojo, H., One-pot native chemical ligation by combination of two orthogonal thioester precursors, **Chemical Communications**, 53, 2114–2117, 2017.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Asahina, Y., Nabeshima, K., Hojo, H., Peptidyl N-alkylcysteine as a peptide thioester surrogate in the native chemical ligation. **Tetrahedron Lett.** 56, 1370–1373, 2015.
7. Taguchi, A., Fukumoto, K., Asahina, Y., Kajiyama, A., Shimura, S., Hamada, K., Takayama, K., Yakushiji, F., Hojo, H., Hayashi, Y., 3-Nitro-2-pyridinesulfonyl-mediated solid-phase disulfide ligation in the synthesis of disulfide bond-containing cyclic peptides. **Org. Biomol. Chem.** 13, 3186–3189, 2015.
8. Asahina, Y., Fujimoto, R., Suzuki, A., Hojo, H., Synthesis of Fmoc-Thr Unit Carrying Core 1 O-Linked Sugar With Acid-Sensitive O-Protecting Group and Its Application to the Synthesis of Glycosylated Peptide Thioester. **J. Carbohydr. Chem.** 34, 12–27, 2015.
9. Takei, T., Urabe, Y., Asahina, Y., Hojo, H., Nomura, T., Dedachi, K., Arai, K., Iwaoka, M., Model Study Using Designed Selenopeptides on the Importance of the Catalytic Triad for the Antioxidative Functions of Glutathione Peroxidase. **J. Phys. Chem. B**, 118, 492–500, 2014.
10. 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.
11. 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.

【1-2: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. **Chemistry A European Journal**, 24, 2593–2597, 2018.
2. Asahina, Y., Kawakami, T., Hojo, H., One-pot native chemical ligation by combination of two orthogonal thioester precursors, **Chemical Communications**, 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., Fujimoto, R., Suzuki, A., Hojo, H., Synthesis of Fmoc-Thr Unit Carrying Core 1 O-Linked Sugar With Acid-Sensitive O-Protecting Group and Its Application to the Synthesis of Glycosylated Peptide Thioester. **J. Carbohydr. Chem.** 34, 12–27, 2015.
5. 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.
6. Asahina, Y., Kamitori, S., Takao, T., Nishi, N., Hojo, H., Chemoenzymatic Synthesis of the Immunoglobulin Domain of Tim-3 Carrying a Complex-Type N-Glycan by Using a One-pot Ligation. **Angew. Chem., Int. Ed.**, 52, 9733–9737, 2013.

【1-3:英文総説】

1. Asahina, Y., Chemoenzymatic Synthesis of Glycoprotein using the Peptide Ligation Chemistry. **Trends Glycosci. Glycotechnol.** 27, E15–E19, 2015.

【1-4:邦文総説】

1. ペプチドライゲーション法による糖タンパク質の化学酵素合成、朝比奈雄也、Trends Glycosci. Glycotechnol. (日本語版)、27 巻、J15–J20、2015 年。

3-3 助教

【1-5:著書】

注目の論文（依頼執筆）、化学、2017年6月号（72巻）、化学同人

【2:受賞歴】

2016年 第53回日本ペプチド学会 ポスター賞

2011年 日本ペプチド学会 Travel Award

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会，外国でのセミナー】

なし

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

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」

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2017年度 口頭発表件数：3件、ポスター発表件数：2件
2016年度 口頭発表件数：6件、ポスター発表件数：4件
2015年度 口頭発表件数：3件、ポスター発表件数：6件
2014年度 口頭発表件数：4件、ポスター発表件数：2件
2013年度 口頭発表件数：5件、ポスター発表件数：2件

【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（若手研究（B））「ピコリン誘導体を利用したペプチド可溶化タグの創生」代表、2018-2019年度
2. 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
3. 科学研究費助成事業（若手研究（B））「新規可溶化法を用いたO-結合型糖タンパク質の合成研究」代表、2015-2016年度
4. 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（2018年度）】

博士課程：0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）
研究生：0名（うち外国人留学生0名）

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2017年度：10名
2016年度：10名
2015年度：6名
2014年度：1名

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

1名

3-3 助教

【7-4: 2018 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】

共通教育：分子科学 B (14-、分担)

大学院（理学研究科生物科学専攻）：生物科学特論（15-、分担）

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

なし

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -朝比奈 雄也-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

なし

【10-2:国際共同研究の実施】

なし

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

なし

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

なし

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

なし

社会貢献 -朝比奈 雄也-

【11-1:論文査読】

なし

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

【12-1:所属学会】

日本ペプチド学会、日本糖質学会、日本農芸化学会

【12-2:学会の役員、委員】

なし

【13:科研等の審査委員】

なし

【14:データベース等の運営】実績を含む（アクセス件数、登録件数）

なし

【15-1:国際会議の開催】

なし

【15-2:国内会議の開催】

第 52 回日本ペプチド学会 2015 年 11 月 16-18 日、平塚公民館、神奈川、運営委員

学内、所内活動 -朝比奈 雄也-

【16:学内、所内委員など】

所内：図書委員会(委員)、レクリエーション委員会(委員)、リトリート委員会(委員)

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-3 助教

3-3-2 有森 貴夫

職位:助教

所属:蛋白質研究所 多階層蛋白質統合研究部門 多階層構造生命科学研究室

同附属蛋白質解析先端研究センター 分子創製学研究室(兼任)

【研究課題】 新規フラグメント抗体フォーマットの開発とフラグメント抗体を用いた難結晶性タンパク質の構造解析

【研究内容】

1. 新規低分子化抗体フラグメント「Fv-clasp」の開発とその応用 X線結晶構造解析において、フラグメント化した抗体は、結晶になりにくいタンパク質の結晶化を促進させるためのツール(結晶化シャペロン)として利用されている。我々は、これまでのフラグメント抗体が持つ様々な欠点を克服した新しいデザインのフラグメント抗体フォーマット「Fv-clasp」の開発に取り組んでいる。さらに、開発した Fv-clasp は、実際に難結晶性タンパク質の結晶化に応用している。

2. 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、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。

【2017-2018 年度の成果】

1. 新規低分子化抗体フラグメント「Fv-clasp」の開発とその応用 Fv-clasp は、様々な抗体に適用可能で、容易に生産でき、極めて結晶になりやすいフラグメント抗体フォーマットであり、結晶化シャペロンとしても優れた性質を示す。この Fv-clasp の開発については 2017 年に論文発表した(Structure, 2017)、Fv-clasp の結晶化シャペロンとしての応用も既に進めており、下記のインテグリンの例だけでなく、結晶化が困難を極めていた肝細胞増殖因子(HGF)についても、指導している大学院生が Fv-clasp を用いることにより複数の結晶構造を決定することに成功している。

2. 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 インテグリンは動物細胞での生産効率が悪く、試料調製に非常にコストがかかっていたが、このプロジェクトに対する科研費(H30-32 基盤研究 B、代表)が採択されたことにより、潤沢に試料を調製することが可能になった。そしてこのインテグリン分子と、関口清俊教授にご供与頂いたラミニン分子、さらには Fv-clasp 化した抗インテグリン抗体(活性化抗体)を混合することで、安定な複合体試料の調製に成功した。さらに、当研究室の宮崎助教の協力のもとこの複合体のクライオ電子顕微鏡単粒子解析を行ったところ、世界初となるインテグリン-ラミニン複合体の近原子分解能のデータが得られた。これまでに、ラミニン単独の結晶構造については、関口教授との共同研究で決定しており(Science Advances, 2017)、インテグリンの結晶構造についても、前述の活性化抗体の Fv-clasp を結晶化シャペロンとして用いることで決定に成功しているため、X線結晶構造解析とクライオ電子顕微鏡のデータを組み合わせることにより、より精密な複合体モデルを構築できると考えている。

【今後の展望と自己評価】

当研究室ではこれまで、蛋白質生産・精製に関する技術開発に取り組みながら、X線結晶構造解析およびクライオ電子顕微鏡イメージングを用いた構造生物学的研究を進めてきたが、Fv-clasp もこれらの研究において非常に強力なツールとなっている。インテグリン-ラミニン複合体の構造解析は、正に我々が持つ技術を集約して創出された成果であると言え、今後もこれらの技術を生かした様々な研究が展開されることが期待できる。さらに、Fv-clasp の応用については当研究室内だけでなく、国内外の多くの研究者とも共同研究を実施しており、その応用範囲も構造解析だけにとどまらず、バイオイメージングなど他分野にも広がっており、今後も幅広い分野での成果の創出が期待される。

また、助教に着任して以来、学生の指導・教育に対しても多くのエフォートを費やしてきたが、この 2 年間で複数の学生が新規の結晶構造決定に成功するなど、論文化に繋がる多くのデータが得られており、具体的な形としてその成果が表れてきていると考える。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Brown ZP, Arimori T, Iwasaki K, Takagi J "Development of a new protein labeling system to map subunits and domains of macromolecular complexes for electron microscopy" **J. Struct. Biol.**, 201, 247-251 (2018)
2. Sakakibara S, Arimori T, Yamashita K, Jinzai H, Motooka D, Nakamura S, Li S, Takeda K, Katayama J, Hussien MAE, Narazaki M, Tanaka T, Standley DM, Takagi J, and Kikutani H "Clonal evolution and antigen recognition of anti-nuclear antibodies in acute systemic lupus erythematosus" **Scientific Reports**, 7, 16428 (2017)
3. Saito F, Hirayasu K, Satoh T, Wang CW, Lusingu J, Arimori T, Shida K, Palacpac NMQ, Itagaki S, Iwanaga S, Takashima E, Tsuboi T, Kohyama M, Suenaga T, Colonna M, Takagi T, Lavstsen T, Horii T, and Arase H "Immune evasion of Plasmodium falciparum by RIFIN via inhibitory receptors" **Nature**, 552, 101-105 (2017)
4. Arimori T, Kitago Y, Umitsu M, Fujii Y, Asaki R, Tamura-Kawakami K, and Takagi J "Fv-clasp: An artificially designed small antibody fragment with improved production compatibility, stability, and crystallizability" **Structure**, 25, 1611-1622 (2017)
5. Takizawa M*, Arimori T*, Taniguchi Y*, Kitago Y, Yamashita E, Takagi J, and Sekiguchi K "Mechanistic basis for the recognition of laminin-511 by $\alpha 6 \beta 1$ integrin" **Science Advances**, 3, e1701497 (2017) *equal contribution
6. Waz S, Nakamura T, Hirata K, Koga-Ogawa Y, Chirifu M, Arimori T, Tamada T, Ikemizu S, Nakabeppu Y, and Yamagata Y "Structural and Kinetic Studies of the Human Nudix Hydrolase MTH1 Reveal the Mechanism for Its Broad Substrate Specificity" **J. Biol. Chem.**, 292, 2785-2794 (2017)
7. Fujii Y, Matsunaga Y, Arimori T, Kitago Y, Ogasawara S, Kato-Kaneko M, Kato Y, and Takagi J "Tailored placement of a turn-forming PA tag into the structured domain of a protein to probe its conformational state" **J. Cell Sci.**, 129, 1512-1522 (2016)
8. Arimori T, Ito A, Nakazawa M, Ueda M, and Tamada T "Crystal structure of endo-1,4- β -glucanase from *Eisenia fetida*" **J. Synchrotron Radiat.**, 20, 884-889 (2013)
9. Arimori T, Kawamoto N, Okazaki N, Nakazawa M, Miyatake K, Shinya S, Fukamizo T, Ueda M, and Tamada T "Crystal structures of the catalytic domain of a novel glycohydrolase family 23 chitinase from *Ralstonia* sp. A-471 reveals a unique arrangement of the catalytic residues for inverting chitin hydrolysis" **J. Biol. Chem.**, 288, 18696-18706 (2013)

【1-2:代表的な論文】

1. Arimori T, Kitago Y, Umitsu M, Fujii Y, Asaki R, Tamura-Kawakami K, and Takagi J "Fv-clasp: An artificially designed small antibody fragment with improved production compatibility, stability, and crystallizability" **Structure**, 25, 1611-1622 (2017)
2. Takizawa M*, Arimori T*, Taniguchi Y*, Kitago Y, Yamashita E, Takagi J, and Sekiguchi K "Mechanistic basis for the recognition of laminin-511 by $\alpha 6 \beta 1$ integrin" **Science Advances**, 3, e1701497 (2017) *equal contribution
3. Arimori T, Ito A, Nakazawa M, Ueda M, and Tamada T "Crystal structure of endo-1,4- β -glucanase from *Eisenia fetida*" **J. Synchrotron Radiat.**, 20, 884-889 (2013)
4. Arimori T, Kawamoto N, Okazaki N, Nakazawa M, Miyatake K, Shinya S, Fukamizo T, Ueda M, and Tamada T "Crystal structures of the catalytic domain of a novel glycohydrolase family 23 chitinase from *Ralstonia* sp. A-471 reveals a unique arrangement of the catalytic residues for inverting chitin hydrolysis" **J. Biol. Chem.**, 288, 18696-18706 (2013)
5. Arimori T, Tamaoki H, Nakamura T, Kamiya H, Ikemizu S, Takagi Y, Ishibashi T, Harashima H, Sekiguchi M, and Yamagata Y "Diverse Substrate Recognition and Hydrolysis Mechanisms of Human NUDT5" **Nucleic Acids Research**, 39, 8972-8983 (2011)

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

1. 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)
2. 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)
3. 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)
4. 有森 貴夫, 玉田 太郎 "GHファミリー23に属する新奇キチナーゼの構造と機能" **日本結晶学会誌** 56, 201-206 (2014)

【1-5:著書】

なし

3-3 助教

【2:受賞歴】

2015 年 第 15 回 日本蛋白質科学会年会 若手奨励賞

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

なし

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

“新規フラグメント抗体フォーマット“Fv-clasp”のデザインとその構造解析” 第 15 回 日本蛋白質科学会年会, 徳島 (2015)

【3-3:その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2018 年度 口頭発表件数:0 件、ポスター発表件数:4 件
2017 年度 口頭発表件数:1 件、ポスター発表件数:3 件
2016 年度 口頭発表件数:2 件、ポスター発表件数:2 件
2015 年度 口頭発表件数:1 件、ポスター発表件数:0 件
2014 年度 口頭発表件数:0 件、ポスター発表件数:2 件
2013 年度 口頭発表件数:1 件、ポスター発表件数:2 件

【4:新聞報道】

1. 「新デザインのフラグメント抗体」、科学新聞、2017 年 10 月 6 日、Fv-clasp の開発についての紹介

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 基盤研究(B) H30-32 代表「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」
2. 研究活動スタート支援 H29-H30 代表「新規低分子化抗体フラグメント Fv-clasp の改良とその構造生物学への応用」

それ以外の助成金

なし

教育活動 -有森 貴夫-

【7-1:現在指導している学生数 (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)
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】

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 1 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)
2015 年度 博士課程:1 名(うち外国人留学生 1 名)、修士課程:4 名(うち外国人留学生 0 名)
2014 年度 博士課程:1 名(うち外国人留学生 0 名)、修士課程:3 名(うち外国人留学生 1 名)
2013 年度 博士課程:2 名(うち外国人留学生 0 名)、修士課程:3 名(うち外国人留学生 1 名)

【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:8 名(うち外国人留学生 1 名)

【7-4:2018 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】

2018 年度 2 名

3-3 助教

2017年度 2名
2016年度 6名
2015年度 5名
2014年度 5名
2013年度 6名

【8:担当授業】

なし

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

なし

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -有森 貴夫-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

なし

【10-2:国際共同研究の実施】

なし

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

なし

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

なし

【10-5:データベース等の運営】実績を含む(登録件数、ダウンロード件数)

なし

社会貢献 -有森 貴夫-

【11-1:論文査読】

なし

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

【12-1:所属学会】

日本蛋白質科学会、日本結晶学会、日本生物物理学会

【12-2:学会の役員、委員】

なし

【13:科研等の審査委員】

なし

【14:データベース等の運営】実績を含む

なし

【15-1:国際会議の開催】

なし

【15-2:国内会議の開催】

なし

学内、所内活動 -有森 貴夫-

【16:学内、所内委員など】

なし

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-3 助教

3-3-3 北郷 悠

職位：助教

所属：蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター 分子創製学研究室

理学研究科・生物科学専攻（兼任）

【研究課題】リポ蛋白質受容体ファミリー分子 SorLA によるシグナル伝達機構解明に向けての構造生物学的研究

【研究内容】

リポ蛋白質受容体は、エンドサイトーシスによる細胞への物質の取り込み、および、細胞外からのシグナルを細胞内部へ伝達するという重要な役割を担っているが、高等生物の生命活動に根源的に関わると考えられ、重要な疾病に関わることを示す報告も多い。本研究では、この機構のインターフェースである細胞外領域におけるリガンドの認識機構に注目し、X 線結晶構造解析を中心とする構造生物学的手法および生化学的手法によってその作用機構を解明することを目指す。中でも、リポ蛋白質受容体ファミリーの中で唯一 Vps10p ドメインを有するという独特の特徴を持ち、アルツハイマー病に本質的に関わることが確実と考えられる巨大受容体 SorLA について構造機能解析を進めており、その詳細なペプチドリガンドの認識機構および全体構造の解明を通して、「なにがどうなってシグナルが伝達されるか」という詳細な分子機構を明らかにすることを目指している。また、この研究テーマを推進する上で必要となる実験手法の技術開発にも着目しており、当研究室が得意とする動物細胞発現系による蛋白質産生に加えて、高難度の精製・結晶化技術、中～低分解能での X 線結晶構造解析、特異抗体を用いた生化学的解析や複合体結晶化法、さらには分子動力学シミュレーションの活用など、既存技術の習得とともにその改良・新たな開発を志向している。

【2017-2018 年度の成果】

これまでに結晶構造解析を中心とした分子生物学的解析から、SorLA Vps10p ドメインがアルツハイマー病の原因因子とされる Aβ ペプチドを直接認識することで、結果的にアルツハイマー病に保護的に働いていることを提唱した。この結晶構造解析を通じてアメリカの研究者(Dr. Gregory A. Petsko, Weill Cornell Medicine)との共同研究がさらに進展し、SorLA 自体の発現量に影響を及ぼすような効果を細胞レベルで有する化合物を探索するプロジェクトを進めることとなった。この研究計画に基づく獲得予算(国際共同研究加速基金)により、2017 年 11 月末より Weill Cornell Medicine(米)の Petsko 研究室にて、培養細胞に対して低分子化合物ライブラリーを作用させ、その効果を抗体反応によって検出するスクリーニング実験を行った。予備実験・パイロット実験を経て 2018 年 11 月までに 65,000 種を超える低分子化合物から細胞内の SorLA 発現量を増加させる候補化合物 10 種をセクションした。現在はその効果の詳細な確認実験を進めており、確認の取れたものは同じく共同研究先である Columbia University の Small 研究室にて、マウス由来 Primary Neuron およびマウスそのものへの投与実験を依頼する予定である。

【今後の展望と自己評価】

前年より進めている、SorLA Vps10p ドメインと特異抗体 93201Fv-clasp の複合体結晶構造解析は、結晶化能向上の仕組みをある程度推測できるような結果であり、さらにリガンド認識機構の詳細をより明らかにしている成果が得られているため、渡米前より構造精密化を進めるとともに論文投稿の準備を行っていた。2018 年 11 月末の帰国後にそれを継続し、投稿論文を作成する。また以前より SorLA 研究の次段階として、N 末端の Vps10p ドメインとそれに続く次のドメインを合わせた大きな単位(Vps10pYE)での結晶化を行っているが、これも 93201Fv-clasp との複合体で初期結晶が得られたため、帰国後に結晶構造取得を目指して研究を推進する。SorLA の発現量を増やすような低分子化合物の探索研究は、2017 年 11 月-2018 年 11 月に Weill Cornell Medicine にて行った実験・研究により候補化合物が得られ、前項に記したように確認実験と動物への投与等の共同研究を進める予定である。また、アルツハイマー病発症のリスクが増加すると報告される SorLA 変異体の機能解析を行う必要性を痛感したことから、細胞を使った SorLA 機能解析のアッセイ系を構築する計画を立てており、その予備実験として SorLA のノックアウト細胞の樹立、フローサイトメトリーを使った SorLA と相互作用する膜蛋白質の検出、ELISA 法による細胞内外 Aβ ペプチド量の定量、免疫染色による細胞内 SorLA および相互作用分子の可視化等を計画・一部の実験を開始している。

一方で、われわれが結晶構造解析に成功した Vps10p ドメインについては、実はリガンドペプチドが認識される段階がわかったに過ぎず、このリガンド結合によって Vps10p ドメインになにが起こり、それが分子全体にどのように影響し、結果として細胞にどのようなシグナルが伝達されるかは依然として不明である。そこで、sorLA をきっかけとして、Vps10p ファミリー分子である SorCS1 の分子生物学的解析をスタートさせる予定である。

【1 : 論文】

【1-1 : 英文論文】

1. Tabata S, Kitago Y, Fujii Y, Mihara E, Tamura-Kawakami K, Norioka N, Takahashi K, Kaneko MK, Kato Y, Takagi J: 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. 2018.
2. 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.
3. Takizawa M, Arimori T, Tamiguchi Y, Kitago Y, Yamashita E, Takagi J, and Sekiguchi K. Mechanistic basis for the recognition of laminin-511 by $\alpha 6 \beta 1$ integrin. **Sci. Adv.** 3, e1701497. 2017.
4. Matsunaga Y, Bashiruddin NK, Kitago Y, Takagi J and Suga H. Allosteric inhibition of a semaphorin 4D receptor plexin B1 by a high-affinity macrocyclic peptide. **Cell Chem. Biol.** 23, 1341-1350. 2016.
5. Kitago Y, Kaneko, M. K, Ogasawara S, Kato Y, Takagi J. Structural basis for multi-specific peptide recognition by the anti-IDH1/2 monoclonal antibody, MsMab-1. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 478, 1274-1279. 2016.
6. Kitago Y, Nagae M, Nakata Z, Yagi-Utsumi M, Takagi-Niidome S, Mihara E, Nogi T, Kato K, Takagi J. Structural basis for amyloidogenic peptide recognition by sorLA. **Nat. Struct. Mol. Biol.** 22, 119-206. 2015.
7. Nagae M, Ikeda A, Kitago Y, Matsumoto N, Yamamoto K, Yamaguchi Y. Crystal structures of carbohydrate recognition domain of blood dendritic cell antigen-2 (BDCA2) reveal a common domain-swapped dimer. **Proteins** 82, 1512-1518, 2014.
8. Caglayan S, Takagi-Niidome S, Liao F, Carlo AS, Schmidt V, Burgert T, Kitago Y, Fuchtbauer EM, Fuchtbauer A, Holtzman DM, Takagi J, Willnow TE. Lysosomal sorting of amyloid- β by the SORLA receptor is impaired by a familial alzheimer's disease mutation. **Sci. Trans. Med.** 6, 223ra20, 2014.

【1-2 : 代表的な論文】

1. Kitago Y, Nagae M, Nakata Z, Yagi-Utsumi M, Takagi-Niidome S, Mihara E, Nogi T, Kato K, Takagi J. Structural basis for amyloidogenic peptide recognition by sorLA. **Nat. Struct. Mol. Biol.** 22, 119-206. 2015.
2. Caglayan S, Takagi-Niidome S, Liao F, Carlo AS, Schmidt V, Burgert T, Kitago Y, Fuchtbauer EM, Fuchtbauer A, Holtzman DM, Takagi J, Willnow TE. Lysosomal sorting of amyloid- β by the SORLA receptor is impaired by a familial alzheimer's disease mutation. **Sci. Trans. Med.** 6, 223ra20, 2014.
3. Kitago Y, Watanabe N, and Tanaka I. Semi-automated protein crystal mounting device for the sulfur single-wavelength anomalous diffraction method. **J. Appl. Cryst** 43, 341-346, 2010.
4. Kitago Y, Karita S, Watanabe N, Kamiya M, Aizawa T, Sakka K, and Tanaka I. Crystal Structure of Cel44A, a Glycoside Hydrolase Family 44 Endoglucanase from *Clostridium thermocellum*. **J. Biol. Chem.** 282, 35703-35711, 2007.
5. Kitago Y, Watanabe N, and Tanaka I. Structure determination of a novel protein by sulfur SAD using chromium radiation in combination with a new crystal-mounting method. **Acta Cryst. D** 61, 1013-1021, 2005.

【1-3 : 英文総説】

なし

【1-4 : 邦文総説】

1. 北郷 悠: 巨大受容体 sorLA の Vps10p ドメインによるアミロイドペプチド認識の分子機構. 日本結晶学会誌 Vol.57(6), 331-337. (2015 年)
2. 北郷 悠, 高木 淳一: 巨大受容体 sorLA の Vps10p ドメインによるアミロイド β 認識機構とその Alzheimer 病発症における役割. 医学のあゆみ vol.254(8), 535-539. 2015 年
3. 北郷 悠, 高木 淳一: 巨大受容体 sorLA によるアミロイド β 分解の促進. 医学のあゆみ vol.252(9), 963-964. 2015 年

【1-5 : 著書】

なし

【2 : 受賞歴】

第4回 大阪大学総長奨励賞 研究部門 (平成27年)

3-3 助教

【3：招待講演】

【3-1：講演・国際学会、外国でのセミナー】

Molecular mechanism for peptide recognition by sorLA Vps10p domain. The 10th International Symposium of the Institute Network “Towards the next generation research for cancer and immunology” 2015.7.23 Sapporo, Japan

【3-2：講演・国内の学会、シンポ、WS など】

アルツハイマー病危険因子 SorLA の Vps10p ドメインによるアミロイドペプチド認識機構の解明とその後：生物物理学会北海道支部会講演 2017.7.21 札幌
動物細胞発現系により調製した蛋白質結晶の X 線回折実験について：蛋白研セミナー「生体超分子複合体構造解析ビームラインの現状と将来展望」 2015.8.28 大阪

【3-3：その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

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：1 件、ポスター発表件数：1 件
2016 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件
2015 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：1 件
2014 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件
2013 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件

【4：新聞報道】

1. 2015 年 2 月 3 日掲載、日本経済新聞、「アルツハイマー原因物質を排除」
2. 2015 年 2 月 3 日掲載、日刊工業新聞、「アルツハイマー原因物質除去たんぱく質解析」
3. 2015 年 2 月 3 日掲載、神戸新聞、「アルツハイマーの原因を掃除 期待の物質 構造解明」
4. 2015 年 2 月 23 日掲載、読売新聞、「アルツハイマー原因物質捕食 阪大構造解明」

【5：特許】

なし

【6：取得研究費】

科学研究費助成事業（国際共同研究加速基金）「新規創薬を目指したアルツハイマー病危険因子 sorLA に対する低分子バインダー探索」代表，2017-2018 年度

それ以外の助成金

なし

教育活動 –北郷 悠–

【7-1：現在指導している学生数（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）
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】

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 0 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）
2015 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 1 名）、修士課程：4 名（うち外国人留学生 0 名）
2014 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：3 名（うち外国人留学生 1 名）
2013 年度 博士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：3 名（うち外国人留学生 1 名）

【7-3：過去 5 年間の学位取得者数】

2017 年度 博士号：1 名（うち外国人留学生 1 名）、修士号：3 名（うち外国人留学生 0 名）

3-3 助教

2016 年度 博士号：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士号:3 名（うち外国人留学生 0 名）

2015 年度 博士号：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士号:1 名（うち外国人留学生 0 名）

2014 年度 博士号：2 名（うち外国人留学生 0 名）、修士号:4 名（うち外国人留学生 1 名）

【7-4：2018 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2018 年度 1 名

2017 年度 1 名

2016 年度 2 名

2015 年度 3 名

2014 年度 3 名

2013 年度 5 名

【8：担当授業】

なし

【9：学外での教育活動】

なし

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 –北郷 悠–

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

なし

【10-2:国際共同研究の実施】

2018 年度 1 課題

2017 年度 1 課題

2016 年度 0 課題

2015 年度 0 課題

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

なし

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

なし

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

なし

社会貢献 –北郷 悠–

【11-1：論文査読】

Acta Crystallographica Section F

【11-2：雑誌の編集者等】

なし

【12-1：所属学会】

日本蛋白質科学会、日本結晶学会

【12-2：学会の役員、委員】

なし

【13：科研の審査委員など】

なし

3-3 助教

【14：データベース等の運営】

なし

【15-1：国際会議】

なし

【15-2：国内会議】

なし

学内、所内活動 -北郷 悠-

【16：学内、所内委員など】

なし

【17：その他、特筆すべき活動】

なし

3-3 助教

3-3-4 杉田 祐子

職位:助教

所属:蛋白質研究所 蛋白質高次機能研究部門 分子発生学

【研究課題】 網膜 ON・OFF 回路の視覚情報処理における生理学的解析

【研究内容】

網膜は光情報を電気信号に変換し、脳の視覚中枢に伝達する組織と考えられていたが、近年、「明暗コントラスト」「動き」「色識別」といった重要な視覚情報の処理が既に網膜レベルで行われていることが明らかになってきた。

しかし、網膜神経回路の情報処理メカニズムが個体レベルの視覚機能にどのように関連するかについては未解明な点が多い。動くものによる視覚刺激によって誘発される眼球運動は、網膜での視覚情報処理機能の良い指標であり、視運動性応答 (Optokinetic Response :OKR) を測定することで、網膜の神経回路機能が個体の視覚に果たす役割を解析することができる。

本研究では、網膜 OFF 経路の視覚情報処理における生理的役割の解明を目的に、OKR 測定によるマウスの視覚機能解析を通じて、いまだ未解明であった網膜 OFF 経路の視覚における生理的役割を解明し、網膜における並列情報処理のメカニズムの理解につなげる。

【2017-2018 年度の成果】

2 つの連続する画像フレームからなる仮現運動刺激では、最初と次のフレームの間 (ISI: inter-stimulus-interval) に平均輝度の画面を挿入すると刺激の移動と逆向きの運動が知覚される。この効果は、視覚処理機構の時間応答特性のバンドパスによって説明できる。ON 経路と OFF 経路の視運動学的応答 (OKR) に基づく視覚処理の時間的特性を理解するために、網膜 ON 型双極細胞が欠損されたモデルマウスを用いて ISI 実験を行った。ISI ある場合とない場合で呈示される正弦波縞パターン of 1/4 波長シフトによって誘導される OKR を記録した。野生型マウスと網膜 ON 型双極細胞欠損マウスでは、ISI が 0 ms の場合、OKR が視覚運動の方向と同じ方向に誘発されたが、ISI が長くなるにつれ OKR は減少し、最終的に視覚運動の方向が逆転した。特に、網膜 ON 型双極細胞欠損マウスの場合、野生型マウスよりも短い ISI で OKR の進行性の減少および方向逆転が見られた。これらの結果は、ON 型双極細胞欠損マウスの時間的特性が野生型マウスと比較して速いことを示し、時間分解能における ON、OFF 経路には異なる役割があることが明らかとなった。

【今後の展望と自己評価】

OFF 型双極細胞の完全欠損マウスを新たに作製し、OKR のよるマウス視覚機能の解析を通じて、OFF 経路の視覚における生体機能の解明に取り組んでいる。部位特異的組み換え系である Cre/loxP、Flp/FRT システムを用いた遺伝子組換えマウスにタモキシフェン注入によって OFF 双極細胞特異的にジフテリア毒素 (DT-A) を誘導させる方法で、OFF 双極細胞欠損モデルマウスを作製する。このモデルマウスの網膜において、OFF 型双極細胞が欠損されているか確認するため、網膜組織切片を作成し、OFF 型双極細胞マーカー抗体を用いて免疫染色を行う。モデルマウスが作製できたら、OFF 型双極細胞欠損マウス、ON 型双極細胞欠損マウス、野生型マウスの眼球運動を測定する。固定したマウスの周囲に 3 面のモニター設置し、あらかじめコンピューター内にプログラミングした視覚刺激を呈示する。視覚刺激は正弦波縞刺激を用いる。縞の空間周波数、時間周波数、コントラストのパラメータを変えていき、その特性を調べる。得られた結果から、必要であれば視覚刺激パラメータを変えた実験プランを考え、追加実験を行う。どのパラメータで ON 欠損、OFF 欠損の影響が出るのかを明らかにし、OKR における OFF 経路の特性を考察する。また、ON・OFF 経路間の並列情報処理と時空間特性の関係を明らかにする。

研究活動 -杉田 祐子-

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. 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.
2. 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.
3. Chaya T, Matsumoto A, Sugita Y, Watanabe S, Kuwahara R, Tachibana M, Furukawa T. Versatile functional roles of horizontal cells in the retinal circuit. **Sci Rep**, 7(1):5540, 2017.
4. 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.
5. 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.
6. Watanabe S, Sanuki R, Sugita Y, Imai W, Yamazaki R, Kozuka T, Ohsuga M, Furukawa T. Prdm13 Regulates Subtype Specification of Retinal Amacrine Interneurons and Modulates Visual Sensitivity. **J Neuroscience**, 35(20): 8004-8020, 2015.
7. Sanuki R, Watanabe S, Sugita Y, Irie S, Kozuka T, Shimada M, Ueno S, Usukura J, Furukawa T. Protein-4.1G-Mediated Membrane Trafficking Is Essential for Correct Rod Synaptic Location in the Retina and for Normal Visual Function. **Cell Rep**, 10: 796-808, 2015.
8. Sugita Y, Miura K, Araki F, Furukawa T, Kawano K. Contributions of retinal direction-selective ganglion cells to optokinetic responses in mice. **Eur. J Neuroscience**, 38: 2823–2831, 2013.

【1-2:代表的な論文】

1. 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.
2. Sugita Y, Miura K, Araki F, Furukawa T, Kawano K. Contributions of retinal direction-selective ganglion cells to optokinetic responses in mice. **Eur. J Neuroscience**, 38: 2823–2831, 2013.
3. 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.
4. Hayashi R, Sugita Y, Nishida S, Kawano K. How Motion Signals Are Integrated Across Frequencies: Study on Motion Perception and Ocular Following Responses Using Multiple-Slit Stimuli. **J Neurophysiol**. 103(19):230-243, 2010.
5. Miura K, Sugita Y, Matsuura K, Inaba N, Kawano K, Miles FA. The Initial Disparity Vergence Elicited With Single and Dual Grating Stimuli in Monkeys: Evidence for Disparity Energy Sensing and Nonlinear Interactions. **J Neurophysiol**. 100(5):2907-2918, 2008.

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

なし

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

なし

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

なし

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ, WS など】

1. 杉田祐子, 三浦健一郎, 古川貴久 「視運動性反応開始時の眼の動きにおける Pikachurin 欠損の影響」

3-3 助教

- 第 41 回日本神経科学学会(Neuro2018) 神戸
2. 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(Neuro2017) 千葉
3. 三浦健一郎、杉田祐子、河野憲二「二フレーム仮現運動刺激に対するマウス視運動性反応の逆転」第 38 回日本神経科学学会(Neuro2015) 神戸
4. 杉田祐子、古川貴久、三浦健一郎「視運動性応答の時空間周波数特性への網膜視細胞リボンシナプスの寄与」第 37 回日本神経科学学会(Neuro2014) 横浜
5. 杉田祐子、三浦健一郎、河野憲二、古川貴久「マウス OKR における網膜視細胞リボンシナプスの役割」第 17 回視覚フォーラム 2013 滋賀

【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
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
2015 年度 口頭発表件数:0 件、ポスター発表件数:1 件
2014 年度 口頭発表件数:0 件、ポスター発表件数:1 件
2013 年度 口頭発表件数:1 件、ポスター発表件数:0 件

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 若手研究 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 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 (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)
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】 ※2013-2017 年度

2017 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)
2016 年度 博士課程:0 名(うち外国人留学生 0 名)、修士課程:0 名(うち外国人留学生 0 名)
2015 年度 博士課程:0 名(うち外国人留学生 0 名)、修士課程:0 名(うち外国人留学生 0 名)
2014 年度 博士課程:0 名(うち外国人留学生 0 名)、修士課程:0 名(うち外国人留学生 0 名)
2013 年度 博士課程:0 名(うち外国人留学生 0 名)、修士課程:0 名(うち外国人留学生 0 名)

【7-3:過去5年間の学位取得者数】 ※2013-2017 年度

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

3-3 助教

【7-4:2018 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】

2018 年度 0 名

2017 年度 0 名

2016 年度 0 名

2015 年度 0 名

2014 年度 0 名

2013 年度 0 名

【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 -杉田 祐子-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】(2015-2018 年度の課題数)

なし

【10-2:国際共同研究の実施】(2015-2018 年度の課題数)

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】(2015-2018 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)(2015-2018 年度の実施状況)

なし

社会貢献 -杉田 祐子-

【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

3－3 助教

【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】
なし

【17:その他、特筆すべき活動】
なし

3-3 助教

3-3-5 宗 正智

職位：助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質構造形成研究室、理学研究科高分子科学専攻（兼任）、
同生物科学専攻（兼任）

【研究課題】 蛋白質凝集形成機構およびアミロイド線維構造の研究

【研究内容】

1. アミロイド線維形成機構の解明：1次元結晶様の蛋白質凝集であるアミロイド線維の形成機構を蛍光スペクトルや円二色性スペクトル、溶液 NMR などの物理化学的な測定法を用いて、溶解度や過飽和といった新たな視点から明らかにすることを目指す。
2. 固体 NMR を用いたアミロイド線維の構造解析：不溶性超分子複合体である β_2 ミクログロブリンのアミロイド線維の構造解析を固体 NMR を用いて構造解析をおこなう。

【2017-2018 年度の成果】

1. アミロイド線維形成機構の解明：アミロイド線維形成やアモルファス凝集形成におけるヘパリンや核酸の影響を調べた。また、凝集反応の温度依存性や等電点での凝集反応を調べた。
2. 固体 NMR を用いたアミロイド線維の構造解析：構造解析に必要な信号帰属を容易にするための良好なスペクトルを得るために試料作成条件を最適化し、患者由来のアミロイド線維を用いて NMR 用同位体試料を増幅させスペクトル解析をおこなった。

【今後の展望と自己評価】

アミロイド線維をはじめとする蛋白質凝集の形成機構とその構造について様々な手法を適用しながら新たな知見を得ていく。特にアミロイド線維構造解析は良好な NMR スペクトルが得られたと共に、Cryo-EM と組み合わせることで解析が進んだ。この成果は近いうちに発表予定であり大きなインパクトのある成果となることが期待できる。凝集形成機構の解明においては、溶液 NMR によるや CD スペクトルを用いて様々な添加物による反応の変化から、凝集反応を理解し、制御する。また、海外の研究者との学術交流や共同研究も継続的に進めていく。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. 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
2. Adachi M., Noji M., So M., Sasahara K., Kardos J., Naiki H., Goto Y., Aggregation-phase diagrams of β_2 -microglobulin reveal temperature and salt effects on competitive formation of amyloids versus amorphous aggregates. **J. Biol. Chem.** 293, 14775-14785, 2018
3. Nitani A., Muta H., Adachi M., So M., Sasahara K., Sakurai K., Chatani E., Naoe K., Ogi H., Hall D., Goto Y., Heparin-dependent aggregation of hen egg white lysozyme reveals two distinct mechanisms of amyloid fibrillation. **J. Biol. Chem.** 292, 21219-21230, 2017
4. Kinoshita M., Kakimoto E., Terakawa M., Lin Y., Ikenoue T., So M., Sugiki T., Ramamoorthy A., Goto Y., Lee YH., Model membrane size-dependent amyloidogenesis of Alzheimer's amyloid- β peptides. **Phys. Chem. Chem. Phys.** 19, 16257-16266, 2017.
5. Nakajima K., Nishioka D., Hirao M., So M., Goto Y., Drastic acceleration of fibrillation of insulin by transient cavitation bubble. **Ultrasonics Sonochem.** 36, 206-211, 2017.
6. Nakajima K., So M., Takahashi K., Tagawa YI., Hirao M., Goto Y., Ogi H., Optimized Ultrasonic Irradiation Finds Out Ultrastable A β_{1-40} Oligomers. **J. Phys. Chem. B** 121, 2603-2613, 2017.
7. So M., Hata Y., Naiki H., Goto Y., Heparin-induced amyloid fibrillation of β_2 -microglobulin explained by solubility and a supersaturation-dependent conformational phase diagram. **Protein Sci.** 26, 1024-1036, 2017.
8. Zhao R., So M., Maat H., Ray NJ., Arisaka F., Goto Y., Carver JA., Hall D., Measurement of amyloid formation by turbidity assay—seeing through the cloud. **Biophys. Rev.** 8, 445-471, 2016.
9. Noda S., So M., Adachi M., Kardos J., Akazawa-Ogawa Y., Hagihara Y., Goto Y., Thioflavin T-Silent Denaturation Intermediates Support the Main-Chain-Dominated Architecture of Amyloid Fibrils. **Biochemistry** 55, 3937-3948, 2016.
10. Alsanousi N., Sugiki T., Furuita K., So M., Lee YH., Fujiwara T., Kojima C., Solution NMR structure and inhibitory effect against amyloid- β fibrillation of Humanin containing a D-isomerized serine residue. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 477, 647-653, 2016.
11. Araki K., Yagi N., Nakatani R., Sekiguchi H., So M., Yagi H., Ohta N., Nagai Y., Goto Y., Mochizuki H., A small-angle X-ray scattering study of alpha-synuclein from human red blood cells. **Sci. Rep.** 6, 30473, 2016.
12. Hall D., Zhao R., So M., Adachi M., Rivas G., Carver J., Goto Y., Recognizing and analyzing variability in amyloid formation kinetics: Simulation and statistical methods. **Anal. Biochem.** 510, 56-71, 2016.
13. So M., Ishii A., Hata Y., Yagi H., Naiki H., Goto Y., Supersaturation-limited and unlimited phase spaces compete to produce maximal amyloid fibrillation near the critical micelle concentration of sodium dodecyl sulfate. **Langmuir** 31, 9973-9982, 2015.
14. Yagi H., Mizuno A., So M., Hirano M., Adachi M., Akazawa-Ogawa Y., Hagihara Y., Ikenoue T., Lee YH., Kawata Y., Goto Y., Ultrasonication-dependent formation and degradation of α -synuclein amyloid fibrils. **Biochim. Biophys. Acta** 1854, 209-217, 2015.
15. Adachi M., So M., Sakurai K., Kardos J., Goto Y., Supersaturation-limited and unlimited phase transitions compete to produce the pathway complexity in amyloid fibrillation. **J. Biol. Chem.** 290, 18134-18145, 2015.
16. Umemoto A., Yagi H., So M., Goto Y., High-throughput Analysis of Ultrasonication-forced Amyloid Fibrillation Reveals the Mechanism Underlying the Large Fluctuation in the Lag Time. **J. Biol. Chem.** 289, 27290-27299, 2014.
17. Uesugi K., Ogi H., Fukushima M., So M., Yagi H., Goto Y., Hirao M., Mechanisms of Ultrasonically Induced Fibrillation of Amyloid β_{1-40} Peptides. **Jpn. J. Appl. Phys.** 52, 07HE10, 2013.
18. Kitayama H., Yoshimura Y., So M., Sakurai K., Yagi H., Goto Y., A common mechanism underlying amyloid fibrillation and protein crystallization revealed by the effects of ultrasonication. **Biochim. Biophys. Acta** 1834, 2640-2646, 2013.
19. Yoshimura Y., Lin Y., Yagi H., Lee YH., Kitayama H., Sakurai K., So M., Ogi H., Naiki H., Goto Y., Distinguishing crystal-like amyloid fibrils and glass-like amorphous aggregates from their kinetics of formation. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.** 109, 14446-14451, 2012.
20. So M., Yagi H., Sakurai K., Ogi H., Naiki H., Goto Y., Ultrasonication-Dependent Acceleration of Amyloid Fibril Formation. **J. Mol. Biol.** 412, 568-577, 2011.

【1-2:代表的な論文】

1. 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

3-3 助教

2. Adachi M., Noji M., So M., Sasahara K., Kardos J., Naiki H., Goto Y., Aggregation-phase diagrams of β_2 -microglobulin reveal temperature and salt effects on competitive formation of amyloids versus amorphous aggregates. **J. Biol. Chem.** 293, 14775-14785, 2018
3. So M., Hata Y., Naiki H., Goto Y., Heparin-induced amyloid fibrillation of β_2 -microglobulin explained by solubility and a supersaturation-dependent conformational phase diagram. **Protein Sci.** 26, 1024-1036, 2017.
4. Noda S., So M., Adachi M., Kardos J., Akazawa-Ogawa Y., Hagihara Y., Goto Y., Thioflavin T-Silent Denaturation Intermediates Support the Main-Chain-Dominated Architecture of Amyloid Fibrils. **Biochemistry** 55, 3937-3948, 2016.
5. So M., Ishii A., Hata Y., Yagi H., Naiki H., Goto Y., Supersaturation-limited and unlimited phase spaces compete to produce maximal amyloid fibrillation near the critical micelle concentration of sodium dodecyl sulfate. **Langmuir** 31, 9973-9982, 2015.

【1-3:英文総説】

1. Goto Y., Adachi M., Muta H., So M., Salt-induced formations of partially folded intermediates and amyloid fibrils suggests a common underlying mechanism. **Biophys. Rev.** 10, 493-502, 2017
2. So M., Hall D., Goto Y., Revisiting supersaturation as a factor determining amyloid fibrillation. **Curr. Opin. Struct. Biol.** 36, 32-39, 2016.
3. Yoshimura Y., So M., Yagi H., Goto Y., Ultrasonication: An Efficient Agitation for Accelerating the Supersaturation-Limited Amyloid Fibrillation of Proteins. **Jpn. J. Appl. Phys.** 52, 07HA01, 2013.

【1-4:邦文総説】

1. 超音波による蛋白質のアミロイド線維形成・結晶化の促進, 宗正智, 八木寿梓, 後藤祐児, 生物物理 316, 54-56, 2014.
2. 超音波によるタンパク質のアミロイド線維形成反応の促進, 宗正智, 吉村優一, 八木寿梓, 後藤祐児, ケミカル・エンジニアリング, 58, 302-309, 2013.

【1-5:著書】

1. (分担執筆) 宗正智, 後藤祐児, 「蛋白質の凝集と溶解性」、黒田裕、有坂文雄編、「蛋白質のフォールディングと溶解性」、シーエムシー出版 (2018) .
2. (分担執筆) Advances in Organic Crystal Chemistry (Eds. Tamura & Miyata) " Ultrasonication-Forced Amyloid Fibrillation of Proteins" So M., Yoshimura Y., Goto Y., pp. 15-29, Springer, 2015.

【2:受賞歴】

1. 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, Aug 25, 2018.

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Mechanisms of heparin-induced amyloid fibrillation of β_2 -microglobulin explained by conformational phase diagram. The 5th Asia Pacific Protein Association Conference, Bangsaen, Thailand, July 11-14, 2017.
2. Competing pathway of solubility-limited formation of protein aggregation. Astbury-IPR Young Scientists Symposium, University of Leeds, Leeds, UK, January 17-18, 2017.
3. Competing pathway of solubility-limited formation of protein aggregates (Invited Lecture). The Second Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies, Osaka University, Osaka, Japan, June 26, 2016.
4. Competing pathway of solubility-limited formation of protein aggregates (Invited Lecture). RSC/IPR Joint Symposium "Protein Structure and Function", Australian National University, Canberra, Australia, November 14, 2015.

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. ワークショップ「溶解度依存的な競争的蛋白質凝集形成機構」, 第15回日本蛋白質科学会年会, 2015年6月25日, あわぎんホール, 徳島

【3-3:その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2018年度 口頭発表件数: 0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: 15件
2016年度 口頭発表件数: 1件、ポスター発表件数: 14件
2015年度 口頭発表件数: 0件、ポスター発表件数: 5件

3-3 助教

【4:新聞報道】

該当なし

【5:特許】

1. 特許名「アミロイドアッセイ装置およびアミロイドアッセイ方法」、発明者：後藤祐児、櫻井一正、八木寿梓、宗正智、荻博次、志鷹裕司、井戸幸吉、笠井俊三、登録番号：5841945号、登録日：2015年11月20日、出願国：日本

【6:取得研究費】

科研費

1. 基盤研究(B)「蛋白質構造多形から迫る疾患バイオマーカーの開発と新規治療薬の開発」分担、平成30-32年度
2. 若手研究(B)「 $\beta 2$ ミクログロブリンアミロイド線維の構造モデル構築」代表、平成29-30年度
3. 特別研究員奨励費「固体NMRを用いた $\beta 2$ ミクログロブリンのアミロイド線維構造解析」代表、平成25-26年度

教育活動 -宗 正智-

【7-1:現在指導している学生数（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 0名）

研究生：0名（うち外国人留学生 0名）

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2017年度 博士課程：3名（うち外国人留学生 0名）、修士課程：6名（うち外国人留学生 1名）

2016年度 博士課程：4名（うち外国人留学生 1名）、修士課程：5名（うち外国人留学生 1名）

2015年度 博士課程：6名（うち外国人留学生 1名）、修士課程：5名（うち外国人留学生 0名）

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

博士号：6名（うち外国人留学生 1名）、修士号：9名（うち外国人留学生 1名）

【7-4:2018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】

2018年度 3名

2017年度 3名

2016年度 3名

2015年度 0名

【8:担当授業】

大学院（理学研究科生物科学専攻）：蛋白質物理化学半期セミナー（15-, 3名で分担）

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

長野県飯田高等学校 出張講義（2018年9月14日）

長野県飯田高等学校 出張講義（2017年9月22日）

セミナー：いざ、サントリーのワールドリサーチセンターへEDGE CONNECT×SUNTORY、講演者、2016年12月16日、サントリー ワールド リサーチセンター、けいはんな学研都市

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -宗 正智-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

該当なし

【10-2:国際共同研究の実施】

該当なし

3-3 助教

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

2017 年 12 月 3-5 日 2nd Joint RSC/IPR Symposium "Protein Structure and Function"

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

該当なし

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

該当なし

社会貢献 -宗 正智-

【11-1:論文査読】

該当なし

【11-2:雑誌の編集者等】

該当なし

【12-1:所属学会】

日本蛋白質科学会、日本生物物理学会、日本ソノケミストリー学会、日本アミロイドーシス研究会

【12-2:学会の役員、委員】

該当なし

【13:科研等の審査委員】

該当なし

【14:データベース等の運営】実績を含む

該当なし

【15-1:国際会議の開催】

1. Astbury-IPR Young Scientists Symposium, University of Leeds, UK, 17-18 January, 2017

【15-2:国内会議の開催】

1. 国内会議、第 18 回若手 NMR 研究会、田辺 2017 年 9 月 2-4 日

学内、所内活動 -宗 正智-

【16:学内、所内委員など】

所内：遺伝子組換え実験安全委員会（委員、15-）、RI 委員会（委員、18-）、ネットワーク運用管理委員会（委員、18-）

【17:その他、特筆すべき活動】

該当なし

3-3 助教

3-3-6 多田隈 尚史

職位:助教

所属:蛋白質研究所 蛋白質化学研究部門 蛋白質ナノ科学研究室

理学研究科・生物科学専攻(兼任)

【研究課題】 集積型ナノチップを用いた転写反応の理解と応用

【研究内容】

遺伝子発現は、蛋白質を初めとした、様々な生体分子の相互作用により実現されている。その際、個々の相互作用の特異性は低い一方、生体内は、非常に混雑した環境にある。生物はそのような状況で反応効率を向上させるため、鍵となる酵素、(例えば、転写反応では RNA ポリメラーゼ)、を核とした反応場(超分子複合体)を形成している。このようなナノ反応場を題材に、生体反応の反応一方向性の仕組みを明らかにする事を目指している。その為には、反応場の再構成と詳細な観察が肝であり、DNA ナノ構造を用いた精密分子配置技術による再構成と、1 分子観察技術による詳細な観察を組み合わせ、システムを形成する個々の分子間の距離(配置)とその影響に着目した研究を行っている。

1. 集積型ナノチップの構築とナノ反応場における酵素反応の理解: 反応場に集積化した生体分子は、分子間距離が非常に近い為、通常の溶液反応系(反応拡散系)とは反応の様式が異なると考えられる。転写反応を題材にナノ反応場における酵素反応の理解を目指す。
2. 高濃度で 1 分子蛍光観察可能な、微小開口の製作と評価: 特異性の弱い反応を 1 分子観察するためには、蛍光物質を高い濃度で観察する必要があり、新しい観察技術を開発していく。
3. DNA ナノ構造を用いた実験手法の開発: ナノメートル精度で分子配置可能な DNA ナノ構造を用いる事で、新規なアプローチを開発していく。

【2017-2018 年度の成果】

1. 集積型ナノチップの構築とナノ反応場における酵素反応の理解: ファージ由来の T7 RNA ポリメラーゼ(RNAP)を題材に、90x60 nm の DNA ナノシートの上に、RNAP と基質遺伝子を集積化した所、分子間距離に基づいた合理設計性、他者の遺伝子を転写しにくく自身の遺伝子を優先的に転写する直交性、という性質とともに、従来の酵素科学からは予想されにくかった性質を見出した。更に、これらの性質を用いる事で、1 チップレベルで、環境に応じて出力を可変可能な自律ナノチップを創成した。
2. 高濃度で 1 分子蛍光観察可能な、微小開口の製作と評価: 電子線描画装置を用いて、高速・大量に微小開口チップを製作する事に成功した。
3. DNA ナノ構造を用いた実験手法の開発: 様々な形状の DNA ナノ構造に蛋白質を集積化した。

【今後の展望と自己評価】

近年の研究により、ナノ反応場における酵素反応の理解への足がかりを得、反応一方向性の分子機構を、分子間距離を通して紐解くための基盤が構築された。今後も着実に研究を進め、蛋白質科学に役立つような実験手法の開発や、新規現象の発見を行っていく事で、共同利用・共同研究拠点の一員として、貢献していきたい。

自己評価としては、論文の質だけでなく、量にも配慮した研究の進め方を心がけたい。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Masubuchi T, *Endo M, Iizuka R, Iguchi A, Yoon DH, Sekiguchi, T Qi H, Iinuma 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).
2. Tsuboyama, K., *Tadakuma, H. & *Tomari, Y. Conformational Activation of Argonaute by Distinct yet Coordinated Actions of the Hsp70 and Hsp90 Chaperone Systems. **Molecular Cell** 70, 722-729 e4 (2018).
3. Ochiai Y, Sano E, Okamoto Y, Yoshimura S, Makita K, Yamamuro S, Ohta T, Ogino A, Tadakuma H, Ueda T, Nakayama T, Hara H, *Yoshino A, Katayama Y. Efficacy of ribavirin against malignant glioma cell lines: Follow-up study. **Oncology Reports**. 39(2), 537-544 (2018)
4. Sasaki HM, Tadakuma H, *Tomari Y. Single-Molecule Analysis for RISC Assembly and Target Cleavage. (methods paper) **Methods Mol Biol**. 1680: 145-164 (2018)..
5. Watanabe M, Iwakawa HO, Tadakuma H, *Tomari Y. Biochemical and single-molecule analyses of the RNA silencing suppressing activity of CrPV-1A. **Nucleic Acids Res**. 45: 10837-10844 (2017).
6. Yao C, Sasaki HM, Ueda T, *Tomari Y, *Tadakuma H. Single-molecule analysis of the target cleavage reaction by Drosophila RNAi enzyme complex. **Molecular Cell** 59, 125-132 (2015).
7. Iwasaki S, Sasaki HM(equal contribution), Sakaguchi Y, Suzuki T, *Tadakuma H, *Tomari Y. Defining fundamental steps in the assembly of Drosophila RNAi enzyme complex. **Nature**. 521(7553), 533-536 (2015).

【1-2:代表的な論文】

1. Masubuchi T, *Endo M, Iizuka R, Iguchi A, Yoon DH, Sekiguchi, T Qi H, Iinuma 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).
2. Yao C, Sasaki HM, Ueda T, *Tomari Y, *Tadakuma H. Single-molecule analysis of the target cleavage reaction by Drosophila RNAi enzyme complex. **Molecular Cell** 59, 125-132 (2015).
3. Miyazono Y, Hayashi M, Karagiannis P, Harada Y, *Tadakuma H. Strain through the neck linker ensures processive runs: a DNA-kinesin hybrid nanomachine study. **EMBO J**. 29(1): 93-106 (2010).

【1-3:英文総説】

1. *Tadakuma H, Masubuchi T, Ueda T. RNA Study Using DNA Nanotechnology. (review) **Prog Mol Biol Transl Sci**. 139:121-163 (2016).

【1-4:邦文総説】

1. 藤原慶、多田隈尚史 「国際学生コンテスト BIOMOD の紹介」 連載「DNA ナノテクノロジー」(現代化学 No. 548 p36-37、**化学同人**、2016)
2. 多田隈尚史、上田卓也 「合成生物学による翻訳系の新展開ーリボソームや遺伝コードの改変を通して」 化学 vol. 68(6) p72-73 **化学同人** (2013)

【1-5:著書】

1. (分担) 多田隈尚史 6 節(BIOMOD カレンダー)、8 節(Wiki 作成テクニック)、45 節(いろいろな酵素)、47 節(いろいろな制限酵素)、51 節(FRET と分子ビーコン)、64 節(DNA オリガミの設計)、85 節(電子顕微鏡)、93 節(DNA オリガミの作製と観察)「DNA 分子デザインのすべて〜BIOMOD 虎の巻」情報計算法学化学会(CBI 学会)出版
2. (分担) 多田隈尚史 「細胞質と細胞核内での mRNA の運動」1 分子生物学 12-1 章(化学同人 原田慶恵・石渡信一 編、2014)

【2:受賞歴】

なし

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

なし

3-3 助教

【3-2:講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. "Construction of integrated gene chip" Hisashi Tadakuma, 第56回日本生物物理学会年会 2018年9月、岡山大学津島キャンパス(岡山県岡山市) (シンポジウム「創って知る生物物理: 生命現象の再構成と理解」のオーガナイザー兼スピーカー)
2. 「DNA オリガミを用いた反応場制御」多田隈尚史 第394回情報計算法学(ABI)学会 学術講演会「分子ロボティクス:これまでの成果と創薬応用への可能性について」2018年5月、グランフロント大阪 ナレッジキャピタル(大阪府大阪市)
3. "Construction of DNA origami base gene transcription nano chip" Hisashi Tadakuma, Interdisciplinary symposium: "Life science"- "Quantum technology"- "Nano electronics" 2017年2月、東京工業大学・大岡山キャンパス(東京都目黒区)
4. 「転写ナノチップを用いた、転写機構の機能解析」多田隈尚史、第39回 日本分子生物学会年会 2016年11月、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
5. "Construction of DNA origami base gene transcription nano chip" Hisashi Tadakuma, 第54回日本生物物理学会年会 2016年11月、つくば国際会議場(茨城県つくば市) (シンポジウム「構成的生物学の手法による生体分子、分子複合体、分子ネットワークの理解」のオーガナイザー兼スピーカー)
6. "Construction of DNA origami base gene transcription nano chip" Hisashi Tadakuma, University of Bordeaux-Kyoto University Mini-Symposium on Biomolecular Science 2016年1月、京都大学・物質—細胞統合拠点(京都府京都市)
7. 「分子ロボットの自律制御に向けて: ナノ反応場デザインによる DNA-蛋白質ハイブリッドナノシステムの構築」多田隈尚史、日本機械学会ロボメカ部門東北支部/講演会 2014年11月、東北大・工(宮城県仙台市)、セッション: 「分子ロボットの制御 ～理論と実験」
8. 「DNA ナノ構造を用いたナノ転写チップの構築: ナノ反応場における転写活性」多田隈尚史、第66回日本細胞生物学会大会 2014年6月、奈良県新公会堂(奈良県奈良市)
9. 「Construction and imaging of DNA origami base gene transcription nano chip」Hisashi Tadakuma, Kyoto-Bristol Symposium 2014年1月、京都大・物質—細胞統合拠点(京都府京都市) セッション 2: Nanoscience: From high-speed AFM to 4 π Holographic AFM
10. 「ナノ反応場デザインによる DNA-モーター蛋白質ハイブリッドの自律運動設計に向けて」多田隈尚史、「細胞を創る」研究会 6.0 2013年11月、慶応大学・鶴岡キャンパス(山形県鶴岡市)、セッション VI: 細胞のような自律運動機能を用意する
11. "Designing the nano-reaction field: Introduction and application to motor protein research" Hisashi Tadakuma, 第51回日本生物物理学会年会 2013年10月、京都国際会館(京都府京都市) シンポジウム「反応場デザインによる生命現象の再構成—創って知る生物物理—」のオーガナイザー兼スピーカー)

【3-3:その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

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:1件、ポスター発表件数:8件
2016年度 口頭発表件数:0件、ポスター発表件数:5件
2015年度 口頭発表件数:0件、ポスター発表件数:3件
2014年度 口頭発表件数:1件、ポスター発表件数:9件
2013年度 口頭発表件数:2件、ポスター発表件数:6件

【4:新聞報道】

1. 「阪大など、細胞を精密制御 集積型遺伝子回路のナノチップ開発」、日刊工業新聞、2018年7月24日、34面、論文(Nat Nanotechnol, Masubuchi et al.,)の紹介
2. 「標的たんぱく質合成抑制 小さなRNAでオンオフ解明」、日経産業新聞、2015年8月3日、10面、論文(Molecular Cell, Yao et al.,)の紹介

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 基盤研究(B、特設) H28-H30、代表、分子間距離で紐解く、遺伝子発現反応場の再構成
2. 新学術領域 H26-H30、計画分担(代表:泊幸秀) ncRNA 作動装置構築の分子動態解析基盤の開発

3-3 助教

3. 挑戦的萌芽 H27-H28、代表、DNA-蛋白質ハイブリッドナノシステムによるやわらかいナノデバイスの作製
4. 新学術領域 H27-H28 公募代表、環境自律応答する移動型転写分子ロボットの創出
5. 挑戦的萌芽 H25-H26、代表、やわらかいナノデバイスの作製:DNA-蛋白質ハイブリッドナノシステムを用いて
6. 新学術領域 H25-H26、公募代表、環境自律応答型転写系を備えた移動型分子ロボットの創出
7. 若手(A) H24-H26、代表、DNA-蛋白質ハイブリッドナノシステムの分子配置制御を用いた多分子協調反応の解析
8. 新学術領域 H24-H25、公募代表、非コード作用 RNA マシナリー形成・作用機構の1分子蛍光イメージング

それ以外の助成金

1. 住友財団 H30-31 代表、遺伝子発現を制御する自律分子デバイスの創出
2. 濱口生化学財団 H25 代表、蛍光1分子観察による転写・翻訳共役機構の解明
3. 旭硝子財団 H24-H25 代表、DNA-蛋白質ハイブリッドナノシステムを用いた、次世代無細胞蛋白質翻訳系の開発

教育活動 -多田隈 尚史-

【7-1:現在指導している学生数 (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)

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】

2017 年度 博士課程:3名(うち外国人留学生 0名)、修士課程:0名(うち外国人留学生 0名)

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

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

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

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

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

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

【7-4:2018 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】

2018 年度 1名

【8:担当授業】

共通教育:生物学実験(分担、17-)

学部:バイオイメージング(分担、17)、生物科学の最前線(分担、17)、生物学基礎実験(分担、17-)

大学院:なし

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

なし

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -多田隈 尚史-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

なし

【10-2:国際共同研究の実施】

なし

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

なし

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

なし

【10-5:データベース等の運営】実績を含む(登録件数、ダウンロード件数)

なし

社会貢献 -多田隈 尚史-

【11-1:論文査読】

Nature Communication, Biophysical Journal, J Biochem, Biophysics, Bulletin of the Chemical Society of Japan, Nature Chemical Biology

【11-2:雑誌の編集者等】

CBI journal (17-)

【12-1:所属学会】

日本生物物理学会、日本 RNA 学会、情報計算化学生物(CBI)学会、日本生化学会

【12-2:学会の役員、委員】

情報計算化学生物(CBI)学会 プログラム委員(15-)

日本生物物理学会 分野別専門委員(合成生物学分野)

【13:科研等の審査委員】

なし

【14:データベース等の運営】実績を含む

なし

【15-1:国際会議の開催】

なし

【15-2:国内会議の開催】

なし

学内、所内活動 -多田隈 尚史-

【16:学内, 所内委員など】

図書委員(17)

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-3 助教

3-3-7 茶屋 太郎

職位：助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質高次機能学研究部門 分子発生学研究室

理学研究科・生物科学専攻（兼任）

【研究課題】 網膜神経回路の発達メカニズム

【研究内容】

脊椎動物の網膜は眼球の後方に位置する中枢神経系組織であり、主に5種類の神経細胞（視細胞、双極細胞、水平細胞、アマクリン細胞、神経節細胞）から構成され、これらの神経細胞により神経回路が構築されている。網膜において外界の光情報は視細胞の外節において電気信号へと変換され、網膜神経回路において情報処理され脳へと伝達される。Hubel と Wiesel の研究をはじめとして、脳において神経活動依存的に神経回路の発達が引き起こされることは良く知られているが、網膜においても同様の現象が見られることが明らかとなっている。例えば、マウスを明暗のサイクルが存在する環境で飼育した場合では成長とともに神経節細胞の樹状突起の刈り込みが起こるのに対して、恒常的に暗い環境で飼育した場合ではこのような現象が見られない。この例のように網膜において光刺激すなわち神経活動依存的に神経回路の発達が起こることが報告されているが、網膜神経回路発達における個々のシナプス伝達の役割は十分に理解されていない。

【2017-2018 年度の成果】

今回私たちは視細胞から双極細胞への神経伝達に着目した。双極細胞には光刺激により脱分極する ON 型双極細胞と、光により過分極する OFF 型双極細胞が存在する。視細胞と ON 型双極細胞間の神経伝達は以下のようになる。暗い条件において、視細胞は脱分極し、Vglut1 を介してシナプス小胞に取り込まれたグルタミン酸は、シナプス間隙へと放出される。放出されたグルタミン酸は ON 型双極細胞のグルタミン酸受容体 mGluR6 によって受容され、活性化した G 蛋白質は TRPM1 チャネルを閉じる方向へと働く。逆に明るい条件下では、視細胞は過分極し、グルタミン酸の放出確率は減少する。その結果、mGluR6 を介した G 蛋白質の活性化が起こりにくくなり、TRPM1 チャネルは開く方向へと動く。私たちは網膜神経回路発達における視細胞と ON 型双極細胞間のシナプス伝達の役割を調べるために、TRPM1、mGluR6、Vglut1 をそれぞれ欠損したマウスを用いた。TRPM1 欠損マウスでは ON 型双極細胞への陽イオンの流入が抑制されている。mGluR6 欠損マウスでは ON 型双極細胞のグルタミン酸の受容が阻害されている。Vglut1 欠損マウスでは視細胞においてシナプス小胞へのグルタミン酸の取り込みが抑制されている。まず、桿体視細胞とシナプス接続する桿体双極細胞の軸索末端を観察した。桿体双極細胞は ON 型のみであることが知られている。3 種類の変異マウスのうち、TRPM1 欠損マウスにおいて桿体双極細胞の軸索末端が縮小し、Ctbp2 で標識されるアマクリン細胞とのシナプス接続の数が減少していた。次に桿体双極細胞とシナプス接続する AII アマクリン細胞の形態を観察すると、TRPM1、Vglut1 欠損マウスにおいて、細胞の表面積に比例することが知られる膜容量の低下が見られ、樹状突起の長さや枝分かれの数、また細胞体の大きさの減少が観察された。視細胞-ON 型双極細胞間のシナプス伝達が阻害された TRPM1、mGluR6、Vglut1 欠損マウスにおいて表現型の違いが表れる理由として、桿体双極細胞への陽イオンの流入の違いによるものではないかということが考えられた。そこで私たちは TRPM1 チャネルを閉鎖する活性を持つことが知られる恒常的に活性化した G 蛋白質 α サブユニットを網膜にエレクトロポレーションし、桿体双極細胞の軸索末端の形態を観察したところ、TRPM1 欠損マウスで見られたような軸索末端の縮小が観察された。また、TRPM1 欠損マウスにおいてチャネルロドプシン2を ON 型双極細胞に発現させたところ、TRPM1 欠損による桿体双極細胞の軸索末端の縮小が有意にレスキューされた。さらに、野生型の TRPM1 と恒常的に閉鎖状態となる TRPM1 を TRPM1 欠損マウス網膜の ON 型双極細胞に発現させたところ、恒常的に閉鎖状態の TRPM1 のレスキューの効果は野生型の TRPM1 よりも有意に低下していた。以上の結果から、TRPM1 のチャネルとしての機能が発生過程において桿体双極細胞経路の確立に必須であることが示唆された。

【今後の展望と自己評価】

網膜における神経活動依存的な神経回路の発達メカニズムについては不明な点が多い。本研究によって、その理解に向けた一つの知見を得ることができたと考えられる。今後は、視細胞から双極細胞への神経伝達の網膜神経回路発達に対する役割について詳細な分子メカニズムを明らかにしたいと考えている。

研究活動 -茶屋 太郎-

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. 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.** in press, 2019
2. 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
3. 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
4. Omori Y, Kubo S, Kon T, Furuhashi M, Narita H, Kominami T, Ueno A, Tsutsumi R, Chaya T, Yamamoto H, Suetake I, Ueno S, Koseki H, Nakagawa A, Furukawa T. *Samd7* is a cell type-specific PRC1 component essential for establishing retinal rod photoreceptor identity. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 114(39):E8264-E8273, 2017
5. 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-All Amacrine Cell Pathway in the Retinal Circuit. **J. Neurosci.** 37(41):9889-9900, 2017
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. 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)
8. 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
9. 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
10. Mizuhashi K, Chaya T, Kanamoto T, Omori Y, Furukawa T. *Obif*, a Transmembrane Protein, Is Required for Bone Mineralization and Spermatogenesis in Mice. **PLoS One.** 10(7):e0133704, 2015
11. Omori Y, Chaya T, Yoshida S, Irie S, Tsujii T, Furukawa T. Identification of G Protein-Coupled Receptors (GPCRs) in Primary Cilia and Their Possible Involvement in Body Weight Control. **PLoS One.** 10(6):e0128422, 2015
12. Irie S, Sanuki R, Muranishi Y, Kato K, Chaya T, Furukawa T. *Rax* homeoprotein regulates photoreceptor cell maturation and survival in association with *Crx* in the postnatal mouse retina. **Mol. Cell. Biol.** 35(15):2583-96, 2015
13. Sugita Y, Araki F, Chaya T, Kawano K, Furukawa T, Miura K. Role of the mouse retinal photoreceptor ribbon synapse in visual motion processing for optokinetic responses. **PLoS One.** 10(5):e0124132, 2015
14. Omori Y, Kitamura T, Yoshida S, Kuwahara R, Chaya T, Irie S, Furukawa T. *Mef2d* is essential for the maturation and integrity of retinal photoreceptor and bipolar cells. **Genes Cells.** 20(5):408-26, 2015
15. Chaya T, Omori Y, Kuwahara R, Furukawa T. *ICK* is essential for cell type-specific ciliogenesis and the regulation of ciliary transport. **EMBO J.** 33(11):1227-42, 2014

【1-2:代表的な論文】

1. Chaya T, Omori Y, Kuwahara R, Furukawa T. *ICK* is essential for cell type-specific ciliogenesis and the regulation of ciliary transport. **EMBO J.** 33(11):1227-42, 2014

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

1. 茶屋太郎、大森義裕、古川貴久 細胞の「繊毛」輸送機構を解明 化学と生物、54:451-453, 2016
2. 茶屋太郎、大森義裕、古川貴久 繊毛局在キナーゼ *ICK* は細胞種特異的な繊毛形成と繊毛内輸送の制御に必須である 実験医学、32(16): 2612-2615, 2014

【1-5:著書】

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】

なし

3-3 助教

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会、外国でのセミナー】

(招待講演)

1. Taro Chaya, Takahisa Furukawa. Roles of retinal horizontal and bipolar cells in visual information processing. The 5th Korea-Japan Joint Meeting of Clinical Electrophysiology of Vision, Senri Life Science Center, Osaka, November 18, 2017

(一般講演)

1. Taro Chaya, 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, September 11, 2018. (poster)
2. Taro Chaya, Akihiro Matsumoto, Yuko Sugita, Satoshi Watanabe, Ryusuke Kuwahara, Masao Tachibana, Takahisa Furukawa, Unexpected functional roles of horizontal cells in the retinal circuit, ARVO2016, Washington State Convention Center, Seattle, WA, USA, May 1, 2016. (poster)

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

(招待講演)

1. 茶屋太郎, 絨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絨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, 桑原隆亮, 渡辺修一, 古川貴久, TRPM1 チャネルの網膜神経回路発達における役割、2017年度生命科学系学会合同年次大会、神戸、2017年12月9日 (口頭)
5. 茶屋太郎, 小塚孝司, 田丸文信, 島田真理子, 桑原隆亮, 渡辺修一, 古川貴久, TRPM1 チャネルの網膜神経回路発達における役割、2017年度生命科学系学会合同年次大会、神戸、2017年12月8日 (ポスター)
6. 茶屋太郎, 松本彰弘, 杉田祐子, 桑原隆亮, 立花政夫, 古川貴久, 網膜神経回路における水平細胞の生理機能の解析、第9回 RRM (Retina Research Meeting)、東京、2016年12月10日 (口頭)
7. 茶屋太郎, 松本彰弘, 杉田祐子, 渡邊哲史, 桑原隆亮, 立花政夫, 古川貴久, 網膜神経回路における水平細胞の予想外の機能 Unexpected Functional Roles of Horizontal Cells in the Retinal Circuit, 第39回 日本神経科学大会、横浜、2016年7月21日 (ポスター)
8. 茶屋太郎, 岡本志央, 大森義裕, 桑原隆亮, 坂口博史, 古川貴久, 内耳における絨毛局在キナーゼ ICK の機能解析, 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク (包括脳) 平成27年度冬のシンポジウム、東京、2015年12月18日 (ポスター)
9. 茶屋太郎, 入江彰一, 佐貫理佳子, 村西由紀, 加藤君子, 古川貴久, 出生後のマウス網膜における視細胞の成熟と生存に対する Rax と Crx の協調的な役割 Cooperative role for Rax and Crx in photoreceptor cell maturation and survival in the postnatal mouse retina, 第38回日本分子生物学会, 神戸、2015年12月2日 (ポスター)
10. 茶屋太郎, 佐貫理佳子, 古川貴久, 網膜神経回路における水平細胞の機能の解析, CREST【脳神経回路】H26年度領域会議, 東京, 2015年2月22日 (ポスター)
11. 茶屋太郎, 古川貴久, 絨毛局在キナーゼ ICK は絨毛内輸送を制御し、絨毛形成に必須である, 平成26年度包括型脳科学研究推進支援ネットワーク 冬のシンポジウム, 東京, 2014年12月12日 (ポスター)
12. 茶屋太郎, 大森義裕, 古川貴久, 神経前駆細胞の絨毛形成と絨毛内輸送の制御におけるキナーゼ ICK の機能解析, 第7回神経発生討論会, 大阪, 2014年3月13日-14日 (ポスター)
13. 茶屋太郎, 大森義裕, 古川貴久, 絨毛キナーゼ ICK は発生過程における絨毛形成と絨毛の先端におけるタンパク質輸送の制御に必須である Ciliary kinase ICK is essential for ciliogenesis in development and for the regulation of protein transport at ciliary tips, 第36回日本分子生物学会年会, 神戸, 2013年12月5日 (ポスター)

【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: 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

3-3 助教

2015 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件

2014 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：6 件

2013 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：1 件

【4:新聞報道】

1. 「細胞の繊毛輸送機構を解明-大阪大学」、日本経済新聞朝刊、2014 年 5 月 6 日

【5:特許】

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：平成 30 年 10 月 15 日、出願国：日本

【6:取得研究費】

科研費

1. 若手研究 (B)「網膜視細胞における明暗順応制御メカニズムの解明と網膜保護への応用」、代表、平成 29-30 年度
2. 若手研究 (B)「繊毛局在キナーゼによる繊毛形成機構とその生理学的意義の解明」、代表、平成 27-28 年度

それ以外の助成金

1. 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、平成 30 年度
2. 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 チャネル制御機構の解明、代表、平成 30 年度
3. 千里ライフサイエンス振興財団 岸本基金研究助成
網膜視細胞における繊毛内たんぱく質輸送の制御による明暗順応機構の解明、代表、平成 28-29 年度
4. かなえ医薬振興財団 研究助成金
網膜視細胞の光感度調節メカニズムの解明、代表、平成 28-29 年度
5. 武田科学振興財団 医学系研究奨励
内耳における繊毛の異常による聴覚障害発症メカニズムの解明、代表、平成 28 年度
6. 上原記念生命科学財団 研究奨励金
神経細胞の繊毛異常が引き起こす繊毛病の発症機構解明、代表、平成 27 年度

教育活動 -茶屋 太郎-

【7-1:現在指導している学生数 (2017 年度)】

博士課程：4 名 (うち外国人留学生 1 名)

修士課程：4 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)

研究生：0 名 (うち外国人留学生 0 名)

【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

2017 年度 博士課程：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)

2015 年度 博士課程：1 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士課程：4 名 (うち外国人留学生 0 名)

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

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

【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：8 名 (うち外国人留学生 0 名)

【7-4: 2018 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】

2018 年度 0 名

2017 年度 0 名

2016 年度 0 名

3-3 助教

2015 年度 0 名

2014 年度 0 名

2013 年度 0 名

【8:担当授業】

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

学部：生物学実験 1（分担、2017-）

大学院：生物科学特論（分担、2017-）、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)】

なし

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -茶屋 太郎-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2018 年度 1 課題

2017 年度 2 課題

2016 年度 2 課題

【10-2:国際共同研究の実施】

2018 年度 1 課題（イギリス）

2017 年度 1 課題（イギリス）

2016 年度 1 課題（イギリス）

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

なし

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

なし

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

なし

社会貢献 -茶屋 太郎-

【11-1:論文査読】

なし

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

【12-1:所属学会】

日本生化学会、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

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 -茶屋 太郎-

【16:学内，所内委員など】

動物実験委員（2015 年-）、リトリート委員（2016 年）

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-3 助教

3-3-8 仲庭 哲津子

職位：助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質構造生物学研究部門 蛋白質結晶学研究室

【研究課題】 X線結晶構造解析法を用いた蛋白質複合体の構造解析

【研究内容】

1. 光化学反応中心蛋白質複合体の構造解析：光化学反応中心蛋白質複合体 (RC) は捕集した光エネルギーを電気化学エネルギーに変換する膜蛋白質である。既知の RC は全てヘテロダイマー構造を持ち、使用頻度が異なる 2 本の電子移動経路上に電子担体が対照的に配置されていた。一方、ヘリオバクテリア由来 RC (hRC) は唯一ホモダイマー構造であり 2 本の電子移動経路は完全対称の配置であったが、キノン分子の存在は不明なままである。そこで、キノンを含むすべての電子担体が結合した構造の決定を目指す。
2. 集光性アンテナ蛋白質複合体の構造解析：海洋性深所型緑藻は陸上植物では使えない青緑色光を効率的に光合成に利用できる特殊な集光性クロロフィル膜蛋白質複合体を持つ。本課題はこの特殊な集光性色素の光捕集システムを構造化学的に解明するために、高分解能結晶構造解析を目指した高品質な結晶作製ならびに高分解能構造決定を行うことを目的とする。
3. 超分子複合体構造を構成する集光性アンテナ組成の解明：天然の光合成で光捕集を担う集光性アンテナにおいて、超分子複合体構造の動的挙動がこの光制御機構の鍵であると考えられている。集光性アンテナ蛋白質複合体 LHCII は、複数のアイソザイムが存在し、それぞれ単量体、三量体といった基本単位、光合成反応中心 PSII、PSI などの超分子複合体形成の有無に違いがあり、特定のアイソザイムが超分子複合体構造の形成に寄与すると考えられている。しかしながらこのような精密なアイソザイム組成の報告例は極めて少ない。本課題では超分子複合体構造の形成に関与する LHCII タンパク質の組成分析方法の確立を目指す。

【2017-2018 年度の成果】

1. 光化学反応中心蛋白質複合体の構造解析：先行研究より、異なる空間群を持つ結晶を得ており、結晶の最適化を繰り返すことでそれらの高分解能化を進めた。回折 X 線測定は蛋白研所有の SPring-8 BL44XU にて実施し、一方の結晶系で高分解能化に成功した。
2. 集光性アンテナ蛋白質複合体の構造解析：先行研究において、集光性アンテナは天然の緑藻から単離した標品を用い、結晶の最適化を試みていたが高分解能化には至っていない。その要因の一つは精製したサンプルの純度の悪さが挙げられた。そこで緑藻の単藻培養サンプルの取得を試み、得られた培養液を用いた精製工程の確立および結晶を得ることに成功した。
3. 超分子複合体構造を構成する集光性アンテナ組成の解明：集光性アンテナのターゲットは海洋性緑藻の LHCII である。緑藻の LHCII は特殊なカロテノイドを結合する点に新規性がある。本年度は海洋性緑藻 LHCII の遺伝子クローニングを行い、数種類のアイソザイム配列を新規に同定し、高等植物 LHCII と類似した区分に分けられることを見出した。

【今後の展望と自己評価】

1. RC の構造解析については異なる空間群の結晶構造の構築および精密化を完了し、既知 RC との構造比較やキノン部位近傍の構造の差異などを議論することで論文化を進めていく。2. 集光性アンテナ蛋白質複合体の構造解析については単藻培養によって得られた結晶の最適化を進めて、高分解能データ収集を目指す。さらに 3. 集光性アンテナ組成の解明については二次元電気泳動と質量分析に取り組むことで、超分子複合体構造の形成に関与する LHCII タンパク質の組成分析方法の確立を目指す。

研究活動 -仲庭 哲津子-

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Kinoshita T, Nakaniwa T, Sekiguchi Y, Sogabe Y, Sakurai A, Nakamura S, Nakanishi I. Crystal structure of human CK2 α at 1.06 Å resolution. **J Synchrotron Radiat.** 20, 974-979, 2013.
2. Nakanishi I, Murata K, Nagata N, Kurono M, Kinoshita T, Yasue M, Miyazaki T, Takei Y, Nakamura S, Sakurai A, Iwamoto N, Nishiwaki K, Nakaniwa T, Sekiguchi Y, Hirasawa A, Tsujimoto G and Kitaura K. Identification of Protein Kinase CK2 Inhibitors using Solvent Dipole Ordering Virtual Screening. **Eur. J. Med. Chem.** 96, 396-404, 2015.
3. Takao H, Hirabayashi K, Nishigaya Y, Kouriki H, Nakaniwa T, Hagiwara Y, Harada J, Sato H, Yamazaki T, Sakakibara Y, Suiko M, Asada Y, Takahashi Y, Yamamoto K, Fukuyama K, Sugishima M, Wada K. A substrate-bound structure of cyanobacterial biliverdin reductase identifies stacked substrates as critical for activity. **Nature Commun.** 8, 14397, 2017.
4. Tsuyuguchi M, Nakaniwa T, Kinoshita T. Crystal structures of human CK2 α 2 in new crystal forms arising from a subtle difference in salt concentration. **Acta Crystallogr F Struct Biol Commun.** 74, 288-293, 2018.

【1-2:代表的な論文】

1. Nakaniwa T, Fukada H, Inoue T, Gouda M, Nakai R, Kirii Y, Adachi M, Tamada T, Segawa SI, Kuroki R, Tada T, Kinoshita T. Seven Cysteine-Deficient Mutants Depict the Interplay between Thermal and Chemical Stabilities of Individual Cysteine Residues in Mitogen-Activated Protein Kinase c-Jun N-Terminal Kinase 1. **Biochemistry** 51: 8410-8421. 2012.
2. Nakaniwa T, Kinoshita T, Sekiguchi Y, Tada T, Nakanishi I, Kitaura K, Suzuki Y, Ohno H, Hirasawa A, Tsujimoto G. Structure of human protein kinase CK2 α 2 with a potent indazole-derivative inhibitor. **Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun.** 65: 75-79, 2009.
3. Nakaniwa T, Tada T, Takao M, Sakai T, Nishimura K. An in vitro evaluation of a thermostable pectate lyase by using error-prone PCR. **J Mol Catalysis B: Enzymatic.** 27: 127-131, 2004.
4. Nakaniwa T, Tada T, Ishii K, Takao M, Sakai T, Nishimura K. Crystallization and preliminary X-ray analysis of a thermostable pectate lyase PL 47 from *Bacillus* sp. TS 47. **Acta Crystallogr Sect D Struct Biol Cryst Commun.** 59: 341-342, 2003.
5. Takao M, Nakaniwa T, Yoshikawa K, Terashita T, Sakai T. Purification and characterization of thermostable pectate lyase with protopectinase activity from thermophilic *Bacillus* sp. TS 47. **Biosci Biotechnol Biochem.** 64(11): 2360-7, 2000.

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

1. 仲庭哲津子, 深田はるみ, 黒木良太, 木下誉富, ヒト MAP キナーゼ JNK1 の立体構造・機能・安定性に対する遊離システイン残基の置換効果, 日本結晶学会誌, 55(3), 197-202, 2013.

【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. 日本生物物理学会第 56 回年会 シンポ 2018 年 9 月 岡山
2. 第 1 回微研蛋白研若手合同セミナー 2018 年 9 月 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)】

2018 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 8 件

3-3 助教

2017年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：6件
2016年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：5件
2015年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：4件
2014年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：5件
2013年度 口頭発表件数：3件、ポスター発表件数：6件

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 若手研究(B) H27-H29 代表 呼吸鎖末端酸化酵素シトクロム *bd* の基質複合体構造解析
2. 特別研究費奨励金 H27-H29 代表 呼吸鎖電子伝達系を構成する酵素複合体シトクロム *bd* の構造および機能解析

それ以外の助成金

1. 金子・成田研究奨励金 H25 光合成細菌 *Helio bacteria* 由来新規光合成反応中心の構造解析
2. 大阪市立大学人工光合成研究センター共同利用・共同研究 H30 超分子複合体構造を構成する光合成アンテナ組成の解明

教育活動 -仲庭 哲津子-

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

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

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）
2015年度 博士課程：3名（うち外国人留学生 1名）、修士課程：6名（うち外国人留学生 0名）
2014年度 博士課程：1名（うち外国人留学生 0名）、修士課程：5名（うち外国人留学生 0名）
2013年度 博士課程：3名（うち外国人留学生 0名）、修士課程：6名（うち外国人留学生 0名）

【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：18名（うち外国人留学生 0名）

【7-4:2018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】

2018年度 1名
2017年度 3名
2016年度 3名
2015年度 5名
2014年度 5名
2013年度 6名

【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 -仲庭 哲津子-

【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 -仲庭 哲津子-

【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】

日本結晶学会、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】

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 -仲庭 哲津子-

【16:学内、所内委員など】

なし

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-3 助教

3-3-9 東出 望花

職員：助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質高次機能研究部門 ゲノム-染色体機能研究室

【研究課題】 出芽酵母を用いた高次元の染色体構造変化による減数分裂期組換え制御の解析

【研究内容】

最も複雑な DNA 損傷修復経路である交叉型組換え（Crossover: CO）は、減数分裂期において遺伝的多様性を生み出すとともに正確な染色体分裂を行うために必須である。このため、減数分裂期では染色体ごとに CO が必ず一回は形成されるよう厳密に制御されている。一方、減数分裂期では CO 形成反応と同調して、蛋白質高次構造であるシナプトネマ複合体（Synaptonemal complex: SC）が相同染色体間を伸長する他、核膜と連結したテロメアを介して染色体が運動することが知られている。本研究では、SC 伸長因子 Gmc2 や核膜タンパクである Mps3 に着目し、これらの高次元な染色体の挙動と CO 形成制御との関係を、出芽酵母を用いて明らかにしようとしている。本研究の先行研究により、SC 伸長因子 Gmc2 による染色体サイズ依存的な CO 形成分布の制御が行われること、Mps3 のはたらきによって減数分裂期の染色体運動が起こることが分かっている。本研究では、これらの機能の詳細について調べようとしている。

【2018 年度の成果】

1. Gmc2 による染色体サイズ依存的 CO 形成分布の制御には、CO 前駆体である DNA 二重鎖切断（DSB）形成の抑制が重要である。gmc2 欠損では、SC が伸長しないことによる対合欠損が見られる。本研究では、SC 伸長に依存しない偽の対合を形成する sgs 1 変異を導入した酵母株（pCLB2-sgs1 と sgs 1 ΔC200）において DSB 形成総量を定量的に解析した。その結果、SC 伸長による相同染色体間の対合ではなく、Gmc2 による SC 伸長軸 Zip1 タンパクの重合反応が DSB 抑制に必要なことを明らかにした。
2. 本研究の先行研究より、減数分裂期特異的なコヒーシン Rec8 が Mps3 による染色体運動に必須であるということ、体細胞分裂期で Mps3 による染色体運動が Rec8 の過剰発現依存的に起こることが分かっている。本研究では、この体細胞分裂期で発現させた Rec8 が染色体上に局在して Mps3 に働きかけることを明らかにした。これにより Rec8 が染色体を核膜へと繋ぎ止める直接の因子であることが証明出来た。

【今後の展望と自己評価】

Sgs 1 変異による DSB 形成総量の定量解析では、減数分裂期特異的に Sgs 1 の発現を抑制する pCLB2-sgs1 と、DNA 結合サイトを欠損させた sgs 1 ΔC200 の両方を用いたが、pCLB2-sgs1 の方だけで再現性が得られており、sgs 1 ΔC200 においても再現性を得る必要がある。DSB の定量解析以外に、SC 構成因子と DSB 形成因子の染色体上局在を調べることで、過剰な DSB が SC 伸長によってどのように抑制されるのか、そのメカニズムを調べたい。Rec8 依存的な染色体運動を詳細に調べるために、Mps3 と Rec8 の結合を調べる必要がある。そのために、今後は Yeast two hybrid 実験を行う。また、テロメアと相互作用する Mps3 の N 末端ドメインを欠損させた株でも同様の実験を行う予定である。

研究活動 -東出 望花-

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Daichi Iwasaki, Kayoko Hayashihara, Hiroki Shima, Mika Higashide, Masahiro Terasawa, Susan M Gasser, Miki Shinohara (2016). "The MRX Complex Ensures NHEJ Fidelity through Multiple Pathways Including Xrs2-FHA-Dependent Tel1 Activation." PLoS Genet 12(3): e1005942.
2. Mika Higashide and Miki Shinohara (2016). "Budding Yeast SLX4 Contributes to the Appropriate Distribution of Crossovers and Meiotic Double-Strand Break Formation on Bivalents During Meiosis." G3 (Bethesda) 6(7): 2033-2042.
3. Jagadeeswara Rao Bommi, H. D. Prasada Rao, Kiran Challa, Mika Higashide, Kaori Shinmyozu, Jun-ichi Nakayama, Miki Shinohara, Akira Shinohara (2018). "Meiosis-specific cohesin component, Rec8, promotes the localization of Mps3 SUN domain protein on the nuclear envelope." *Genes to Cells*.

【1-2:代表的な論文】

Mika Higashide and Miki Shinohara (2016). "Budding Yeast SLX4 Contributes to the Appropriate Distribution of Crossovers and Meiotic Double-Strand Break Formation on Bivalents During Meiosis." G3 (Bethesda) 6(7): 2033-2042.

【1-3: 英文総説】

【1-4: 邦文総説】

【1-5: 著書】

【2: 受賞歴】

【3: 招待講演】

【3-1: 講演-国際学会、外国でのセミナー】

【3-2: 講演-国内での学会、シンポ、WS など】

口頭発表: Bilateral Symposium between Astbury Center of Leeds and IPR, Osaka Univ.

2018年5月10日 蛋白質研究所

【3-3: その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

【4: 新聞報道】

【5: 特許】

【6: 取得研究費】

H27年度 博士課程学生海外派遣支援（学長リーダーシップ枠）

H28年度 蛋白質研究奨励会奨学生（赤堀・鈴木奨学生）

教育活動 -東出 望花-

【7-1:現在指導している学生数（2018年度）】

学部卒研: 1名（うち外国人留学生 0名）

研究生: 3名（うち外国人留学生 3名）

3-3 助教

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

【7-4:2018年度および過去5年間の博士研究員（特任教員を含む）の数】

【8:担当授業】

【9:学外での教育活動（出張講義など）】

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -東出 望花-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

【10-2:国際共同研究の実施】

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

【10-5:データベース等の運営】

社会貢献 -東出 望花-

【11-1:論文査読】

【11-2:雑誌の編集者等】

【12-1:所属学会】

日本分子生物学会、日本遺伝学会

【12-2:学会の役員、委員】

【14:データベース等の運営】

【15-1:国際会議の開催】

【15-2:国内会議の開催】

学内、所内活動 -東出 望花-

【16:学内、所内委員など】

【17:その他、特筆すべき活動】

3-3 助教

3-3-10 間木 重行

職位：助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質化学研究部門 細胞システム研究室

【研究課題】がん細胞悪性化機構に関するシステム生物学研究

【研究内容】

がんの増殖・薬剤耐性獲得等の細胞運命の変化は、細胞内シグナル伝達およびシグナル伝達による遺伝子発現の時空間的ダイナミクスにより決定される。近年は特に下記3点のテーマに関して実験および計算機を用いた解析によって取り組んでいる。

1. 乳がんにおける増殖因子誘導性シグナル伝達—細胞周期統合制御システムのモデル化
2. 内分泌療法抵抗製乳がんの薬剤耐性獲得機構解析
3. がん研究における一細胞RNAシーケンスデータの解析支援

【2017-2018 年度の成果】

1. サブタイプの異なる4種類の乳がん細胞株において、増殖因子および女性ホルモンが惹起する細胞周期関連分子の時系列変化を測定した。得られた結果を元に、4種類の細胞の細胞周期制御が説明可能な数理モデルの構築およびパラメタ解析が現在進行中である。
2. 1 μ Mのタモキシフェン持続暴露下で耐性を獲得するMCF-7細胞の遺伝子発現解析の結果、タモキシフェン投与初期に発現量が低下した細胞周期関連遺伝子はTAM暴露5週目で回復すること、初期に発現量が上昇するFoxOおよびオートファジー関連分子は5週目以降で低下することが示唆された。上記の結果を免疫蛍光染色においても確認し、耐性獲得直前におけるばらつきの変化を確認した。
3. 2件の共同研究先で得られた1細胞RNAシーケンスデータの解析を行った。1件は解析を終了し、論文投稿中である。もう1件に関しては2018年9月より解析支援を開始している。

【今後の展望と自己評価】

1の研究テーマは本年度で終了し、製薬企業との守秘義務契約の期限を待って成果発表を行う。2に関しては1細胞RNAシーケンスを実施後、耐性化が起きる直前の細胞および耐性化した後の細胞をサブポピュレーションに分類し、細胞変化のモデル化を試みる。また本年度も昨年度同様、学外研究室との共同研究において、1細胞シーケンスデータ解析の手法など新たな研究スキルを会得する機会に恵まれた。上記の経験によって得たスキルを、自身の今後の研究活動に活かしていきたいと考えている。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Fujiwara S., Hoshizaki M., Ichida Y., Lex D., Kuroda E., Ishii K. J., Magi S., Okada M., Gandou M., Imai H., Hara R., Herzog H., Yoshimura A., Okamura H., Penninger J.M., Slutsky A.S., Uhlig S., Kuba K., Imai Y. Pulmonary phagocyte-derived NPY and Y1 receptor axis controls the pathology of severe influenza virus infection, **Nat. Microbiol.**, *in press*.
2. Magi S.*, Iwamoto K.*, Yumoto N., Hiroshima M., Nagashima T., Ohki R., Garcia-Munoz A., Volinsky N., Kriegsheim A.V., Sako Y., Takahashi K., Kimura S., Kholodenko B.N., Okada-Hatakeyama M. Transcriptionally inducible Pleckstrin homology-like domain family A member 1 attenuates ErbB receptor activity by inhibiting receptor oligomerization. **J Biol. Chem.**, 293(6), 2206-2218, 2018.
3. Masunaga H., Sugimoto Y., Magi S., Itasaki R., Okada-Hatakeyama M., Kurata H. Robustness analysis of the detailed kinetic model of an ErbB signaling network by using dynamic sensitivity. **PLoS ONE** 2017;12(5):e0178250.
4. Aitken S., Magi S., Alhendi. A. M. N., Itoh M., Kawaji H., Lassmann T., Daub CO., Arner E., Carninci P., Forrest A. R. R., Hayashizaki Y., FANTOM Consortium, Khachigian L.M., Okada-Hatakeyama M., Semple C. A.. Transcriptional Dynamics Reveal Critical Roles for Non-coding RNAs in the Immediate-Early Response. **PLoS Comput. Biol.** 2015 (4):e1004217.
5. Nagashima T., Inoue N., Yumoto N., Saeki Y., Magi S., Volinsky N., Sorkin A., Kholodenko B. N., Okada-Hatakeyama M. Feedforward regulation of mRNA stability by prolonged extracellular signal-regulated kinase activity. **FEBS J.** 2015 282(4):613–29.
6. Carbajo D., Magi S., Itoh M., Kawaji H., Lassmann T., Arner E., Forrest A. R. R., Carninci P., Hayashizaki Y., Daub C.O., FANTOM Consortium, Okada-Hatakeyama M., Mar J. C. Application of Gene Expression Trajectories Initiated from ErbB Receptor Activation Highlights the Dynamics of Divergent Promoter Usage. **PLoS ONE.** 2015;10(12):e0144176.
7. Mina M.*, Magi S.*, Jurman G., Itoh M., Kawaji H., Lassmann T., Arner E., Forrest A. R. R., Carninci P., Hayashizaki Y., Daub C.O., FANTOM Consortium, Okada-Hatakeyama M., Furlanello C. Promoter-level expression clustering identifies time development of transcriptional regulatory cascades initiated by ErbB receptors in breast cancer cells. **Sci. Rep.** 2015;5:11999.
8. Magi S., Takemoto Y., Kobayashi H., Kasamatsu M., Akita T., Tanaka A., Takano K., Tashiro E., Igarashi Y. & Imoto M. 5-Lipoxygenase and cysteinyl leukotriene receptor 1 regulate epidermal growth factor-induced cell migration through Tiam1 upregulation and Rac1 activation. **Cancer Sci.** 2014 105(3):290–6.
9. Magi S., Saeki Y., Kasamatsu M., Tashiro E., Imoto M. Chemical genomic-based pathway analyses for epidermal growth factor-mediated signaling in migrating cancer cells. **PLoS ONE.** 2014;9(5):e96776.
10. Magi S.*, Shitara T*, Takemoto Y, Sawada M, Kitagawa M, Tashiro E, Takahashi Y., Imoto M. Novel derivatives of aclacinomycin A block cancer cell migration through inhibition of farnesyl transferase. **J. Antibiot.**, 66, 165-170, 2013.

【1-2:代表的な論文】

1. Magi S.*, Iwamoto K.*, Yumoto N., Hiroshima M., Nagashima T., Ohki R., Garcia-Munoz A., Volinsky N., Kriegsheim A.V., Sako Y., Takahashi K., Kimura S., Kholodenko B.N., Okada-Hatakeyama M. Transcriptionally inducible Pleckstrin homology-like domain family A member 1 attenuates ErbB receptor activity by inhibiting receptor oligomerization. **J Biol. Chem.**, 293(6), 2206-2218, 2018.
2. Magi S., Takemoto Y., Kobayashi H., Kasamatsu M., Akita T., Tanaka A., Takano K., Tashiro E., Igarashi Y., Imoto M. 5-Lipoxygenase and cysteinyl leukotriene receptor 1 regulate epidermal growth factor-induced cell migration through Tiam1 upregulation and Rac1 activation. **Cancer Sci.** 2014 105(3):290–6.
3. Magi S., Saeki Y., Kasamatsu M., Tashiro E., Imoto M. Chemical genomic-based pathway analyses for epidermal growth factor-mediated signaling in migrating cancer cells. **PLoS ONE.** 2014;9(5):e96776.
4. Magi S.*, Shitara T*, Takemoto Y, Sawada M, Kitagawa M, Tashiro E, Takahashi Y., Imoto M. Novel derivatives of aclacinomycin A block cancer cell migration through inhibition of farnesyl transferase. **J. Antibiot.**, 66, 165-170, 2013.
5. Magi S., Tashiro E., Imoto M. A chemical genomic study identifying diversity in cell migration signaling in cancer cells. **Sci Rep.** 2012;2:823.

【1-3:英文総説】

Magi S. *, Iwamoto K.*, Okada-Hatakeyama M., Current status of mathematical modeling of cancer – From the viewpoint of cancer hallmarks. **Curr. Opin. Syst. Biol.**, 2, 38-47, 2017

【1-4:邦文総説】

岩本一成, 間木重行, 岡田眞里子: 数理モデル解析を用いたシグナル伝達機構の解明、**実験医学増刊**、35(5):788-93, 2017

3-3 助教

【1-5: 著書】

なし

【2: 受賞歴】

Full Travel sponsorship (The Asian Young Researchers Conference on Computational and Omics Biology 2011)

【3: 招待講演】

【3-1: 講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Understanding negative feedback mechanism of ErbB signaling using mathematical modeling of cell population dynamics. International IPR Seminar on "Frontiers of Multiscale Structural Biology: Order-disorder transitions and dynamic membrane interactions", Osaka (Japan), May 9, 2018
2. Measurement and modeling of signaling network to uncover cellular logics. UK-Japan workshop on Mathematical modelling of disease, London (UK), June 28, 2013.
3. Studies on the Regulatory Mechanism of Tumor Cell Migration by the Combination of Chemical Genetics and Systems Biology, International Mini Symposium on Chemical Biology of Natural Products: Target ID and Regulation of Bioactivity, Yokohama (Japan), March 21, 2013.

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ, WS など】

1. シグナルの定量解析と数理モデルによる分子制御機構の同定、第 64 回日本生化学会近畿支部例会、大阪大学 (大阪府)、2017 年 5 月 27 日

【3-3: その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2018 年度 口頭発表件数: 6 件、ポスター発表件数: 6 件

2017 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 1 件

2016 年度 口頭発表件数: 2 件、ポスター発表件数: 0 件

2015 年度 口頭発表件数: 4 件、ポスター発表件数: 3 件

2014 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 2 件

2013 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 1 件

【4: 新聞報道】

なし

【5: 特許】

なし

【6: 取得研究費】

科研費

1. 若手研究 B 2017-2019 年度 抗がん剤耐性獲得過程における細胞集団内不均一性の理解

それ以外の助成金

なし

教育活動 -間木 重行-

【7-1: 現在指導している学生数 (2018 年度)】

修士課程: 5 名 (うち外国人留学生 0 名)、学部卒研: 2 名 (うち外国人留学生 0 名)

【7-2: 過去 5 年間の在籍学生数】

2017 年度 修士課程: 1 名 (うち外国人留学生 0 名)、学部卒研: 2 名 (うち外国人留学生 0 名)、
研究生: 2 名 (うち外国人留学生 1 名)

【7-3: 過去 5 年間の学位取得者数】

なし

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

2018 年度 0 名

2017 年度 1 名

3-3 助教

【8:担当授業】

共通教育：生物学実験（分担、2017-）

学部：生物学基礎実験（分担、2017-）

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

慶應義塾大学大学院理工学研究科 博士学生キャリアパスセミナー（2018年1月27日）

慶應義塾大学大学院理工学研究科 生命科学特論（2016年11月2日）

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -間木 重行-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

なし

【10-2:国際共同研究の実施】

なし

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

なし

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

なし

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）

なし

社会貢献 -間木 重行-

【11-1:論文査読】

Scientific Reports

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

【12-1:所属学会】

日本分子生物学会、日本癌学会

【12-2:学会の役員、委員】

なし

【13:科研等の審査委員】

なし

【14:データベース等の運営】

なし

【15-1:国際会議の開催】

なし

【15-2:国内会議の開催】

第一回微研蛋白研合同若手セミナー 世話人（2018年9月21日、大阪大学）

学内、所内活動 -間木 重行-

【16:学内、所内委員など】

蛋白質研究所リトリート委員(2017-)、レクリエーション委員(2017-)

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-3 助教

3-3-1 1 松寄 健一郎

職位：助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質高次機能研究部門 ゲノム染色体機能研究室

【研究課題】 ヒト、マウスにおける相同組換えの新規解析方法の開発と組換え因子の同定

【研究内容】

相同組換えは、DNA 二重鎖切断を修復することで、染色体を安定に維持するとともに、配偶子への染色体の分配、多様性の産生といった生物にとって重要な役割を担っている。相同組換えの欠損は、染色体の不安定化から乳ガン・卵巣ガンのリスクを上昇させる。一方で過剰な相同組換えの活性も、染色体同士の不適切な組換えを起こし、染色体の不安定化につながる。すなわち、生体内では、不適切な組換えが起きないようにしつつ、必要な時に DNA 二重鎖切断を修復するような厳密な制御が存在すると考えられる。相同組換えにおける最も重要な相同鎖検索/交換反応は、RAD51 タンパク質が一本鎖 DNA 上にフィラメント構造を形成することで行っている。RAD51 フィラメントの形成は、RAD51 mediator と呼ばれるタンパク質群により促進され、anti-recombinase と呼ばれるタンパク質群により阻害される。生体内では、RAD51 mediator と anti-recombinase によって相同組換えが制御されていると考えられているが、具体的な分子メカニズムは不明であった。現在、RAD51 のフィラメント形成を介した相同組換えの制御メカニズムを明らかにするために研究を行っている。

【2017-2018 年度の成果】

RAD51 のフィラメント形成を介した相同組換えの制御メカニズムを明らかにするため、ヒト RAD51 mediator である SWSAP1 タンパク質に焦点を当て詳細な解析を行った。タンパク質間相互作用解析の結果、SWSAP1 は FIGNL1 タンパク質と相互作用することを発見した。FIGNL1 の相同組換えにおける具体的な機能は不明であったため、生化学的な手法を用いて解析したところ、FIGNL1 が RAD51 を DNA 上から外す活性を持つ新規の anti-recombinase であることが分かった。さらに SWSAP1 は、anti-recombinase である FIGNL1 に直接結合し、その活性を阻害することが遺伝学的解析、生化学的解析により明らかになった。今回の結果から、RAD51 mediator と anti-recombinase は独立的に相同組換えを制御するのではなく、協調的に機能し、バランスをとることで、生体内での厳密な制御をおこなっているというモデルが示された。

【今後の展望と自己評価】

今回の研究では、RAD51 パラログの一つ SWSAP1 と新規 anti-recombinase FIGNL1 による制御に焦点を置いて研究を行った。RAD51 パラログ、anti-recombinase 共に種を通して広く保存されており、特に高等真核生物では、多数のパラログ、anti-recombinase が存在する。今後は、他の RAD51 パラログ、anti-recombinase の関係の全容を明らかにすることを目指したい。本年度は、筆頭著者として一報の論文を発表し、さらにもう一報の論文を投稿中である。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Matsuzaki K, Shinohara M, Casein kinase II phosphorylates the C-terminal region of Lif1 to promote the Lif1-Xrs2 interaction needed for non-homologous end joining. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 501(4):1080-1084 (2018)
2. Matsuzaki K, Borel V, Adelman CA, Schindler D, Boulton SJ, FANCI suppresses microsatellite instability and lymphomagenesis independent of the Fanconi Anemia Pathway. *Genes and Development*, 29(24):2532-46 (2015)
3. Adelman CA, Lolo RL, Birkbak NJ, Murina O, Matsuzaki K, Horejsi Z, Parmar K, Borel V, Skehel JM, Stamp G, D'Andrea A, Sartori AA, Swanton C, Boulton SJ, HELQ promotes RAD51 paralogue-dependent repair to avert germ cell loss and tumorigenesis. *Nature*, Oct 17;502 (7471): p. 381-4 (2013)
4. Matsuzaki K, Terasawa M, Iwasaki D, Higashide M, Shinohara M, Cyclin-dependent kinase-dependent phosphorylation of Lif1 and Sae2 controls imprecise nonhomologous end joining accompanied by double-strand break resection. *Genes Cells*, 17(6): p. 473-93. (2012)

【1-2:代表的な論文】

1. Matsuzaki K, Shinohara M, Casein kinase II phosphorylates the C-terminal region of Lif1 to promote the Lif1-Xrs2 interaction needed for non-homologous end joining. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 501(4):1080-1084 (2018)
2. Matsuzaki K, Borel V, Adelman CA, Schindler D, Boulton SJ, FANCI suppresses microsatellite instability and lymphomagenesis independent of the Fanconi Anemia Pathway. *Genes and Development*, 29(24):2532-46 (2015)
3. Matsuzaki K, Terasawa M, Iwasaki D, Higashide M, Shinohara M, Cyclin-dependent kinase-dependent phosphorylation of Lif1 and Sae2 controls imprecise nonhomologous end joining accompanied by double-strand break resection. *Genes Cells*, 17(6): p. 473-93. (2012)

【1-3:英文総説】

【1-4:邦文総説】

【1-5:著書】

【2:受賞歴】

2018 遺伝学会 BP 賞

【3:招待講演】

1. WS 招待講演、放射線影響学会 第 61 回大会、2018 年 11 月 7-9 日、長崎

【3-1:講演-国際学会、外国でのセミナー】

1. 口頭発表、3R+3C Symposium、2018 年 11 月 12-16 日、金沢

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 口頭発表、第 41 回日本分子生物学会年会、2018 年 11 月 28-30 日、横浜
2. 口頭発表、日本遺伝学会 第 90 回大会、2018 年 9 月 19-21 日、奈良
3. ポスター発表、第 40 回日本分子生物学会年会、2017 年 12 月 6-12 月 9 日、神戸
4. 口頭発表、第 39 回日本分子生物学会年会、2016 年 11 月 30-12 月 2 日、横浜
5. 口頭発表、放射線影響学会 第 59 回大会、2016 年 10 月 26-28 日、広島
6. 口頭発表、第 75 回日本癌学会学術総会、2016 年 10 月 6-8 日、横浜
7. 口頭発表、先端モデル動物支援プラットフォーム 若手支援技術講習会、2016 年 9 月 14-17 日、蓼科
8. 口頭発表、日本遺伝学会 第 88 回大会、2016 年 9 月 7-9 日、三島

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

1. ポスター発表、第 41 回日本分子生物学会年会、2018 年 11 月 28-30 日、横浜
2. ポスター発表、第 40 回日本分子生物学会年会、2017 年 12 月 6-12 月 9 日、神戸

3-3 助教

【4:新聞報道】

【5:特許】

【6:取得研究費】

公益法人 大阪対がん協会・がん研究助成奨励金 H28 年度

公益財団法人 上原記念生命科学財団・研究奨励金・平成 28 年度

文部科学省 科学研究費助成・若手 B・平成 29 年度

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構・革新的がん医療実用化研究事業・平成 28 年度

教育活動 -松寄健一郎-

【7-1:現在指導している学生数（2018 年度）】

博士前期課程学生：2 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

【7-3:過去 5 年間の学位取得者数】

【7-4: 2018 年度および過去 5 年間の博士研究員（特任教員を含む）の数】

【8:担当授業】

生物学実験「細菌を用いた遺伝現象」

自然科学実験 2「細菌を用いた遺伝現象」

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

なし

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点活動 -松寄健一郎-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

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 -松寄健一郎-

【11-1:論文査読】

なし

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

【12-1:所属学会】

日本分子生物学会

日本癌学会

日本遺伝学会

日本放射線影響学会

3－3 助教

【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 -松寄健一郎-

【16:学内、所内委員など】

所内安全衛生委員

所内図書委員

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

3-3 助教

3-3-1 2 宮崎 直幸

現職位：助教

現所属：蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター

分子創製学研究室 (2016 年 2 月～)

前所属：自然科学研究機構 生理学研究所 形態情報解析室

【研究課題】クライオ電子顕微鏡イメージングによる構造生物学的研究

【研究内容】

クライオ電子顕微鏡の技術は、近年飛躍的に向上してきている。特に、単粒子構造解析法による構造解析技術の発展は著しく、直径数 10 nm の巨大なウイルスに関しては、2008 年に 3.88 Å 分解能で Cytoplasmic polyhedrosis virus の構造が、2010 年に 3.3 Å 分解能で Aquareovirus の構造が決定され、原子モデルの構築が可能となった。そして、電子直接検出カメラの実用化やベイズ理論を導入した解析法が開発され、2013 年には直径 10~15 nm 程度の TRP1V (Transient receptor potential channel) の構造が 3.4 Å 分解能で決定された。最近では、分子量 100 kDa 以下のタンパク質の原子モデルも、クライオ電子顕微鏡単粒子構造解析法を使って決定できるようになってきており、今後もさらなる発展が見込まれている。蛋白質研究所では、3 台のクライオ電子顕微鏡 (JEOL JEM2200FS、FEI Titan Krios、FEI Talos Arctica) が現在稼働している。これら 3 台のクライオ電子顕微鏡を用いて、主に単粒子構造解析法によるタンパク質複合体やウイルスの構造解析を行い、それらの構造から、機能や創薬につながる知見を得るために研究を進めている。

【2017-2018 年度の成果】

1. 近原子分解能クライオ電顕単粒子構造解析を行うためのシステム構築：近原子分解能での構造解析を行うために、試料調整、データ収集の最適な条件や解析法をこれまで検討し、さまざまなタンパク質複合体やウイルスの近原子分解能構造解析に成功してきた。2017-2018 年度は、Titan Krios のカメラが、Falcon II から Falcon 3EC へとアップグレードされ、3Å を超える高分解能での構造解析が可能となってきた。実際、標準試料である β -galactosidase の構造解析では、2.0 Å 分解能での構造解析が達成された。また、標準試料以外でも、2.1 Å 分解能での構造解析に成功し、タンパク質に結合した低分子化合物の構造を詳細に調べることができるようになってきた。それに加え、膜タンパク質である光化学系 II の構造解析では、膜タンパク質では世界最高水準の 2.3 Å 分解能での構造を決定することができた。そして、2017 年度の後半に、Talos Arctica が導入されたことにより、試料チェックからデータ収集までが非常にスムーズに行えるようになり、クライオ電顕を用いた構造解析のシステムのさらなる高度化が達成された。
2. 黄色ブドウ球菌ファージの構造解析：黄色ブドウ球菌感染症では、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) をはじめとする薬剤耐性菌の蔓延が問題となっている。そのため、抗菌薬とは異なる作用機序をもつ、ファージの溶菌活性を利用するファージ療法が近年注目を浴びている。しかし、その実用化にはファージの感染・増殖機構をきちんと理解する必要がある。本研究ではファージ療法に用いることができる黄色ブドウ球菌ファージの感染機構をクライオ電子顕微鏡により原子レベルで解明することを目指している。それらファージのうち、現在、比較的小型の S13'ファージの構造解析に焦点を絞って研究を進めている。S13'の頭部は、疑似の正二十面体対称をもっているため、その対称性を使うことで、3.1 Å 分解能で主要キャプシド蛋白質の原子モデルを構築することができた。さらに、尾部の主要部分は、疑似の 12 回の回転対称性を持っており、その対称性を用いることで 3.7 Å 分解能での構造を決定できた。また、尾部と頭部の間や尾部内部には、対称性のミスマッチが存在するが、構造解析の手法を改良することで、そのような対称性のミスマッチが存在する試料における構造解析に成功し、ファージを構成するほぼすべてのタンパク質の原子モデルの構築ができた。

【今後の展望と自己評価】

2016 年度より本格稼働した最先端クライオ電子顕微鏡 Titan Krios に加え、新たに Talos Arctica が稼働し始めたことにより、さらに効率的に近原子分解能での構造解析が行えるようになってきた。そして、多くのウイルスやタンパク質複合体の構造を近原子分解能で決定することができた。今後は、さらに複雑な蛋白質複合体や構造多形のある蛋白質、そして 100 kDa 以下の小さな蛋白質の近原子分解能構造解析が出来るように、現システムのさらなる高度化を行っていく。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Takeichi Y, Uebi T, Miyazaki N, Murata K, Yasuyama K, Inoue K, Suzaki T, Kubo H, Kajimura N, Takano J, Omori T, Yoshimura R, Endo Y, Hojo MK, Takaya E, Kurihara S, Tatsuta K, Ozaki K, Ozaki M. *Front. Cell. Neurosci.*, **12**, 310, 2018
2. Miyazaki N, Iwasaki K, Takagi J. A systematic survey of conformational states in $\beta 1$ and $\beta 4$ integrins using negative-stain electron microscopy. *J. Cell Sci.*, **131**, jcs216754, 2018
3. Okamoto K, Miyazaki N, Reddy HKN, Hantke MF, Maia FRNC, Larsson DSD, Abergel C, Claverie JM, Hajdu J, Murata K, Svenda M. Cryo-EM structure of a Marseilleviridae virus particle reveals a large internal microassembly. *Virology*, **516**, 239-245, 2018
4. Nakao A, Miyazaki N, Ohira K, Higashiura H, Takagi T, Usuda N, Ishii S, Murata K, Miyakawa T. Immature morphological properties in subcellular-scale structures in the dentate gyrus of Schnurri-2 knockout mice: a model for schizophrenia and intellectual disability. *Mol. Brain*, **10**, 60, 2017
5. Okamoto K, Miyazaki N, Song C, Maia FRNC, Reddy HKN, Abergel C, Claverie JM, Hajdu J, Svenda M, Murata K., Structural variability and complexity of the giant Pithovirus sibericum particle revealed by high-voltage electron cryo-tomography and energy-filtered electron cryo-microscopy. *Sci. Rep.*, **7**, 13291, 2017
6. Sai K, Wang S, Kaito A, Fujiwara T, Maruo T, Itoh Y, Miyata M, Sakakibara S, Miyazaki N, Murata K, Yamaguchi Y, Haruta T, Nishioka H, Motojima Y, Komura M, Kimura K, Mandai K, Takai Y, Mizoguchi A., Multiple roles of afadin in the ultrastructural morphogenesis of mouse hippocampal mossy fiber synapses. *J. Comp. Neurol.*, **525**, 2719-2734, 2017
7. Matsumoto A, Miyazaki N, Takagi J, Iwasaki K., 2D hybrid analysis: Approach for building three-dimensional atomic model by electron microscopy image matching. *Sci. Rep.*, **7**, 377, 2017.
8. Matoba K, Mihara E, Tamura-Kawakami K, Miyazaki N, Maeda S, Hirai H, Thompson S, Iwasaki K, Takagi J., Conformational freedom of the LRP6 ectodomain is regulated by N-glycosylation and the building of the Wnt antagonist Dkk1., *Cell Rep.*, **18**, 32-40, 2017
9. Ichimura K, Kakuta S, Kawasaki Y, Miyaki T, Nonami T, Miyazaki N, Nakao T, Enomoto S, Arai S, Koike M, Murata K, Sakai., Morphological process of podocyte development revealed by block-face scanning electron microscopy. *J. Cell. Sci.*, **130**, 132-142, 2017
10. Okamoto K, Miyazaki N, Larsson DS, Kobayashi D, Syenda M, Mühlig K, Maia FR, Gunn LH, Isawa H, Kobayashi K, Sawabe K, Murata K., The infectious particle of insect-borne totivirus-like Omono River virus has raised ridges and lacks fibre complexes. *Sci. Rep.*, **6**, 33170, 2016
11. Negishi T, Miyazaki N, Murata K, Yasuo H, Ueno N., Physical association between a novel plasma-membrane structure and centrosome orients cell division. *eLife*, e16550, 2016
12. Kaji T, Kakui K, Miyazaki N, Murata K, Palmer AR., Mesoscale morphology at nanoscale resolution: serial block-face scanning electron microscopy reveals fine 3D detail of a novel silk spinneret system in a tube-building tanaid crustacean. *Front. Zool.*, **13**, 14, 2016
13. Sakaguchi M, Miyazaki N, Fujioka H, Kaneko O, Murata K., Three-dimensional analysis of morphological changes in the malaria parasite infected red blood cell by serial block-face scanning electron microscopy. *J. Struct. Biol.*, **193**, 162-71, 2016
14. Miyazaki N, Higashiura A, Higashiura T, Akita F, Hibino H, Omura T, Nakagawa A, Iwasaki K., Electron microscopic imaging revealed the flexible filamentous structure of the cell attachment protein P2 of *Rice dwarf virus* located around the icosahedral 5-fold axes. *J. Biochem.*, **159**, 181-90, 2016
15. Watanabe M, Suzuki Y, Uchida K, Miyazaki N, Murata K, Matsumoto S, Kakizaki H, Tominaga M., Trpm7 protein contributes to intercellular junction formation in mouse urothelium. *J. Biol. Chem.*, **290**, 29882-92, 2016
16. Miyazaki N, Taylor DW, Hansmann GS, Murata K., Antigenic and cryo-electron microscopy structure analysis of a chimeric sapovirus capsid. *J. Virol.*, **90**, 2664-75, 2015
17. Miyazaki N, Salaipeth L, Kanematsu S, Iwasaki K, Suzuki N., Megabirnavirus structure revealed a putative 120-subunit capsid formed by asymmetrical dimers with distinctive large protrusions. *J. Gen. Virol.*, **96**, 2435-2441, 2015
18. Ichimura K, Miyazaki N, Sadayama S, Murata K, Koike M, Nakamura K, Ohta K, Sakai T. Three-dimensional architecture of podocytes revealed by block-face scanning electron microscopy. *Sci. Rep.*, **5**, 8993, 2015
19. Tsukasaki Y, Miyazaki N, Matsumoto A, Nagae S, Yonemura S, Tanoue T, Iwasaki K, Takeichi M., Giant cadherins Fat and Dachous self-bend to organize properly spaced intercellular junctions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 16011-6, 2014

3-3 助教

20. Miyazaki N, Esaki M, Ogura T, Murata K., Serial block-face scanning electron microscopy for three-dimensional analysis of morphological changes in mitochondria regulated by Cdc48p/p97 ATPase. *J. Struct. Biol.*, **187**, 187-193, 2014
21. Yamamoto Y, Yoshida A, Miyazaki N, Iwasaki K, Sakisaka T., Arl6IP1 has the ability to shape the mammalian ER membrane in a reticulon-like fashion. *Biochem J* **458**, 69-79, 2014
22. Wu Y-M, Wang C-H, Chang J-W, Chen Y-Y, Miyazaki N, Murata K, Nagayama K, Chang W-H., Zernike Phase contrast cryo-electron microscopy reveals 100 kDa component in a protein complex. *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **46**, 494008, 2013

【1-2:代表的な論文】

1. Miyazaki N, Iwasaki K, Takagi J. A systematic survey of conformational states in $\beta 1$ and $\beta 4$ integrins using negative-stain electron microscopy. *J. Cell Sci.*, **131**, jcs216754, 2018
2. Negishi T, Miyazaki N, Murata K, Yasuo H, Ueno N., Physical association between a novel plasma-membrane structure and centrosome orients cell division. *eLife*, e16550, 2016
3. Miyazaki N, Taylor DW, Hansmann GS, Murata K., Antigenic and cryo-electron microscopy structure analysis of a chimeric sapovirus capsid. *J. Virol.*, **90**, 2664-75, 2015
4. Miyazaki N, Esaki M, Ogura T, Murata K., Serial block-face scanning electron microscopy for three-dimensional analysis of morphological changes in mitochondria regulated by Cdc48p/p97 ATPase. *J Struct Biol*, **187**, 187-193, 2014
5. Tsukasaki Y, Miyazaki N, Matsumoto A, Nagae S, Yonemura S, Tanoue T, Iwasaki K, Takeichi M., Giant cadherins Fat and Dachsous self-bend to organize properly spaced intercellular junctions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 16011-6, 2014

【1-3:英文総説】

1. Nakagawa A, Miyazaki N, Higashiura A. Hierarchical structure assembly model of rice dwarf virus particle formation. *Biophys. Rev.*, **10**, 659-665, 2018.
2. Miyazaki N, Nakagawa A, Iwasaki K., Life cycle of phytoreoviruses visualized by electron microscopy and tomography. *Front Microbiol* **4**, 306, 2013

【1-4:邦文総説】

1. 宮崎直幸, 長尾遼, 加藤公児, 沈 建仁, 秋田総理., クライオ電子顕微鏡単粒子解析による光合成超分子複合体の構造解析, 光合成研究, **28**, 112-118, 2018
2. 宮崎直幸, 廣瀬未果, 常住規代, 東浦彰史, 中川敦史, 岩崎憲治., 創薬等ライフサイエンス用クライオ電子顕微鏡単粒子解析支援システム, **53**, 8-12, 2018
3. Miyazaki N, Murata K., 3-D subcellular morphological analyses by Serial Block-Face SEM (SBF-SEM). *Plant Morphology* **27**, 9-13, 2015
4. 岩崎憲治, 宮崎直幸., ここまで進んだ3-D電顕. メディカル・サイエンス・ダイジェスト, **40** (8), 5-6, 2014
5. 宮崎直幸, 田中宏樹, 禾晃和, 高木淳一, 岩崎憲治., 光・電子相関顕微鏡法 ~シナプス接着メカニズム解明への応用~. *生物物理* **53**, 218-221, 2014
6. 宮崎直幸, 村田和義., 電子直接検出カメラ(direct electron detector)のTEMへの応用. 顕微鏡, **48**, 56-60, 2013

【1-5:著書】

1. 宮崎直幸, 岩崎憲治., 電子線トモグラフィーによるウイルスのナノ構造解析. 製品中に含まれる(超)微量成分・不純物の同定・定量ノウハウ ~試料前処理からデータ解釈まで~, 情報技術協会, 2014

【2:受賞歴】

1. 大阪大学賞若手教員部門 (2018)
2. 日本顕微鏡学会奨励賞 (2017)

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Naoyuki Miyazaki, Structural analysis of viruses by cryo-electron microscopy and tomography. Frontiers in cryo-electron microscopy, 2017.10-3-5k Leicester UK
2. Naoyuki Miyazaki, Fusamichi Akita, Atsushi Nakagawa, Kazuyoshi Murata, Toshihiro Omura, Kenji Iwasaki, Cryo-electron tomography: towards revealing the viral life cycle of Rice dwarf virus. ISDSB2013, 2013.06.26-29, Nagoya

3-3 助教

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 宮崎直幸、超分子複合体のクライオ電子顕微鏡単粒子解析、日本結晶学会 平成30年度年会、2018.11.10-11、東京
2. 宮崎直幸、内山淳平、松崎茂展、村田和義、岩崎憲治、クライオ電子顕微鏡による黄色ブドウ球菌ファージ S13'の近原子分解能単粒子解析、第7回 フェージ研究会、2018.08.31-09.01、神奈川
3. 宮崎直幸、内山淳平、松崎茂展、村田和義、岩崎憲治、クライオ電子顕微鏡による黄色ブドウ球菌ファージ S13'の近原子分解能単粒子解析、日本顕微鏡学会 第74回学術講演会、2018.05.29-31、福岡
4. 宮崎直幸、超分子複合体構造のクライオ電顕による解析について、第9回日本光合成学会年会およびシンポジウム、2018.05.26-27、宮城
5. 宮崎直幸、創薬の推進に資する近原子分解能クライオ電顕構造解析技術、理研シンポジウム 「第18回分析・解析技術と化学の最先端」、2017.12.12、埼玉
6. 宮崎直幸、内山淳平、松崎茂展、村田和義、岩崎憲治、フェージ療法の実用化を目指したブドウ球菌ファージのクライオ電顕構造解析、日本顕微鏡学会 第60回記念シンポジウム、2017.12.02、宮崎
7. 宮崎直幸、クライオ電子顕微鏡単粒子構造解析法によるウイルスや蛋白質複合体の近原子分解能構造解析、ウイルス研セミナー「ウイルス研究の潮流シリーズ」、2017.09.27、京都
8. 宮崎直幸、State-of-the art cryo-EM system provided by AMED platform project for supporting drug discovery and life science research、蛋白研セミナー (Recent advances in the Frontiers of the Cryo-EM sciences)、2017.09.06、大阪
9. 宮崎直幸、岩崎憲治、創薬を目指した近原子分解能クライオ電子顕微鏡単粒子構造解析、日本顕微鏡学会学術講演会、2017.5.30-6.1、北海道
10. 宮崎直幸、CEMOVIS および SBF-SEM 技術の導入・確立、日本顕微鏡学会学術講演会、2017.5.30-6.1、北海道
11. 宮崎直幸、岩崎憲治、クライオ電子顕微鏡による近原子分解能構造解析、蛋白質研究所セミナー (真核細胞のオルガネラ研究最前線)、2017.3.21-22、大阪
12. Naoyuki Miyazaki, Kenji Iwasaki, Cryo-electron microscopy single particle analysis at near atomic resolution. 日本生物物理学会、2016.11.25-27、茨城
13. 根岸剛文、宮崎直幸、連続ブロック表面走査型顕微鏡 (SBF-SEM) を用いた三次元形態解析、日本動物学会、2016.11.17-18、沖縄
14. 宮崎直幸、岩崎憲治、電顕構造解析の現状と関連構造解析、PF 夏の研究会、2016.08.01-02、茨城
15. 宮崎直幸、大村敏博、村田和義、岩崎憲治、クライオ電子線トモグラフィー法によるウイルスの細胞内3次元構造解析、日本顕微鏡学会学術講演会、2016.06.14-16、宮城
16. 宮崎直幸、Whole cell cryo-electron tomography revealed novel budding and release machinery of a non-enveloped virus, Rice dwarf virus. 蛋白研セミナー、2016.02.19、大阪
17. 宮崎直幸、根岸剛文、上野直人、村田和義、Serial block-face SEM による細胞分裂方向を決定する新規細胞膜構造観察、2015.09.13-15、石川
18. 宮崎直幸、内山淳平、松崎茂展、村田和義、Cryo-EM study of the bacteriophage S6 of Staphylococcus aureus、日本顕微鏡学会学術講演会、2015.05.13-15、京都
19. 宮崎直幸、村田和義、Serial block-face SEM による三次元細胞微細形態観察の原理と応用例、第120回日本解剖学会全国学術集会・第92回日本生理学会合同大会、2015.03.21-23、兵庫
20. 宮崎直幸、村田和義、連続ブロック表面走査型顕微鏡 (SBF-SEM) による細胞小器官の形態観察、日本植物学会第78回大会、2014.09.12-14、神奈川県
21. 宮崎直幸、村田和義、Serial Block-Face SEM による三次元形態観察の特徴と応用、日本顕微鏡学会第70回記念学術講演会、2014.05.11-13、千葉
22. 宮崎直幸、大村敏博、村田和義、岩崎憲治、クライオ電子線トモグラフィーによるウイルスの細胞内ナノ分解能観察、日本顕微鏡学会学術講演会、2013.05.20-22、大阪
23. 宮崎直幸、江崎雅俊、小椋光、村田和義、Serial Block-Face SEM による酵母ミトコンドリアの形態変化の観察、日本顕微鏡学会学術講演会、2013.05.20-22、大阪

【3-2a:海外、国内の学会、シンポ、WS など 自身のポスター発表】

1. 宮崎直幸、内山淳平、松崎茂展、村田和義、岩崎憲治、クライオ電子顕微鏡による黄色ブドウ球菌ファージ S13'の近原子分解能単粒子解析、生理研研究会、2018.11.14-15、愛知
2. 宮崎直幸、内山淳平、松崎茂展、村田和義、岩崎憲治、The near-atomic resolution cryo-EM structure of the infectious Staphylococcus bacteriophage S13'、第56回生物物理学会年会、2018.09.15-17、岡山
3. 宮崎直幸、内山淳平、松崎茂展、村田和義、岩崎憲治、黄色ブドウ球菌ファージ S13'のクライオ電顕単粒子構造解析、生理研研究会、2017.11.28-29、愛知

3-3 助教

4. 堤研太、中道優介、宮崎直幸、東浦彰史、成田宏隆、清水巧、一木珠樹、大村敏博、村田和義、中川敦史、位相差クライオ電子顕微鏡が明らかにしたイネ萎縮ウイルス外殻形成中間体の構造と外殻形成機構、生理研研究会、2017.11.28-29、愛知
5. 宮崎直幸、内山淳平、松崎茂展、村田和義、岩崎憲治、The head structure of the Staphylococcus aureus phage S13' at near atomic resolution by cryo-electron microscopy single particle analysis、日本生物物理学会、2017.09.19-21、熊本
6. 宮崎直幸、東浦彰史、村田和義、中川敦史、岩崎憲治、クライオ電子線トモグラフィ法によるイネ萎縮ウイルスの細胞内ナノ分解能三次元構造解析、BMB2015、2015.12.01-04、兵庫
7. 宮崎直幸、東浦彰史、村田和義、中川敦史、岩崎憲治、クライオ電子線トモグラフィ法により明らかになったイネ萎縮ウイルスの昆虫細胞からの放出メカニズム、日本生物物理学会、2015.09.13-15、石川
8. 宮崎直幸、内山淳平、松崎茂展、村田和義、クライオ電子顕微鏡による新規大型黄色ブドウ球菌バクテリオファージ S6 の構造解析、第 87 回日本生化学会大会、2014.10.15-18、京都
9. Naoyuki Miyazaki, Akifumi Higashiura, Tomoko Higashiura, Fusamichi Akita, Hiroyuki Hibino, Toshihiro Omura, Atsushi Nakagawa, Kenji Iwasaki, Detailed cell entry mechanism of Rice dwarf virus. 日本生物物理学会、2014.09.25-27、北海道

【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：6 件、ポスター発表件数：12 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：1 件、ポスター発表件数：1 件
2015 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：1 件
2014 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件
2013 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 科学研究費助成事業（基盤研究（C））「原子構造に基づく黄色ブドウ球菌ファージ S13' の感染マシナリーの解明」代表、平成 2018-2020 年度
2. 科学研究費助成事業（基盤研究（A））「レオウイルスの感染・増殖機構の理解を目指した原子構造と分子間ネットワークの解明」分担、平成 2013-2015 年度
3. 科学研究費助成事業（若手研究（B））「黄色ブドウ球菌ファージ S6 の感染機構の解明」代表、平成 2015-2017 年度

教育活動 -宮崎 直幸-

【7-1:現在指導している学生数（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）
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】

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）

3-3 助教

【7-4:2018 年度および過去5年間の博士研究員(特任教員を含む)の数】

2017 年度 0 名

2016 年度 0 名

【8:担当授業】

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 -宮崎 直幸-

【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 -宮崎 直幸-

【11-1:論文査読】

Microscopy, Scientific Reports

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

【12-1:所属学会】

日本顕微鏡学会、日本生物物理学会、日本蛋白質科学会、日本生化学会

【13:科研等の審査委員】

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 -宮崎 直幸-

【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

3-3-13 山口 隆司

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
理学研究科・生物科学専攻（兼任）

【研究課題】 本能行動および後天的学習行動を司る神経制御機構の解明

【研究内容】

異性や餌といった好ましい対象には接近する一方で、天敵等の危険な対象からは忌避するという意思決定から実行行動へと至る一連の過程は個体の生存にとって必須であり、その神経回路基盤及び制御機構を解明することは種を超えて共通した“survival circuit”の提示につながる。視床下部は生殖や闘争、摂食といった生存に必須となる本能行動の中核とされる。視床下部の機能局在は局所刺激実験等から明らかにされ、オス個体においては腹内側核腹外側野 (VMHv1) が攻撃行動、内側視索前野 (MPOA) が生殖行動の中核であることが明らかにされている。しかし、これらの視床下部各部位が末梢で知覚された嗅覚等の感覚刺激を、どのような過程や処理を経て受容し、個体を動機づけ、行動発現に至るのかという情報処理機構および神経基盤に関しては、いまだ不明な点が多い。そこで上流部位である扁桃体から視床下部への直接入力回路に着目し、光遺伝学・生理学・分子生物学的手法を用いて、攻撃および生殖行動に対する視床下部回路の情報処理機構と分子回路基盤を解析している。また動機づけや報酬学習に重要となる大脳基底核回路に着目し、この回路が生得的および後天的な嫌悪刺激を如何に受容し、嫌悪学習行動を成立および発現させるのかという神経制御機構の解明を目指す。

【2017-2018 年度の成果】

本能行動および嫌悪学習行動の神経制御機構の解明を目的として、以下の研究を行った。

1. 情動中枢である扁桃体から本能中枢である視床下部間の直接回路に着目し、オス個体の闘争及び生殖行動に対する制御機構の解析を行っている。エストロゲン受容体 α (Esr1)-cre マウスの導入を行い、自由行動中の個体から神経活動記録および活動制御を可能とするファイバーフォトメトリーやオプトジェネティクスの系を立ち上げた。
2. 味覚嫌悪学習を計測するための行動試験を導入し、生得的および後天的な嫌悪刺激を定量的に計測できる系を確立した。さらに報酬及び嫌悪学習を司る側坐核の投射神経細胞を異なる細胞腫ごとに遺伝学的に標識及び操作するために、drd1 および drd2-cre マウスを導入した。

【今後の展望と自己評価】

生存に必須となる本能行動を司る視床下部が上流核である扁桃体からいかなる制御を受けるかを神経生理学および光遺伝学的手法によって明らかにする。具体的には扁桃体－視床下部間の直接回路に着目し、この回路がオス個体において、いかなる本能行動を制御するのかを Esr1-cre マウスを用いて神経回路特異的に解明する。また drd1 および drd2-cre マウスの導入により、薬理及び光遺伝学的手法を組み合わせることで、側坐核を起点とした大脳基底核回路である「直接路」または「間接路」の神経活動記録または神経活動制御を行い、生得的および後天的な嫌悪刺激に対する嫌悪行動を誘発する神経制御機構を明らかにする。直接路及び間接路は報酬・嫌悪学習を司るとされているが、異なる種類の嫌悪刺激に対する制御機構に関連した先行研究は少ない。これらの本能行動および嫌悪学習行動を司る神経基盤を明らかにすることが、動物が生存するために必須となる行動の神経制御機構に対する理解に重要になると考えている。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Hikida T., Yawata S., Yamaguchi T., Danjo T., 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, CI=67.
2. Yamaguchi T., Danjo T., Pastan I., Hikida T., Nakanishi S. Distinct Roles of Segregated Transmission of the Septo-Habenular Pathway in Anxiety and Fear. **Neuron**, 78, 537-544, 2013, CI= 81.
3. Goto A., Nakahara I., Yamaguchi T., Kamioka Y., Sumiyama K., Matsuda M., Nakanishi S., Funabiki K. Circuit-dependent striatal PKA and ERK signaling underlies rapid behavioral shift in mating reaction of male mice. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.** 112, 6718-6723, 2015, CI= 38.
4. Yamaguchi T., Goto A., Nakahara I., Yawata S., Hikida T., Matsuda M., Funabiki K., Nakanishi S. Role of PKA signaling in D2 receptor-expressing neurons in the core of the nucleus accumbens in aversive learning. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.** 112, 11383-11388, 2015, CI= 12.
5. Isosaka T., Matsuo T., Yamaguchi T., Funabiki K., Nakanishi S., Kobayakawa R., Kobayakawa K. Htr2a-Expressing Cells in the Central Amygdala Control the Hierarchy between Innate and Learned Fear. **Cell**, 163, 1153-1164, 2015, CI= 31.
6. Wong LC, Wang L, D'amour JA, Yumita T, Chen G, Yamaguchi T., Chang B, Bernstein H, You X, Feng J, Froemke RC, Lin D. Effective Modulation of Male Aggression through Lateral Septum to Medial Hypothalamus Projection. **Curr. Biol.** 26, 593-604, 2016, CI= 21.
7. Fang YY, Yamaguchi T., Song SC, Tritsch NX, Lin D. A Hypothalamic Midbrain Pathway Essential for Driving Maternal Behaviors. **Neuron**, 98, 192-207, 2018, CI= 7.
8. Sun F, Zeng J, Jing M, Zhou J, Feng J, Owen SF, Luo Y, Li F, Yamaguchi T., Yong Z, Gao Y, Peng W, Wang L, Zhang S, Du J, Lin D, Xu M, Kreitzer AC, Cui G, Li Y. A genetically-encoded fluorescent sensor enables rapid and specific detection of dopamine in flies, fish, and mice. **Cell**, 174, 481-496, 2018, CI= 6.

【1-2:代表的な論文】

1. Yamaguchi T., Danjo T., Pastan I., Hikida T., Nakanishi S. Distinct Roles of Segregated Transmission of the Septo-Habenular Pathway in Anxiety and Fear. **Neuron**, 78, 537-544, 2013, CI= 81.
2. Yamaguchi T., Goto A., Nakahara I., Yawata S., Hikida T., Matsuda M., Funabiki K., Nakanishi S. Role of PKA signaling in D2 receptor-expressing neurons in the core of the nucleus accumbens in aversive learning. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.** 112, 11383-11388, 2015, CI= 12.
3. Isosaka T., Matsuo T., Yamaguchi T., Funabiki K., Nakanishi S., Kobayakawa R., Kobayakawa K. Htr2a-Expressing Cells in the Central Amygdala Control the Hierarchy between Innate and Learned Fear. **Cell**, 163, 1153-1164, 2015, CI= 31.
4. Fang YY, Yamaguchi T., Song SC, Tritsch NX, Lin D. A Hypothalamic Midbrain Pathway Essential for Driving Maternal Behaviors. **Neuron**, 98, 192-207, 2018, CI= 7.
5. Sun F, Zeng J, Jing M, Zhou J, Feng J, Owen SF, Luo Y, Li F, Yamaguchi T., Yong Z, Gao Y, Peng W, Wang L, Zhang S, Du J, Lin D, Xu M, Kreitzer AC, Cui G, Li Y. A genetically-encoded fluorescent sensor enables rapid and specific detection of dopamine in flies, fish, and mice. **Cell**, 174, 481-496, 2018, CI= 6.

【1-3:英文総説】

1. Yamaguchi T., Lin D. Functions of medial hypothalamic and mesolimbic dopamine circuitries in aggression. **Curr. Opin. Behavior. Science**, 24, 104-112, 2018, CI=0.

【1-4:邦文総説】

なし

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

大阪大学医学系研究科博士課程優秀者(2014)
 包括脳夏のワークショップ若手優秀発表者賞(2013)

3-3 助教

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. International Symposium of Innovative Research and Graduate Education in Biomedical Sciences, at NTHU, Taiwan, September 26, 2018

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 「情動・本能行動を動かす脳機構を探る - 行動と神経活動の関連を解き明かす新規光技術法の応用 -」第12回生物と行動セミナー 大阪大学人間科学研究科 2017年5月19日
2. 「光技術を用いた情動・本能行動の神経回路基盤の解明」京都大学 MIC セミナー 京都大学メディカルイノベーションセンター 2017年4月17日
3. 「情動行動を司る2つの異なる中隔核-手綱核回路」平成26年度生理研研究会『情動研究会』2014年10月8日
4. 「不安と恐怖を独自に引き起こす2つの中隔核-手綱核経路の役割」第37回日本神経科学大会 2014年9月11日
5. 「不安・恐怖行動における中隔核-手綱核神経回路」第91回日本生理学会大会 2014年3月15日なし

【3-3:その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2018年度 口頭発表件数: 1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
2016年度 口頭発表件数: 0件、ポスター発表件数: 0件
2015年度 口頭発表件数: 0件、ポスター発表件数: 0件
2014年度 口頭発表件数: 0件、ポスター発表件数: 0件
2013年度 口頭発表件数: 0件、ポスター発表件数: 0件

【4:新聞報道】

1. 「不安と恐怖は別の神経回路 大阪の研究所発見」、毎日新聞、朝刊、2013年4月、2013年出版 Neuron 記事の紹介
2. 「「不安」と「恐怖」の感情、別の脳神経回路から」、読売新聞、朝刊、2013年4月、2013年出版 Neuron 記事の紹介

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 若手(B) 2014年度 代表 忌避行動における大脳基底核の細胞内情報伝達機構の解明

それ以外の助成金

日本学術振興会海外特別研究員 2015-2016年度 社会性行動における中隔核-視床下部経路の役割の解明

上原記念生命科学財団リサーチフェローシップ 2017年度 雄の性行動における扁桃体-視床下部回路の役割

3-3 助教

教育活動 -山口 隆司-

【7-1:現在指導している学生数（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)

学部卒研:1名(うち外国人留学生 0名)

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

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)

2015年度 博士課程: 0名(うち外国人留学生 0名)、修士課程: 0名(うち外国人留学生 0名)

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

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

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

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

【7-4:2018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】

2018年度 0名

2017年度 0名

2016年度 0名

2015年度 0名

2014年度 0名

2013年度 0名

【8:担当授業】

学部:、「共通教育:生物学実験(分担、18)」と「理学部生物科学科:生物学基礎実験(分担、18)」

大学院:生物科学特論C1(2年に1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 -山口 隆司-

【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 -山口 隆司-

【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】

日本神経科学会

【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

なし

【15-1: 国際会議の開催】

1. なし

【15-2: 国内会議の開催】

なし

学内、所内活動 -山口 隆司-

【16: 学内、所内委員など】

なし

【17: その他、特筆すべき活動】

大阪大学 SEEDS プログラム 2018 実感コースの研究指導を担当

Present Position: Assistant Professor

Affiliation: Laboratory of Cell Systems, Institute for Protein Research, Osaka University

【Research Subjects】 Signal and transcriptional regulatory networks in human diseases

【Research Outline】

1. The binding of growth factors to their corresponding receptors induce cellular events that ultimately change its behavior. Generally, cell responses differ according to the type of receptor, and the same chemical signal can trigger different responses in different types of cells. To investigate the signal responses to Epidermal Growth Factor (EGF), Heregulin (HRG) and Estradiol (E2), time-dependent transduction pathways are quantitatively analyzed in 4 subtypes of breast cancer cells.
2. DiGeorge syndrome, also known as 22q11.2 deletion syndrome is a disorder that can cause a range of medical problems such as congenital heart disease, cleft palate and hypocalcemia. Although haploinsufficiency of transcription factor Tbx1 and adaptor protein Crkl have been identified as the main reasons for DiGeorge syndrome, the precise mechanism that how these factors work with each other is still remain unknown. I focused on the genetic and epigenetic interactions of Tbx1 and Crk/Crkl adaptor genes in order to elucidate the effect of signal and transcriptional regulations in the pathogenesis of DiGeorge syndrome.

【Research Results/Progress in 2017-2018】

1. After stimulating with EGF, HRG or E2, MCF-7 cells were responded to all stimuli, while other 3 types of cells display entirely different pattern of responses or even no response. The results also showed that signal transductions in EGF-treated BT-474 cells were not accompanied by the activation of corresponding EGF receptors and ErbB2 receptor phosphorylation was not occurred in HRG-treated SKBR-3 cells even though they have abundant Her2 receptors. These results indicate that signal pathways are not always associated with the corresponding receptor activation which can further illustrate existence of other functional molecular targets.
2. To investigate the interaction of Tbx1 and Crk/Crkl, I plan to perform ChIP-seq. According that there are no mammalian cell lines stably express Tbx1 and Crk/Crkl at the same time, I tried to produce the Tbx1-expressed mouse embryonic fibroblast (MEF) cells which could be conditionally knockout the Crk/Crkl genes. Although this project is still in the preparation stage, I think an appropriate cell clone will be successfully picked up within a few months.

【Prospects of Research and Self-assessment】

In the next fiscal year, I will continue with two projects as described below. For breast cancer project, additional experiments using several inhibitors will be performed to verify present data. These data can be used to construct an integrated mathematical model which can illustrate different signal pathways of four breast cancer subtypes. For the project of DiGeorge syndrome, which I am currently working on, a chIP-seq will be conducted in collaboration with Dr. Imai from National Institutes of Biomedical Innovation. I hope all experiments would be going well, and the results that indicating relationship of genetic regulatory networks and disease would provide a new concept to the therapeutic research.

3-3 助教

【Publication List】

1. Zhang, S., Fujita, Y., Matsuzaki, R., and Yamashita, T. Class I histone deacetylase (HDAC) inhibitor CI-994 promotes functional recovery following spinal cord injury. *Cell Death Dis.* 9, 460, 2018
2. Fujitani, M., Zhang, S., Fujiki, R., Fujihara, Y. and Yamashita, T. A chromosome 16p13.11 microduplication causes hyperactivity through dysregulation of miR-484 /protocadherin-19 signaling. *Mol. Psychiatry* 22, 364-374, 2017
3. Kanemitsu, Y., Fujitani, M., Fujita, Y., Zhang, S., Su, Y.Q., Kawahara, Y. and Yamashita, T. The RNA-binding protein MARF1 promotes cortical neurogenesis through its RNase activity domain. *Sci. Rep.* 7, 1155, 2017
4. Zhang, S., Kanemitsu, Y., Fujitani, M. and Yamashita, T. The newly identified migration inhibitory protein regulates the radial migration in the developing neocortex. *Sci. Rep.* 4, 5984, 2014

【Primary Publications】

1. Zhang, S., Fujita, Y., Matsuzaki, R., and Yamashita, T. Class I histone deacetylase (HDAC) inhibitor CI-994 promotes functional recovery following spinal cord injury. *Cell Death Dis.* 9, 460, 2018
2. Zhang, S., Kanemitsu, Y., Fujitani, M. and Yamashita, T. The newly identified migration inhibitory protein regulates the radial migration in the developing neocortex. *Sci. Rep.* 4, 5984, 2014

【Review Articles】

None

【Books】

None

【Awards】

None

【Invited Lectures at International Symposium/ Seminar】

None

【Talks at International Symposium/ Seminar】

None

【Oral and Poster Presentations】

1. Zhang S., Iwamoto K, Magi S, Okada M. (2018) Heterogeneity of cellular responses in breast cancer cells. Poster presented at the 77th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Osaka.
2. Fujita Y, Zhang S., Nakanishi T, Yamashita T. (2016) Mechanism of neuroprotective role of microglia. Poster presented at the 3rd Universal Neuron Glia meeting, Hamamatsu.
3. Kanemitsu Y, Fujitani M, Zhang S., Yamashita T. (2014) RNA binding protein MARF1 regulates embryonic neurogenesis. Poster presented at the 37th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Yokohama.
4. Zhang S., Kanemitsu Y, Fujitani M, Yamashita T. (2014) MINP, a candidate gene of neurodevelopmental disorder regulates radial migration. Oral presentation at The National Convention of CREST, Nagoya.
5. Zhang S., Fujitani M, Yamashita T. (2014) The newly identified migration inhibitory protein regulates the radial migration in the developing neocortex. Poster presented at the 3rd Basic Biology Forum of Young Scientists, Osaka University.
6. Fujitani M, Zhang S., Yamashita T. (2013) mir-484 controls differentiation of neural stem cells. Poster presented at the Symposium of CREST 「脳神経回路機能の解明と制御技術の創出を目指して」, Tokyo.

【Media Reports (TV / Newspaper coverages etc.)】

None

【Patents】

None

【Grants/Funds】

None

3 - 3 助教

-Educational works-

【Number of Students you supervise in 2018】

2 (Master's Course Student)

【Educational Responsibilities】

General education: Biological experiment (divide, 2018)

【Peer Review】

None

【Editorial Activities】

None

【Academic Society Membership】

The Japanese Cancer Association

【Other Remarkable Activities】

None

4. 特任教員の活動 (2018 年度在籍者)

4-1 特任教授・招へい教授

4-1 特任教授

4-1-1 今井 由美子

職位：特任教授

所属：蛋白質研究所 多階層蛋白質統合研究部門 感染病態システム研究室

【研究課題】 ウイルス感染に対する宿主応答と病原性発現機構の解明

【研究内容】

ウイルス感染に伴った宿主システムの応答機構、致死的重症病態の形成メカニズムに焦点を当て、エピゲノム、mRNA 翻訳プロファイリングなどの定量生命科学データを統合的に解析して、ウイルス感染症の分子病態や重症化に関わるネットワークを解明し、重症ウイルス感染症に対する創薬、診断法、先制医療の確立を目指した以下の研究を行っている。

- 1) ウイルス感染に対する染色体高次構造変化のダイナミクスと病原性発現機構の解明
- 2) ウイルス感染に対する宿主ならびにウイルス mRNA 翻訳機構の解明
- 3) 感染病態形成における免疫・神経臓器間相互作用の解明
- 4) ウイルス感染の重症病態の形成を司る動的ネットワークの予測と先制治療への応用

【2017-2018 年度の成果】

1. ウイルス感染に対する染色体高次構造変化のダイナミクスと病原性発現機構の解明

感染細胞で、タンパク質局在情報(ChIPseq)、転写情報 (RNAseq)、染色体高次構造情報 (Hi-C、4C-seq) 等を取得して、FISH 法や超高解像度顕微鏡で得られたデータと組み合わせて、ウイルス感染に伴った染色体構造の変化を解析した。また、ヒストン修飾酵素活性を調節する化合物を用いたインフルエンザウイルスの増殖に関するスクリーニングを行った。さらに蛋白研・中川研究室と連携しての同酵素とウイルスタンパク質や核内タンパク質複合体の構造解析を開始した。

2. ウイルス感染に対する宿主ならびにウイルス mRNA 制御機構の解明

RNA sequencing、Ribosome profiling 解析などを通して、宿主細胞及びウイルス mRNA の翻訳状態の変化について解析した。またインフルエンザウイルス感染に伴った宿主あるいはウイルス mRNA の分解機構に関しては、polyA 分解に焦点を当てて検討を開始した。

3. 感染病態形成における免疫・神経臓器間相互作用の解明

交感神経終末から放出される神経ペプチド NPY が、インフルエンザウイルス感染症では、肺の食食細胞から大量に産生され、ウイルス増殖の亢進と肺組織の過剰炎症を誘導し、インフルエンザの重症化に関わっていることを見出した。本研究結果は、2018 年 11 月 20 日に『Nature Microbiology』誌にオンライン掲載された。

4. ウイルス感染の重症病態の形成を司る動的ネットワークの予測と先制治療への応用

重症インフルエンザマウスモデルを用いて、時系列でトランスクリプトーム、エピゲノムデータを取得した。また同モデルを用いて肺の一細胞 RNAseq の解析系を確立した。

【今後の展望と自己評価】

これまでのところ、当初の計画に沿って順調に研究が進んでいると思われる。今後は今年度取得したデータを基に、重症ウイルス感染症に対する創薬、診断法、先制医療の確立に発展させたいと考えている。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. 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**. 2019 Jan 9;20(2). pii: E239. doi:10.3390/ijms20020239. PubMed PMID: 30634441.
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**. 2018 Nov 19. doi: 10.1038/s41564-018-0289-1. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30455472.
3. 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**. 2018 Apr 21. pii: S0196-9781(18)30085-8. doi:10.1016/j.peptides.2018.04.011. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID:29684595.
4. 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**. 2018 Apr 3;8(1):5472. doi:10.1038/s41598-018-23745-0. PubMed PMID: 29615689; PubMed Central PMCID: PMC5882963.
5. 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**. 2018 Feb 6;11(516). pii: eaan3638. doi: 10.1126/scisignal.aan3638. PubMed PMID: 29438013.
6. 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**. 2017 Jun 14;7(1):3547. doi: 10.1038/s41598-017-03708-7. PubMed PMID: 28615693; PubMed Central PMCID: PMC5471237.
7. 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**. 2017 Jun 1;113(7):760-769. doi: 10.1093/cvr/cvx061. PubMed PMID: 28371822.
8. 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**. 2017 Feb 8;13:339-345. doi: 10.2147/NDT.S125800. eCollection 2017. PubMed PMID: 28223808; PubMed Central PMCID: PMC5308574.
9. 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**. 2017 Jan 12;2(1):e89462. doi: 10.1172/jci.insight.89462. PubMed PMID:28097232; PubMed Central PMCID: PMC5213877.
10. 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**. 2016 Oct 15;30(20):2310-2324. Epub 2016 Nov 2. PubMed PMID: 27807034; PubMed Central PMCID: PMC5110997.
11. 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**. 2017 Feb;56(2):179-190. doi: 10.1165/rcmb.2016-0158OC. PubMed PMID: 27668315.
12. 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**. 2016 Apr 19;44(4):901-12. doi: 10.1016/j.immuni.2016.04.005. PubMed PMID: 27096319.
13. Imai Y. [Pathogenicity of influenza virus and development of the ARDS]. **Nihon Yakurigaku Zasshi**. 2015 Mar;145(3):117-21. doi: 10.1254/fpj.145.117. PubMed PMID: 25765492.
14. Katahira J, Dimitrova L, Imai Y, Hurt E. NTF2-like domain of Tap plays a critical role in cargo mRNA recognition and export. **Nucleic Acids Res**. 2015 Feb 18;43(3):1894-904. doi: 10.1093/nar/gkv039. Epub 2015 Jan 27. PubMed PMID:25628355; PubMed Central PMCID: PMC4330393.
15. Imai Y. Role of omega-3 PUFA-derived mediators, the protectins, in influenza virus infection. **Biochim Biophys Acta**. 2015 Apr;1851(4):496-502. doi:10.1016/j.bbalip.2015.01.006. Epub 2015 Jan 22. Review. PubMed PMID: 25617737.
16. Demetz E, Schroll A, Auer K, Heim C, Patsch JR, Eller P, Theurl M, Theurl I, Theurl M, Seifert M, Lener D, Stanzl U, Haschka D, Asshoff M, Dichtl S, Nairz M, Huber E, Stadlinger M, Moschen AR, Li X, Pallweber P, Scharnagl H, Stojakovic T, März W, Kleber ME, Garlaschelli K, Uboldi P, Catapano AL, Stellaard F, Rudling M, Kuba K, Imai Y.

4-1 特任教授

- Arita M, Schuetz JD, Pramstaller PP, Tietge UJF, Trauner M, Norata GD, Claudel T, Hicks AA, Weiss G, Tancevski I. The arachidonic acid metabolome serves as a conserved regulator of cholesterol metabolism. **Cell Metab.** 2014 Nov 4;20(5):787-798. doi: 10.1016/j.cmet.2014.09.004. PubMed PMID: 25444678; PubMed Central PMCID: PMC4232508.
17. Sato T, Suzuki T, Watanabe H, Kadowaki A, Fukamizu A, Liu PP, Kimura A, Ito H, Penninger JM, Imai Y, Kuba K. Apelin is a positive regulator of ACE2 in failing hearts. **J Clin Invest.** 2013 Dec;123(12):5203-11. doi: 10.1172/JCI69608. Epub 2013 Nov 1. PubMed PMID: 24177423; PubMed Central PMCID: PMC3859384.
18. Arimura T, Onoue K, Takahashi-Tanaka Y, Ishikawa T, Kuwahara M, Setou M, Shigenobu S, Yamaguchi K, Bertrand AT, Machida N, Takayama K, Fukusato M, Tanaka R, Somekawa S, Nakano T, Yamane Y, Kuba K, Imai Y, Saito Y, Bonne G, Kimura A. Nuclear accumulation of androgen receptor in gender difference of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C mutations. **Cardiovasc Res.** 2013 Aug 1;99(3):382-94. doi: 10.1093/cvr/cvt106. Epub 2013 Apr 30. PubMed PMID: 23631840.
19. 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.** 2013 Mar 28;153(1):112-25. doi: 10.1016/j.cell.2013.02.027. Epub 2013 Mar 7. PubMed PMID: 23477864.
20. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Multiple functions of angiotensin-converting enzyme 2 and its relevance in cardiovascular diseases. **Circ J.** 2013;77(2):301-8. Epub 2013 Jan 18. Review. PubMed PMID: 23328447.

【1-2:代表的な論文】

1. 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.** 2018 Nov 19. doi: 10.1038/s41564-018-0289-1. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30455472.
2. 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.** 2013 Mar 28;153(1):112-25. doi: 10.1016/j.cell.2013.02.027. Epub 2013 Mar 7. PubMed PMID: 23477864.
3. Ichikawa A, Kuba K, Morita M, Chida S, Tezuka H, Hara H, Sasaki T, Ohteki T, Ranieri VM, dos Santos CC, Kawaoka Y, Akira S, Luster AD, Lu B, Penninger JM, Uhlig S, Slutsky AS, Imai Y. CXCL10-CXCR3 enhances the development of neutrophil-mediated fulminant lung injury of viral and nonviral origin. **Am J Respir Crit Care Med.** 2013 Jan 1;187(1):65-77. doi: 10.1164/rccm.201203-0508OC. Epub 2012 Nov 9. PubMed PMID: 23144331; PubMed Central PMCID: PMC3927876.
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.** 2008 Apr 18;133(2):235-49. doi: 10.1016/j.cell.2008.02.043. PubMed PMID: 18423196.
5. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, Bao L, Zhang B, Liu G, Wang Z, Chappell M, Liu Y, Zheng D, Leibbrandt A, Wada T, Slutsky AS, Liu D, Qin C, Jiang C, Penninger JM. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. **Nat Med.** 2005 Aug;11(8):875-9. Epub 2005 Jul 10. PubMed PMID: 16007097.
6. 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.** 2005 Jul 7;436(7047):112-6. PubMed PMID: 16001071.

【1-3:英文総説】

1. Imai Y, Sakuma T, Imai H, Kuba K, Fujiwara S. Potential cellular targets for anti-influenza drug development. **Cellular Immunology and Immunotherapeutics.** 2016
2. Imai Y. Role of omega-3 PUFA-derived mediators, the protectins, in influenza virus infection. **Biochim Biophys Acta** (4):496-502(2015).
3. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Multiple functions of angiotensin-converting enzyme 2 and its relevance in cardiovascular diseases. **Circ J** 77(2):301-8(2013).

【1-4:邦文総説】

1. 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
2. 今井由美子. インフルエンザ感染におけるウイルス・宿主の核内相互作用ー脂溶性代謝物によるウイルス RNAの核外輸送制御ー 臨床免疫・アレルギー科 64(6)594-598, 2015
3. 今井由美子. ウイルス感染と急性肺傷害 インフルエンザウイルスの病原性発現と ARDS 日本薬理学雑誌

4-1 特任教授

- 145(3):117-121, 2015.
4. 今井由美子. ウイルス・宿主相互作用からみたインフルエンザウイルスの病原性発現機構 耳鼻咽喉科ニューロサイエンス 29:6-11, 2015.
 5. 今井由美子. 急性肺損傷の分子病態 呼吸器内科 25(3):276-280, 2014
 6. 今井由美子, 有田誠. 呼吸器の脂肪酸代謝系がインフルエンザウイルス感染症から体を守る 実験医学 32(15):2389-2396, 2014
 7. 今井由美子. 脂肪酸代謝物による RNA 輸送を介したインフルエンザウイルスの増殖抑制機構 ファルマシア 50(4):295-299, 2014
 8. 今井由美子. 代謝シグナルとウイルス RNA 核外輸送のクロストークーインフルエンザウイルスの病原性発現機構 医学のあゆみ 247(9):856-861, 2013
 9. 今井由美子. 脂肪酸代謝物による RNA 輸送を介したインフルエンザウイルスの増殖抑制機構 ライフサイエンス新着論文レビュー DOI: 10.7875/first.author.2013.049
 10. 今井由美子, 久場敬司. インフルエンザ治療薬最前線-PD1 の RNA 核外輸送を介したウイルス増殖の抑制 実験医学 31(16):2620-2626, 2013

【1-5:著書】

1. 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. 新しい薬理学 今井由美子他 (共著) 西村書店 (2018)

【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. 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, Japan, 2018
2. Host chromatin 4D response to influenza virus infection. Yumiko Imai, Chromatin OS International meeting, Stockholm, 2018
3. Dynamic changes in host nuclear system to influenza virus infection. Yumiko Imai, JMCB symposium, Shanghai, 2018
4. Pulmonary phagocyte-derived NPY and Y1 receptor axis controls the pathology of severe influenza virus infection. Yumiko Imai, World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, Kyoto, 2018
5. 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, 2017
6. Dynamic changes in host histone modification and chromatin architecture to influenza virus infection. Yumiko Imai, Chromatin OS International meeting, London, 2016
7. Dynamic nuclear interactions between influenza virus and its host. Yumiko Imai, RIKEN -JSI International Symposium on Immunology: Infection and Immunity 2015, Tsukuba, 2015 (シンポジウム)
8. Host epigenetic responses to influenza virus infection. Yumiko Imai, The 6th International Symposium of WPI IFRcC "Immunology at the Forefront", Yokohama, 2015 (シンポジウム)
9. Dynamic nuclear interactions between influenza virus and its host. Yumiko Imai, 2th World Congress of the Intensive Critical Care Medicine (WFSICCM), Soul, 2015 (招待講演)
10. Potential of anti-influenza drug development targeting host nuclear network. Yumiko Imai, 4th Hsien Wu and Ray Wu Symposia, Beijing, 2015 (シンポジウム)
11. Lipid metabolic pathways control the pathology of severe influenza virus infection. Yumiko Imai, The 13th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Osaka, 2014 (招待講演)
12. Lipid metabolic signals control the pathology of influenza via RNA export machinery. Yumiko Imai, International Symposium & Annual Meeting of The Korean Society for Microbiology and Biotechnology, Fusan, 2014 (シンポジウム)
13. Pathogenesis of viral lung injury. Yumiko Imai, XVI International Symposium on Respiratory Viral Infections, Soul, 2014 (シンポジウム)

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 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. 今井由美子. 第 28 回日本循環薬理学会、東京、2018 年 12 月
2. ウイルス感染に対する宿主核内システムの応答機構. 今井由美子. 第 46 回日本臨床免疫学会総会、長野、

4-1 特任教授

2018 年 11 月

3. 神経ペプチドによるインフルエンザ重症化の制御機構. 今井由美子. 心血管膜輸送研究会 2018、愛知、2018 年 11 月
4. Dynamic changes in host nuclear system to influenza virus infection. Yumiko Imai. Institute of Protein Research (IPR) seminar, Osaka, April 2018
5. ウイルス感染に対する宿主核内システムの応答機構. 今井由美子. 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），大阪，2018 年 9 月
6. ウイルス感染に対する宿主エピゲノム応答. 今井由美子. 千葉大学未来医療セミナー（招待講演），千葉，2018 年 8 月
7. 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. 今井由美子. 薬学会シンポジウム，仙台，2017 年 3 月
8. 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. 今井由美子. 昭和大学学士会シンポジウム（招待講演），東京，2017 年 7 月
9. 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. 今井由美子. 染色体 OS 研究会議，大阪，2017 年 9 月
10. Dynamic changes in host histone modifications and chromatin architectures to influenza virus infection. 今井由美子. 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，大阪，2017 年 10 月
11. 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. 今井由美子. 京大薬・基盤研連携 Kick-off 会議、京都，2017 年 12 月
12. 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. 今井由美子. 千里ライフサイエンスセミナー（招待講演），大阪，2016 年 11 月
13. 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. 今井由美子. 感染症学会（招待講演），仙台，2016 年 4 月
14. 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. 今井由美子. インターフェロン学会（招待講演），長崎，2016 年 5 月
15. 環境応答とエピジェネティクス：ウイルス感染に対する宿主エピゲノム応答機構. 今井由美子. 日本分子生物学会・日本生化学会合同大会 BMB2015（ワークショップ），横浜，2015 年 12 月
16. Host-microbe interaction: Dynamic nuclear interaction between influenza virus and its host, 今井由美子. 日本免疫学会学術集会（シンポジウム），仙台，2015 年 11 月
17. 感染症治療薬、現状と今後の可能性, 今井由美子. 日本学術会議学術講演会（招待講演），秋田，2015Dynamic nuclear interactions between influenza virus and its host, 今井由美子, 感染症研究グローバルネットワークフォーラム 2015（招待講演），千葉，2015 年 8 月
18. 宿主核内ネットワークを標的としたインフルエンザ治療薬の可能性, 今井由美子, 新薬理学セミナー2015（招待講演），富山，2015 年 3 月
19. 宿主核内ネットワークを標的とした抗ウイルス薬の可能性, 今井由美子, 日本ケミカルバイオロジー学会年会（招待講演），仙台，2015 年
20. インフルエンザウイルスの病原性発現を調節する核内ネットワーク, 今井由美子, 東北医学会総会（招待講演），仙台，2014 年
21. インフルエンザウイルス感染に対する宿主エピゲノム応答, 今井由美子, 第 8 回日本エピジェネティクス研究会（招待講演），東京，2014
22. Lipid Immunology: 脂肪酸代謝物によるウイルスの病原性発現調節機構, 今井由美子, 第 35 回日本炎症・再生医学会（シンポジウム），沖縄，2014 年
23. インフルエンザ治療の新たな展開, 今井由美子, 第 36 回日本呼吸療法医学会学術総会（教育講演），秋田，2014 年
24. ウイルス・宿主相互作用からみたインフルエンザウイルスの病原性発現機構, 今井由美子, 第 32 回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会（招待講演），大阪，2014 年
25. インフルエンザの重症化を制御する宿主ネットワークと創薬標的, 今井由美子, 第 14 回神経・筋の免疫疾患研究会（招待講演），大阪，2014 年
26. 脂肪酸代謝物プロテクチン D1 の RNA 核外輸送制御を介したウイルス増殖の抑制と重症インフルエンザに対する治療効果, 今井由美子, レドックス・ライフイノベーション第 170 委員会（招待講演），弘前，2013 年
27. 劇症インフルエンザの治療方法の開発, 今井由美子, 東北大学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（シンポジウム），仙台，2013 年

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）】

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
2015年度 口頭発表件数：5件、ポスター発表件数：6件
2014年度 口頭発表件数：7件、ポスター発表件数：6件
2013年度 口頭発表件数：7件、ポスター発表件数：4件

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

1. 発明の名称：微生物由来カルボキシペプチダーゼの高血圧改善、心不全改善、急性呼吸窮迫症候群改善作用、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
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（申請中）

【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）「インフルエン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

内閣府先端研究助成基金

最先端・次世代研究開発支援プログラム 2010-2013年度（代表）「宿主脂溶性シグナル伝達システムからみたウイルス病原性発現機構の解明」 157,300,000円

それ以外の助成金

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（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）
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】

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）
2015年度 博士課程：4名（うち外国人留学生0名）、修士課程：0名（うち外国人留学生0名）
2014年度 博士課程：3名（うち外国人留学生0名）、修士課程：2名（うち外国人留学生0名）
2013年度 博士課程：3名（うち外国人留学生0名）、修士課程：2名（うち外国人留学生0名）

4-1 特任教授

【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 0名）、修士号：2名（うち外国人留学生 0名）

【7-4:2018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】

2018年度 3名
2017年度 3名
2016年度 2名
2015年度 2名
2014年度 2名
2013年度 3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 京都大学大学院薬学研究科講義:臨床薬学特論、京都、2018年11月27日
2. 今井由美子 第55回日本生物物理学会年会市民講演会、熊本、2017年9月18日
3. 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
4. Ichida Y., Imai Y. Ivermectin, 'Wonder drug' from Japan. World Congress of Basic and Clinical Pharmacology. Introduction of drugs developed in Japan. June 2018
5. 今井由美子. 「うちのとくいわざ(肺の免疫)」肺におけるウイルス・宿主相互作用の体系的解析—染色体構造からマウス呼吸機能解析、創薬標的化合物探索まで— 免疫学会ニュースレター Vol. 24, No 1, p12, 2015
6. 今井由美子, 島岡要. シリーズ対談“教養”としての研究留学第7回 医学のあゆみ 248(6) 481-490, 2014
7. 今井由美子, DHA 由来の脂肪酸代謝物(PDI)によるインフルエンザウイルス増殖の抑制ならびに重症インフルエンザに対する治療効果 科研費 NEWS「私と科研費」Vol.2, p18, 2013
8. 今井由美子, 「生命に関わる仕事っておもしろいですか？」インフルエンザウイルスと宿主の相互作用の秘密に迫る テルモインタビュー 第25回, 2013

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】(2015-2018年度の課題数)

該当なし

【10-2:国際共同研究の実施】(2015-2018年度の課題数)

該当なし

【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年4月19日

【10-4:大型機器の共同利用の実施】(2015-2018年度の実施状況)

該当なし

【10-5:データベース等の運営】実績を含む（登録件数、ダウンロード件数）(2015-2018年度の実施状況)

該当なし

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

4-1 特任教授

【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

【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

【13:科研等の審査委員】

- 1.日本学術振興会：特別研究員等審査会専門委員、国際事業委員会正面審査員、書面評価員
- 2.科学技術振興機構：領域アドバイザー
- 3.日本医療研究開発機構：領域アドバイザー
- 4.日本医療研究開発機構：課題評価委員
- 5.アステラス病態代謝研究会：学術委員、選考委員

【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 招へい教授

4-1-2 永野 隆

職位：招へい教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質高次機能研究部門 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配列情報を有するが、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修飾、クロマチン高次構造など)の違いが加わることで特有の遺伝子発現パターンなどの形質が安定して生み出される。すなわち、「エピゲノム情報が互いに影響を与え合い、その結果として遺伝子発現パターンが定まる」という概念が確立されている。これら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。しかし近年の技術の進歩により1細胞ごとにエピゲノムや遺伝子発現の情報を得ることが可能となった結果、これまで均一と見なされていた細胞集団内に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示唆されるなど、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。

我々は2013年に1細胞ごとのクロマチン高次構造を捉える方法を世界で初めて開発し、その後それを改良して数千個の細胞のクロマチン高次構造を1細胞ごとに効率よく捉える技術を確認した。そして多くの1細胞データを横断的に比較することで、細胞周期がG1期・S期・G2期と進行するに伴いクロマチン高次構造に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。この結果は、「細胞集団の平均」としてこれまでに得られたクロマチン高次構造以外のエピゲノムデータ中にも、クロマチン高次構造の動きに伴った(或いはそれを先導する)大規模で重要な変化が隠れている可能性を示唆する。しかしこの隠れた変化は既存の方法では解明できないため、それを明らかにするべく現在クロマチン高次構造とその他のエピゲノム情報や遺伝子発現情報を同じ1細胞から得ることのできる新技術の開発を進めている。

【2017-2018年度の成果】

数千個の細胞のクロマチン高次構造を1細胞ごとに捉えて横断的に比較することで、クロマチン高次構造の特徴にのみ基づいて元の細胞の細胞周期上の位置が特定できること、および細胞周期がG1期・S期・G2期と進行するに伴いクロマチン高次構造に大規模で連続的な再構成が起きていることを世界に先駆けて見出し発表した。

【今後の展望と自己評価】

私の研究室では1細胞解析の利点を最大限に活かすため、クロマチン高次構造とその他のエピゲノム情報や遺伝子発現情報を同じ1細胞から得ることのできる新しい手法の開発を行なっている。この新手法により、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遺伝子発現情報との間の関連付けを、真の1細胞解像度で行うことが可能になる。この新たな視点の導入により、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近い将来貢献できると自負している。

【論文】

【1-1: 英文論文】

1. 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.
2. Dryden, N.H., Broome, L.R., Dudbridge, F., Johnson, N., Orr, N., Schoenfelder, S., Nagano, T., Andrews, S., Wingett, S., Kozarewa, I., Assiotis, I., Fenwick, K., Maguire, S.L., Campbell, J., Natrajan, R., Lambros, M., Perrakis, E., Ashworth, A., Fraser, P., Fletcher, O., Unbiased analysis of potential targets of breast cancer susceptibility loci by Capture Hi-C. **Genome Res.** 24, 1854-1868, 2014.
3. Jäger, R., Migliorini, G., Henrion, M., Kandaswamy, R., Speedy, H.E., Heindl, A., Whiffin, N., Carnicer, M.J., Broome, L., Dryden, N., Nagano, T., Schoenfelder, S., Enge, M., Yuan, Y., Taipale, J., Fraser, P., Fletcher, O., Houlston, R.S., Capture Hi-C identifies the chromatin interactome of colorectal cancer risk loci. **Nat Commun.** 6, 6178, 2015.
4. Schoenfelder, S., Furlan-Magaril, M., Mifsud, B., Tavares-Cadete, F., Sugar, R., Javierre, B.M., Nagano, T., Katsman, Y., Sakthidevi, M., Wingett, S.W., Dimitrova, E., Dimond, A., Edelman, L.B., Elderkin, S., Tabbada, K., Darbo, E., Andrews, S., Herman, B., Higgs, A., LeProust, E., Osborne, C.S., Mitchell, J.A., Luscombe, N.M., Fraser, P., The pluripotent regulatory circuitry connecting promoters to their long-range interacting elements. **Genome Res.** 25, 582-97, 2015.
5. 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.
6. Nagano, T., Lubling, Y., Yaffe, E., Wingett, S.W., Dean, W., Tanay, A., Fraser, P. Single-cell Hi-C for genome-wide detection of chromatin interactions that occur simultaneously in a single cell. **Nat Protoc.** 10, 1986-2003, 2015.
7. Wingett, S., Ewels, P., Furlan-Magaril, M., Nagano, T., Schoenfelder, S., Fraser, P., Andrews, S., HiCUP: pipeline for mapping and processing Hi-C data. **F1000Res.** 4, 1310, 2015.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

【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.

【1-3: 英文総説】

1. Furlan-Magaril, M., Várnai, C., Nagano, T., Fraser, P., 3D genome architecture from populations to single cells. **Curr Opin Genet Dev.** 31, 36-41, 2015.

【1-4: 邦文総説】

1. 永野 隆, 1 細胞 Hi-C 法により、従来のゲノム立体構造研究の盲点にも光明が! **実験医学** 32, 572-575, 2014.
2. 永野 隆, 1 細胞 Hi-C 法によるクロマチン高次構造解析. **細胞工学** 34, 264-270, 2015.
3. 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.
4. 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.

4-1 招へい教授

【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: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 UK-Japan Chromosome Workshop, Oxford, UK, February 4, 2014.
2. Invited talk at RIKEN CDB Symposium, Kobe, Japan, March 28, 2018.

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 東京大学先端科学技術研究センターセミナー、2014 年 3 月 28 日
2. 大阪大学蛋白質研究所セミナー、2016 年 12 月 20 日
3. 大阪大学生物科学セミナー、2017 年 10 月 4 日
4. 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
5. 第 12 回日本エビジェネティクス研究会年会 指名講演、2018 年 5 月 25 日
6. 第 91 回日本生化学会大会 ジンポジスト、2018 年 9 月 24 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) H30-H32 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 H30-H31 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」

その他の助成金

1. 武田科学振興財団 2018 年度生命科学研究助成 「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. 特任教員の活動 (2018 年度在籍者)

4-2 特任准教授・特任講師

4-2 特任准教授

4-2-1 川端 猛

職位：特任准教授

所属：蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター 蛋白質データベース開発研究室

【研究課題】電顕マップを利用したタンパク質複合体のモデリング手法の開発

【研究内容】

他の分子と結合している、複合体の状態のタンパク質の立体構造は、その分子機能のメカニズムを考える手がかりとして大変重要である。しかし、14 万件を超える立体構造データが蓄積された PDB でも、複合体の立体構造データ数は、相互作用が報告されている分子の数に比べ、圧倒的に少ない。そこで、理論的・情報科学的な手法で、複合体のモデリングを行うことが必要となる。精確に複合体モデルを作成するために、大きく二つのアプローチをとる。一つは、既知の複合体立体構造データの活用である。単量体のホモロジー・モデリングと同じように、鋳型となる類似した分子の複合体の立体構造データがあれば、鋳型ベースの複合体モデリングを行うことができる。この方法は、タンパク質-タンパク質複合体だけではなく、タンパク質-化合物、タンパク質-核酸複合体にも適用することができる。この手法を効率的に実行するためにこれまでいくつかの技術開発を行ってきた。一つは、タンパク質-化合物複合体のモデリングを目指した化合物の検索・重ね合わせのプログラムの開発である。最大共通部分構造(MCS)で原子の対応付けを求め (*kcombu*; Kawabata, 2011)、求めた原子対応に基づき標的化合物を鋳型化合物にフレキシブルに重ねるプログラム *fkcombu* (Kawabata and Nakamura, 2014)を開発した。鋳型ベースのモデリングには、最新の複合体立体構造データを検索するデータベースの整備が必須であるため、HOMCOS というサーバを開発・公開した(Kawabata, 2016)。もう一つのアプローチは、電子顕微鏡の3次元密度マップデータの活用である。低温電子顕微鏡の単粒子解析では、結晶化が困難な巨大複合体や膜タンパク質複合体の3次元密度マップが得られ、そのマップにサブユニットの原子モデルなどを重ねて複合体の原子モデルを得る試みが多く行われている。サブユニットや密度マップを、混合正規分布モデル(Gaussian Mixture Model; GMM)で近似することで、高速にフィッティングを行う計算手法 *gmfit* を、2008 年に提案している(Kawabata, 2008)。この手法を発展させ、2018 年には、入力となるボクセルや原子の大きさを、大きさが等価なガウス関数として取り込む、ガウス関数入力型 GMM の開発を行った(Kawabata, 2018)。さらに、マップの一部への部分フィットの算法の開発、高解像度マップを対象とした二次構造の同定への適用を試みている。また、電子顕微鏡については、3次元密度マップの作製の基盤となる、2D 画像群を集めたデータベース EMPIAR (イギリスの EBI で作成)の日本のミラーサイトの構築(EMPIAR-PDBj : <https://empiar.pdbj.org>)の作業も行っている。

【2017-2018 年度の成果】

1. プログラム *fkcombu* 等を用いたクチナーゼ様酵素 Cut190 の基質立体構造のモデリング：京都工芸繊維大 河合富佐教授、京都市立大 織田昌幸教授の依頼により、酵素 Cut190 と基質との複合体構造を予測する計算を行った。Cut190 は微生物から単離された PET を分解する酵素であり、そのアポ状態の X 線結晶構造は決定されていたものの、基質との複合体構造は不明であった。そこで、プログラム *ghecom* でポケット球を発生させたあと、*fkcombu* で活性部位との距離拘束を満たすようにポケット球を重ねることで、基質立体構造を作成した。予測構造を参考にして変異を導入したところ、活性を向上させる変異を二つ発見した。また、 Ca^{2+} イオン有無の2種のアポの立体構造のうち、 Ca^{2+} があるほうが変異実験との整合性があり、 Ca^{2+} 存在下で活性が向上するという実験事実と符合した(Kawabata et al. 2017)。
2. WEB サーバ HOMCOS 等を用いた立体構造モデルを用いたアミノ酸変異の影響評価：名古屋大 尾崎紀夫教授の依頼で、精神疾患との関連が予想されるアミノ酸変異の影響を、立体構造モデルを構築し考察した。統合失調症および自閉症スペクトラムの患者と健常者のエクソンを比較したところ、GPCR 族の CX3CR1 の A55T の変異が P 値 0.02 で関連すること、Reticulon 4 受容体 RTN4R の R292H の変異が P 値 0.048 で関連するとの結果を得た。CX3CR1 の立体構造モデルを HOMCOS 等を用いてホモロジー・モデリング法で構築した。CX3CR1 の A55 の部位は細胞質側の第 8 ヘリックスに接しており、変異により G タンパク質との相互作用に影響を及ぼす可能性が示唆された(Ishizuka et al. 2017)。また、RTN4R については、LINGO1 との複合体モデルを類似性ベースの手法で構築し、R292 の部位が LINGO1 との相互作用部位に相当し、変異により LINGO1 との相互作用に影響を及ぼす可能性が示唆された(Kimura et al. 2017)。
3. ガウス関数入力型混合正規分布モデルの開発：
混合正規分布モデル(GMM)は、原子モデルや密度マップを近似表現するために用いられ、EM アルゴリズムという算法で計算される。しかし、従来の手法では、入力となる原子群やボクセル群を点群として扱うため、原子半径やグリッド幅などの大きさを考慮できなかった。また、ガウス関数の分散がゼロに近くなると異常終了する特異性問題も抱えていた。これらの問題を改良するため、入力を点群ではなく、

4-2 特任准教授

ガウス関数群とした GMM(Gaussian-input GMM)を EM アルゴリズムで解く方法(ガウス関数入力型 GMM)を新しく提案した(Kawabata, 2018)。本手法では原子やボクセルの大きさも考慮されるため、元となる入力マップや原子モデルの大きさ(分散と共分散行列)が再現されるとともに、特異性問題も解決できる。また、大規模な密度マップを入力とする場合は、近隣のボクセルと、非等方性ガウス関数に融合する、「ダウンサンプルガウス関数」という単純だが高速な算法も提案した。さらに、これを入力として EM アルゴリズムとして、「ダウンサンプル入力型 GMM」も提案した。これらは、大規模な密度マップを GMM に高速に変換するために有効である。

【今後の展望と自己評価】

今年度は、電顕の 2D 画像群の収集したデータベース EMPIAR のミラーサイトの開設、9 月末に行った電顕の画像処理の講習会の開催など、電顕の基本的な情報処理を充実させる研究補助作業を中心に行った。また、GMM による電顕密度マップの重ね合わせ計算についても、原子や格子の大きさを考慮した GMM の構築法は出版できた。GMM による α ヘリックスの認識法、複数のサブユニットをマップの一部に効率的に重ね合わせる方法は、より実用的な算法に徐々に改良を進めている。これらの内容も早急に論文執筆し、プログラムソースの公開、WEB サーバの構築を進めたい。

研究活動 -川端 猛-

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Kawabata T, Gaussian-input Gaussian mixture model for representing density maps and atomic models. **J. Struct. Biol.**, July, 203:1-16, doi: 10.1016/j.jsb.2018.03.002, 2018
2. Kinjo AR, Bekker GJ, Wako H, Endo S, Tsuchiya Y, Sato H, Nishi H, Kinoshita K, Suzuki H, Kawabata T, Yokochi M, Iwata T, Kobayashi N, Fujiwara T, Kurisu G, Nakamura H. New tools and functions in data-out activities at Protein Data Bank Japan (PDBj). **Protein Sci.**,doi: 10.1002/pro.3273. 2017
3. Kimura H, Fujita Y, Kawabata T, Ishizuka K, Wang C, Iwayama Y, Okahisa Y, Kushima I, Morikawa M, Uno Y, Okada T, Ikeda M, Inada T, Branko A, Mori D, Yoshikawa T, Iwata N, Nakamura H, Yamashita T, Ozaki N. A novel rare variant R292H in RTN4R affects growth cone formation and possibly contributes to schizophrenia susceptibility. **Transl Psychiatry**, Aug 22;7(8):e1214. doi: 10.1038/tp.2017.170, 2017
4. Ishizuka K, Fujita Y, Kawabata T, Kimura H, Iwayama Y, Inada T, Okahisa Y, Egawa J, Usami M, Kushima I, Uno Y, Okada T, Ikeda M, Aleksic B, Mori D, Someya T, Yoshikawa T, Iwata N, Nakamura H, Yamashita T, Ozaki N. Rare genetic variants in CX3CR1 and their contribution to the increased risk of schizophrenia and autism spectrum disorders. **Transl Psychiatry**, Aug 1;7(8):e1184. doi: 10.1038/tp.2017.173, 2017
5. Kawabata T, Oda M, Kawai F. Mutational analysis of cutinase-like enzyme, Cut190, based on the 3D docking structure with model compounds of polyethylene terephthalate. **Journal of Bioscience and Bioengineering**, 124:28-35, 2017
6. Kinjo AR, Bekker, GJ, Suzuki H, Tsuchiya Y, Kawabata T, Ikegawa Y, Nakamura H, Protein Data Bank Japan (PDBj): updated user interfaces, resource description framework, analysis tools for large structures. **Nucleic Acids Research**, 45(D1):D282-D288, 2017
7. Gokobori T, Ikeo K, Katayama Y, Kawabata T, Kinjo AR, Kinoshita K, Kwon Y, Migita O, Mizutani H, Muraoka M, Nagata K, Omori S, Sugawara H, Yamada D, Yura K. VaProS: a database-integration approach for protein/genome information retrieval. **J. Struct. Funct. Genomics**. 17:69-81, 2016
8. Kawabata T, HOMCOS: an update server to search and model complex 3D structures. **J. Struct. Funct. Genomics**. 17:83-99, 2016
9. Nagata K, Katayama Y, Sato T, Kwon Y, Kawabata T. Toward the next step in G protein-coupled receptor research: a knowledge-driven analysis for the next potential targets in drug discovery. **J. Struct. Funct. Genomics**. 17:111-133, 2016
10. Kukita Y, Okami J, Yoneda-Kato N, Nakamae I, Kawabata T, Higashiyama M, Kato J, Kodama K, Kato K, Homozygous inactivation of CHEK2 is linked to a familial case of multiple primary lung cancer with accompanying cancers in other organs. **Molecular Case Studies**, 2, a001032, 2016.
11. Suzuki H, Kawabata T, Nakamura H, Omokage search: shape similarity search service for biomolecular structures in both the PDB and EMDB. **Bioinformatics** 32, 619-20, 2016
12. Kawabata T, Nakamura H, 3D flexible alignment using 2D maximum common substructure: dependence of prediction accuracy on target-reference chemical similarity. **J. Chem. Info. Model.**,54, 1850-1863, 2014
13. Kawabata T, Sugihara, Y, Fukunishi, Y, Nakamura, H, LigandBox : a database for 3D structures of chemical compounds. **BIOPHYSICS**,9,113-121, 2013
14. Liu X, Ohta T, Kawabata T, Kawai F, Catalytic Mechanism of Short Ethoxy Chain Nonylphenol Dehydrogenase Belonging to a Polyethylene Glycol Dehydrogenase Group in the GMC Oxidoreductase Family. **Int. J. Mol. Sci.**, 14, 1218-1231, 2013

【1-2:代表的な論文】

1. Kawabata T, Build-up algorithm for atomic correspondence between chemical structures. **J.Chem.Info.Model.**, 51, 1775-1787, 2011
2. Kawabata T, Detection of multi-scale pockets on protein surfaces using mathematical morphology. **Proteins**, 78,1195-211, 2010
3. Kawabata T, Multiple subunit fitting into a low-resolution density map of a macromolecular complex using Gaussian mixture model. **Biophysical Journal**, 95,4643-4658, 2008
4. Kawabata T, Fukuchi S, Homma K, Ota M, Araki J, Ito T, Ichiyoshi N, Nishikawa K, GTOP:a database of protein structures predicted from genome sequences. **Nucl. Acids Res.**, 30, 294-298, 2002
5. Kawabata T, Nishikawa K. Protein structure comparison using the Markov transition model of evolution. **Proteins**, 41, 108-122, 2000

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

1. 川端 猛 KCOMBU を用いた低分子構造比較と予測. 生物物理 Vol. 54, No. 3 通巻 313 号, 2014

4-2 特任准教授

【1-5:著書】

1. 川端 猛 第3章 タンパク質の立体構造解析. よくわかるバイオインフォマティクス入門 (藤 博幸 編) 2018 年. 講談社
2. 川端 猛 第0章 基本的な分子グラフィックソフトの操作法、第1章 カルモジュリン、第6章 プロテイン・キナーゼ、第7章 G タンパク質共役受容体. 見てわかる構造生物学 (中村春木 編). 2014 年. 化学同人.

【2:受賞歴】

1. 第6回 (2017)Biophysics and Physicobiology 論文賞 Takeshi Kawabata, Yusuke Sugihara, Yoshifumi Fukunishi, Haruki Nakamura "LigandBox: A database for 3D structures of chemical compounds" BIOPHYSICS Vol.9 pp.113-121 (2013)

【3:招待講演】

1. 川端 猛、第6回 (2017)Biophysics and Physicobiology 論文賞受賞講演会 LigandBox: 化合物立体構造のデータベース、第55回日本生物物理学会年会、2017年9月19日、熊本大学 黒髪北地区
2. HOMCOS: a server to search and model complex 3D structures. International Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins – Bilateral Symposium between SNU and IPR. 2015年12月4日、Seoul National University.
3. Omokage search and gmfit: shape similarity search and superposition among models and maps. The wwPDB Foundation 主催国際シンポジウム “Integrative Structural Biology with Hybrid Methods” 大阪大学会館 2015年10月3日 招待講演
4. 電子顕微鏡による三次元密度マップを用いた生体高分子複合体の比較モデリングー混合正規分布モデルによる近似形状表現の適用ー. 統計数理研究所「物理計測とベイズ統計的方法」 統計数理研究所 2013年1月16日 招待講演

【3-1:講演-国際学会、外国でのセミナー】

1. Kawabata T, Suzuki H, Kurisu G. Databases and Web services from PDBj for Electron Microscopy. Asian Crystallographic Association Conference (AsCA 2018), 2018年12月4日, University of Auckland, NZ.
2. Kawabata T, Nakamura H. Helix detection and subunit fitting using Gaussian mixture model. CryoEM Structure Challenges Workshop, 2017年10月7日, SLAC Campus, Stanford University, California

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 川端 猛、電顕の技術における情報技術の役割、クライオ電顕解析における情報解析技術ワークショップ、2018年1月22日、産業技術総合研究所 臨海副都心センター別館 11 階会議室
2. 川端 猛、中村春木、金城玲、HOMCOS: 複合体立体構造の検索・モデリングサーバ、日本農芸化学会 2014 年度大会、2014 年 3 月 30 日、明治大学生田キャンパス

【3-2a:海外、国内の学会、シンポ、WS など 自身のポスター発表】

1. 川端 猛、中村春木、栗栖源嗣、マスク付きガウス関数による電顕3次元密度マップ内の α ヘリックスを認識する手法の開発、第56回日本生物物理学会年会、2018年9月15日、岡山大学 津島キャンパス
2. 川端 猛、中村春木、栗栖源嗣、サブユニット原子モデル群を電顕密度マップの一部に重ね合わせる算法の開発、第18回日本蛋白質科学会年会、2018年6月28日、朱鷺メッセ
3. 川端 猛、中村春木、ガウス関数入力型混合正規分布モデルによる3次元密度マップの近似表現、第55回日本生物物理学会年会、2017年9月21日、熊本大学 黒髪北地区
4. Kawabata T, Suzuki H, Nakamura H. gmfit: an approximated 3D shape for atomic model and density map using Gaussian Mixture model. IUPAB & EBSA 2017, 2017年7月18日, Edinburgh International Conference Centre, UK.
5. 川端 猛、織田冒幸、河合富佐子、予測ドッキング構造を用いた PET 分解クチナーゼ様酵素 Cut190 の変異体解析、第17回日本蛋白質科学会年会、2017年6月21日、仙台国際センター
6. 川端 猛、中村春木、電顕3次元密度マップから α ヘリックスを認識する混合正規分布モデルの開発、第54回日本生物物理学会年会、2016年11月27日、つくば
7. 川端 猛、中村春木、金城玲、HOMCOS サーバを用いた複合体立体構造の進化的保存性の解析、第16回日本蛋白質科学会年会、2016年6月9日、福岡
8. Kawabata T, Suzuki H, Nakamura H, Omokage search and gmfit: shape similarity search and superposition among models and maps. Biophysical Society 60-th Annual Meeting、2016年2月28日、Los Angeles

4-2 特任准教授

9. 川端 猛、中村春木、低解像度密度マップへの複数のサブユニットのあてはめ計算 - 実験情報による拘束の利用 -, 2015 年 9 月 15 日、第 53 回日本生物物理学会年会、2015 年 11 月 27 日、金沢
10. 川端 猛、中村春木、金城玲、HOMCOS: 複合体立体構造の検索・モデリングサーバ、日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 27 日、神戸
11. Kawabata T, Suzuki H, Nakamura H, Omokage search : A rapid shape similarity search and superposition of biological assemblies. Biophysical Society 59-th Annual Meeting, 2015 年 2 月 19 日、Baltimore
12. 川端 猛、鈴木博文、中村春木、セグメンテーション&フィッティング -低解像度密度マップへの複数のサブユニットのあてはめ計算法 -, 第 52 回日本生物物理学会年会、2014 年 9 月 27 日、札幌
13. Kawabata T, Kinjo A, Nakamura H, Similarity-based 3D Modeling of Compound-Protein Complexes. Biophysical society thematic meeting - Modeling of Biomolecular Systems Interactions, Dynamics, and Allostery: Bridging Experiments and Computations, 2014 年 9 月 13 日、Istanbul
14. 川端 猛、中村春木、fkcombu : 2D-MCS を用いた鋳型ベースの低分子化合物ドッキング法の開発、第 14 回日本蛋白質科学会年会、2014 年 6 月 27 日、横浜
15. Kawabata T, Nakamura H, Kinjo A, HOMCOS: A server to search and model 3D structures of protein-protein and compound-protein complexes. Biophysical Society 58-th Annual Meeting, 2014 年 2 月 16 日、San Francisco
16. 川端 猛、中村春木、金城玲、HOMCOS: 複合体立体構造の検索・モデリングサーバ、第 36 回日本分子生物学会年会、2013 年 12 月 5 日、神戸
17. 川端 猛、鈴木博文、金城玲、中村春木、高分子複合体の密度マップ・原子モデルの混合正規分布モデルを用いた重ね合わせ計算、第 51 回日本生物物理学会年会、2013 年 10 月 28 日、京都
18. Kawabata T, Nakamura H, Similarity-based docking using atomic correspondence of maximum common substructure: dependence of prediction accuracy on target-template similarity. 21st Annual International Conference on Intelligent System for Molecular Biology, 2013 年 7 月 23 日、Berlin
19. 川端 猛、中村春木、金城玲、HOMCOS2: 複合体立体構造の検索・モデリングサーバ、第 13 回日本蛋白質科学会年会、2013 年 6 月 13 日、鳥取

【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
2017 年度 口頭発表件数 : 0 件、ポスター発表件数 : 3 件
2016 年度 口頭発表件数 : 0 件、ポスター発表件数 : 2 件
2015 年度 口頭発表件数 : 0 件、ポスター発表件数 : 2 件
2014 年度 口頭発表件数 : 0 件、ポスター発表件数 : 1 件
2013 年度 口頭発表件数 : 0 件、ポスター発表件数 : 1 件

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 科学研究費助成事業（基盤研究（C））「混合正規分布を用いた電顕密度マップからのマルチスケール原子モデル構築法の開発」代表、2017-2019 年度
2. 科学研究費助成事業（基盤研究（C））「混合正規分布モデルを用いた低解像度密度マップ・原子モデルの重ね合わせ比較法の開発」代表、2014-2016 年度

教育活動、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動、社会貢献、学内、所内活動、その他
-川端 猛-

教育活動

【8:担当授業】

大学院（生命機能研究科）：基礎生物学 III (2014. 分担)
大学院（基礎工学研究科）：蛋白質計算科学 (2014, 2015, 2016, 2017. 分担)

4-2 特任准教授

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. 一般講習会：CiCLE クライオ電顕単粒子解析 情報処理講習会、講演者、2018年9月27日、28日、大阪大学蛋白質研究所
2. 出張講義：「混合正規分布モデルを用いた電顕密度マップと原子モデルのフィティング」 2018年5月14日、東京大学大学院 農学生命科学研究科 「情報生命工学」
3. セミナー：日本薬学会第138年会 PDBj ランチョンセミナー「PDBjのサービスを用いた複合体立体構造の検索とモデリング」 2018年3月27日、ホテル金沢
4. 一般講習会：PDBj & BINDS 合同講習会「生命科学のための立体構造データの使い方入門」、講演者、2018年2月20日、大阪大・吹田キャンパス・銀杏会館
5. 出張講義：計算生命科学の基礎Ⅳ.計算科学与生命科学の融合：基礎から医療・創薬・人工知能への応用まで[全15回]. 第3回「電子顕微鏡解析」(担当：川端 猛)、2017年10月25日、神戸大学計算科学教育センター
6. 一般講習会：構造生命科学データクラウド VaProS 第8回利用講習会「立体構造データを用いた多型情報の解析」、講演者、2016年11月11日、東京大・農
7. 一般講習会：構造生命科学データクラウド VaProS 第7回利用講習会「VaProSを用いた立体構造モデリング入門」、講演者、2016年9月1日、愛媛大・プロテオサイエンスセンター
8. 一般講習会：All-in-one 合同講習会 2016 ～バイオビッグデータ解析入門～、講演者、2016年7月23日、グランフロント大阪
9. 一般講習会：構造生命科学データクラウド VaProS 第6回利用講習会「VaProSを用いたバイオビッグデータ解析入門」、講演者、2016年6月10日、九州大・馬出病院キャンパス
10. 一般講習会：H27年度 PDBj & 創薬等 PF 情報拠点 VaProS 第4回利用講習会「生命科学のための立体構造データ・ビッグデータの使い方入門」、2016年03月15日、大阪大・蛋白研
11. セミナー：生命医薬情報学連合大会 2015年大会 PDBj&創薬等ランチョンセミナー「生体高分子の立体構造データをめぐる最近の動向」 2015年10月29日、京都大学黄檗キャンパス
12. 一般講習会：構造生命科学データクラウド VaProS 第3回利用講習会、講演者、2015年10月14日、東京大・農
13. 一般講習会：初めての All-in-one 合同講習会、講演者、2015年7月18日、大阪大学中之島センター
14. 一般講習会：H27年 PDBj & 創薬等情報拠点講習会「見てわかるタンパク質ー生命科学のための立体構造データの利用法」、講演者、2015年6月13日、科学技術振興機構 東京本部別館
15. セミナー：第15回日本蛋白質科学会年会・PDBj&創薬等支援技術基盤プラットフォームランチョンセミナー、講演者、2015年6月24日、徳島あわぎんホール
16. 一般講習会：SLS-DC 構造生命科学データクラウド第2回利用講習会、講演者、2015年2月3日、東京大・農
17. セミナー：PDBj & 創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業・情報拠点 ランチョンセミナー「ビッグデータ時代における構造生命科学：ゲノム情報の蛋白質構造によるアノテーション」、講演者、2014年10月3日、仙台国際センター
18. 一般講習会 H26年度講習会「見てわかるタンパク質ー生命科学における立体構造データの利用法」、講演者、2014年10月1日、東北大
19. 一般講習会：構造生命科学データクラウド (SLS-DC) 利用講習会、講演者、2014年7月11日、東京大・農
20. 一般講習会：統合データベース講習会：AJACS 肥後、講演者、2014年1月22日、化血研

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動

【10-5:データベース等の運営】

HOMCOS (<http://homcos.pdbj.org>)

Pairwise gmfit (<https://www.pdbj.org/gmfit>)

gmfit (<https://www.pdbj.org/gmfit>)

KCOMBU (<http://strcomp.protein.osaka-u.ac.jp/kcombu>)

LigandBox (<http://ligandbox.protein.osaka-u.ac.jp>)

GHECOM (<http://strcomp.protein.osaka-u.ac.jp/ghecom>)

MATRAS (<http://strcomp.protein.osaka-u.ac.jp/matras>)

EMPIAR-PDBj (<https://empiar.pdbj.org>)

社会貢献

【11-1:論文査読】

Bioinformatics(2017), BioMed Research International(2015, 2016), Biomolecules(2013), Biophysics and Physicobiology(2016), ChemMedChem(2017), DATABASE(2017), GigaScience(2017), IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics(2015), International Journal of Molecular Science(2017), Journal of Computational Chemistry (2018), Journal of Molecular Modeling(2015), Journal of Biochemistry(2014), Journal of Cheminformatics(2014), Journal of Structural and Functional Genomics(2016), Journal of Structural Biology (2018), Mathematical Biosciences(2014), Microscopy (2018), Nucleic Acids Research(2013), Scientific Reports (2018), SpringerPlus(2015), 日本データベース学会論文誌(2015).

【12-1:所属学会】

日本生物物理学会、日本蛋白質科学会、日本バイオインフォマティクス学会

【12-2:学会の役員、委員】

日本生物物理学会分野別専門委員 (2016)

【14:データベース等の運営】実績を含む（アクセス件数，登録件数）

1. HOMCOS (<http://homcos.pdbj.org>) データアクセス数+検索依頼件数 HOMCOS 単体 : 2015 年:2311、2016 年:3706、2017 年:2460、2018 年:2003, VaProS を通じたアクセス : 2015 年:7891, 2016 年:7790、2017 年:4534、2018 年:2790
2. Pairwise gmfit (<http://www.pdbj.org/gmfit>) 計算回数 2014 年:15708、2015 年:124331、2016 年:447317、2017 年:293961、2018 年:155055 (※これらの数字は検索ロボットのアクセスが多数含まれてしまっている...)
3. gmfit (<https://www.pdbj.org/gmfit>) ソースのダウンロード回数 2013 年:13、2014 年:12、2015 年:37、2016 年:25、2017 年:17、2018 年:43
4. KCOMBU (<http://strcomp.protein.osaka-u.ac.jp/kcombu>) ソースのダウンロード回数 2013 年:8、2014 年:36、2015 年:38、2016 年:36、2017 年:55、2018 年:60
5. LigandBox (<http://ligandbox.protein.osaka-u.ac.jp>) 検索件数 2012 年:368、2013 年:2214、2014 年:1594、2015 年:2637、2016 年:980、2017 年:3111、2018 年:2495 ダウンロード件数 2012 年:251、2013 年:565、2014 年:607、2015 年:675、2016 年:257、2017 年:354、2018 年:401
6. GHECOM (<http://strcomp.protein.osaka-u.ac.jp/ghecom>) 計算件数 2013 年:864、2014 年:885、2015 年:11325、2016 年:1660、2017 年:986、2018 年:1046 ソースのダウンロード回数 2013 年:41、2014 年:44、2015 年:54、2016 年:39、2017 年:39、2018 年:67
7. MATRAS (<http://strcomp.protein.osaka-u.ac.jp/matras>) 計算件数 2013 年:5789、2014 年:5147、2015 年:5177、2016 年:4021、2017 年:3760、2018 年:14111 ソースのダウンロード回数 2013 年:0、2014 年:18、2015 年:26、2016 年:21、2017 年:19、2018 年:18

学内、所内活動

【16:学内、所内委員など】

リトリート委員 (2014)

4-2 特任准教授

4-2-2 小林 直宏

職位：特任准教授

所属：蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター 蛋白質データベース開発研究室
蛋白質構造生物学研究部門 機能構造計測学研究室（兼任）

【研究課題】NMR データベースの高度化およびそれを活用した NMR 解析の高効率化

【研究内容】

タンパク質の NMR シグナル帰属データは 3 次元構造に関する知見を与えるばかりではなくリガンド相互作用、動的ゆらぎ状態の解析など創薬に重要となる情報を与える。研究課題として NMR 実験データの効率的かつ高品位なデータベースへの登録、運営、公開をするための技術を開発する。また、これらデータベースを活用した様々な NMR データ解析を自動化し高度に支援ツールを開発し公開している。

高品位な NMR データを得るためにはより高度に自動化した解析システムが必要となるため、様々なアルゴリズムとデータベースを駆使した解析ツール群を開発し公開している。

【2017-2018 年度の成果】

1. BioMagResBank(BMRB)の登録支援、運営、公開と国際的な協力：

米国 Wisconsin 大学を始め wwPDB との国際的な協力関係の下、NMR 実験データのデータベースへの登録、公開、管理を推進した。阪大蛋白研特任研究員の横地らと BMRB のデータベースを XML 化および RDF 化し、SPARQL エンドポイントとしての公開を実現した[論文 17]。ごく最近公開された wwPDB による統合登録サイト OneDep との連携によってより高度かつ高品質なデータベース登録業務を実現した。2017 年においては NMR データ交換フォーマットである NEF の開発に際し国際的協力関係のもとかわり、現在は wwPDB により実装公開段階にある。

2. NMR データ自動解析ツールの開発：

生体高分子 NMR のデータを効率的に解析するためのデータ構造を独自のオントロジーに基づいて定義し、あらゆる化合物、生体高分子についてのライブラリ、NMR スペクトルデータを定義するライブラリを開発し、Graph_Robot として搭載させている。このツールはグラフ理論と有限オートマトン理論により高速に NMR 磁化移動のシミュレーションを可能にし、NMR シグナル帰属の視認的確認に寄与する。また非線形多次元尺度構成法により NMR アンサンブル構造に内在する情報エントロピーの偏りを検知して収斂領域を自動検出するツール Fit_Robot を開発し、収束状態の確認や欠損した帰属・構造情報の確認を行う事ができる。

これらのツールは統合的解析システム MagRO に組み込まれている。更にごく最近、畳み込みニューラルネット(CNN)と多層パーセプトロン(DNN)を組み合わせ、従来困難であった NMR シグナルのノイズ判定を深層学習により効率的に実行できるシステム Id_Robot を開発した[論文 25]。またこれらのシステムを組み合わせることで更に高度化した完全自動解析システムとして第 2 世代の MagRO を開発公開した。このシステムを利用することで NMR データの質がよければ Peter Guntert らにより開発された FLYA との連携でほぼ半日で信号帰属・構造解析が可能となった。本年は既に新規フォールドの構造 8 件を上記常道解析により成功させた。

【今後の展望と自己評価】

NMR データベースにはまだまだ隠された貴重な法則性や知見が眠っており、これらのデータが XML 化および RDF 化できた事は将来的な AI 世代へ向けた生命科学、創薬研究へ寄与できる事が期待できる。今年度は深層学習を利用した新しい NMR 解析技術の開発の実装と新規構造解析への実践的利用を試みた。新規フォールドの構造 8 件をほぼ単独で解析完了できた事は上記ツールがすでに実用レベルにあることを明白に示している。残余双極子(RDC)を用いた帰属・構造の客観評価が可能になり、NOE ピークの再現性と共に用いる事で解析の進行状態が判断できたことも大きな進展である。来年はこれら構造群や方法論に関する論文文化を進めたい。

研究活動 -小林 直宏-

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. T. Ohyama, T. Nagata, K. Tsuda, **N. Kobayashi**, T. Imai, H. Okano, T. Yamazaki and M. Katahira "Structure of Musashi1 in a Complex with Target RNA: The Role of Aromatic Stacking Interactions" (2012) *Nuc. Acids. Res.* **40**(7), 3218-3231
2. F. He, M. Inoue, T. Kigawa, M. Takahashi, K. Kuwasako, K. Tsuda, N. Kobayashi, T. Terada, M. Shirouzu, P. Güntert, S. Yokoyama and Y. Muto "Solution structure of the splicing factor motif of the human Prp18 protein" (2012) *Proteins* **80**(3), 968-974
3. **N. Kobayashi**, Y. Harano, N. Tochio, E. Nakatani, T. Kigawa, S. Yokoyama, S. Mading, E. L. Ulrich, J. L. Markley, H. Akutsu and T. Fujiwara "An automated system designed for large scale NMR data deposition and annotation: application to over 600 assigned chemical shift data entries to the BioMagResBank from the Riken Structural Genomics/Proteomics Initiative internal database" (2012) *J. Biomol. NMR* **53**(4), 311-332
4. T. Nagata, K. Tsuda, **N. Kobayashi**, M. Shirouzu, T. Kigawa, P. Güntert, S. Yokoyama and Y. Muto "Solution structures of the double-stranded RNA-binding domains from RNA helicase A" (2012) *Proteins* **80**(6), 1699-1706
5. A. Furukawa, H. Okamura, R. Morishita, S. Matsunaga, **N. Kobayashi**, T. Ikegami, T. Kodaki, A. Takaori-Kondo, A. Ryo, T. Nagata and M. Katahira. "NMR study of xenotropic murine leukemia virus-related virus protease in a complex with amprevir" (2012) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **425**(2), 284-289
6. F. He, K. Tsuda, M. Takahashi, K. Kuwasako, T. Terada, M. Shirouzu, S. Watanabe, T. Kigawa, **N. Kobayashi**, P. Güntert, S. Yokoyama and Y. Muto "Structural insight into the interaction of ADP-ribose with the PARP WWE domains" (2012) *FEBS Letters*. **586**(21), 3858-3864
7. T. Nagata, T. Kengo, **N. Kobayashi**, P. Güntert, S. Yokoyama and Y. Muto "¹H, ¹³C, and ¹⁵N resonance assignments of the dsRBDs of mouse RNA helicase A" (2013) *Biomol. NMR Assign.* **7**(1), 69-72
8. J. Wang, N. Tochio, A. Takeuchi, J. Uewaki, **N. Kobayashi** and S. Tate "Redox-sensitive structural change in the A-domain of HMGB1 and its implication for the binding to cisplatin modified DNA" (2013) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **441**(4), 701-706
9. **N. Kobayashi** "A robust method for quantitative identification of ordered cores in an ensemble of biomolecular structures by non-linear multi-dimensional scaling using inter-atomic distance variance matrix" (2014) *J. Biomol. NMR* **58**(1), 61-67
10. N. Xu, N. Tochio, J. Wang, Y. Tamari, J. Uewaki, N. Utsunomiya-Tate, K. Igarashi, T. Shiraki, **N. Kobayashi** and S. Tate "The C113D mutation in human Pin1 causes allosteric structural changes in the phosphate binding pocket of the PPIase domain through the tug of war in the dual-histidine motif" (2014) *Biochemistry* **53**(34), 5568-5578
11. K. Tsuda, K. Kuwasako, T. Nagata, M. Takahashi, T. Kigawa, **N. Kobayashi**, P. Güntert, M. Shirouzu, S. Yokoyama and Y. Muto "Novel RNA recognition motif domain in the cytoplasmic polyadenylation element binding protein 3" (2014) *Proteins* **82**(10), 2879-2886
12. K. Kuwasako, M. Takahashi, S. Unzai, K. Tsuda, S. Yoshikawa, F. He, **N. Kobayashi**, P. Güntert, M. Shirouzu, T. Ito, A. Tanaka, S. Yokoyama, M. Hagiwara, H. Kuroyanagi and Y. Muto "RBFOX and SUP-12 sandwich a G base to cooperatively regulate tissue-specific splicing" (2014) *Nat. Struct. Mol. Biol.* **21**(9), 778-786
13. T. Nagata, K. Shirakawa, **N. Kobayashi**, H. Shiheido, N. Tabata, Y. Sakuma-Yonemura, K. Horisawa, M. Katahira, N. Doi and H. Yanagawa "Structural Basis for Inhibition of the MDM2:p53 Interaction by an Optimized MDM2-Binding Peptide Selected with mRNA Display" (2014) *PLoS One* **9**(1) e109163
14. S. Kataoka, K. Furuita, Y. Hattori, **N. Kobayashi**, T. Ikegami, K. Shiozaki, T. Fujiwara and C. Kojima "¹H, ¹⁵N and ¹³C resonance assignments of the conserved region in the middle domain of S. pombe Sin1 protein" (2015) *Biomol. NMR Assign.* **9**(1), 89-92
15. K. Furuita, S. Kataoka, T. Sugiki, Y. Hattori, **N. Kobayashi**, T. Ikegami, K. Shiozaki, T. Fujiwara and C. Kojima "Utilization of paramagnetic relaxation enhancements for high-resolution NMR structure determination of a soluble loop-rich protein with sparse NOE distance restraints" (2015) *J. Biomol. NMR*. **61**(1), 55-64
16. A. Gutmanas, P.D. Adams, B. Bardiaux, H.M. Berman, D.A. Case, R.H. Fogh, P. Güntert, P.M. Hendrickx, T. Herrmann, G.J. Kleywegt, **N. Kobayashi**, O.F. Lange, J.L. Markley, G.T. Montelione, M. Nilges, T.J. Ragan, C.D. Schwieters, R. Tejero, E.L. Ulrich, S. Velankar, W.F. Vranken, J.R. Wedell, J. Westbrook, D.S. Wishart, and G.M. Vuister "NMR Exchange Format: a unified and open standard for representation of NMR restraint data" (2015) *Nat. Struct. Mol. Biol.* **22**(6), 433-434
17. M. Yokochi, **N. Kobayashi**, E.L. Ulrich, A.R. Kinjo, T. Iwata, Y.E. Ioannidis, M. Livny, J.L. Markley, H. Nakamura, C. Kojima and T. Fujiwara "Publication of nuclear magnetic resonance experimental data with semantic web technology and the application thereof to biomedical research of proteins" (2016) *J. Biomed. Sem.* **7**(16), 1-4

4-2 特任准教授

18. K. Kuwasako, N. Nameki, K. Tsuda, M. Takahashi, A. Sato, N. Tochio, M. Inoue, T. Terada, T. Kigawa, **N. Kobayashi**, M. Shirouzu, T. Ito, T. Sakamoto, K. Wakamatsu, P. Güntert, S. Takahashi, S. Yokoyama, and Y. Muto. "Solution structure of the first RNA recognition motif domain of human spliceosomal protein SF3b49 and its mode of interaction with a SF3b145 fragment." (2017) *Protein Sci.* **26**(2), 280-291
19. R. Iwaoka, T. Nagata, K. Tsuda, T. Imai, H. Okano, **N. Kobayashi** and Katahira M. "Structural Insight into the Recognition of r(UAG) by Musashi-1 RBD2, and Construction of a Model of Musashi-1 RBD1-2 Bound to the Minimum Target RNA." *Molecules* **22**(7), e1207.
20. R. Iwaoka, T. Nagata, K. Tsuda, T. Imai, H. Okano, **N. Kobayashi** and M. Katahira, "Backbone and side chain assignments of the second RNA-binding domain of Musashi-1 in its free form and in complex with 5-mer RNA." (2017) *Biomol. NMR Assign.* **11**(2), 265-268.
21. Y. Nomura, K. Yamazaki, R. Amano, K. Takada, T. Nagata, **N. Kobayashi**, Y. Tanaka, J. Fukunaga, M. Katahira, T. Kozu, Y. Nakamura, Y. Haishima, H. Torigoe and T. Sakamoto. "Conjugation of two RNA aptamers improves binding affinity to AML1 Runt domain." (2017) *J. Biochem.* **162**(6), 431-436.
22. A.R. Kinjo, G.J. Bekker, H. Wako, S. Endo, Y. Tsuchiya, H. Sato, H. Nishi, K. Kinoshita, H. Suzuki, T. Kawabata, M. Yokochi, T. Iwata, **N. Kobayashi**, T. Fujiwara, G. Kurisu and H. Nakamura. "New tools and functions in data-out activities at Protein Data Bank Japan (PDBj)." (2017) *Protein Sci.* **27**(1), 95-102
23. D. Schober, D. Jacob, W. Wilson, J.A. Cruz, A. Marcu, J.R. Grant, A. Moing, C. Deborde, L.F. de Figueiredo, K. Haug, P. Rocca-Serra, J. Easton, T.M.D. Ebbels, J. Hao, C. Ludwig, U.L. Günther, A. Rosato, M.S. Klein, I.A. Lewis, C. Luchinat, A.R. Jones, A. Grauslys, M. Larralde, M. Yokochi, **N. Kobayashi**, A. Porzel, J.L. Griffin, M.R. Viant, D.S. Wishart, C. Steinbeck, R.M. Salek and S. Neumann "nmrML: A Community Supported Open Data Standard for the Description, Storage, and Exchange of NMR Data." (2018) *Anal. Chem.* **90**(1), 649-656.
24. K. Kondo, T. Mashima, T. Oyoshi, R. Yagi, R. Kurokawa, **N. Kobayashi**, T. Nagata, M. Katahira "Plastic roles of phenylalanine and tyrosine residues of TLS/FUS in complex formation with the G-quadruplexes of telomeric DNA and TERRA." (2018) *Sci. Rep.* **8**(1), 2864.
25. **N. Kobayashi**, Y. Hattori, T. Nagata, S. Shinya, P. Güntert, C. Kojima and T. Fujiwara, "Noise peak filtering in multi-dimensional NMR spectra using convolutional neural networks." (2018) *Bioinformatics* **34**(1), 4300-4301.

【1-2:代表的な論文】

1. **N. Kobayashi**, Y. Harano, N. Tochio, E. Nakatani, T. Kigawa, S. Yokoyama, S. Mading, E. L. Ulrich, J. L. Markley, H. Akutsu and T. Fujiwara "An automated system designed for large scale NMR data deposition and annotation: application to over 600 assigned chemical shift data entries to the BioMagResBank from the Riken Structural Genomics/Proteomics Initiative internal database" (2012) *J. Biomol. NMR* **53**(4), 311-332
2. **N. Kobayashi** "A robust method for quantitative identification of ordered cores in an ensemble of biomolecular structures by non-linear multi-dimensional scaling using inter-atomic distance variance matrix" (2014) *J. Biomol. NMR* **58**(1), 61-67
3. **N. Kobayashi**, Y. Hattori, T. Nagata, S. Shinya, P. Güntert, C. Kojima and T. Fujiwara, "Noise peak filtering in multi-dimensional NMR spectra using convolutional neural networks." (2018) *Bioinformatics* in print.

【1-3:英文総説】

1. T. Sugiki T, **N. Kobayashi** and T. Fujiwara, "Modern Technologies of Solution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy for Three-dimensional Structure Determination of Proteins " (2017) *Comput. Struct. Biotechnol. J.* **13**(15), 328-339.

【1-4:邦文総説】

1. **小林直宏** "ビッグデータ時代の生体高分子NMRデータベース、BioMagResBank(BMRB)その有効利用とわが国における現状" 日本核磁気共鳴学会誌 2013, No.4
2. **小林直宏**, "生体系 NMR の解析ツール (機械学習と自動化) " 日本核磁気共鳴学会誌 2017, No.8
3. **小林直宏**, "生体高分子 NMR の自動解析・深層学習による高度化" 日本分光学会「分光研究」2018, in press

【1-5:著書】

なし

4-2 特任准教授

【2:受賞歴】

日本ペプチド学会奨励賞 “プロテイン GB1 ドメインの立体構造形成に関する研究” 2001 年 10 月

【3:招待講演】

1. "新しいデータ構造、データ評価法、自動解析技術 超高磁場、超高感度 NMR 時代に向けて" 平成 22 年蛋白研セミナー、2010 年 7 月、大阪
2. "NMR データと構造アンサンブル、解析手法の基礎と応用" 第2回若手育成講習会 NMR によるタンパク質解析法の基礎的理解(概論と実習)、2011 年 4 月、大阪
3. "Basics of NMR signal assignments and structure determination" Lecture Series for NMR Structure Determination in Osaka University、2012 年 11 月、大阪
4. "仮想化技術で始める超快適な生体高分子解析環境のレシピ" 平成 24 年度 PDBj 講習会、2013 年 3 月、東京
5. "Highly automated and secure pipelines to study and validate NMR structures and complexes of biomolecules performed by a stand-alone cloud computing platform using virtual machine servers ", ICSG 2013 Satellite Workshop, 2013 年 4 月、札幌
6. "ビッグデータ時代の NMR データ解析" 平成 25 年蛋白研セミナー、2013 年 8 月、大阪
7. "クラウドコンピューティング、仮想化技術と生体高分子 NMR データベースの利用法" 平成 25 年度 PDBj 講習会、2013 年 8 月、大阪
8. "MagRO を用いた NMR スペクトル解析" 第 15 回若手 NMR 研究会、2014 年 7 月、千葉
9. "データベースの積極的な活用が生み出す BioNMR の新しい使い方" 平成 26 年度日本分光学会 NMR 分光部会、2014 年 9 月、東京
10. "MagRO/FLYA/CYANA による完全自動帰属と立体構造解析" MagRO-FLYA 利用者講習会、2016 年 2 月、大阪
11. "NMR analysis using Deep Learning and NMR Database", ソウル大-蛋白研シンポジウム、2016 年、12 月、大阪
12. "New-generation of automated NMR analysis techniques: Theory and practice"、第 10 回京阪奈計算生物物理セミナー、2017 年 3 月、京都
13. "MagRO による NMR データ解析入門"、第 18 回若手 NMR 研究会、2017 年 9 月、和歌山

【3-1:講演-国際学会、外国でのセミナー】

1. "MagRO-NMRView and CYANA for highly automated and interactive analysis for NMR data", Novartis, 2012 年 1 月、バーゼル
2. "High-throughput NMR analysis using MagRO/FLYA/CYANA", NCPSS, 2015 年 8 月、上海
3. **N. Kobavashi**, T. Nagata, C. Kojima and T. Fujiwara, "Highly automated NMR signal assignments using peak-noise recognition assisted by Deep Neural Networks", Gordon Research Conference 2017, 口頭、2017 年 6 月, Sunday River in USA

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. **小林直宏** "新しいデータ構造、データ評価法、自動解析技術による NMR 解析ツール群の開発" 第 48 回生物物理学会ランチョンセミナー、2010 年 5 月、仙台
2. **小林直宏** "生体高分子 NMR データバンク (BMRB) のデータ応用事例とデータ登録および解析支援ツール" 第 11 回蛋白質科学会年会ランチョンセミナー、2011 年 6 月、大阪
3. **小林直宏** "仮想化技術を活用した生体高分子の解析研究のすすめ" 第 12 回蛋白質科学会年会ランチョンセミナー、2012 年 6 月、名古屋
4. **小林直宏** "仮想化技術を用いた NMR データの統合的解析環境" 第 50 回日本生物物理学会年会ランチョンセミナー、2012 年 9 月、名古屋
5. **小林直宏** "BMRB と NMR データ解析、登録ツール" 第 14 回日本蛋白質科学会年会ランチョンセミナー、2014 年 6 月、横浜

4-2 特任准教授

6. 小林直宏 "高度に自動化された NMR 解析ツールとデータベースの応用" 第 52 回生物物理学会年会ランチョンセミナー、2014 年 9 月、札幌
7. 小林直宏 "BMRB と他の生命科学系データベースとの統合的検索" 第 15 回蛋白質科学会年会ランチョンセミナー、2015 年 6 月、徳島
8. N. Kobayashi, M. Yokochi, T. Iwata, B.R. Sahoo, T. Nagata, J.L. Markley, E.L. Ulrich, E. Schmidt, P. Güntert, C. Kojima and T. Fujiwara "New strategy for high-throughput NMR analysis using the NMR database BMRB and tools for automated NMR analysis, MagRO, FLYA and CYANA" ISMAR 2015、2015 年 8 月、上海
9. 小林直宏 "統合化された NMR データベースの蛋白質研究への有効利用" 第 16 回日本蛋白質科学会年会ランチョンセミナー、2016 年 6 月、福岡
10. 小林直宏 "New generation of NMR analysis assisted by Deep Learning and highly sophisticated Web-tools developed by PDBj-BMRB" 第 52 回生物物理学会年会ランチョンセミナー、2016 年 11 月、つくば
11. 小林直宏、服部良一、永田崇、児嶋長次郎、藤原敏道 "深層学習に支援された NMR シグナルの自動解析" 第 55 回 NMR 討論会、口頭、2016 年 11 月、広島
12. 小林直宏、"人工知能世代の NMR データベースと解析" 第 17 回蛋白質科学会年会、2017 年 6 月、仙台
13. 小林直宏、永田崇、服部良一、新家粧子、J.M. Würz, P. Güntert、児嶋長次郎、藤原敏道、"深層学習により強化された NMR 立体構造解析"、第 56 回 NMR 討論会、2017 年 11 月、東京
14. "PDB と BMRB: データベースの高度化と機械学習への応用" 第 18 回日本蛋白質科学会年会ランチョンセミナー、2018 年 6 月、新潟

【3-2a:海外、国内の学会、シンポ、WS など 自身のポスター発表】

1. N. Kobayashi, D.M. Standley, H. Nakamura, H. Akutsu and T. Fujiwara "A molecular viewer and tools for analysis and validation of NMR data and structure ensembles" ICMRBS 2010、2010 年 8 月、ケアンズ
2. 小林直宏、原野陽子、池上貴久、児嶋長次郎、佐藤純子、中村春木、阿久津秀雄、藤原敏道 "オントロジー工学を利用した NMR データ解析、評価およびデータベース登録を支援するツール、MagRO システムの開発" 第 49 回 NMR 討論会、2010 年 11 月、東京
3. N. Kobayashi, A. Furukawa, S. Kitazawa, T. Nagata, R. Kitahara, M. Katahira and T. Fujiwara, "MagRO-Assign: a tool for automated sequence specific assignment of chemical shifts for NMR signals of protein backbone" EUROMAR2011、2011 年 8 月 2011、フランクフルト
4. N. Kobayashi, T. Iwata, Y. Harano, C. Kojima, H. Nakamura and T. Fujiwara "New server systems based on virtual computing for the database BMRB and MagRO-Tools for NMR analysis" 第 50 回記念 NMR 討論会国際シンポジウム、2011 年 11 月、横浜
5. 小林直宏、岩田武史、高橋あみ、児嶋長次郎、中村春木、藤原敏道 "仮想化技術による生体高分子 NMR 解析環境および BMRB データベースサーバーの統合化" トーゴの日シンポジウム 2012、2012 年 10 月、東京
6. 小林直宏、児嶋長次郎、藤原敏道 "化学シフトデータベースを利用した高精度な NMR 構造評価システム" 第 51 回 NMR 討論会、2012 年 11 月、名古屋
7. 小林直宏、横地政史、岩田武史、高橋あみ、児嶋長次郎、藤原敏道、"生体高分子 NMR データベース、BMRB におけるデータベース統合化の新展開" トーゴの日シンポジウム 2013、2013 年 10 月、東京
8. 小林直宏、横地政志、岩田武史、高橋あみ、児嶋長次郎、藤原敏道 "統合化に向けてリニューアルされた BioMagResBank" 第 52 回 NMR 討論会、2013 年 11 月、金沢
9. 小林直宏、横地政史、岩田武史、児嶋長次郎、藤原敏道 "生体高分子 NMR データベース(BioMagResBank)における統合化と関連ツール群" トーゴの日シンポジウム 2014、2014 年 10 月、東京
10. 小林直宏、B.R. Sahoo、永田崇、服部良一、E. Schmidt, P. Güntert、児嶋長次郎、藤原敏道 "MagRO-NMRView, FLYA による高度に自動化された NMR データ解析" 第 53 回 NMR 討論会、2014 年 11 月、大阪
11. 小林直宏、横地政史、岩田武史、児嶋長次郎、藤原敏道 "生体高分子 NMR データベース(BioMagResBank)の統合化とその応用" トーゴの日シンポジウム 2015、2015 年 10 月、東京
12. 小林直宏、横地政史、岩田武史、本野千恵、廣明秀一、児嶋長次郎、藤原敏道 "NMR データベース BioMagResBank の統合的拡張と公開" 第 54 回 NMR 討論会、2015 年 11 月、千葉
13. N. Kobayashi, M. Yokochi, T. Iwata, J.L. Markley, E.L. Ulrich, E. Schmidt, P. Güntert, Y. Hattori, C. Kojima and T. Fujiwara "New library system in MagRO for automated analysis of NMR data on biomacromolecules", ICMRBS 2016、京都
14. 小林直宏、横地政史、岩田武史、児嶋長次郎、藤原敏道 "高度化された生体高分子 NMR データベース (PDBj-BMRB) による統合的利用" トーゴの日シンポジウム 2016、2016 年 10 月、東京

4-2 特任准教授

15. 小林直宏、横地政史、岩田武史、児嶋長次郎、藤原敏道 "DBj-BMRB における統合化データベースの取り組み: 高度な WEB 検索表示機能への応用" トーゴの日シンポジウム 2017、ポスター、2017 年 10 月、東京
16. N. Kobayashi, T. Sugiki1, Y. Hattori, T. Nagata, S. Shinya, T. Kosugi, K. Sakuma, J. M. Würz, R. Koga, N. Koga., P. Güntert, C. Kojima and T. Fujiwara "Application of Deep Neural Networks to Highly Accurate NMR Structure Analysis by Deep-MagRO" ICMRBS2018, 2018 年 8 月, Dublin
17. 小林直宏、横地政史、岩田武史、児嶋長次郎、藤原敏道 "統合化された NMR データベース、BMRB と深層学習への応用" トーゴの日シンポジウム 2017、ポスター、2018 年 10 月、東京

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2018 年度 口頭発表件数：1 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：0 件
2016 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：2 件
2015 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：3 件
2014 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：3 件
2013 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

1. "NMR 構造解析システム, NMR 構造解析方法および NMR 構造解析プログラム", 特許 2003-418778 (出願:2003 年, 登録:2009 年)
2. "3 次元異種核相関 NMR スペクトルにおけるノイズフィルター装置、ノイズフィルター方法、およびノイズフィルタープログラム", 特許 2003-330418 (出願:2003 年, 登録:2009 年)

【6:取得研究費】

科研費

1. 科学研究費助成事業（奨励研究（A））”合成ペプチドによる蛋白質立体構造形成過程の研究” 代表、1996-1996 年度
2. 科学研究費助成事業（萌芽的研究）”フラグメント間相互作用を利用した蛋白質立体構造形成機構の研究” 代表、1997-1997 年度
3. 科学研究費助成事業（基盤研究（C））”データベースを有効活用した学習型 NMR シグナル自動解析システムの開発” 代表、2010-2013 年度
4. 科学研究費助成事業（基盤研究（C））”データベースを利用した NMR 創薬支援パイプラインの開発” 代表、2015-2017 年度
5. 科学研究費助成事業（基盤研究（C））”人工知能型自動 NMR データ解析システムの開発” 代表、2018-2020 年度

教育活動、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動、社会貢献、学内、所内活動、その他

-小林 直宏-

教育活動

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. "蛋白質構造解析支援ツールの開発" 立命館大学薬学部創薬科学科 2011 年 2 月 1 月
2. "化学シフトを最大限に利用した生体高分子 NMR の解析技術" 広島大学大学院理学研究科 2011 年 10 月
3. "NMR によるタンパク質構造解析:「化学シフトをどこまで使えるのか?」" 京都大学大学院工学研究科 2012 年 7 月
4. "MagRO を使った効率的な NMR データ解析" 千葉工業大学工学生命環境科学科 2013 年 1 月
5. "MagRO による高度に自動化された NMR 解析" 名古屋大学大学院創薬科学研究科 2016 年 11 月
6. "情報処理演習"、立命館大学草津キャンパス薬学部、2017 年 4 月～7 月
7. "情報処理演習"、立命館大学草津キャンパス薬学部、2018 年 4 月～7 月

4-2 特任准教授

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

1. “超高磁場が拓く生体系 NMR:最新技術と応用” 2010 年 7 月
2. "Application of the integrated life science databases to NMR analysis of biomacromolecules", 国際蛋白研セミナー”Protein NMR Beyond”, 2016 年, 6 月

【10-5:データベース等の運営】

米国 Wisconsin 大学との国際的な協力関係の下、NMR 実験データのデータベースである BioMagResBank(BMRB)を PDBj-BMRB グループとして運営、公開している。

社会貢献

【11-1:論文査読】

1. Journal of Biomolecular NMR (2011 年 12 月)
2. Proteins (2012 年 12 月)
3. Journal of Biomolecular NMR (2013 年 12 月)
4. Journal of Biomolecular NMR (2014 年 1 月)
5. Protein Science (2017 年 8 月)
6. 日本核磁気共鳴学会誌 (2018 年 10 月)

【12-1:所属学会】

日本ペプチド学会

日本核磁気共鳴学会 評議員 (平成 30～31 年度予定)

【14:データベース等の運営】実績を含む (アクセス件数, 登録件数)

PDBj-BMRB グループ 2009 年 1 月 - 2018 年 12 月

米国 Wisconsin 大学との国際的な協力関係の下、NMR 実験データの登録とアノテーションおよび公開のための業務を行い、公開された登録件数は 12,548 件であり、アクセス件数は 6,900,557 件である(平成 30 年 1 月～11 月)。平成 30 年 1 月から平成 30 年 11 月までの全 NMR データの登録件数は 686 件であり、そのうち 11.2%(77 件)を PDBj-BMRB グループが処理を行った。

【15-1:国際会議の開催】

NMR Exchange Format (NEF) meeting (2016 年 8 月), 大阪大学蛋白質研究所

【15-2:国内会議の開催】

学内、所内活動

Present Position: Specially Appointed Associate Professor

Affiliation: Laboratory of Protein Crystallography, Institute for Protein Research, Osaka University

【Research Subject】 Structural biology of energized membranes

【Research Outline】

The purposeful utilization of energy is a defining feature of life and the absence of energized membranes a hallmark of death. Hence, to answer the pivotal question of biology "What is life?" investigation of the nature of energized cellular membranes is paramount. However, in particular structural characterization of membrane proteins and their membranes has proven to be difficult. Molecular electron microscopy, that is electron crystallography, single particle and electron tomography, commonly termed as cryo-EM, is an emerging tool in structural biology poised to play an ever more important role in probing the structure of membrane proteins and their embedding lipid bilayer. The central topic of my research is to develop new approaches in the use of cryo-EM and apply these to the investigation of the structure function relationship in energizing membrane protein complexes. Emphasis is put on photosynthetic complexes and rotary ATPases.

【Research Results/Progress in 2017-2018】

(1) Despite its central role in bioenergetics and already sixty years having passed since first publications on the purification of F-ATP synthase from mammalian mitochondria, purification of intact F-ATP synthase complexes without the loss of subunits and/or in oligomeric homogenous form has not been reported yet. Therefore, a major research effort is devoted to the establishment of a new, column free isolation procedure of mammalian F-ATP synthase that is able to yield the whole, unharmed, stable and physiological relevant form of the complex. (2) Another methodological branch of my research is to explore the further expansion of the GraDeR approach (www.grader-protocol.com) towards obtaining membrane complex in a preparation that does not contain free detergent and still does not make use of irreversible vehicles such as nano-discs or amphipols. This includes testing novel high affinity detergents from the Chae laboratory which originally developed the GraDeR approach underlying LMNG detergent. Importantly, applications to use GraDeR for novel membrane reconstitution, namely auto-insertion into liposomes, for functional studies are under way and look very promising. (3) Indication that the mitochondrial F-ATP synthase might be the long sought after molecular identity of the mitochondrial permeability pore are shaking up the mitochondrial research field. In collaboration with the Bernardi laboratory of the University of Padova we are using electrophysiological approaches towards the experimental verification of this exciting proposal. (4) Native mass spectrometry is used in collaboration with Robinson lab at Oxford University to probe lipid/protein interaction in mammalian mitochondria. (5) Finally, novel sample preparation methods in single particle cryo-EM of membrane protein complexes and data analysis tools for segmentation of electron tomograms are explored and validated.

【Prospects of Future Research and Self-assessment】

Advances in detector technology and image analysis have transformed the field of cryo-EM (Nobel Prize in Chemistry 2017) and are opening it up to a new and broader audience of young, talented scientists who will accelerate further development. I aim to exploit this development for pushing forward investigation of problems in energized membrane research. A central role will be played by single particle cryo-EM of multisubunit membrane proteins and include (i) method development in specimen preparation, (ii) photosynthetic supercomplexes, (iii) mammalian F-ATP synthase and (iv) crystallographic treatment of tomographic volumes of 2D and 3D crystals.

【Publication List】

1. Chorev, D.S., Baker, L.A., Wu, D., Beilstein-Edmands, V., Rouse, S.L., Zeev-Ben-Mordehai, T., Jiko, C., Samsudin, F., Gerle, C., Khalid, S., Stewart, A.G., Matthews, S.J., Grünewald, K., and Robinson, C., Protein assemblies ejected directly from native membranes yield complexes for mass spectrometry. *Science*, (2018) 362(6416), pp.829-834.
2. Quintana-Cabrera, R., Quirin, C., Glytsou, C., Corrado, M., Urbani, A., Pellattiero, A., Calvo, E., Vázquez, J., Enríquez, J.A., Gerle, C., Soriano, M.E., Bernardi, P. & Scorrano, L. The cristae modulator Optic atrophy 1 requires mitochondrial ATP synthase oligomers to safeguard mitochondrial function. *Nature communications*, (2018) 9 (1), p.3399.
3. Ali, R. A., Mehdi, A. M., Rothnagel, R., Hamilton, N. A., Gerle, C., Landsberg, M. J., & Hankamer, B.. RAZA: A Rapid 3D z-crossings algorithm to segment electron tomograms and extract organelles and macromolecules. *Journal of Structural Biology* (2017) 200: 73-86.
4. Fischer, N., Beilstein-Edmands, V., Chorev, D., Hauer, F., Jiko, C., Shimada, S., Shinzawa-Itoh, K., Robinson, C., Stark, H., and Gerle, C. "Structure and function of the intermembrane space domain of mammalian FoF₁ ATP synthase." *bioRxiv* (2017): 193045.
5. 光岡薫, Gerle C. 低温電子顕微鏡法を用いた単粒子解析の最近の進展と膜タンパク質への応用. *生化学*. (2016) 88:532-6.
6. Gerle, C. "On the structural possibility of pore-forming mitochondrial F₀F₁ ATP synthase." *BBA - Bioenergetics* (2016) 1857: 1191-1196.
7. Osuda, Y., Shinzawa-Itoh, K., Tani, K., Maeda, S., Yoshikawa, S., Tsukihara, T. and Gerle C. "Two-dimensional crystallization of monomeric bovine cytochrome *c* oxidase with bound cytochrome *c* in reconstituted lipid membranes. " *Microscopy* (2016) 65: 263-267.
8. Hauer F., Gerle C.*, Fischer N., Oshima A., Shinzawa-Itoh K., Shimada S., Yokoyama K., Fujiyoshi Y. & Stark H. GraDeR: membrane protein complex preparation for single particle cryo-EM. *Structure* (2015) 23.9:1769-1775.
9. Jiko, C., Davies, K.M., Shinzawa-Itoh, K., Tani, K., Maeda, S., Mills, D.J., Tsukihara, T., Fujiyoshi, Y., Kühlbrandt, W. & Gerle C. Bovine F₁F₀ ATP synthase monomers bend the lipid bilayer in 2D membrane crystals. *eLife* (2015) 4:e06119.
10. Shimada S, Shinzawa-Itoh K, Amano S, Akira Y, Miyazawa A, Tsukihara T, Tani K, Gerle C., Yoshikawa S. Three-dimensional structure of bovine heart NADH: ubiquinone oxidoreductase (complex I) by electron microscopy of a single negatively stained two-dimensional crystal *Microscopy* (Oxf) (2014) 63: 167-174.
11. Maeda, S., Shinzawa-Itoh, K., Mieda, K., Yamamoto, M., Nakashima, Y., Ogasawara, Y., Jiko, C, Tani, K, Miyazawa, A, Gerle, C. and Yoshikawa, S. Two-dimensional crystallization of intact F-ATP synthase isolated from bovine heart mitochondria *Acta Crystallographica Section F: Structural Biology and Crystallization Communications* (2013) 69 (12), 1368-1370
12. Tani, K., Arthur, C.P., Tamakoshi, M., Yokoyama, K., Mitsuoka, K., Fujiyoshi, Y. and Gerle, C. Visualization of two distinct states of disassembly in the bacterial V-ATPase from *Thermus thermophilus* *Microscopy* (2013) 62 (4): 467-474.
13. Hauer, F., Gerle, C., Kirves, J.M., Stark H. Automated correlation of single particle tilt pairs for random conical tilt and orthogonal tilt reconstructions *Journal of Structural Biology* (2013) 181(2):149-154.

【Primary Publications】

1. Hauer F., Gerle C.*, Fischer N., Oshima A., Shinzawa-Itoh K., Shimada S., Yokoyama K., Fujiyoshi Y. & Stark H. GraDeR: membrane protein complex preparation for single particle cryo-EM. *Structure* (2015) 23.9:1769-1775.
2. Jiko, C., Davies, K.M., Shinzawa-Itoh, K., Tani, K., Maeda, S., Mills, D.J., Tsukihara, T., Fujiyoshi, Y., Kühlbrandt, W. & Gerle C. Bovine F₁F₀ ATP synthase monomers bend the lipid bilayer in 2D membrane crystals. *eLife* (2015) 4:e06119.
3. Tani, K., Arthur, C.P., Tamakoshi, M., Yokoyama, K., Mitsuoka, K., Fujiyoshi, Y. and Gerle, C. Visualization of two distinct states of disassembly in the bacterial V-ATPase from *Thermus thermophilus* *Microscopy* (2013) 62 (4): 467-474.
4. Toci, M.*, Gerle, C.*, Nakano, M., Tani, K., Gyobu, N., Tamakoshi, M., Sone, N., Yoshida, M., Fujiyoshi, Y., Mitsuoka, K., Yokoyama, K. Dodecamer ring defines H⁺/ATP ratio for ATP synthesis of prokaryotic V-ATPase from *Thermus thermophilus* *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (2007) 104(51):20256-61.
5. Hankamer B, Morris E, Nield J, Gerle C., Barber J. Three-dimensional structure of the photosystem II core dimer of higher plants determined by electron microscopy *J. Struct. Biol.* (2001) 135(3):262-9.

【Review Articles】

1. Gerle, C. "On the structural possibility of pore-forming mitochondrial F₀F₁ ATP synthase." *BBA - Bioenergetics* (2016) 1857: 1191-1196.
2. 光岡薫, Gerle C. 低温電子顕微鏡法を用いた単粒子解析の最近の進展と膜タンパク質への応用. *生化学*. (2016) 88:532-6.

4-2 特任准教授

【Books】 none

【Awards】

- 1993-2000 Long-term scholarship from the German National Academic Foundation
(Studienstiftung des deutschen Volkes)
- 1997-1998 China Fellowship of the Krupp Foundation
- 2000-2002 China Study&Work Fellowship of the German Academic Exchange Service (DAAD)
- 2003-2006 MEXT (Japan) PhD fellowship
- 2006-2008 Post doctoral fellowship of the Japanese Society for the Promotion of Science (JSPS)
- 2014 Research paper award of The Japanese Society of Microscopy

【Invited Lectures at International Symposium/ Seminar】 2013-2018

1. Is mammalian FoF1 ATP synthase the mitochondrial permeability transition pore? EBEC, Budapest, Hungary, 2018.08.29
2. Is mammalian FoF1 ATP synthase the mitochondrial permeability transition pore? Institute for Molecular Cell Biology, University of Münster, Germany, 2018.08.23
3. Membrane bending and more - cryo-EM of integral membrane complexes. Department of Plant Biochemistry, Ruhruniversität Bochum, Germany, 2018.05.17
4. Atomic model of the yeast Fo-dimer based on a high resolution cryo-EM map and possible implications for pore formation. MitoMeeting, University of Padova, Italy, 2018.01.24
5. Is mammalian FoF1 ATP synthase the mitochondrial permeability transition pore? Departmental Seminar Imperial College, Link Theater, Imperial College, London, U.K., 2018.01.17
6. GraDeR: detergent free membrane protein preparation. Oxford Talks, Structural Genomics Consortium, Oxford University, U.K., 2018.01.16
7. Cryo-EM 2.0 ConBio, Kobe, Japan, 2017.12.09
8. The intermembrane space domain of mammalian FoF1 ATP synthase and its potential role in ptp formation. Cold Spring Harbor Asia conference on Mitochondria, Suzhou, China, 2017.10.16-20
9. GraDeR: micelle free membrane protein preparation. The 55th Annual Meeting of Biophysical Society of Japan, Kumamoto, 2017.09.19-21
10. Some thoughts on bFoF1 as ptp. University of Padova, Padova, Italy, 2017.07.27
11. On the structural possibility of pore forming mitochondrial FoF1 ATP synthase. EBEC 2016, Riva del Garda, Italy, 2016.07.02-07
12. Membrane bending and more: cryoEM of the mammalian F-ATP synthase. Mitochondrial bASiCs: ATP, Signaling and Calcium symposium, University of Padua, Italy, 2016.07.01
13. CryoEM of the mammalian F-ATP synthase: possible implications for the mitochondrial permeability transition pore. Departmental seminar, University of Padua, Italy, 2016.05.09
14. In & Out of the Membrane: EM structure of the mammalian FoF1 ATP synthase Cold Spring Harbor Asia conference on Mitochondria, Suzhou, China, 2015.10.16
15. Looking at "bad" 2D crystals can be good. Seminar Talk, LMB, Cambridge, UK, 2015.07.03
16. GraDeR: membrane protein complex preparation for single particle cryo-EM.
17. 71st annual meeting of the Japanese Society of Microscopy, Kyoto International Conference Center, Kyoto, 2015.05.13
18. Structure of the bovine heart F1Fo-ATP synthase determined by sub-tomogram averaging of 2D crystals. 18th Congress of the International Union for Pure and Applied Biophysics (IUPAB), Brisbane, Australia, 2014.08.14
19. Electron Crystallography of Rotary ATPases: some experiences and more challenges. Seminar Talk, Queen Mary University of London, U.K. 2012/07/05

【Invited Lectures at Domestic Symposium/ Seminar】 2013-2018

1. Membrane protein sample preparation for single-particle cryo-EM and more. 生理研研究会「クライオ電子顕微鏡によるタンパク質の高分解能単粒子構造解析」～ これであなたも高分解能～、生理研、岡崎、2018年11月14日
2. Mammalian FoF1 ATP synthase as the mitochondrial permeability transition pore -? new drug targets in old proteins. CeSPI, 名古屋大学、2018年11月7日
3. Cryo electron tomography of in vitro membrane systems. PF 研究会「X線とクライオ電子顕微鏡で挑む生命の機能 とかたち」、KEK、筑波、2018年09月07日

4-2 特任准教授

4. GraDeR: detergent free membrane protein preparation. 医学・生物学系共同研究利用報告会、大阪大学超高压電子顕微鏡センター、2018年3月1日
5. 哺乳動物 F-ATP 合成酵素は ptp? 日本生体エネルギー研究会第 43 回討論会、京都、2017 年 12 月 20 日
6. Looking at a cellular machine in & out of the membrane: cryo-EM of the mammalian FoF1 ATP synthase. IPR Seminar 'Introduction and overview of cryo-electron microscopy', Osaka University, 2016.02.19
7. Technical advances in cryo-EM of rotary ATPases. 2014 年度べん毛研究交流会、志摩市、2015 年 3 月 1-3 日
8. Bovine F1Fo ATP synthase monomers bend the lipid bilayer in 2D membrane crystals. 日本生体エネルギー研究会第 40 回討論会、愛媛大学、松山、2014 年 12 月 11 日
9. Structure of the bovine heart F1Fo-ATP synthase determined by sub-tomogram averaging of 2D crystals. 70th annual meeting of the Japanese Society of Microscopy, Makihari, Chiba, 2014.05.11
10. What holds the Fo domain together? Seminar Talk, University of Tokyo, Noji Lab, Tokyo 2013.11.21

【Co-researchers' Oral and Poster Presentations】 2013-2018

Hard to assess.

【Media Reports (TV / Newspaper coverages etc.)】 2013-2018

1. SINC - Servicio de Información y Noticias Científicas " Cómo sobreviven las células cuando su respiración se ve comprometida" 2018.09.09.
2. EurekAlert! "New way to look at cell membranes could change the way we study diseases" 2018.11.16.
3. Nanowerk "New way to look at cell membranes could change the way we study diseases" 2018.11.16.
4. Phys.org "New way to look at cell membranes could change the way we study diseases" 2018.11.16.
5. Science Daily "New way to look at cell membranes could change the way we study diseases" 2018.11.16.
6. Technology Networks "Membrane Proteins Ejected Directly from Cell Membrane to Mass Spec" 2018.11.16.
7. The Medical News "New method to analyze cell membrane complexes could revolutionize the way we study diseases" 2018.11.17.
8. Naked Science "Новый способ исследования клеточных мембран поможет в изучении болезней" 2018.11.19.
9. Cell Press - CrossTalk blog "MasterClass—Using GraDeR with Florian Hauer, Niels Fischer, and Christoph Gerle", September 15, 2015.

【Patents】 none

【Grants/Funds】 2013-2018

科研費

基盤 B(H29~H31) 代表 極低温単粒子解析による哺乳動物の F-ATP 合成酵素の原子レベルの構造機能研究
挑戦的萌芽研究 (H27-28) 代表 極低温単粒子時分割解析による FoF1-ATP 合成酵素の Fo/F1 共役機構の研究

それ以外の助成金

創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 (H29~H33 単年度更新・AMED) 分担 「クライオ電子顕微鏡のフ
ィードバックに基づく膜タンパク質複合体の生産と技術支援」

創薬等プラットフォーム研究支援基盤事業 (H25~H28 単年度更新・MEXT) 代表 「多様な顕微鏡技術による
膜タンパク質複合体の多階層での機能構造研究」

-Educational works-

【Number of Students you supervise in 2018】

Hard to assess. Perhaps eight.

【Educational Responsibilities】

大阪大学 (2018)

京都大学非常勤講師 (2010-2018)

筑波大学非常勤講師 (2016-2018)

名古屋大学非常勤講師 (2018)

兵庫県立大学 (2014, 2016)

University of Padova, Graduate School Lecture Series, Italy, (2017)

National Taiwan University, Taiwan, (2018)

4－2 特任准教授

【Peer Review】

PNAS, Annual Review of Biochemistry, FEBS Letters, BBA-Biomembranes, Microscopy Research and Technique, Chemical Science, Journal of the American Chemical Society, Science, eLife

【Editorial Activities】 none

【Academic Society Membership】

日本生物物理学会

日本蛋白質学会

【Data Bank Entries】

EMDB- 2328, EMDB-3098, EMDB-2982, EMPIAR-10027

【Other Remarkable Activities】

2007 JSPS Science Dialogue Program, “What is Science and Why Am I Doing Science?”

2010 Member of the mentor committee at the 4th JSPS HOPE Meeting; assistant to Roderick MacKinnon

2009 – 2013 Co-organizer of the "専門 International Cross-Disciplinary Exchanges" seminar series at Kyoto University

2017 Jury member of the 15th International Student Seminar, Kyoto University

2017 Organization of the symposium 「Frontiers in Membrane Molecular Bioenergetics: from photon to supercomplex」 at the 55th meeting of the Biophysical Society of Japan in Kumamoto

2017 Member of the IMB Centre for Solar Biotechnology at the University of Queensland, Australia

4-2 特任講師

4-2-4 笹原 健二

職位：特任講師

所属：蛋白質研究所 蛋白質構造生物学研究部門 蛋白質構造形成研究室

【研究課題】蛋白質のアミロイド線維形成機構の解明

【研究内容】

蛋白質の規則的構造を持たないアモルファス凝集物に対して、規則的なクロスβシート構造を持つアミロイド線維は、数々の深刻な病気に関わることで注目されている。特に、アミロイド線維形成過程で生成するオリゴマーは強い細胞毒性を示し、毒性機構の解明と阻害剤の開発は、重要な研究テーマである。天然状態にある蛋白質のアミロイド線維への構造転移機構、アモルファス凝集からアミロイド線維への構造転移機構、およびアミロイド線維形成に伴う細胞毒性機構の解明に取り組んでいる。

【2017-2018 年度の成果】

1. αシヌクレインアミロイド核の伸長を促進する溶液条件の検討：

2016 年 10 月より、AMED プロジェクト（超音波を応用した神経変性疾患の低侵襲診断機器開発）に参画し、パーキンソン病（PD）患者脳内に蓄積する 140 残基からなる蛋白質 αシヌクレインのアミロイド線維形成を効率よく促進する溶液条件を明らかにした。蛋白質を等電点にもたらす pH 効果やイオンによる塩析効果でアミロイド線維が効率よく伸長することを明らかにし、PD 患者脳髄液に含まれるアミロイド核を検出する技術開発に応用する。

2. 新型 HANABI を用いたアミロイド線維形成に及ぼす超音波照射条件の検討：

超音波照射によりアミロイド線維形成を誘導する現行モデル“HANABI”は、水槽を通して超音波がサンプル（96穴プレート）に伝達する。新たに開発中の新型“HANABI”は、水槽を除去し超音波を直接サンプルに伝達する方法を採用し、コンパクトで好感度化を実現する。超音波がより効率よく蛋白質溶液に伝達する照射条件を最適化し、アミロイド線維をより効率よく誘導する条件を検討した。また、超音波照射効果と球形ビーズによる攪拌効果を組み合わせる手法を検討し、更に再現性良くアミロイド線維が誘導されることを明らかにした。最適なビーズの材質を検討し、PD 患者脳髄液に含まれるアミロイド核の検出を試みる。

3. 卵白リゾチームのアミロイド線維形成に及ぼすテトラポリリン酸の効果：

生体内に存在するポリリン酸は、蛋白質のアミロイド線維形成を著しく促進し、強い細胞毒性効果を示すオリゴマーの蓄積を阻害する機能を持つと報告されているが、詳細な機構はよくわかっていない。4つのリン酸基を持つテトラポリリン酸（TPolyP）に着目し、モデル蛋白質である卵白リゾチームに及ぼすアミロイド線維形成効果を明らかにした。TPolyP のリゾチームへの結合はエントロピー駆動で、TPolyP によるリゾチームの脱水和効果に基づく新たな蛋白質凝集モデルを提案する。

4. アモルファス凝集とアミロイド線維の熱応答：

溶液条件に依存してアモルファス凝集からアミロイド線維へと構造転移を観察する実験条件を検討中。熱量計を用いて構造転移に伴う熱応答（熱容量変化）を検出し、熱容量変化を熱力学的パラメーター（自由エネルギー、エンタルピー、エントロピー）の温度関数に変換して凝集体間の構造転移と熱による動的な会合、更には熱揺らぎとの相関を検討している。

【今後の展望と自己評価】

PD 患者脳髄液中に含まれる αシヌクレインアミロイド核を効率よく増幅させる溶液条件を明らかにし、超音波照射条件の最適化と合わせて AMED プロジェクトを推進する。現在、PD 関連の αシヌクレインを主に検討しているが、その他のアミロイド疾患に関する蛋白質 Aβ（アルツハイマー病、以下カッコ内は疾患）、β2ミクログロブリン（透析アミロイドーシス）、IAPP（Ⅱ型糖尿病）、TDP-43（筋委縮性側索硬化症）、トランスサイレチン（全身性アミロイドーシス）、免疫グロブリン L 鎖（AL アミロイドーシス）についても検討していく。プロジェクトを通して得られたデータを論文としてまとめる。

研究活動 -笹原 健二-

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Adachi M, Noji M, So M, Sasahara K, Kardos J, Naiki H, Goto Y., Aggregation-phase diagrams of β 2-microglobulin reveal temperature and salt effects on competitive formation of amyloids versus amorphous aggregates. *J. Biol. Chem.* 293, 14775–14785, 2018
2. Nitani A, Muta H, Adachi M, So M, Sasahara K, Sakurai K, Chatani E, Naoe K, Ogi H, Hall D, Goto Y., Heparin-dependent aggregation of hen egg white lysozyme reveals two distinct mechanisms of amyloid fibrillation. *J. Biol. Chem.* 292, 21219–21230, 2017
3. Sasahara K, Morigaki K, Mori Y., Uptake of raft components into A β aggregates and membrane damage” *Anal. Biochemistry* 481, 18–26, 2015
4. Sasahara K, Morigaki K, Shinya K., Amyloid aggregation and deposition of human islet amyloid polypeptide at membrane interfaces. *FEBS Journal* 281, 2597–2612, 2014
5. Ueda Y, Tanaka M, Kyan Y, Yoshida M, Sasahara K, Shinya K., PB1-F2 amino acids regulate influenza A viral polymerase activity. *J. Basic App. Sci.* 10, 1–6, 2014
6. Kyan Y, Ueda Y, Yoshida M, Sasahara K, Shinya K., Transcriptome profiling of brain edemas caused by influenza infection and lipopolysaccharide treatment. *J. Med. Virology*, 86, 905–911, 2014
7. Yamaoka M, Makino A, Sasahara K, Mareta Natri A, Wilan Krisna, Frederika Purhito LE, Djoko Poetranto E, Wulandari L, Yudhawati R, Setiawati L, Asih Setyoningrum R, Shinya K., Protease-dependent HA cleavage contributes to the alteration of chicken hemagglutination of the H3N2 influenza A virus. *Jpn J Infect Dis.* 66, 526–529, 2013
8. Sasahara K, Morigaki K, Shinya K., “Effects of membrane interaction and aggregation of amyloid β -peptide on lipid mobility and membrane domain structure. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 15, 8929–8939, 2013

【1-2:代表的な論文】

1. Sasahara K, Naiki H, Goto Y., Thermal response with exothermic effects of β 2-microglobulin amyloid fibrils and fibrillation. *J. Mol. Biol.* 389, 584–594, 2009
2. Sasahara K, Yagi H, Naiki H, Goto Y., Heat-induced conversion of β 2-microglobulin and hen egg-white lysozyme into amyloid fibrils. *J. Mol. Biol.* 372, 981–991, 2007
3. Sasahara K, Naiki H, Goto Y., Kinetically controlled thermal response of β 2-microglobulin amyloid fibrils. *J. Mol. Biol.* 352, 700–711, 2005
4. Sasahara K, McPhie P, Minton AP., Effect of dextran on protein stability and conformation attributed to macromolecular crowding. *J. Mol. Biol.* 326, 1227–1237, 2003
5. Sasahara K, Sakurai M, Nitta K., The volume and compressibility changes of lysozyme associated with guanidinium chloride and pressure-assisted unfolding. *J. Mol. Biol.* 291, 693–701, 1999

【1-3:英文総説】

1. Sasahara K, Membrane-mediated deposition of islet amyloid polypeptide. *Biophysical Reviews* 10, 453–462, 2018
2. Sasahara K, Goto Y., Application and use of differential scanning calorimetry in studies of thermal fluctuation associated with amyloid fibril formation. *Biophysical Reviews* 5, 259–269, 2013

【1-4:邦文総説】

なし

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

なし

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

なし

4-2 特任講師

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 笹原健二、山口圭一、宗正智、後藤祐児 超音波照射による α シヌクレインアミロイド核の伸長を促進する溶液条件、第26回ソノケミストリー討論会、2017.10.20、鹿児島
2. 笹原健二、Interaction of lipid membranes with amyloid. 蛋白研セミナー、2015.2.5、大阪
3. 笹原健二、新矢恭子、Amyloid deposition of islet amyloid polypeptide on model membranes. 第86回日本生化学 2013.9.13、横浜

【3-2a:海外、国内の学会、シンポ、WS など 自身のポスター発表】

1. 笹原健二、山口圭一、宗正智、後藤祐児、Competition between amyloid fibrillation and amorphous aggregation of α -synuclein. 第18回蛋白質科学会、2018.6.28 新潟
2. 笹原健二、山口圭一、宗正智、後藤祐児、 α シヌクレインアミロイド線維形成を促進及び抑制する溶液条件、第6回日本アミロイドーシス研究会学術集会、2018.8.25 松本
3. 笹原健二、Microscopic observation of amyloid deposits associated with lipids of amyloid β -peptide. 第52回日本生物物理学会年会、2014.9.26、札幌
4. 笹原健二、新矢恭子、Dynamic Association of IAPP aggregates with lipids and amyloid deposition. 動的秩序と機能(新学術)第2回国際シンポジウム、2014年 京都
5. 笹原健二、新矢恭子、モデル脂質膜上でのIAPPアミロイド沈着、第13回日本蛋白質科学会年会、2013.6.13、鳥取

【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:4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:0件
2015年度 口頭発表件数:0件、ポスター発表件数:0件
2014年度 口頭発表件数:0件、ポスター発表件数:0件
2013年度 口頭発表件数:0件、ポスター発表件数:0件

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 科学研究費助成事業(基盤研究(C))「アモルファス凝集からアミロイド線維への構造転移に伴う熱揺らぎの解明」代表、2017-2019年度
2. 科学研究費助成事業(基盤研究(C))「脂質膜上でのアミロイド凝集と膜動態に及ぼす影響」代表、2012-2014年度

教育活動、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動、社会貢献、学内、所内活動、その他

-笹原 健二-

4. 特任教員の活動 (2018 年度在籍者)

4－3 特任助教

4-3 特任助教

4-3-1 江川 文子

職位：特任助教

所属：蛋白質研究所・蛋白質構造生物学研究部門・機能構造計測学研究室

【研究課題】固体 NMR 装置 JEOL 製 1mm プローブと共同利用

【研究内容】

JEOL 製 1mm MAS プローブはわずか 0.8ul の試料量で超高速回転速度での固体 NMR 測定を行うことができる。この超高速 MAS で ^1H デカップリングを行い ^1H 高分解能スペクトルの直接観測が可能である。試料量が少ない場合、単位試料量当たりの感度が高いことや ^1H 観測で感度を大きく向上させて測定できるので利用価値が高い。問題は、試料が 70kHz の超高速回転時に試料温度がおおよそ 40℃上昇することである。膜タンパク質など生体系試料の場合、試料温度が 10℃～30℃で測定できることが重要である。昨年度はこれまでの低温固体 NMR 測定の経験を生かし、JEOL 製 1mm MAS プローブの温度制御システムを構築した。そこで、温度制御下でタンパク質の構造解析に必要な基本的実験を行い高感度で測定する方法や条件を検討した。また、外部からの共用・共同利用として、タンパク質など生体系高分子の測定を受け入れることが可能となったので報告する。

【2017-2018 年度の成果】

プロテイン GB1 ドメイン (GB1) の ^{13}C と ^{15}N 測定を行った。回転速度 70kHz、試料温度 3.4℃で 2 次元 C-C スペクトルを得た。また、プロトン観測 2 次元 N-H 測定も行い、 ^1H の線幅は平均 0.5ppm だった。一連の実験は 5 日間で行い、安定な温度を維持することができた。研究も進行中である。Trp-cage ミニタンパク質 (TC5b) からアミノ酸の親和性比率を上げて作成した 25 残基タンパク質はユニークな構造を取って集積していると考えられるが、その構造は不明である。低分子量タンパク質であってもアミロイド線維を形成するこの構造を決めることは、アミロイド構造の一般性を解明する上でも重要である。試料は超遠心で 1mm 試料管に詰めた。プローブ温度は-48℃に設定して、試料温度が 5℃になるように制御した。帰属するための 2 次元 C-C RFDR 関連スペクトルは積算時間 4 日で得た。さらに遠距離情報を観測する 2 次元 C-C PAR 測定を行い、解析を進めている。この研究は国際共同研究員のハンガリー・エトヴェシュ・ロラード大学の A.Perczel 教授との共同研究として行った。

健康食品として有名なウコン成分クルクミンは水に溶けず、体内に吸収されることはありません。市販品はナノカプセル化や微粒子化処理されているが、まだ体内への吸収が低いのが現状である。長野一也（阪大院薬学）らは、非晶質化によって吸収性があがることに着目し、市販品よりも吸収性の高いクルクミンをつくることに成功した。しかし、吸収性が向上するメカニズムはわかっていない。そこで、固体 NMR を使って分子レベルでその機構を解明することを目的とする測定が共同研究として依頼された。非晶質化には、食品添加物として一般的なポリビニルピロリドン (PVP) という水溶性高分子を使った。最初に ^{13}C 信号を帰属するため、クルクミンを 3.2mm 試料管に詰めて 1 次元 CP 測定を行い、帰属を完成させた。PVP も同様に帰属をした。また、非晶質化によってクルクミン由来の信号がブロードニングしていることを確認した。非晶質クルクミンの ^1H 緩和時間はクルクミンより長く 1 成分であったことから、均一な非晶質体であることが示唆された。次に、高速 MAS 1mm プローブを使って設定温度 -20℃、試料回転数 70kHz で ^1H 測定を行った。PVP の ^1H 信号はクルクミンのメトキシ基信号と重なることがわかった。そこで、カーボンを展開軸に 2 次元 CHH 測定を行った。H-H 混合時間で測定をすると、より長い距離の相関信号が観測される。非晶質クルクミンの 2 次元 CHH 測定を H-H 混合時間を変えて行った結果、近接したクルクミンと PVP の分子間相関を確認することができた。同位体標識が困難な試料では、天然存在比 1%の ^{13}C の 2 次元相関スペクトルで交差信号を観測することは感度的に難しい。これらの結果は、同位体標識が困難な試料で ^1H 信号が重なる医薬系試料等において、 ^{13}C で信号を分離して相互作用を検出できるよい事例である。

タンパク質の構造解析で典型的な核種 ^1H , ^{13}C , ^{15}N の測定以外にも、 ^7Li , ^{11}B , ^{27}Al , ^{79}Br の測定も共同利用で多数の実績がある。最近では、プローブを調整して ^{19}F 核の測定も可能となり、すでに企業ユーザーの利用があった。今後、材料や薬物に含まれる ^{19}F 核は、定量分析や動的構造解析など、様々な分野での利用が期待できる。さらに、今年度はタンパク質の連鎖帰属ができる HCN の高速 MAS 1mm プローブも導入され、現在調整中である。

【今後の展望と自己評価】

1mm プローブの温度制御システムの完成によって、安定した温度で、膜タンパク質など生体系高分子をわずか 0.8ul で ^1H 高分解能スペクトルの直接観測が可能になった。今後は、HCN の 1mm プローブを使って、タンパク質の構造解析を行うため、超高速試料回転に適した手法の開発を進めていく。また、多核種における測定の応用方法を模索し、蛋白研の共同利用共同研究拠点として、産業界への利用促進にも尽力する。

研究活動 -江川 文子-

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. 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)
2. 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).
3. 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).
4. Ayako Egawa, Hideo Akutsu, Toshimichi Fujiwara, " ^{13}C - ^{13}C Distance Measurements by Polarization Transfer Matrix Analysis of ^{13}C Spin Diffusion in Uniformly ^{13}C -labeled Molecular Complex under Magic-angle Spinning" in "Advances in Biological Solid State NMR: Proteins and Membrane-Active Peptides" Edited by F. Separovic and A. Naito, *Royal Society of Chemistry*, pp. 36-52, (2014).
5. Keisuke Ikeda, Ayako Egawa and Toshimichi Fujiwara, "Secondary structural analysis of proteins based on ^{13}C chemical shift assignments in unresolved solid-state NMR spectra enhanced by fragmented structure database," *Journal of Biomolecular NMR*, Vol. 55, Issue 2, pp 189-200, (2013).

【1-2:代表的な論文】

1. Hideo Akutsu, Ayako Egawa and Toshimichi Fujiwara, "Atomic structure of the bacteriochlorophyll *c* assembly in intact chlorosomes from *Chlorobium limicola* determined by solid-state NMR," *Photosynthesis Research*, Vol. 104, Issue 2, pp 221-231, (2010).
2. Ayako Egawa, Toshimichi Fujiwara, Tadashi Mizoguchi, Yoshinori Kakitani, Yasushi Koyama and Hideo Akutsu, "Structure of the light-harvesting bacteriochlorophyll *c* assembly in chlorosomes from *Chlorobium limicola* determined by solid-state NMR," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 104, pp790-795, (2007).

【1-3:英文総説】 なし

【1-4:邦文総説】 なし

【1-5:著書】 なし

【2:受賞歴】 なし

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会、外国でのセミナー】 なし

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】 なし

【3-2a:海外、国内の学会、シンポ、WS など 自身のポスター発表】

1. 江川文子, 松木陽, 深澤隼, 藤原敏道“阪大蛋白研の先端固体 NMR 装置の共用促進,” 第 64 回固体 NMR・材料フォーラム, 2018.10.11., 岡山.
2. 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.
3. 江川文子, 松木陽, 深澤隼, 古板恭子, 児嶋長次郎, 藤原敏道, “阪大蛋白研先端固体 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.
4. 江川文子, 松木陽, 深澤隼, 古板恭子, 児嶋長次郎, 藤原敏道, “阪大蛋白研での先端固体 NMR 装置の開発と応用,” 第 58 回固体 NMR・材料フォーラム, 2015.10.22., 高知.
5. 江川文子, 深澤隼, 片平律子, 松木陽, 児嶋長次郎, 藤原敏道, “蛋白研 NMR のアップグレードした先端 NMR 装置群と産業利用支援,” 第 56 回固体 NMR・材料フォーラム, 2014.10.24., 神戸.
6. 江川文子, 深澤隼, 片平律子, 児嶋長次郎, 池上貴久, 藤原敏道, “先端固体および溶液 NMR 産業利用支援,” 第 54 回固体 NMR・材料フォーラム, 2013.10.24., 奈良.
7. 江川文子, 池田恵介, Lili Mao, 林こころ, 児嶋長次郎, 井上正順, 藤原敏道, “固体 NMR 法を用いた細胞内の膜蛋白質 pHtrII の構造解析,” “Solid-state NMR structural analysis of transmembrane halobacterial transducer pHtrII in cellular environment,” 第 52 回 NMR 討論会, 2013.11.12., 金沢.

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）】

2018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
2016年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：4件
2015年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：6件
2014年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：4件
2013年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：4件

【4:新聞報道】 なし

【5:特許】 なし

【6:取得研究費】 なし

教育活動、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動、社会貢献、学内、所内活動、その他
-江川 文子-

教育活動

【7-1:現在指導している学生数（2018年度）】

博士課程：1名（うち外国人留学生 0名）
修士課程：2名（うち外国人留学生 2名）
学部4年生：0名（うち外国人留学生 0名）

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動

【10-1:国内共同研究員の受入れ】

亀田倫史（産業技術総合研究所）、池田恵介（富山大学）
2018年：2課題
2017年：2課題
2016年：2課題

【10-2:国際共同研究の実施】

Perczel András (Hungary), Reiko Ishima (U.S.A), John Persons (U.S.A)
2017年：1課題
2016年：1課題

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

2017年：成果占有 5 課題
2016年：成果占有 5 課題

社会貢献

【12-1:所属学会】

日本生物物理学会、日本核磁気共鳴学会

学内、所内活動

【17:その他、特筆すべき活動】

蛋白研共通 2000L 液体窒素タンクの管理サポート

4-3 特任助教

4-3-2 川本 晃大

現職位：特任助教

現所属：蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター

分子創製学研究室 (2017 年 9 月～)

前所属：大阪大学大学院 生命機能研究科 プロトニックナノマシン研究室

【研究課題】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

【研究内容】

毎年、細菌感染による食中毒が発生する。中でも 0157 に代表される腸管出血性大腸菌は溶血性尿毒症症候群を発症するなど重症化しやすく、日本やアメリカなどの先進国でも集団感染が発生し、大きな社会問題となっている。現在、細菌感染の治療には様々な抗生物質が用いられている。しかしながら、抗生物質を多用することで抗生物質に耐性を持った耐性菌が出現し、治療困難なケースが報告されている。そのため、抗生物質を使わずに新たな着眼点からの感染症治療薬の開発が求められている。

サルモネラなどの病原性細菌は、III 型分泌系に存在する蛋白質輸送装置を用いて病原因子であるエフェクターを宿主細胞に送り込み、細菌感染症を引き起こす。近年、クライオ電子顕微鏡による構造解析から、蛋白質輸送装置の細胞内構造を明らかにした。しかし、蛋白質輸送装置の構成蛋白質の多くは膜蛋白質で、その全体構造は未だ明らかにされていない。本研究では、クライオ電子顕微鏡を用いて蛋白質輸送装置の構造を近原子分解能で明らかにし、III 型分泌系の蛋白質分泌機構の解明を目的とする。

【2017-2018 年度の成果】

1. 蛋白質輸送装置の精製法の確立：これまで、国内外の研究グループが蛋白質輸送装置の単離精製を試みているが、膜貫通領域を含む蛋白質輸送装置の単離精製の成功例は報告されていなかった。近年、III 型分泌系の構成蛋白質と高い相同性を持ち、同じ III 型分泌系に分類される細菌べん毛蛋白質輸送装置に着目し精製方法を検討した結果、蛋白質輸送装置だけではなく、基部体の部分構造と共に発現、精製を行うことで、6 種類の構成膜蛋白質を含むべん毛蛋白質輸送装置の単離精製法を確立した。現在、高分解能の構造解析に向け、グリッドの凍結条件や撮影条件の検討を行っている。

2. 細菌べん毛基部体の構造解析：べん毛蛋白質輸送装置は基部体構造を土台にして、構築されることが知られている。また、べん毛蛋白質輸送装置の精製実験の結果から、蛋白質輸送装置の構造安定性に基部体が重要であることが示唆されている。しかし、詳細な構造は分かっておらず、基部体の形成機構および蛋白質輸送装置との相互作用部位は特定されていない。そこで、本研究では基部体の形成機構および蛋白質輸送装置との相互作用部位の特定を、クライオ電子顕微鏡により原子レベルで解明することを目指す。べん毛基部体の精製法と解析方法を検討し工夫することで、3.9Å 分解能での基部体の部分構造の立体構造解析に成功し、原子モデルの構築を行った。また、これまで示唆されていた 26 回の回転対称構造ではなく、34 回の回転対称構造であることを明らかにした。さらに、構築した原子モデルから基部体形成に関与する重要なアミノ酸残基を特定することにも成功した。

【今後の展望と自己評価】

土台となる基部体の構造解析に成功し、論文投稿に向けて準備を進めている。さらに基部体の部分構造と共に発現、精製を行うことで、6 種類の構成膜蛋白質を含むべん毛蛋白質輸送装置の精製にも成功した。今後は、上記の系を利用して高分解能で蛋白質輸送装置の構造解析を行い、III 型分泌系の蛋白質分泌機構の解明を行う。現在、輸送装置の開閉機構に関与する変異株を使って、蛋白質輸送装置の精製実験を行っており、上記野生株の蛋白質輸送装置の構造と比較し、輸送装置の開閉機構についても解明を行う。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. Morimoto YV, Kami-ike N, Miyata T, Kawamoto A, Kato T, Namba K, Minamino T., High-Resolution pH Imaging of Living Bacterial Cells to Detect Local pH Differences. *mBio*. 7(6), e01911-16, 2016
8. Makino F, Shen D, Kajimura N, Kawamoto A, Pissaridou P, Oswin H, Pain M, Murillo I, Namba K, Blocker AJ., The architecture of the cytoplasmic region of type III secretion systems. *Sci. Rep*. 6, 33341, 2016
9. 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
10. 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

【1-2:代表的な論文】

1. 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
2. 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
3. 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
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】

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】

なし

【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
2. Akihiro Kawamoto, Common and distinct structural features of Salmonella injectisome and flagellar basal body. *Gordon research conference on Sensory Transduction in Microorganisms*, USA, January 12-17, 2014

4-3 特任助教

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 川本晃大、クライオ電子顕微鏡を用いたタンパク質の動的機能構造解析、大阪大学蛋白質研究所セミナー、2018.9.26、大阪
2. 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
3. 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
4. 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
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、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
6. 川本晃大、森本雄祐、加藤貴之、難波啓一、低温電子線トモグラフィーにおける電子線直接検知型カメラの効果、第53回日本生物物理学会、2015.9.13、石川
7. Akihiro Kawamoto、*In Situ Structures of Salmonella Injectisome and Flagellar Type III Secretion System.*、IGER International Symposium on Frontiers in Biological Research with Advanced Electron Microscope Technologies. 2015.1.16、愛知
8. 川本晃大、サルモネラニードル複合体およびべん毛Ⅲ型分泌装置の細胞内機能構造、第87回日本細菌学会総会ワークショップ、2014.3.26、東京

【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）】

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
2015年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：4件
2014年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：0件
2013年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：0件

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

4-3 特任助教

【6:取得研究費】

科研費

1. 科学研究費助成事業（若手研究）「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、平成 2018-2019 年度
2. 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、平成 2014-2015 年度

教育活動、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動、社会貢献、学内、所内活動、その他
-川本 晃大-

教育活動

【7-1:現在指導している学生数（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 1 名）

学部 4 年生：0 名（うち外国人留学生 0 名）

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動

社会貢献

【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

学内、所内活動

4-3 特任助教

4-3-3 杉木 俊彦

職位：特任助教

所属：蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター 先端計測研究室、
蛋白質構造生物学研究部門 機能構造計測学研究室（兼任）（2014年度～）

【研究課題】 溶液 NMR 分光法を用いた蛋白質の立体構造・動的ダイナミクス・分子間相互作用の研究および先端的 NMR 測定・解析手法の開発

【研究内容】

1. 蛋白質の立体構造・動的ダイナミクス・分子間相互作用の溶液 NMR 解析：蛋白質研究所が誇る超高磁場・高感度の溶液 NMR 装置群を用いて、主に疾患や感染症に関連する蛋白質および生理活性ペプチドについて、その立体構造解析、動的構造揺らぎのダイナミクスの解析、蛋白質間もしくは蛋白質-リガンド間相互作用解析を行うことにより、蛋白質の機能発現メカニズムの解明とそれに基づいた新規薬剤の創製研究を行う。

2. 先端的 NMR 測定・解析手法の開発：高分子量蛋白質、酵素活性等を有し複雑かつ動的な構造揺らぎを有する蛋白質、膜蛋白質など、従来の NMR 測定法では解析が困難だが生物学的に重要な蛋白質が数多く存在する。そのような高難度試料の NMR 測定・解析を可能にする、先端的な NMR 測定法・解析法・NMR 試料調製法の開発を行う。また、生きた細胞を試験管内に封入して NMR 測定し、生細胞内の目的蛋白質の NMR シグナルを高分解能で検出・解析する手法 (in-cell NMR) の汎用化・高度化へ向けた基盤技術開発も行う。

【2017-2018 年度の成果】

1. 蛋白質の立体構造・動的ダイナミクス・分子間相互作用の溶液 NMR 解析：核ラミン蛋白質に変異が生じるとラミノパシーという重篤な遺伝病が発症する。現在までに、核ラミン蛋白質の変異体十数種類を精製して NMR 測定を行い、5 種類の変異型蛋白質の立体構造を決定することに成功した。さらに、それら変異型蛋白質の構造上の揺らぎとそのタイムスケールを溶液 NMR 法で解明することに成功した。これにより、変異によって生じる立体構造の変化および構造揺らぎの様相の変化を、原子レベルで明らかにすることができた（投稿準備中）。また、脂質輸送蛋白質 CERT の立体構造や機能がリン酸化・脱リン酸化によりダイナミックかつ精緻に制御されていることを溶液 NMR 実験により明らかにした (Sugiki et al.(2018)JBC)。また、クラミジア菌に特有の膜貫通型蛋白質である IncD の大量精製に成功し、IncD 蛋白質と宿主脂質輸送蛋白質 CERT の相互作用の溶液 NMR 実験を開始した。その結果、CERT の PH ドメイン上の 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）。

2. 先端的 NMR 測定・開発手法の開発：高分子量蛋白質の NMR 測定および in-cell NMR 測定などにおいてボトルネックとなるのが NMR シグナル数の増大、シグナルの縮重、線幅の広幅化等によるシグナルの解析の困難さである。目的のアミノ酸選択的に安定同位体標識した目的蛋白質を大量調製する方法を応用して、NMR シグナルの帰属解析の信頼性を向上するパルスシーケンスを開発した。その測定法が様々な高難度試料の NMR シグナルの帰属に有効であることも実証した (Sugiki et al.(2018)Biochemistry)。また、in-cell NMR で得られる NMR スペクトルは多くの場合極めて広幅化するなど、実験上の難点が多いにも関わらず、質の高い in-cell NMR スペクトルを得るための有用なノウハウは報告が少なく、汎用的な手法に達しているとは言い難い。今回、in-cell NMR 実験のパラメータを網羅的に検討した結果、質の高い in-cell NMR スペクトルを再現性よく得るうえで重要な実験条件を複数特定することに成功した（投稿準備中）。

【今後の展望と自己評価】

核ラミン蛋白質の網羅的な立体構造決定の論文作成を進めている。また、溶液 NMR 分光法を用いた様々な多角的な実験を行った論文。先端的 NMR 測定法（新規パルスプログラムの開発および in-cell NMR 法の基盤技術開発）についても現在論文作成を進めており、2018 年度中に論文投稿できる見込みである。クラミジア菌特有の膜蛋白質 Inc とヒト脂質輸送蛋白質 CERT の相互作用の溶液 NMR 解析についても 2018 年度中論文投稿を目指す。基礎研究は着実かつ想定よりも早いペースでハイインパクトな成果を出せている。

蛋白研の溶液 NMR 装置群は、先端研究施設共用促進事業の一環として外部利用が順調に進んでおり、外部利用者の NMR 測定・解析の補助を引き続き行い、学術的成果の産出と産学連携の発展に貢献する。また、AMED 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 (BINDS) に支援者として参加しており、外部依頼者からの支援申請に基づき、溶液 NMR 法での立体構造解析等の支援を引き続き進める。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Krishnarjuna B., Sugiki T., MoralesRAV., Seow J., Fujiwara T., Wilde KL., Norton RS., MacRaild CA., Transient antibody-antigen interactions mediate the strain-specific recognition of a conserved malaria epitope. **Commun. Biol.** 1, 58, 2018.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Kinoshita M., Kim JY., Kume S., Sakakibara Y., Sugiki T., Kojima C., Kurisu G., Ikegami T., Hase T., Kimata-Aruga Y., Lee YH., Physicochemical nature of interfaces controlling ferredoxin NADP(+) reductase activity through its interprotein interactions with ferredoxin. **Biochim. Biophys. Acta** 1847, 1200-1211, 2015.
11. Furuita K., Kataoka S., Sugiki T., Hattori Y., Kobayashi N., Ikegami T., Shiozaki K., Fujiwara T., Kojima C., Utilization of paramagnetic relaxation enhancements for high-resolution NMR structure determination of a soluble loop-rich protein with sparse NOE distance restraints. **J. Biomol. NMR** 61, 55-64, 2015.
12. Kosami KI., Ohki I., Nagano M., Furuita K., Sugiki T., Kawano Y., Kawasaki T., Fujiwara T., Nakagawa A., Shimamoto K., Kojima C., The crystal structure of the plant small GTPase OsRac1 reveals its mode of binding to NADPH oxidase. **J. Biol. Chem.** 289, 28569-28578, 2014.
13. Sugiki T., Utsunomiya-Tate N., Site-specific aspartic acid isomerization regulates self-assembly and neurotoxicity of amyloid- β . **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 441, 493-498, 2013.
14. Miyazawa-Onami M., Takeuchi K., Takano T., Sugiki T., Shimada I., Takahashi H., Perdeuteration and methyl-selective (^1H), (^{13}C)-labeling by using a Kluyveromyces lactis expression system. **J. Biomol. NMR** 57, 297-304, 2013.

【1-2:代表的な論文】

1. Krishnarjuna B., Sugiki T., MoralesRAV., Seow J., Fujiwara T., Wilde KL., Norton RS., MacRaild CA., Transient antibody-antigen interactions mediate the strain-specific recognition of a conserved malaria epitope. **Commun. Biol.** 1, 58, 2018.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Sugiki T., Takeuchi K., Yamaji T., Takano T., Tokunaga Y., Kumagai K., Hanada K., Takahashi H., Shimada I., Structural basis of the Golgi association by the pleckstrin homology domain of the ceramide trafficking protein (CERT). **J. Biol. Chem.** 287, 33706-33718, 2012.

4-3 特任助教

6. Sugiki T., Takahashi H., Nagasu M., Hanada K., Shimada I., Real-time assay method of lipid extraction activity. **Anal. Biochem.** 399, 162-167, 2010.

【1-3:英文総説】

1. 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.
2. Sugiki T., Furuita K., Fujiwara T., Kojima C., Current NMR for Structure-Based Drug Discovery. **Molecules** 23, E148.
3. 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.
4. Sugiki T., Fujiwara T., Kojima C., Latest approaches for efficient protein production in drug discovery. **Expert Opin. Drug Discov.** 21, 1-16, 2014.

【1-4:邦文総説】

1. 杉木俊彦, 竹内恒, 嶋田一夫, 高橋栄夫, 酵母 *Kluyveromyces lactis* 発現系を用いた安定同位体標識蛋白質の調製法. 日本蛋白質科学会アーカイブ 9, e082, 2016.

【1-5:著書】

1. (分担執筆) Lee YH., Sugiki T., Advanced Techniques to Detect Protein-Protein Interactions using Solution Nuclear Magnetic Resonance. Part I: Chemical Shift Perturbation and Residual Dipolar Coupling. **Protein-Protein Interactions (PPIs): Types, Methods for Detection and Analysis.** 2017.
2. (分担執筆) Sugiki T., Lee YH., Advanced Techniques to Detect Protein-Protein Interactions using Solution Nuclear Magnetic Resonance. Part II: Cross-Saturation, Paramagnetic Effects, and In-Cell NMR. **Protein-Protein Interactions (PPIs): Types, Methods for Detection and Analysis.** 2017.
3. (分担執筆) Sugiki T., Fujiwara T., Kojima C., Cold-Shock Expression System in *E. coli* for Protein NMR Studies. **Methods Mol. Biol.: Heterologous Gene Expression in E. coli.**, 2017.
4. (分担執筆) Hanada K., Sugiki T., Characterization of lipid transfer proteins. **Neuromethods: Lipidomics.** (in press)
5. (分担執筆) Sugiki T., Ichikawa O., Miyazawa-Onami M., Shimada I., Takahashi H., Isotopic Labeling of Heterologous Proteins in the Yeast *Pichia pastoris* and *Kluyveromyces lactis*. **Protein NMR Techniques** (Eds. Alexander Shekhtman & David S. Burz) pp. 19-36, Humana Press, 2012.

【2:受賞歴】

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. Bilateral Symposium between Astbury Center of Leeds and IPR, Osaka Univ., 2018 年 5 月 10 日
2. Second RSC/IPR Joint Symposium, 2017 年 12 月 3 日
3. 蛋白質研究所国際セミナーProtein NMR Beyond, 2016 年 6 月 3 日

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 学会「第15回日本蛋白質科学会年会」、2015 年 6 月 26 日、あわぎんホール、徳島
2. シンポジウム「NMR discussion in KYOTO 2012 October」文部科学省 先端研究施設共用促進事業 先端核磁気共鳴装置群の産業利用支援プログラム、2012 年 10 月 9 日、京都大学、京都

【3-3:その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

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
2015 年度 口頭発表件数 : 1 件、ポスター発表件数 : 2 件
2014 年度 口頭発表件数 : 0 件、ポスター発表件数 : 3 件
2013 年度 口頭発表件数 : 0 件、ポスター発表件数 : 1 件

4-3 特任助教

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 科学研究費補助金（若手研究（B））「核ラミン変異体の網羅的な溶液 NMR 解析によるラミノパシーの病態生理の解明」代表、2014-2015 年度
2. 科学研究費補助金（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
3. 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
4. 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、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動、社会貢献、学内、所内活動、その他
-杉木 俊彦-

教育活動

【7-1:現在指導している学生数（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）

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】

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）

2015 年度 博士課程：5 名（うち外国人留学生 3 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

2014 年度 博士課程：5 名（うち外国人留学生 3 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-3:過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：4 名（うち外国人留学生 2 名）、修士号：4 名（うち外国人留学生 2 名）

【7-4: 2018 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2018 年度 10 名

2017 年度 8 名

2016 年度 6 名

2015 年度 9 名

2014 年度 11 名

2013 年度 14 名

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

1 件：島本茂 講師（近畿大学 理工学部）高磁場 NMR 共同利用研究員

社会貢献

【12-1:所属学会】

日本蛋白質科学会、日本核磁気共鳴学会、日本分子生物学会、日本生化学会

【12-2:学会の役員、委員】

2018 年度 日本核磁気共鳴学会 選挙管理委員

学内、所内活動

【17:その他、特筆すべき活動】

2017 年度より、AMED 事業「創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（BINDS）」における支援拠点として当研究施設が参加し、外部研究者からの支援申請に基づいて、杉木は溶液 NMR 法による生体高分子の立体構造解析等の支援を担当している。2018 年度は 3 件の支援を実施中。また、多くの外部研究者の方々からのコンサルティングを常時行っている。

4-3 特任助教

4-3-4 成田 宏隆

職位：特任助教

所属：蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター 超分子構造解析学研究室

前所属：名古屋工業大学 大学院工学研究科（2018年9月まで）

【研究課題】

「イノシトールリン脂質代謝に関わるタンパク質の構造基盤の解明」

【研究内容】

1. 「がん抑制遺伝子 PTEN の代謝メカニズムの解明」：ホスファチジルイノシトール 3,4,5-三リン酸(PIP3)は細胞膜を構成するリン脂質であり、様々な細胞内シグナル伝達系 (PI3K/Akt) を活性化することで細胞の増殖・生存など多様な情報伝達の役割を担う。PTEN は PIP3 を PI(4,5)P2 へと代謝 (D3 位の脱リン酸化) し、これらシグナル伝達経路を負に制御する酵素で、その活性異常すなわち遺伝子変異は、ある種の腫瘍との強い相関があることから癌抑制遺伝子として知られている。本研究では、基質特異性：D3 位特異的な脱リン酸化機構、アロステリック活性化機構：代謝物 PI(4,5)P2 がもつ PTEN 酵素活性のエンハンサー効果に関する構造基盤の解明を目指す。取得した構造情報とこれまでに報告されている変異 (Loss of function) の種類・部位の情報を統合することによって、PTEN による PIPs 代謝メカニズムを明らかにする。

2. 「電位依存性ホスファターゼ VSP の代謝機構の解明」：Voltage-Sensing Phosphatase, VSP は、膜電位センサードメイン (VSD) が受容した膜電位に応答して、細胞質領域の酵素が細胞膜内側に存在する PIP3 や PIP2 を脱リン酸化する。これまで、膜電位シグナルを伝達する分子として電位依存性イオンチャネルが広く研究され、VSD の機能はチャネルのポアドメインの開閉制御に限定されてきたが、VSP の発見によって多様な生物機能を担うことがわかってきた。また、VSP の酵素ドメインと PTEN の配列相同性は 36% とよく一致しているものの基質特異性は異なっており、VSP は D3 位だけでなく D5 位の脱リン酸化活性を有する。本研究では、PTEN との基質特異性となる構造的知見、膜電位の上昇に比例して増大するイノシトールリン脂質の脱リン酸化活性制御の機構の解明を目指す。これにより、「電位センサードメインの構造変化がどのように機能発現へと変換されるのか」という電位センサータンパク質群の本質の理解へとつながることが期待される。

【2017-2018 年度の成果】

1. PTEN-PIP3 複合体の X 線結晶構造解析と基質特異性解析：等温滴定カロリーメトリを用いた相互作用解析から、N 末端領域が基質結合に必要な領域であることを見出した。そこで、N 末端領域を含むタンパク質を調製し、基質複合体の結晶作製に取組んだが結晶化には至らなかった。これは、基質のアシル鎖を安定に結合 (固定) できないためであると考えられたため、VSP の一次構造を参考にして、PTEN の N 末端に VSD を融合したキメラ体 (VSD-PTEN) を調製したところ、脂質キュービック相法 (LCP 法) によって 18:1/18:1 PIP3 との複合体結晶化に成功した。また、PTEN の基質結合領域と推定される領域に関して、VSP の酵素領域 (PTEN と相同領域) とのキメラ体を網羅的に作製し、酵素活性測定を行った。その結果、基質特異性に関わる領域の特定に至り、PTEN 様の基質特異性をもつ改変 VSP (酵素ドメインのみ) の調製と、LCP 法を用いた基質 (18:1/18:1) 複合体の結晶化に成功した。

2. VSP の X 線結晶構造解析：膜電位 0 mV において、静止状態および活性化状態に固定すると考えられる変異を導入した電位センサードメイン (VSD) について構造解析に取組んだ。当初は VSD 単独で結晶化を試みたが、結晶を得ることができなかったため、数種類の既知のタンパク質をそれぞれ VSD に融合させたタンパク質を調製したところ、LCP 法によって静止状態および活性化状態の VSD の結晶化に成功した。放射光施設での回折実験の結果、活性化状態の VSD について分解能 2.2 Å で構造決定に成功した。また、今回利用した融合タンパク質は、構造既知の他の膜タンパク質においても結晶化を促進する可能性を示す結果を得た。

【今後の展望と自己評価】

1. 「研究課題 1」：キメラ体を用いた基質結合領域の網羅的解析から、基質特異性に関与する領域を特定できた。今後は、得られた VSD-PTEN、改変 VSP の結晶の回折実験を進めて迅速な構造決定を目指す。PTEN の異常をきたす悪性腫瘍例は広範なものであり、現在では年間で 1500 近く関連論文が報告されているが、複合体の構造解析の報告例は未だない。PTEN の PIPs 代謝メカニズムを明らかにすることは当該研究分野において不可欠な展開であり、得られた構造情報をまとめ速やかに論文投稿を行いたい。

2. 「研究課題 2」：静止状態の VSD の構造解析を行い活性化状態との構造比較により、膜電位変化に伴う電位センサードメイン構造変化を明らかにする。また、結晶化・構造解析の際に利用した融合タンパク質については、新たな研究課題「LCP 結晶化法に特化したタンパク質タグシステム」として進める。本研究課題で得られた結果については、第 56 回生物物理学会年会シンポジウム (招待講演) にて成果報告した。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Kawanabe A, Hashimoto M, Nishizawa M, Nishizawa K, **Narita H**, Yonezawa T, Jinno Y, Sakata S, Nakagawa A, Okamura Y., The hydrophobic nature of a novel membrane interface regulates the enzyme activity of a voltage-sensing phosphatase. *eLife* 2018;7:e41653. doi: 10.7554/eLife.41653
2. Omori Y, Kubo S, Kon T, Furuhashi M, **Narita H**, Kominami T, Ueno A, Tsutsumi R, Chaya T, Yamamoto H, Suetake I, Ueno S, Koseki H, Nakagawa A, Furukawa T., Samd7 is a cell type-specific PRC1 component essential for establishing retinal rod photoreceptor identity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114, 8264-8273, 2017.
3. Sawitri WD, **Narita H**, Ishizaka-Ikeda E, Sugiharto B, Hase T, Nakagawa A., Purification and characterization of recombinant sugarcane sucrose phosphate synthase expressed in E. coli and insect Sf9 cells: an importance of the N-terminal domain for an allosteric regulatory property. *Journal of Biochemistry*, 159, 599-607, 2016.
4. Fujiwara Y, Goda N, Tamashiro T, **Narita H**, Satomura K, Tenno T, Nakagawa A, Oda M, Suzuki M, Sakisaka T, Takai Y, and Hiroaki H., Crystal structure of afadin PDZ domain-nectin-3 complex shows the structural plasticity of the ligand-binding site. *Protein Science*, 24, 376-385, 2015
5. Aoshi T, Haseda Y, Kobiyama K, **Narita H**, Sato H, Nankai H, Mochizuki S, Sakurai K, Katakai Y, Yasutomi Y, Kuroda E, Coban C, and Ishii KJ., Development of Nonaggregating Poly-A Tailed Immunostimulatory A/D Type CpG Oligodeoxynucleotides Applicable for Clinical Use. *Journal of Immunology Research*, 1-20, 2015.
6. Takeshita K, Sakata S, Yamashita E, Fujiwara Y, Kawanabe A, Kurokawa T, Okochi Y, Matsuda M, **Narita H**, Okamura Y, and Nakagawa A., X-ray crystal structure of voltage-gated proton channel. *Nature Structural & Molecular Biology*, 21, 352-357, 2014.
7. Kobiyama K, Aoshi T, **Narita H**, Kuroda E, Hayashi M, Tetsutani K, Koyama S, Mochizuki S, Sakurai K, Katakai Y, Yasutomi Y, Saijo S, Iwakura Y, Akira S, Coban C, and Ishii J. K., Nonagonistic Dectin-1 ligand transforms CpG into multitask nanoparticulate TLR9 agonist. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111, 3086-3091, 2014.

【1-2:代表的な論文】

1. **Narita H**, Yamamoto Y, Suzuki M, Miyazaki N, Yoshida A, Kawai K, Iwasaki K, Nakagawa A, Takai Y and Sakisaka T., Crystal Structure of the cis-Dimer of Nectin-1: Implications for Architecture of Cell-Cell Junctions. *Journal of Biological Chemistry*, 286, 12659-12669, 2011.
2. **Narita H**, Nakagawa A, Yamamoto Y, Sakisaka T, Takai Y and Suzuki M., Refolding, crystallization and preliminary X-ray crystallographic study of the whole extracellular regions of nectins. *Acta Crystallographica Section F-Structural Biology and Crystallization Communications*, 67, 344-348, 2011.

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

なし

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

平成 22 年度日本結晶学会年 ポスター賞

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

なし

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

【3-2a:海外、国内の学会、シンポ、WS など 自身のポスター発表】

1. 成田宏隆、松田真、岡村康司、中川敦史、『電位依存性ホスファターゼ VSP の構造生物学的研究』、『第 56 回日本生物物理学会年会』、3SDA-4、岡山大学、2018 年 9 月
2. 成田宏隆、神田直樹、岡村康司、中川敦史、『電位依存性ホスファターゼ VSP のカップリング機構に関する構造生物学的研究』、『第 55 回日本生物物理学会年会』、1SMP-4、熊本大学、2017 年 9 月
3. 西川翔士、成田宏隆、岡村康司、中川敦史、『新規膜電位センサータンパク質 VSOP2 の X 線結晶構造解析に向けて』、『第 39 回日本分子生物学会年会』、3P-0051、パシフィコ横浜、2016 年 12 月

4-3 特任助教

4. 神田直樹、西川翔士、佐野泰基、成田宏隆、岡村康司、中川敦史、『細胞膜近傍領域の昨日・構造解析』、「平成 28 年度関西チーム若手研究者向け研究会」、No.17、淡路夢舞台、2016 年 9 月
5. 神田直樹、成田宏隆、岡村康司、中川敦史、『The role of the N-terminal region of PTEN participating in PtdInsP Binding』、「第 16 回蛋白質科学会年会」、3P-048、福岡国際会議場、2016 年 6 月
6. 小笠原京子、成田宏隆、三角裕子、佐藤（西内）涼子、田中秀明、中川敦史、関口清俊、月原富武、『テトラスパニン CD151 の構造解析にむけた取組み』、「第 13 回蛋白質科学会年会」、3P-053、とりぎん文化会館

【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：1 件、ポスター発表件数：0 件
2017 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：0 件
2016 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：3 件
2015 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件
2014 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件
2013 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 科学研究費助成事業（若手研究(B)）「Toll-like receptor 9 のヒト特異的な基質認識メカニズムの解明」代表、平成 2016-2018 年度

教育活動、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動、社会貢献、学内、所内活動、その他
-成田 宏隆-

教育活動

【7-1:現在指導している学生数（2018 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）
学部 4 年生：0 名（うち外国人留学生 0 名）

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 社会貢献

【12-1:所属学会】

日本蛋白質科学会、日本結晶学会、日本生物物理学会

学内、所内活動

4-3 特任助教

4-3-5 原田 健一

職位：特任助教（常勤）

所属：蛋白質研究所 蛋白質構造生物学研究部門 機能構造計測学研究室

【研究課題】 病原体による宿主脂質ハイジャック機序の解明と創薬への応用

【研究内容】

1. イネの耐病性応答に関わる蛋白質の構造解析：イネは、病原菌由来のキチンやペプチドグリカンなどを認識して、様々な耐病性応答を誘導する。蛋白質 CERK1 はキチンを認識した後、レセプターキナーゼである CERK1 と会合体を形成する。CERK1 は活性化され、下流のキナーゼである RLCK185 へとシグナルを伝達する。CERK1 の活性化および RLCK185 へのシグナル伝達機構の解明を目的としている。
2. 白葉枯病の原因菌であるキサントモナス・オリゼによるイネの耐病性応答阻害機構の解明：キサントモナス・オリゼは、蛋白質 XopP をイネの細胞内に侵入させ、耐病性応答を阻害する。XopP のターゲットとして E3 ユビキチンリガーゼ PUB44 が同定されている。PUB44 はアミノ酸配列より、N 末は U-box ドメイン、C 末はアルマジロリピートから構成されていると考えられる。PUB44 のターゲットとして DUF1110 が同定されている。DUF1110 は単子葉植物にのみに存在し、双子葉植物には存在しない。各タンパク質の構造解析による耐病性応答阻害機構の解明を目的としている。
3. ジャガイモのフロリゲン受容体 St14f の構造解析：ジャガイモのフロリゲンは St14f および StFDL1 と複合体を形成し、花成やジャガイモの形成に関わっていることが報告されている。St14f, フロリゲン, StFDL1 の複合体の形成についての構造学的知見獲得を目的としている。

【2017-2018 年度の成果】

1. イネの耐病性応答に関わる蛋白質の構造解析：2016 年に、CERK1 および RLCK185 のキナーゼドメインの X 線構造解析を行った。2017 年に、動的光散乱、NMR、質量分析、変異体実験などを行い、CERK1 の活性化機構には、キナーゼドメインの二量体化による自己リン酸化が重要であると考えた。また RLCK185 のキナーゼドメインは単量体で存在しているため、効率的な自己リン酸化が起こらないことを支持する実験結果を得た。2018 年現在は、結果をまとめて、論文を作成中である。
2. 白葉枯病の原因菌であるキサントモナス・オリゼによるイネの耐病性応答阻害機構の解明：2016 年に、DUF1110 の結晶構造を解析し、alpha helix bundle 構造であることがわかった。2017 年に、酵母ツーハイブリッド法で確認されていた PUB44 との相互作用を NMR で検出しようと試みたが、確認できなかった。したがって、両者の相互作用には、他の因子も必要であることが示唆された。研究共同先で DUF1110 の機能解析が行われた。構造解析のデータとともに論文にまとめている最中である。
3. ジャガイモのフロリゲン受容体 St14f の構造解析：St14f および St14f-StFDL1 ペプチドの結晶構造解析を行ったところ、StFDL1 peptide との結合により C 末の 3 本の alpha helix の conformation が変化する可能性が示唆された。この conformation 変化を確認するため、NMR で残余双極子相互作用を測定している。

【今後の展望と自己評価】

イネの耐病性応答に関わる蛋白質 CERK1 の活性化機構についての論文のアウトラインを作成した。共同研究者らとの推敲の後、投稿する予定である。また NMR による CERK1 および RLCK185 の相互作用部位の決定を目指している。しかし RLCK185 は凝集しやすく、凝集を抑制する方法を模索中である。

白葉枯病の耐病性応答阻害機構の解明については、XopP および PUB44 の構造解析への試みを継続している。共同研究先での DUF1110 の機能解明の結果と構造解析の結果を合わせ、論文を投稿する予定である。

ジャガイモのフロリゲン受容体 St14f については、StFDL1 との結合による conformation 変化が、フロリゲンとの複合体形成に関与するのかどうか調べる。

研究活動 -原田 健一-

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Harada, K., Yamashita, E., Inoue, K., Yamaguchi, K., Fujiwara, T., Nakagawa, A., Kawasaki, T., & Kojima, C., **Acta Crystallogr. F Struct. Biol. Commun.**, F72, 480-484. 2016
2. Harada, K., Yamashita, E., Nakagawa, A., Miyafusa, T., Tsumoto, K., Ueno, T., Toyama, Y., and Takeda, S., Crystal structure of the C-terminal domain of Mu phage central spike and functions of bound calcium ion. **Biochim Biophys Acta**. 284-291, 2013

【1-2:代表的な論文】

1. Harada, K., Yamashita, E., Inoue, K., Yamaguchi, K., Fujiwara, T., Nakagawa, A., Kawasaki, T., & Kojima, C., **Acta Crystallogr. F Struct. Biol. Commun.**, F72, 480-484. 2016
2. Harada, K., Yamashita, E., Nakagawa, A., Miyafusa, T., Tsumoto, K., Ueno, T., Toyama, Y., and Takeda, S., Crystal structure of the C-terminal domain of Mu phage central spike and functions of bound calcium ion. **Biochim Biophys Acta**. 284-291, 2013

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

なし

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

なし

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会，外国でのセミナー】

なし

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

【3-2a:海外、国内の学会、シンポ、WS など 自身のポスター発表】

1. Kenichi Harada, Eiki Yamashita, Kento Inoue, Koji Yamaguchi, Toshimichi Fujiwara, Atsushi Nakagawa, Tsutomu Kawasaki and Chojiro Kojima, Crystal structure of a plant-specific OsPBI1 from *Oryza sativa*, 第 16 回日本蛋白質科学会年会, 2016, 福岡
2. 原田健一, 山口公志, 山下栄樹, 新家粧子, 藤原敏道, 中川敦史, 川崎努, 児嶋長次郎, イネのキチン誘導細胞膜受容体キナーゼ OsCERK1 および受容体型細胞質キナーゼ OsRLCK185 の構造学的知見, 第 64 回日本生化学会近畿支部例会, 2017, 大阪
3. Kenichi Harada, Koji Yamaguchi, Eiki Yamashita, Shoko Shinya, Toshimichi Fujiwara, Atsushi Nakagawa, Tsutomu Kawasaki and Chojiro Kojima, Crystal structure and activation mechanism of OsCERK1 kinase domain from *Oryza sativa*, 第 17 回日本蛋白質科学会年会, 2017, 仙台
4. Kenichi Harada, Shoko Shinya, Eiki Yamashita, Kenichiro Taoka, Hiroyuki Tsuji, Toshimichi Fujiwara, Atsushi Nakagawa, and Chojiro Kojima, Crystal structure of 14-3-3 protein St14f from *Solanum tuberosum*, 第 18 回日本蛋白質科学会年会, 2018, 新潟

【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 ポスター発表件数：0 件

2017 年度 ポスター発表件数：2 件

2016 年度 ポスター発表件数：1 件

【4:新聞報道】

なし

4－3 特任助教

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

なし

教育活動、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動、社会貢献、
学内、所内活動、その他
-原田健一-

社会貢献

【12-1:所属学会】

日本蛋白質科学会、日本結晶学会

研究活動 -深澤 隼-

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Matsuki Y, Idehara T, Fukazawa J, Fujiwara T., Advanced instrumentation for DNP-enhanced MAS NMR for higher magnetic fields and lower temperatures. **J. Magn. Reson.** 264, 107-115, 2016.

【1-2:代表的な論文】

1. Matsuki Y, Idehara T, Fukazawa J, Fujiwara T., Advanced instrumentation for DNP-enhanced MAS NMR for higher magnetic fields and lower temperatures. **J. Magn. Reson.** 264, 107-115, 2016.
2. Fukazawa J, Takeda K, Takegoshi K., Post-processing of individual signals for de-noising, **J. Magn. Reson.** 211, 52-59, 2011.
3. Fukazawa J, Takegoshi K., Phase covariance in NMR signal, **Phys. Chem. Chem. Phys.** 12, 11225-11227, 2010.
4. Fukazawa J, Kato S, Ozaki T, Shoji A, Takegoshi K., ^{14}N Quadrupolar Coupling of Amide Nitrogen and Peptide Secondary Structure As Studied by Solid-State NMR Spectroscopy, **J. Am. Chem. Soc.** 132, 4290-4294, 2010.
5. Yamaji T, Murakami M, Fukazawa J, Shimizu T, Takegoshi K., Analysis of ^{11}B NMR Powder Lineshape of MgB_2 in the Normal Conductive Phase, **J. Phys. Soc. Jpn.** 77, 044711, 2008.

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

なし

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

なし

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会，外国でのセミナー】

なし

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 深澤隼、藤原敏道、松木陽、「高磁場 DNP の高速定量的シミュレーションによる高効率核磁化増大法の研究」、第 55 回 NMR 討論会、2016.11.16-18、広島

【3-2a:海外、国内の学会、シンポ、WS など 自身のポスター発表】

1. 深澤隼、藤原敏道、松木陽、「高速高磁場 DNP 効率シミュレーション計算」、第 53 回 NMR 討論会、2014.11.4-6、大阪
2. 深澤隼、藤原敏道、松木陽、「高磁場 DNP によるマジック角回転下での核磁化増大を定量的かつ高速にシミュレーションする方法」、第 54 回 NMR 討論会、2015.11.6-8、千葉
3. 深澤隼、藤原敏道、松木陽、「高速定量的シミュレーションによる、分極剤分子間スピン相互作用が高磁場 DNP 核磁化増大に与える影響の評価」、第 56 回 NMR 討論会、2017.11.14-16、東京
4. 深澤隼、藤原敏道、松木陽、「分極剤濃度が高磁場 DNP 効率に与える影響の高速定量的シミュレーションによる評価」、第 57 回 NMR 討論会、2018.9.18-20、札幌

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

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：1 件
2015 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件
2014 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件
2013 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件

4－3 特任助教

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

なし

教育活動、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動、社会貢献、学内、所内活動、その他
-深澤 隼-

教育活動

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

1. 先端核磁気共鳴装置群の産業利用支援プログラム（文部科学省先端研究施設共用促進事業）スタッフ（13-）

社会貢献

【12-1:所属学会】

日本核磁気共鳴学会

学内、所内活動

【16:学内、所内委員など】

リトリート委員（2014）

4-3 特任助教

4-3-7 古板 恭子

職位：特任助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質構造生物学研究部門 機能構造計測学研究室

【研究課題】 溶液 NMR 法を用いた生体高分子の機能構造解析

【研究内容】

生体高分子について、溶液 NMR を用い、立体構造、運動性、分子間相互作用等を解析する。
また、そのための NMR 測定法や解析手法の開発を行う。

【2017-2018 年度の成果】

1. フロリゲン受容体 14-3-3 の溶液 NMR 解析：フロリゲンは花成を誘導する植物ホルモンであり、その実態は FT/Hd3a 遺伝子にコードされるタンパク質である。フロリゲンによる花成誘導には、フロリゲンが受容体タンパク質 14-3-3 を介して転写因子 FD と 3 者複合体を形成することが必須である。本研究ではイネフロリゲン受容体 14-3-3 の溶液 NMR 解析を行った。14-3-3 タンパク質試料を調製し、主鎖帰属に必要な一連の NMR スペクトルを測定した。14-3-3 タンパク質は分子量約 5 万 5 千と溶液 NMR で解析をするには高分子量であるが、試料を $^{13}\text{C}/^{15}\text{N}/^2\text{H}$ 標識し、TORSY 法を用いて測定することで、良好な 3 重共鳴スペクトルを得ることが出来た。測定した $^{13}\text{C}/^{15}\text{N}/^2\text{H}$ 標識体のスペクトルを用い、NMR スペクトル解析システム MagRO-FLYA を用いて主鎖の自動帰属を行った。さらにアミノ酸選択標識した 14-3-3 タンパク質の NMR スペクトルを用いて自動帰属の結果を確認、修正した。その結果、80%の主鎖化学シフトを帰属することができた。得られた結果については論文に発表した。(Biochemistry 57, 3576–3589 (2018))
2. TORC2 サブユニット Sin1 CRIM 領域の立体構造解析：Target Of Rapamycin complex 2 (TORC2)は Ser/Thr キナーゼ複合体で、がんの主因のひとつである AKT をリン酸化し、活性化する。TORC2 の基質認識は、サブユニットである Sin1 の CRIM 領域が担っている。2016 年度以前に、Sin1CRIM 領域の立体構造を決定していたが、2017 年度に決定した構造に関して論文発表を行った。(Elife 6, 1–20 (2017))
3. イネフィトクロム HKRD の溶液 NMR 解析：フィトクロムは植物などが持つ光受容体であり、花芽形成や発芽など様々な光周性の反応に関与している。フィトクロムは自己リン酸化を行うことが知られており、N 末端領域にキナーゼ活性を持つという報告がある。本研究では、フィトクロムが C 末端側に持つ、ヒスチジンキナーゼ関連ドメイン (HKRD) について、溶液 NMR、質量分析等を用いて解析した。その結果、HKRD はヒスチジンキナーゼと似た構造を持ち、ATPase 活性およびキナーゼ活性を持つことが分かった。得られた結果について論文をまとめ、投稿予定である。
4. 溶液 NMR の感度向上測定法の開発：固体 NMR 測定において報告された感度向上法である「double-acquisition 法」を溶液 NMR の HSQC 測定および ^{13}C 直接観測 HCACO 測定に応用した。低分子サンプルではおよそ 1.4 倍、タンパク質サンプルではおよそ 1.2 倍の感度の増大が得られた。

【今後の展望と自己評価】

フロリゲン受容体の研究については、論文発表をすることができ、一定の成果を得ることができた。Sin1 CRIM 領域の研究も、論文発表を行うことができ、一定の成果を得ることができた。HKRD については、研究成果を論文にまとめ、近日中に投稿予定である。感度向上測定法の開発では、低分子については理想的な感度向上を達成することができた。今後、タンパク質測定についてパルス系列や測定パラメーターを検討し、タンパク質測定感度のさらなる向上を目指す。

研究活動 -古板 恭子-

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Sugiki, T., Furuita, K., Fujiwara, T., and Kojima, C. (2018) 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.
2. Tatebe H, Murayama S, Yonekura T, Hatano T, Richter D, Furuya T, Kataoka S, Furuita K., Kojima C & Shiozaki K (2017) Substrate specificity of TOR complex 2 is determined by a ubiquitin-fold domain of the Sin1 subunit. *Elife* **6**, 1–20
3. Shinya S, Ghinet MG, Brzezinski R, Furuita K., Kojima C, Shah S, Kovrigin EL & Fukamizo T (2017) NMR line shape analysis of a multi-state ligand binding mechanism in chitosanase. *J. Biomol. NMR* **67**, 309–319
4. Alsanousi, N., Sugiki, T., Furuita, K., So, M., Lee, Y.-H., Fujiwara, T., and Kojima, C. (2016) Solution NMR structure and inhibitory effect against amyloid- β fibrillation of Humanin containing a d-isomerized serine residue. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **477**, 647–53
5. Dairaku, T., Furuita, K., Sato, H., Šebera, J., Nakashima, K., Kondo, J., Yamanaka, D., Kondo, Y., Okamoto, I., Ono, A., Sychrovský, V., Kojima, C., and Tanaka, Y. (2016) Structure Determination of an Ag(I)-Mediated Cytosine-Cytosine Base Pair within DNA Duplex in Solution with (1) H/(15) N/(109) Ag NMR Spectroscopy. *Chemistry* **22**, 13028–31
6. Dairaku, T., Furuita, K., Sato, H., Kondo, Y., Kojima, C., Ono, A., and Tanaka, Y. (2015) Exploring a DNA Sequence for the Three-Dimensional Structure Determination of a Silver(I)-Mediated C-C Base Pair in a DNA Duplex By (1)H NMR Spectroscopy. *Nucleosides. Nucleotides Nucleic Acids.* **34**, 877–900
7. Dairaku, T., Furuita, K., Sato, H., Šebera, J., Yamanaka, D., Otaki, H., Kikkawa, S., Kondo, Y., Katahira, R., Matthias Bickelhaupt, F., Fonseca Guerra, C., Ono, A., Sychrovský, V., Kojima, C., and Tanaka, Y. (2015) Direct detection of the mercury–nitrogen bond in the thymine–Hg II –thymine base-pair with 199 Hg NMR spectroscopy. *Chem. Commun.* **51**, 8488–8491
8. Furuita, K., Kataoka, S., Sugiki, T., Hattori, Y., Kobayashi, N., Ikegami, T., Shiozaki, K., Fujiwara, T., and Kojima, C. (2015) Utilization of paramagnetic relaxation enhancements for high-resolution NMR structure determination of a soluble loop-rich protein with sparse NOE distance restraints. *J. Biomol. NMR.* **61**, 55–64
9. Kataoka, S., Furuita, K., Hattori, Y., Kobayashi, N., Ikegami, T., Shiozaki, K., Fujiwara, T., and Kojima, C. (2015) (1)H, (15)N and (13)C resonance assignments of the conserved region in the middle domain of S. pombe Sin1 protein. *Biomol. NMR Assign.* **9**, 89–92
10. Kosami, K., -i, Ohki, I., Nagano, M., Furuita, K., Sugiki, T., Kawano, Y., Kawasaki, T., Fujiwara, T., Nakagawa, A., Shimamoto, K., and Kojima, C. (2014) The Crystal Structure of the Plant Small GTPase OsRac1 Reveals Its Mode of Binding to NADPH Oxidase. *J. Biol. Chem.* **289**, 28569–28578
11. Hattori, Y., Furuita, K., Ohki, I., Ikegami, T., Fukada, H., Shirakawa, M., Fujiwara, T., and Kojima, C. (2013) Utilization of lysine ^{13}C -methylation NMR for protein-protein interaction studies. *J. Biomol. NMR.* **55**, 19–31

【1-2:代表的な論文】

1. Dairaku, T., Furuita, K., Sato, H., Šebera, J., Yamanaka, D., Otaki, H., Kikkawa, S., Kondo, Y., Katahira, R., Matthias Bickelhaupt, F., Fonseca Guerra, C., Ono, A., Sychrovský, V., Kojima, C., and Tanaka, Y. (2015) Direct detection of the mercury–nitrogen bond in the thymine–Hg II –thymine base-pair with 199 Hg NMR spectroscopy. *Chem. Commun.* **51**, 8488–8491
2. Furuita, K., Kataoka, S., Sugiki, T., Hattori, Y., Kobayashi, N., Ikegami, T., Shiozaki, K., Fujiwara, T., and Kojima, C. (2015) Utilization of paramagnetic relaxation enhancements for high-resolution NMR structure determination of a soluble loop-rich protein with sparse NOE distance restraints. *J. Biomol. NMR* **61**, 55–64
3. Furuita, K., Murata, S., Jee, J. G., Ichikawa, S., Matsuda, A., and Kojima, C. (2011) Structural feature of bent DNA recognized by HMGB1. *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 5788–5790
4. Furuita, K., Jee, J., Fukada, H., Mishima, M., and Kojima, C. (2010) Electrostatic interaction between oxysterol binding protein and VAMP-associated protein-A revealed by NMR and mutagenesis studies. *J. Biol. Chem.*, 1–21

【1-3:英文総説】

1. Sugiki, T., Furuita, K., Fujiwara, T., and Kojima, C. (2018) Current NMR Techniques for Structure-Based Drug Discovery. *Molecules* **23**, 148.
2. Dairaku, T., Furuita, K., Sato, H., Šebera, J., Nakashima, K., Ono, A., Sychrovský, V., Kojima, C., and Tanaka, Y. (2015) HgII/AgI-mediated base pairs and their NMR spectroscopic studies. *Inorganica Chim. Acta* **452**, 34–42

【1-4:邦文総説】

1. 古板恭子「低親和性タンパク質-リガンド複合体の迅速な立体構造決定法」『ファルマシア』、54(2)、pp166-166、2018

4-3 特任助教

2. 古板恭子、服部良一、児嶋長次郎「NMR 基礎講座 NMR 滴定実験と蛋白質の化学修飾」『日本核磁気共鳴機関誌』第4巻、2013

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

第48回 NMR 討論会 若手ポスター賞受賞 (2009 年)

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

なし

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 古板恭子、服部良一、池上貴久、藤原敏道、児嶋長次郎「長い T_1 を持つ分子の高感度溶液 NMR 測定法の開発」第57回 NMR 討論会、2018 年 9 月、北海道 (中止)
2. 古板恭子 “Paramagnetic relaxation enhancement-derived distance restraints improve accuracy of NMR structure determination with sparse NOE data.” 蛋白研セミナー、2016 年 6 月、大阪
3. 古板恭子、大樂武範、児嶋長次郎、田中好幸「C-Ag(I)-C 塩基対を含むメタロ DNA の立体構造解析」第54回 NMR 討論会、千葉、2015 年 11 月

【3-2a:ポスター発表-海外、国内の学会、シンポ、WS など】

1. 古板恭子、西ヶ谷有輝、Jee JunGoo、田中利和、河野俊之、加藤悦子、山崎俊正、児嶋長次郎 “NMR structural and functional studies of OsPhyB HKRD at a low concentration” 第42回内藤コンファレンス、北海道、2016 年 10 月
2. Furuita, K., Nishigaya, U., JunGoo, J., Tanaka, R., Kohno, T., Katoh, E., Yamazaki, T., Kojima, C. “The structure and function of plant phytochrome HKRD revealed by NMR analyses of low-concentration samples” The XXVIIth International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems, Kyoto, Japan, Aug. 2016
3. Furuita, K., Dairaku, T., Kojima, C., Tanaka, Y. “NMR structure of a DNA duplex containing a silver-mediated C-C base pair” The 42nd International Symposium on Nucleic Acids Chemistry, Himeji, Japan, Sep. 2015
4. 古板恭子、西ヶ谷有輝、Jee JunGoo、田中利和、河野俊之、加藤悦子、山崎俊正、児嶋長次郎「低濃度溶液 NMR 解析から明らかとなったイネフィトクロム B の HKRD の構造と機能」第15回日本蛋白質科学会年会、徳島、2015 年 6 月
5. Furuita, K., Kataoka, S., Sugiki, T., Kobayashi, N., Ikegami, T., Shiozaki, K., Fujiwara, T. and Kojima, C. “Paramagnetic relaxation enhancement is useful to determine a high-resolution NMR structure of a soluble protein” The XXVIth International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems, Dallas, USA, Aug. 2014
6. 古板恭子、片岡沙織、小林直宏、村山真一、建部恒、塩崎一裕、藤原敏道、児嶋長次郎「常磁性緩和効果を用いたタンパク質の溶液構造解析法の開発」第52回 NMR 討論会、金沢、2013 年 11 月
7. 古板恭子、服部良一、池上貴久、藤原敏道、児嶋長次郎「長い縦緩和時間を利用した高感度溶液 NMR 測定法の開発と ^{13}C 直接観測への応用」第51回 NMR 討論会、名古屋、2012 年 11 月
8. Furuita, K., Hattori, Y., Ikegami, T., Fujiwara, T., Kojima, C. “A novel sensitivity enhancement technique for solution NMR utilizing long longitudinal relaxation time” The International Symposium on Nuclear Magnetic Resonance 2011, Yokohama, Japan, Nov. 2011
9. Furuita, K., Jee, J., Fukada, H., Mishima, M., Kojima, C. “NMR structural studies of the complex between lipid binding protein OSBP and ER membrane protein VAP-A”, Protein Data Bank 40th Anniversary meeting, New York, USA, Oct. 2011

【3-3:その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2018 年度 口頭発表件数 : 1 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 : 0 件
2016 年度 口頭発表件数 : 0 件、ポスター発表件数 : 0 件
2015 年度 口頭発表件数 : 0 件、ポスター発表件数 : 1 件
2014 年度 口頭発表件数 : 0 件、ポスター発表件数 : 4 件
2013 年度 口頭発表件数 : 0 件、ポスター発表件数 : 2 件

4-3 特任助教

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 科学研究費助成事業(若手研究(B))「溶液 NMR を用いたフロリゲン複合体の立体構造解析」代表、2016-2018 年度
2. 科学研究費助成事業(特別研究員奨励費)「 ^{13}C 観測 NMR の高感度化による高分子量蛋白質の NMR 構造解析法の開発」代表、2013-2014 年度

教育活動、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動、社会貢献、学内、所内活動、その他
-古板 恭子-

教育活動

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

先端研究基盤共用促進事業(共用プラットフォーム形成支援プログラム)「NMR 共用プラットフォーム」
リエゾン・施設共用技術指導研究員(2016 年度、2018 年度)

社会貢献

【11-1:論文査読】

2018 年度 1 件

【12-1:所属学会】

日本核磁気共鳴学会

学内、所内活動

【16:学内、所内委員など】

リトリート委員(2012)

4-3 特任助教

4-3-8 山口 圭一

職位：特任助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質構造生物学研究部門 蛋白質構造形成研究室

【研究課題】超音波を応用した神経変性疾患の低侵襲診断機器開発および生体高分子が引き起こす蛋白質凝集メカニズムの解明

【研究内容】

蛋白質凝集は30種類以上の疾患と関連しており、その代表にアミロイド病がある。本研究では、特にパーキンソン病や透析アミロイドーシス、筋萎縮性側索硬化症（ALS）などのアミロイド病に注目して、超音波を応用した低侵襲診断機器の開発を行う。独自に開発した自動超音波照射蛍光測定装置 HANABI (Handai amyloid burst Inducer) を改良して、小型かつ高精度な診断機器を開発する。

また、生体内には様々な高分子が存在しており、蛋白質凝集と深く関わっている。ポリリン酸 (polyP) はリン酸が高エネルギーリン酸結合により多数繋がった生命活動に必須な生体高分子である。本研究では、polyP を含む多価の電荷をもつ生体高分子に注目して、種々のアミロイド病原因蛋白質の凝集機構を明らかにしてアミロイド病の予防に繋げる。

【2017-2018 年度の成果】

1. 超音波を応用した神経変性疾患の低侵襲診断機器開発：パーキンソン病患者の脳脊髄液に含まれる極少量の凝集核を検出するために、小型超音波照射試作機と新型自動超音波照射蛍光測定装置 HANABI を用いて、パーキンソン病の原因蛋白質である α シヌクレイン (α -syn) の自発重合アミロイド線維形成条件の最適化を行った。アミロイド線維形成のラグタイムのバラツキ程度を示す CV 値は目標値の20%を達成できたが、装置の再現性向上ため、引き続き新型 HANABI の最適化を行う。ALS の原因蛋白質である TDP43 についてはアミロイド線維形成条件の確立はできなかった。

2. 生体高分子が引き起こす蛋白質凝集メカニズムの解明：ポリリン酸 (polyP) に注目して、 α -syn のアミロイド線維形成実験を行った。その結果、polyP の鎖長が長くなるにつれて、より低濃度で α -syn のアミロイド形成を促進することが分かった。特に、リン酸が60-70個繋がった polyP では、細胞内の polyP 濃度に匹敵する sub- μ M で線維形成を促進した。さらに、tetraP や長鎖の polyP 存在下では、低濃度と高濃度の2つの polyP 濃度領域でアミロイド線維形成を促進した。低濃度では polyP と蛋白質間の電荷相互作用により、高濃度下では polyP による蛋白質周りの水分子の水和により、凝集反応を引き起こしたと考えられる。また、透析アミロイド病の原因蛋白質である β 2 ミクログロブリンや卵白の主要蛋白質であるオボアルブミンについても、polyP 存在下において凝集反応が促進された。一方、細胞小器官における膜の無い液-液相分離 (LLPS ; Liquid-liquid phase separation) が近年注目されているが、 α -syn や β 2m も polyP 存在下において LLPS を形成することが分かった。多価の電荷をもつ生体高分子と蛋白質間の電荷相互作用により、LLPS 形成が促進されることが考えられる。

【今後の展望と自己評価】

新型 HANABI を用いた神経変性疾患の低侵襲診断機器開発では、脳脊髄液に含まれる極少量の凝集核を検出するために、核依存アミロイド線維伸長条件の最適化を引き続き行う。TDP43 については、新型 HANABI を用いたアミロイド線維形成実験のために今後も引き続き条件検討を行う。

また、polyP が引き起こす蛋白質凝集の分子メカニズムを明らかにするため、NMR 等の各種分光器を用いて、polyP と蛋白質間の相互作用を解析する。また、polyP 以外の多価の電荷をもつ生体高分子についても蛋白質凝集効果について検討する。さらに、透析アミロイド病の予防につなげるため、血液透析患者を対象に血液中の polyP 濃度と蛋白質凝集との関連について調べる。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Kyosuke K., Kei-ichi Y., Kazuo K., Ryo H., A valine-to-lysine substitution at position 210 induces structural conversion of prion protein into a β -sheet rich oligomer. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 506, 81-86, 2018.
2. Masahiro N., Masatomo S., Keiichi Y., Hironobu H., Maki O., Yoko A.-O., Yoshihisa H., and Yuji G., Heat-Induced Aggregation of Hen Ovalbumin Suggests a Key Factor Responsible for Serpin Polymerization. **Biochemistry** 57, 5415-5426, 2018.
3. Ryo H., Kei-ichi Y., Abdelazim E. E., Mitsuhiro F., Kazuo K., Poly-L-histidine inhibits prion propagation in a prion-infected cell line. **Prion** 12, 226-233, 2018.
4. Kei-ichi Y., Ryo P. H., Abdelazim E. E., Kazuo K., Acceleration of nucleation of prion protein during continuous ultrasonication. **J. Biochem.** 163, 503-513, 2018.
5. Yuika K., Tomoko G., Rie S., Shin-ichiro Y., Emiko Y., Toshio N., Akio E., Mizuho I., Keiichi Y., Kazuo K., Yuta K., Osamu S., and Tohru S., Daidzein reductase of *Eggerthella* sp. YY7918, its octameric subunit structure containing FMN/FAD/4Fe-4S, and its enantioselective production of *R*-dihydroisoflavones. **J. Biosci. Bioeng.** 126, 301-309, 2018.
6. Ferdousi A., Keiichi Y., Mayuko F., Abdelazim E. E. and Kazuo K., Logical design of an anti-cancer agent targeting the plant homeodomain in Pygopus2. **Cancer Sci.** 107, 1321-1328, 2016.
7. Biao M., Keiichi Y., Mayuko F., Kazuo K., Logical design of anti-prion agents using NAGARA. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 469, 930-935, 2016.
8. Ryo P. H., Ming X., Kei-ichi Y., Heinrich R., and Kazuo K., A native-like intermediate serves as a branching point between the folding and aggregation pathways of the mouse prion protein. **Structure** 23, 1735-1742, 2015.
9. Tomotaka O., Yuki S., Amane K., Yu M., Asahi F., Saki H., Masayoshi N., Yuichi I., Hitoshi K., Mitsuhiro S., Yayoi I., Sachihiko M., Takayuki K., Keiichi N., Keiichi Y., Kazuo K., Hiroshi K., Naoya F., Yasushi K., Takashi K., Yuki T., Koji Y. and Masaki Y., Cryogenic coherent x-ray diffraction imaging for biological non-crystalline particles using the KOTOBUKI-1 diffraction apparatus at SACLA. **J. Phys. B: At. Mol. Opt. Phys.** 48, 184003, 2015.
10. Junji H.-M., Kei-ichi Y., Yuji O. K. Kazuo K., Synthesis of double-fluorescent labeled prion protein for FRET analysis. **Biosci. Biotechnol. Biochem.** 79, 1802-1809, 2015.
11. Ryo P. H., Kei-ichi Y., Kazuo K., Acid-induced molten globule state of a prion protein: Crucial role of strand 1-helix 1-strand 2 segment. **J. Biol. Chem.** 289, 30355-30363, 2014.
12. Kei-ichi Y., Yuji O. K., Mayuko F., Reiji M., Kazuo K., Nearly reversible conformational change of amyloid fibrils as revealed by pH-jump experiments. **Biochemistry** 52, 6797-6806, 2013.
13. Yuji O. K., Yosuke H., Kei-ichi Y., Junji H.-M., Kazuo K., Characterization antiprion compounds based on their binding properties to prion proteins: Implications as medical chaperons. **Protein Sci.** 22, 22-34, 2013.

【1-2:代表的な論文】

1. Ryo P. H., Ming X., Kei-ichi Y., Heinrich R. and Kazuo K., A native-like intermediate serves as a branching point between the folding and aggregation pathways of the mouse prion protein. **Structure** 23, 1735-1742, 2015.
2. Kei-ichi Y., Tomoharu M., Kazuo K., Proper calibration of ultrasonic power enabled the quantitative analysis of the ultrasonication-induced amyloid formation process. **Protein Sci.** 21, 38-49, 2012.
3. *Rumi A., *Kei-ichi Y., Hisashi Y., Kazumasa S., Hironobu N., Yuji G., Flow-induced Alignment of Amyloid Protofilaments Revealed by Linear Dichroism. **J. Biol. Chem.** 282, 8978-8983, 2007 (*equally contribution).
4. Kei-ichi Y., Hironobu N., Yuji G., Mechanism by which the amyloid-like fibrils of a β_2 -microglobulin fragment are induced by fluorine-substituted alcohols. **J. Mol. Biol.** 363, 279-288, 2006.
5. *Kei-ichi Y., *Hidenori K., Masaru H., Kazuhiro H., Hironobu N., Yuji G., Core and heterogeneity of β_2 -microglobulin amyloid fibrils as revealed by H/D exchange. **J. Mol. Biol.** 338, 559-571, 2004 (*equally contribution).

【1-3:英文総説】

1. Kei-ichi Y., Kazuo K., Formation and properties of amyloid fibrils of prion protein. **Biophys. Rev.** 10, 517-525, 2017.

【1-4:邦文総説】

なし

【1-5:著書】

なし

4-3 特任助教

【2:受賞歴】

なし

【3:招待講演】

1. 山口圭一、プリオン蛋白質の天然構造と非天然構造への折り畳み、津田沼分子科学フォーラム、2016.2.20、千葉
2. Kei-ichi Yamaguchi, Kazuo Kuwata. Structure and dynamics of amyloid fibrils of prion protein. Japan-Hungary Seminar “Mechanism and regulation of aberrant protein aggregation”. 2014.11.19, Osaka
3. 山口 圭一、桑田 一夫、アミロイド線維の構造基盤の解明に向けて、第6回 タンパク質の異常凝集とその防御・修復機構に関する研究会、2013.11.15、大阪

【3-1:講演-国際学会、外国でのセミナー】

なし

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 山口圭一、ポリリン酸とアミロイド線維、大阪大学蛋白質研究所セミナー、2017.9.12、大阪
2. 山口圭一、後藤祐児、桑田一夫、連続超音波照射下におけるプリオン蛋白質の急速凝集反応、第64回 日本生化学会近畿支部例会、2017.5.27、大阪
3. 山口圭一、後藤祐児、桑田一夫、連続超音波照射下におけるプリオン蛋白質の急速凝集反応、第25回 ソノケミストリー討論会、2016.10.22、富山
4. 山口圭一、本田諒、桑田一夫、プリオン蛋白質のフォールディングと凝集経路の分岐点、第89回 日本生化学会大会、2016.9.25、仙台
5. 山口 圭一、超音波照射下における過飽和状態の一時的崩壊によるプリオン蛋白質の凝集反応、第5回 岐阜構造生物学・医学・論理的創薬研究会シンポジウム、2016.3.10、岐阜
6. 山口圭一、本田諒、桑田一夫、プリオン蛋白質のモルテングロビュール状態とミスフォールディング、第15回 日本蛋白質科学会年会、2015.6.25、徳島
7. 山口 圭一、桑田 一夫、X線自由電子レーザーによるアミロイド線維の一分子構造解析を目指して、第3回 岐阜構造生物学・医学・論理的創薬研究会シンポジウム、2014.3.18、岐阜

【3-2a:海外、国内の学会、シンポ、WS など 自身のポスター発表】

1. 山口圭一、宗正智、笹原健二、河田康志、後藤祐児、 α シヌクレインのアミロイド線維形成におけるポリリン酸の効果、第6回 日本アミロイドーシス研究会学術集会、2018.8.24、長野
2. 山口圭一、宗正智、笹原健二、河田康志、後藤祐児、超音波照射下におけるポリリン酸が促進する α シヌクレインのアミロイド線維形成、第18回 日本蛋白質科学会年会、2018.6.28、新潟
3. 山口圭一、藤川龍弥、宗正智、笹原健二、河田康志、後藤祐児、超音波照射下におけるポリリン酸が促進する α シヌクレインのアミロイド線維形成、第26回 ソノケミストリー討論会、2017.10.21、鹿児島
4. Kei-ichi Yamaguchi, Tatsuya Fujikawa, Kenji Sasahara, Masatomo So, Yasushi Kawata, Yuji Goto. Effects of polyphosphates on amyloid fibrillation of α -synuclein under ultrasonic irradiation. 第17回 日本蛋白質科学会年会、2017.6.22、仙台
5. 山口圭一、後藤祐児、桑田一夫、連続超音波照射下におけるプリオン蛋白質の急速凝集反応、第64回 日本生化学会近畿支部例会、2017.5.27、大阪
6. Keiichi Yamaguchi, Yuji O. Kamatari, Ryo P. Honda, Kazuo Kuwata. Real-Time *In vitro* Conversion of Prion Protein Detected by NMR. XXVIIth International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems. 2016.8.22, Kyoto
7. Kei-ichi Yamaguchi, Ryo P. Honda, Abdelazim Elsayed Elhelaly, Kazuo Kuwata. Continuous ultrasonic irradiation induces rapid aggregations of MoPrP depending on pH. 第16回 日本蛋白質科学会年会、2016.6.7、福岡
8. Kei-ichi Yamaguchi, Junji Hosokawa-Muto, Yuji O. Kamatari, Kazuo Kuwata. Calibration of ultrasonic power and conformational analysis of MoPrP amyloid fibrils. PRION 2016 TOKYO. 2016.5.12, Tokyo
9. Kei-ichi Yamaguchi, Ryo P. Honda, Abdelazim Elsayed Elhelaly, Kazuo Kuwata. The formation of aggregates of mouse prion protein under the continuous ultrasonic irradiation. 第53回 日本生物物理学会、2015.9.13、金沢
10. Kei-ichi Yamaguchi, Ryo P. Honda, Abdelazim Elsayed Elhelaly, Kazuo Kuwata. Continuous ultrasonication induces the rapid formation of mPrP aggregates. Asian Pacific Prion Symposium 2015. 2015.9.5, Kanazawa
11. Kei-ichi Yamaguchi, Kazuo Kuwata. Single molecular structural analysis of amyloid fibrils with CXDI. 第14回 日本蛋白質科学会、2014.6.27、横浜
12. Kei-ichi Yamaguchi, Yuji O. Kamatari, Mayuko Fukuoka, Reiji Miyaji, Kazuo Kuwata. Nearly reversible conformational change of H2 amyloid fibrils as revealed by pH-jump experiments. Asian Pacific Prion Symposium 2013. 2013.7.22, Sasebo

4-3 特任助教

13. Kei-ichi Yamaguchi, Yuji O. Kamatari, Mayuko Fukuoka, Reiji Miyaji, Kazuo Kuwata. Almost reversible conformational change of H2 amyloid fibrils as revealed by double pH-jump. 第13回日本蛋白質科学会、2013.6.14、鳥取

【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：1件、ポスター発表件数：6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：0件
2015年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：2件
2014年度 口頭発表件数：4件、ポスター発表件数：0件
2013年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：0件

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

なし

教育活動、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動、社会貢献、学内、所内活動、その他
-山口 圭一-

教育活動

【7-1:現在指導している学生数（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0名）
学部4年生：0名（うち外国人留学生0名）

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2017年度 博士課程：3名（うち外国人留学生0名）、修士課程：6名（うち外国人留学生1名）
2016年度 博士課程：4名（うち外国人留学生1名）、修士課程：5名（うち外国人留学生1名）

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

博士号：4名（うち外国人留学生1名）、修士号：5名（うち外国人留学生1名）

【7-4:2018年度および過去5年間の博士研究員の数】

2018年度 1名
2017年度 1名
2016年度 3名

社会貢献

【11-1:論文査読】

The Journal of Biochemistry

【12-1:所属学会】

日本蛋白質科学会

4－3 特任助教

4－3－9. Gert-Jan Bekker

Present Position: Specially Appointed Assistant Professor

Affiliation: Laboratory of Multiscale Structural Biology, Institute for Protein Research,
Osaka University

【Research Subjects】

- (1) Development of the Biological Structure Model Archive (BSMA)
- (2) Maintaining and improving Protein Data Bank Japan (PDBj) services
- (3) Protein dynamics via Molecular Dynamics (MD) simulations
- (4) Docking (protein/small molecule, protein/protein) using advanced MD simulations

【Research Outline】

My work is split up into two categories; database related and computational research. For subject #1, I am developing a new archive for data derived from computational approaches, similar to how the PDB is for data derived from experimental approaches. 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. 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 docking (subject #4), I am part of the K-computer Based Drug Design organization, which aims to use computational tools such as advanced molecular dynamics simulations to help 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.

【Research Results/Progress in 2017-2018】

This fiscal year, I published three computational research papers, of which two in collaboration with experimental labs studying the structure, dynamics and Ca^{2+} regulation mechanism of cutinase, an enzyme that can hydrolyze polyethylene terephthalate (Inaba et al, in press; Numoto et al, 2018). This work also produced several crystal structures of cutinase in complex with ions and substrates (PDB IDs 5ZNO, 5ZRQ, 5ZRR, 5ZRS). I also worked on the development of a protocol to predict the relative stability of single domain antibodies (sdAbs) via analysis of MD simulations, which was recently published (Bekker et al, in press). I demonstrated how this protocol could be used to identify residues debilitating the stability of the sdAbs and the effect mutation of these residues has on the sdAbs' stability. Finally, a new paper was published by the wwPDB consortium, of which I am a member of, detailing improvements made to the PDB archive and their impact over the past decade.

【Prospects of Future Research and Self-assessment】

In the next fiscal year (2019-2020) I will continue publishing papers related to computational research and additionally plan to publish a paper related to BSMA, the archive for data derived from computational approaches that I am currently developing. I still have several projects I am currently working on which I need to finish, resulting in about half a dozen additional publications. I am currently collaborating with several external researchers (Professor Narutoshi Kamiya from Hyogo Prefectural University and Professor Masayuki Oda from Kyoto Prefectural University), as well as with several corporate researchers.

4-3 特任助教

【Publication List】

1. Gert-Jan Bekker, Benson Ma, Narutoshi Kamiya (2018), Thermal stability of single domain antibodies estimated by molecular dynamics simulations, Protein Sci. In press. DOI: 10.1002/pro.3546.
2. wwPDB consortium (Gert-Jan Bekker is a member of the wwPDB consortium), Protein Data Bank: the single global archive for 3D macromolecular structure data (2018), Nucleic Acids Res., In press. DOI: 10.1093/nar/gky949.
3. 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 Ca^{2+} -Driven Catalytic Cycle, Biochemistry, 57, 5289-5300.
4. Satomi Inaba, Narutoshi Kamiya, Gert-Jan Bekker, Fusako Kawai, Masayuki Oda (2018) “Folding thermodynamics of PET-hydrolyzing enzyme Cut190 depending on Ca^{2+} concentration” J. Therm. Anal. Calorim., In press. DOI: 10.1007/s10973-018-7447-9.
5. 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.
6. 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.
7. Gert-Jan Bekker, Narutoshi Kamiya, Mitsugi 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.
8. 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.
9. Gert-Jan Bekker, Haruki Nakamura, Akira R. Kinjo (2016), Molmil: a molecular viewer for the PDB and beyond, J. Cheminform., 8, 42.

【Primary Publications】

1, 6, 7, 8, 9

【Review Articles】 None

【Books】

“どうして心臓は動き続けるの？” ISBN: 978-4-7598-1981-6

【Awards】 None

【Invited Lectures at International Symposium/ Seminar】 None

【Talks at International Symposium/ Seminar】

1. Gert-Jan Bekker “Introduction to PDBj services for searching and exploring the PDB”, Luncheon seminar at CrSJ2018, Tokyo, Nov 2018.
2. Gert-Jan Bekker “Flexible docking and affinity calculation between CDK2 and its inhibitor using multicanonical MD and thermodynamic integration”, Seminar at Frontier of dynamic structural biology, Institute for Protein Research, Osaka University, Osaka, Sep 2018.
3. Gert-Jan Bekker “Introduction to PDBj services for searching and exploring the PDB”, Luncheon seminar at IIBMP2018, Tsuruoka, Sep 2018.
4. Gert-Jan Bekker “Molmil: A versatile WebGL based molecular viewer” Luncheon seminar at the 17th Annual Meeting of The Protein Society of Japan, Sendai, Jun 2017.
5. 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.
6. Gert-Jan Bekker “Molmil: An Efficient, High Quality Molecular Viewer for the Web.” Oral presentation presented at the Informatics in Biology, Medicine and Pharmacology, Kyoto, Oct 2015.
7. Gert-Jan Bekker “新しい PDBj Web; カスタマイズ可能な未来型インタフェース.” Luncheon seminar at 36th Annual Meeting of The Molecular Biology Society of Japan, Kobe, Dec 2013.

4-3 特任助教

8. Gert-Jan Bekker “The new PDBj web Interface: Customizable, Modern and User-friendly.” Luncheon seminar at 51st Annual Meeting of The Biophysical Society of Japan, Kyoto, Oct 2013.
9. Gert-Jan Bekker “Introducing PDBj's new web interface: Smart, Customizable & Futuristic.” Luncheon seminar at 13th Annual Meeting of The Protein Society of Japan, Tottori, Jun 2013.

【Oral and Poster Presentations】

1. 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.
2. 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 Society of Japan, Niigata, Jun 2018.
3. 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.
4. 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.
5. 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 Society of Japan, Sendai, Jun 2017.
6. 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.
7. 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
8. Gert-Jan Bekker, Akira R. Kinjo, Haruki Nakamura. “Molmil: An Efficient, High Quality Molecular Viewer for the Web” Poster presentation at the Informatics in Biology, Medicine and Pharmacology, Kyoto, Oct 2015.
9. Gert-Jan Bekker, Narutoshi Kamiya, Haruki Nakamura. “A Novel Method to Determine the Optimal Unbinding Path between Receptor and Ligand Using Advanced Molecular Dynamics Simulations” Poster presented at the 53rd Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Kanazawa, Sep 2015.

【Media Reports (TV / Newspaper coverages etc.)】 2013—2018 None

【Patents】 None

【Grants/Funds】 2013—2018

HPCI computational resources grant 2015, 2017, 2018 (hp150146, hp170024, hp180011)

-Educational works-

【Number of Students you supervise in 2018】 0

【Educational Responsibilities】 None

【Peer Review】 None officially.

【Editorial Activities】 None

【Academic Society Membership】

BSJ, PSSJ

【Other Remarkable Activities】 None

Present Position: Specially Appointed 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. Characterizing the neuron types and efferent and afferent projections of the ventral pallidum
3. Elucidating the role of ventral pallidum neurons in reward and aversive learning

【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 chemogenetic techniques and in-vivo calcium imaging to investigate the functional role of dopamine D1 and D2 receptor-expressing medium spiny neurons (D1-/D2-MSNs) in the nucleus accumbens (NAc) and their projections to the ventral pallidum (VP).

【Research Results/Progress in 2017-2018】

This year I have focused on setting up the Inscopix miniature microscope technique in our lab for in-vivo calcium imaging in specific cell-types (D1-/D2-MSNs) during reward and aversive behavioral tasks, including conditioned place preference (CPP) and conditioned place aversion (CPA). Additionally, I have been continuing my research into the cellular makeup and functional role of the VP by performing RNAscope in-situ hybridization of RNA expression of the peptides enkephalin (Enk) and substanceP (SP) in GABAergic, glutamatergic, and cholinergic neurons, as well as expressing DREADD receptors within Enk- or SP-expressing VP neurons to explore their functional role in controlling passive avoidance learning.

Additionally, during 2018, I have written and submitted two research papers and one review paper. One research paper describing my research into the role of NAc neurons in controlling appetitive Pavlovian conditioning has now been published in *Frontiers in Neuroscience*. The other research paper, concerning the role of the VP in controlling passive avoidance learning, is currently undergoing corrections and will be resubmitted to *Neurochemistry International* soon, and the review paper, describing the role of the basal ganglia in psychiatric disorders, has now been accepted for publication in *Psychiatry and Clinical Neurosciences* and is in press. In addition to these manuscripts I have submitted two grant proposals this year, one for the UKRI-JSPS Joint Call grant, and another for the KAKENHI early career scientist grant.

【Prospects of Research and Self-assessment】

In 2019, I plan to continue to use the Inscopix miniature microscope to perform in-vivo imaging of various cell types in the NAc and VP during reward and aversive learning. I hope to identify ensembles of neurons responsible for individual components of learning and to reveal the timing and intensity of their activity during CPP and CPA tasks. Additionally, I will use cFos-Cre recombinase mice in combination with viral technologies to express Channelrhodopsins in neurons activated during learning to investigate how artificial optogenetic stimulation or inhibition alters the learning process. Finally, in cFos-Cre mice, I will use Cre-dependent anterograde and retrograde tracers to reveal the inputs and outputs of neurons involved in reward and aversive learning in the NAc and VP, so that we might target these pathways to restore normal learning in mouse models of psychiatric conditions associated with impaired reward and aversive learning, such as in schizophrenia, OCD, and depression.

4-3 特任助教

Additionally, I will continue to work on several manuscripts from my research conducted in 2018, so that they may be submitted and published in 2019. I also intend to write and submit several grant proposals in 2019, including the UKRI-JSPS Joint Call (if my 2018 proposal is not successful) and KAKENHI grants.

【Publication List】

1. Macpherson T, Hikida T. (2018) Nucleus accumbens dopamine D1-receptor-expressing neurons control the acquisition of sign-tracking to conditioned cues in mice. *Front Neurosci*, 12: 418.
2. 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. *Learn. Mem.*, 23 (7): 359-364.
3. Hikida T, Morita M, Macpherson T. (2016) Neural mechanisms of the nucleus accumbens circuit in reward and aversive learning. *Neurosci Res.*, 108: 1-5.
4. Macpherson T, Morita M, Hikida T. (2014) Striatal direct and indirect pathways control decision-making behavior. *Front Psychology*. 5: 1301.
5. Maguire EP*, Macpherson T*, Swinny JD, Dixon CI, Herd MB, Belelli 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. *J Neurosci*. 34(3): 823-838.
6. Brown D, Macpherson T, Ward J (2011). Seeing with sound? Exploring different characteristics of a visual-to-auditory sensory substitution device. *Perception*. 40(9): 1120-35.

【Primary Publications】

1. Macpherson T, Hikida T. (2018) Nucleus accumbens dopamine D1-receptor-expressing neurons control the acquisition of sign-tracking to conditioned cues in mice. *Front Neurosci*, 12: 418.
2. 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. *Learn. Mem.*, 23 (7): 359-364.
3. Hikida T, Morita M, Macpherson T. (2016) Neural mechanisms of the nucleus accumbens circuit in reward and aversive learning. *Neurosci Res.*, 108: 1-5.
4. Macpherson T, Morita M, Hikida T. (2014) Striatal direct and indirect pathways control decision-making behavior. *Front Psychology*. 5: 1301.
5. Maguire EP*, Macpherson T*, Swinny JD, Dixon CI, Herd MB, Belelli 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. *J Neurosci*. 34(3): 823-838.

【Review Articles】 2013-2018

1. Macpherson T, Hikida T (2018) The role of basal ganglia neurocircuitry in the pathology of psychiatric disorders. *Psychiatry Clin Neurosci.*, in press.
2. Hikida T, Morita M, Macpherson T. (2016) Neural mechanisms of the nucleus accumbens circuit in reward and aversive learning. *Neurosci Res.*, 108: 1-5.
3. Macpherson T, Morita M, Hikida T. (2014) Striatal direct and indirect pathways control decision-making behavior. *Front Psychology*. 5: 1301.

【Books】 2013-2018 None

【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】 2013-2018 None

【Talks at International Symposium/ Seminar】 2013-2018

1. Ventral pallidum neurons control aversive learning. The 41st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. Kobe, Japan. (2018)

4-3 特任助教

2. Dopamine D2L receptors control behavioral flexibility. The 2nd Joint Symposium on Protein Structure and Function. Osaka, Japan (2018)
3. Nucleus accumbens dopamine D1-receptor-expressing neurons control incentive salience to reward-predictive cues. The 26th Annual Meeting of the International Behavioral Neuroscience Society. Hiroshima, Japan. (2017)
4. Neurotransmission in dopamine D2-receptor-expressing nucleus accumbens neurons is necessary for behavioral flexibility in an IntelliCage place discrimination task. The 46th Annual Meeting of the Society for Neuroscience. San Diego, USA. (2016)
5. Contributions of nucleus accumbens output neurons to acquisition and flexibility of learning strategies. Kyoto University. Kyoto, Japan. (2015)

【Oral and Poster Presentations】 2013-2018

1. Macpherson T, Mizoguchi H, Yamanaka A, Hikida T (2018) Ventral pallidum neurons control aversive learning. The 48th Annual Meeting of the Society for Neuroscience. San Diego, USA.
2. Macpherson T, Mizoguchi H, Yamanaka A, Hikida T (2018) Ventral pallidum neurons control aversive learning. The 11th Meeting of the Federation for European Neuroscience Society, Berlin, Germany.
3. Macpherson T, Mizoguchi H, Yamanaka A, Hikida T (2018) Ventral pallidum neurons control aversive learning. The 41st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Kobe, Japan.
4. Macpherson T, Hikida T (2017) Nucleus Accumbens D1-receptor-expressing neurons control autoshaping behavior. The 47th Annual Meeting of the Society for Neuroscience. Washington DC, USA.
5. Macpherson T, Hikida T (2017) Nucleus Accumbens D1-receptor-expressing neurons control autoshaping behavior. The 40th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Chiba, Japan.
6. Macpherson T, Morita M, Wang Y, Sasaoka T, Sawa A, Hikida T (2016) Neurotransmission in dopamine D2-receptor-expressing nucleus accumbens neurons is necessary for behavioral flexibility in an IntelliCage place discrimination task. The 46th Annual Meeting of the Society for Neuroscience. San Diego, USA.
7. 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 learning task in the IntelliCage. The 10th Meeting of Federation for European Neuroscience Society, Copenhagen, Denmark.
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 learning task. The 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Yokohama, Japan.
9. Macpherson T, Morita M, Hikida T (2015) Subregion-specific striatal pathway control of Pavlovian associative learning. The 93rd Annual Meeting of the Japan Physiological Society 2015, Sapporo, Japan.
10. Macpherson T, Morita M, Hikida T (2015) The direct striatal pathway is necessary for the attribution of incentive salience to reward-predictive cues. The 38th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Kobe, Japan.
11. Macpherson T, Stephens DN, King SL (2014) Extrasynaptic alpha4-containing GABAA receptors within the nucleus accumbens produce pathway-specific effects on expression of cocaine-induced conditioned place preference. NIPS International Workshop and Satellite Symposium of Neuroscience 2014, Okazaki, Japan.
12. Macpherson T, Stephens DN, King SL (2013) Extrasynaptic alpha4-containing GABAA receptors within the nucleus accumbens produce pathway-specific effects on expression of cocaine-induced conditioned place preference. 15th General Meeting of the European Behavioural Pharmacology Society, La Rochelle, France.
13. Macpherson T, Stephens DN, King SL (2013) Alpha4-containing GABAA receptors within the nucleus accumbens mediate cocaine potentiation of reward-conditioned behaviours. 22nd Biennial Meeting of The British Neuroscience Association, London, UK.

【Media Reports (TV / Newspaper coverages etc.)】 2013-2018 None

【Patents】 2013-2018 None

【Grants/Funds】 2013-2018

2014-2015	JSPS Postdoctoral Fellowship for Research in Japan (Short-Term Program)
2015-2017	JSPS Postdoctoral Fellowship for Research in Japan (Standard Program)

-Educational works-

【Number of Students you supervise in 2018】

5

4－3 特任助教

【Educational Responsibilities】 2018 None

【Peer Review】 None

【Editorial Activities】 None

【Academic Society Membership】 JNSS, SfN

【Other Remarkable Activities】 None

5. 寄附研究部門教員の活動 (2018 年度在籍者)

5-1 寄附研究部門教授

5-3 寄附研究部門助教

5-1 寄附研究部門教授

5-1-1 関口 清俊

職位：寄附研究部門教授

所属：蛋白質研究所 マトリクソーム科学（ニッピ）寄附研究部門

【研究課題】細胞外マトリックスによる細胞組織制御の分子基盤の解明

【研究内容】

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

【2017-2018 年度の成果】

1. ラミニンのインテグリン結合部位の解明：基底膜の主要な接着分子であるラミニンの活性部位の構造を生化学的手法と構造生物学的手法を併用して解明した。具体的にはラミニン 511 のインテグリン結合活性部位を含む組換えフラグメント (LM511E8) の結晶化に成功し、その立体構造を 1.8 Å の解像度で解明した (高木淳一教授との共同研究)。LM511E8 は ladle (柄杓) 様の形状をしており、インテグリン結合に必要な α 鎖 C 末端側の 3 個の LG モジュール (LG1-3) は cloverleaf 様の配置をとって柄杓の "合" (水をすくい取る部分) にあたる部分を形成していた。また、インテグリン結合に必須な γ 1 鎖 C 末端 5 アミノ酸残基は構造が決まらないことから flexible な構造をとり、LG1-3 が作る "合" の底面側に垂下していると推定された。この領域は、分子間架橋実験および γ 1 鎖 C 末端由来合成ペプチドによる活性阻害実験の結果から、インテグリンのリガンド結合部位に直接結合すると考えられる。
2. 新規細胞外マトリックス蛋白質 polydom の生理機能の解明：インテグリン $\alpha 9 \beta 1$ の新規リガンドとして同定された polydom の生理機能を解明するため、ノックアウト (KO) マウスを作製し、その表現形質を解析した。polydom KO マウスは重度の浮腫を発症し、生後すぐに死亡した。浮腫の原因は集合リンパ管の形成不全にあり、リンパ管形成を制御する転写因子 Foxc2 の発現が polydom KO マウスでは低下していた。現在、Foxc2 の発現低下に関わる polydom の下流の因子の探索を進めている。また、polydom は脂肪組織で発現することが知られている。脂肪組織を構成するどの細胞が polydom を発現しているのか、現在、免疫組織化学による解析を進めるとともに、構成細胞を分取して polydom 発現細胞の検索を進めている。
3. ラミニン E8 フラグメントを利用したヒト多能性幹細胞の分化誘導技術の開発：ラミニンには少なくとも 12 種類のアイソフォームが存在し、細胞ごとに足場として使われるラミニンのタイプは異なっている。初期胚の多能性幹細胞はラミニン 511 を足場としており、ヒト多能性幹細胞の培養基質としてはラミニン 511 あるいはその活性フラグメント LM511E8 が有効である。このような細胞ごとにカスタマイズされたラミニンの幹細胞培養用基質および分化誘導用基質としての有用性を学内外での共同研究を通して検証中である。これまでにヒト iPS 細胞からドーパミン産生神経細胞 (LM511E8)、網膜色素上皮細胞 (LM511E8)、肝臓前駆細胞 (LM111E8)、血管内皮細胞 (LM411E8)、角膜上皮細胞 (LM332E8) を誘導するときには有効なラミニンアイソフォームの同定に成功している。

【今後の展望と自己評価】

多くの細胞が足場とする基底膜に着目し、細胞ごとにカスタマイズされた基底膜の分子の実体とその生理的意義の解明を進めている。2017-2018 年度は X 線結晶構造解析等によりラミニンの活性部位の構造を解明するとともに、ラミニンを不活化したノックインマウスを用いてラミニン-インテグリン相互作用の幹細胞ニッチとしての役割を検証し、得られた成果を複数の論文として発表した。また、国際学会での講演を通じてこの分野の国内外の研究者に広く成果をアピールする機会を得た。今後はこれらの研究をさらに発展させるとともに、細胞ごとにカスタマイズしたラミニンを足場材とする新たな幹細胞培養技術の確立を目指したい。また、得られた研究開発の成果を広く社会に還元するため、成果物の製品化にも注力したい。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. 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: 68-79, 2018.
2. 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**, mbcE18050286. doi: 10.1091/mbc.E18-05-0286.
3. Kiyozumi, D., Taniguchi, Y., Nakano, I., Toga, J., Yagi, E., Hasuwa, H., Ikawa, M., and Sekiguchi, K. Laminin $\gamma 1$ C-terminal Glu to Gln mutation induces early postimplantation lethality. **Life Sci. Alliance**, 1: e201800064, 2018. doi: 10.26508/lsa.201800064.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Taniguchi, Y., Li, S., Takizawa, M., Oonishi, E., Toga, J., Yagi, E., and Sekiguchi, K. Probing the acidic residue within the integrin binding site of laminin-511 that interacts with the metal ion-dependent adhesion site of $\alpha 6 \beta 1$ integrin. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 487: 525-531, 2017.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Fujioka, T., Kaneko, N., Ajioka, I., Nakaguchi, K., Omata, T., Ohba, H., Fässler, R., García-Verdugo, J.M., Sekiguchi, K., Matsukawa, N., and Sawamoto, K. $\beta 1$ integrin signaling promotes neuronal migration along vascular scaffolds in the post-stroke brain. **EBioMedicine**, 16: 195-203, 2017.
18. 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.
19. Kurata, R., and Sekiguchi, K. Sweat gland stem cells in gland homeostasis and regeneration. **Skin Care**, 11:39-43, 2016.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. Hayashi, R., Ishikawa, Y., Sasamoto, Y., Katori, R., Nomura, N., Ichikawa, T., Araki, S., Soma, T., Kawasaki, S., Sekiguchi, K., Quantock, A. J., Tsujikawa, M., and Nishida, K. Co-ordinated ocular development from human iPS cells and recovery of anterior eye function. **Nature**, 531: 376-380, 2016.
 24. Sasaki, K., Yokobayashi, S., Nakamura, T., Okamoto, I., Yabuta, Y., Kurimoto, K., Ohta, H., Moritoki, Y., Iwatani, C., Tsuchiya, H., Nakamura, S., Sekiguchi, K., Sakuma, T., Yamamoto, T., Mori, T., Woltjen, K., Nakagawa, M., Yamamoto, T., Takahashi, K., Yamanaka, S., and Saitou, M. Robust in vitro induction of human germ cell fate from pluripotent stem cells. **Cell Stem Cell**, 17: 178-194, 2015.
 25. Nakamura, T., Yabuta, Y., Okamoto, I., Aramaki, S., Yokobayashi, S., Kurimoto, K., Sekiguchi, K., Nakagawa, M., Yamamoto, T., and Saitou, M. SC3-seq: a method for highly parallel and quantitative measurement of single-cell gene expression. **Nucleic Acids Res.**, 43, e60. doi: 10.1093/nar/gkv134, 2015.
 26. Li, X., Qian, H., Takizawa, M., Koga, H., Tsuchisaka, A., Ishii, N., Hayakawa, T., Ohara, K., Sitaru, C., Zillikens, D., Sekiguchi, K., Hirako, Y., and Hashimoto, T. N-linked glycosylation on laminin $\gamma 1$ influences recognition of anti-laminin $\gamma 1$ pemphigoid autoantibodies. **J. Dermatol. Sci.**, 77, 125-129, 2015.
 27. Kurata, Y., Futaki, S., Nakano, I., Tanemura, A., Murota, H., Katayama, I., and Sekiguchi, K. Isolation and characterization of sweat gland myoepithelial cells from human skin. **Cell Struct. Funct.**, 39, 101-112, 2014.
 28. Yoshino, T., Saito, D., Uchiyama, C., Atsuta, R., Sekiguchi, K., and Takahashi, Y. Interepithelial signaling with nephric duct is required for the formation of overlying coelomic epithelial cell sheet. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, 111, 6660-6665, 2014.
 29. Doi, D., Samata, B., Katsukawa, M., Kikuchi, T., Morizane, A., Ono, Y., Sekiguchi, K., Nakagawa, M., Parmar, M., and Takahashi, J. Isolation of human induced pluripotent stem cell-derived dopaminergic progenitors by cell sorting for successful transplantation. **Stem Cell Rep.**, 2, 337-350, 2014.
 30. Nakagawa, M., Taniguchi, Y., Senda, S., Takizawa, N., Ichisaka, T., Asano, K., Morizane, A., Doi, D., Takahashi, J., Nishizawa, M., Yoshida, Y., Toyoda, T., Osafune, K., Sekiguchi, K., and Yamanaka, S. A novel efficient feeder-free culture system for the derivation of human induced pluripotent stem cells. **Sci. Rep.** 4, 3594. doi: 10.1038/srep03594, 2014.
 31. Yamada, M., and Sekiguchi, K. Disease-associated single amino acid mutation in the calf-1 domain of integrin $\alpha 3$ leads to defects in its processing and cell surface expression. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 441, 988-993, 2013.
 32. Jeong, S., Luo, R., Singer, K., Kreidberg, J., Shimono, C., Kiyozumi, D., Sekiguchi, K., and Piao, X. GPR56 functions synergistically with $\alpha 3 \beta 1$ integrin in regulating cerebral cortical development. **PLoS One**, 8, e68781. doi: 10.1371/journal.pone.0068781, 2013.
 33. Yamada, M., Mugnai, G., Serada, S., Yagi, Y., Naka, T., and Sekiguchi, K. Substrate-attached materials are enriched with tetraspanins and are analogous to the structures associated with rear-end retraction in migrating cells. **Cell Adh. Migr.** 7, 304-14, 2013.
 34. Sato, Y., Shimono, C., Li, S., Nakano, I., Norioka, N., Sugiura, N., Kimata, K., Yamada, M., and Sekiguchi, K. Nephronectin binds to heparan sulfate proteoglycans via its MAM domain. **Matrix Biol.**, 32, 188-195, 2013.
 35. Sotiropoulou, P. A., Karambelas, A. E., Debaugnies, M., Candi, A., Bouwman, P., Moers, V., Revenco, T., Rocha, A. S., Sekiguchi, K., Jonkers, J., and Blanpain, C. BRCA1 deficiency in skin epidermis leads to selective loss of hair follicle stem cells and their progeny. **Genes Dev.**, 27, 39-51, 2013.
 36. Song, X., Sato, Y., Sekiguchi, K., Tanaka, H., and Ohta, K. Equarin is involved in cell adhesion via heparan sulfate proteoglycan during lens development. **Dev. Dyn.**, 242, 23-29, 2013.

【1-2: 代表的な論文】

1. Takizawa, M., Arimori, T., Taniguchi, Y., Kitago, Y., Yamashita, E., Takagi, J., and Sekiguchi, K. Mechanistic basis for the recognition of laminin-511 by $\alpha 6 \beta 1$ integrin. **Sci. Adv.**, 3: e1701497, 2017. doi: 10.1126/sciadv.1701497.

5-1 寄附研究部門教授

2. 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.
3. 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.
4. Kiyozumi, D., Takeichi, M., Nakano, I., Sato, Y., Fukuda, T., and Sekiguchi, K. Basement membrane assembly of the integrin $\alpha\beta 1$ ligand nephronectin requires Fraser syndrome-associated proteins. **J. Cell Biol.**, 197, 677-689, 2012.
5. 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】

1. Yamada, M., and Sekiguchi, K. Molecular basis of laminin-integrin interactions. **Current Topics in Membranes**, 76: 197-229, 2015.
2. Kiyozumi, D., Sato-Nishiuchi, R., Sekiguchi, K. In situ detection of integrin ligands. **Curr. Protoc. Cell Biol.**, 65: 10.19.1-10.19.17, 2014.

【1-4: 邦文総説】

1. 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、in press.
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、328-332、2018
3. 幹細胞培養用基質の開発 藤田和将、関口清俊、日本臨牀（増刊号）、73、342-346、2015
4. 医療応用に適したフィーダー細胞フリーのヒト多能性幹細胞培養基質の開発 山本卓司、藤田和将、服部俊治、関口清俊、バイオサイエンスとインダストリー、73、20-23、2015
5. 幹細胞用培養基質の開発：現状と課題 谿口征雅、関口清俊、生物工学会誌、92、491-494、2014
6. ヒト多能性幹細胞用培養基質の開発 関口清俊、最新医学、69、685-697、2014
7. 神経-血管相互作用と細胞外マトリックス 佐藤祐哉、関口清俊、血管医学、14、51-58、2013
8. 多能性幹細胞フィーダーフリー培養基材の開発 関口清俊、臨床評価、41、124-127、2013
9. ラミニン E8 を用いた安全で効率的なヒト多能性幹細胞培養法の開発 川瀬栄八郎、宮崎隆道、関口清俊、実験医学、31、918-922、2013

【1-5: 著書】

1. バイオマテリアル：その基礎と先端研究への展開（田畑泰彦、埴 隆夫編） 下野知性、関口清俊、東京化学同人、pp. 316-318, 2016.

【2: 受賞歴】

平成 29 年度 日本結合組織学会学術賞
平成 28 年度 科学技術分野・文部科学大臣表彰・科学技術賞（開発部門）
第 13 回（平成 27 年度）産学官連携功労者表彰・文部科学大臣賞
平成 26 年大阪大学総長顕彰（研究部門）
平成 25 年大阪大学総長顕彰（研究部門）

【3: 招待講演】

【3-1: 講演-国際学会、外国でのセミナー】

1. Sekiguchi, K. 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
4. Sekiguchi, K. 9th International Conference on Proteoglycans/10th Pan-pacific Connective Tissue Societies Symposium, Seoul, Korea, August 27, 2015
5. Sekiguchi, K. Laboratory of Cell and Developmental Biology, NIDCR, NIH, Bethesda, MD, USA, October 17, 2014

5-1 寄附研究部門教授

6. Sekiguchi, K. Load to the clinic (Panel Discussion). Ninth Annual Translational Stem Cell Research Conference, New York, USA, October 22, 2014
7. Sekiguchi, K. Synthetic basement membrane for regenerative medicine. 9th World Biomaterials Congress, Chengdu, China, June 1-5, 2012

【3-2: 講演・国内の学会、シンポジウム、WS など】

1. 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
2. 第91回日本生化学会大会シンポジウム、京都、2018年9月
3. 第65回トキシシンポジウム、特別講演、金沢、2018年7月
4. 第14回湯島スキンケア研究会、特別講演、東京、2018年4月
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 第4回汗と皮膚疾患の研究会、基調講演、東京、2017年8月
10. 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
11. 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
12. 東海医学会講演会例会、招待講演、神奈川、2017年2月
13. 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
14. 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
15. 第24回日本発汗学会総会、基調講演、大阪、2016年8月
16. 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
17. 大阪大学 産学連携蛋白質研究所セミナー、大阪、2016年6月
18. 第14回日本再生医療学会総会シンポジウム、神奈川、2015年3月
19. 第三回三次元生体組織構築公開シンポジウム、大阪、2014年12月
20. 第41回日本臓器保存生物医学会学術集会、特別講演、豊中、2014年11月
21. 第36回日本生物学的精神医学会/第57回日本神経化学会シンポジウム、奈良、2014年10月
22. 第14回 Clinical Science Club セミナー、招待講演、東京、2014年7月
23. 大阪大学・蛋白研セミナー、大阪、2014年3月
24. 第86回日本生化学会大会シンポジウム、横浜、2013年9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）】

- 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
2015年度 口頭発表件数：6件、ポスター発表件数：2件
2014年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：12件
2013年度 口頭発表件数：7件、ポスター発表件数：6件

【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

5-1 寄附研究部門教授

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:特許】

1. 多能性幹細胞の分化制御方法、大阪大学、PCT 出願、2017 年
2. 不死化汗腺筋上皮細胞およびその製造方法、(株)マンダム、大阪大学、国内出願、2017 年
3. 多能性幹細胞から体細胞への分化誘導方法、大阪大学・京都大学、PCT 出願、2017 年
4. 特定のラミニン上での多能性幹細胞の培養方法、京都大学・大阪大学・(株)メガカリオン、PCT 出願、2017 年
5. 血管内皮細胞の誘導方法、京都大学・大阪大学、PCT 出願、2016 年
6. ヒト骨格筋衛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
7. 汗腺の動態の観察方法、(株)マンダム・大阪大学、PCT 出願、2017 年
8. 多能性幹細胞由来心筋細胞集団の製造方法、大阪大学、PCT 出願、2015 年
9. ラミニンフラグメントの細胞培養基質活性増強方法、大阪大学、特許 6278324 号、2018 年
10. ラミニンフラグメントが乾燥状態でコーティングされている細胞培養器具、大阪大学、特許 6101351 号、2017 年
11. 肝幹前駆様細胞の培養方法及びその培養物、大阪大学・医薬基盤研究所、PCT 出願、2014 年
12. コラーゲン結合性分子を付加した改変ラミニンおよびその利用、大阪大学、特許 5858411 号、2015 年、US Patent 10,000,554, 2018 年
13. 網膜色素上皮細胞の製造方法、株式会社ヘリオス・理化学研究所・大阪大学、PCT 出願、2014 年
14. 新規ドーパミン産生神経細胞の誘導方法、京都大学・大阪大学・エーザイ アンド ディー マネジメント株式会社、PCT 出願、2014 年
15. 新規インテグリン $\alpha 9 \beta 1$ リガンドとその応用、大阪大学、特許 6281979 号、2018 年
16. 汗腺細胞の検出方法、(株) マンダム・大阪大学、特許 06044950 号、2016 年
17. 改変ラミニンおよびその利用、大阪大学・京都大学、特許第 5761826 号、2015 年 ; US Patent 9,758,765B
18. ヒト ES 細胞培養基材、大阪大学・京都大学、特許第 5590646 号、2014 年 ; US Patent 8,877,493
19. I 型-IV 型コラーゲン混成ゲル、株式会社ニッピ・大阪大学、特許第 5687829 号、2015 年 ; US Patent 8,691,951、2014 年

【6:取得研究費】

(科研費)

1. 基盤研究(B) H25-27 代表、インテグリンとそのリガンドによる細胞機能制御の分子機構
2. 新学術領域研究(血管と神経)、H22-26 代表、細胞外基質とその受容体による血管-神経相互作用の制御(計画研究)

(委託研究)

3. 独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)/立体造形による機能的な生体組織製造技術の開発 H26-27 分担、革新的な三次元精密細胞配置法による立体造形と小口径血管を有するバイオハートの研究開発
4. 国立大学法人大阪大学/官民イノベーションプログラム H26-27 代表、再生医療・創薬の基盤となる幹細胞培養用基材の開発
5. 独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)/再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システムの開発 H26-30 分担、ヒト多能性幹細胞由来の再生医療製品製造システムの開発
6. 独立行政法人科学技術振興機構/再生医療実現拠点ネットワークプログラム H25-29 代表、幹細胞培養用基材の開発
7. 文部科学省/橋渡し研究加速ネットワークプログラム H24-25 代表、多能性幹細胞フィーダーフリー培養基材の開発
8. 独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)/ヒト幹細胞産業応用促進基盤技術開発 H22-25 分担、ヒト幹細胞実用化に向けた評価基盤技術の開発

5-1 寄附研究部門教授

9. 独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)/次世代機能代替技術の研究開発 H22-26 分担、生体内で自己組織の再生を促すセルフリー型再生デバイスの開発
10. 科学技術振興機構/戦略的イノベーション創出推進事業 H22-25 分担、遺伝子・細胞操作を駆使したヒト ES/iPS 細胞利用基盤技術の開発

(その他民間等との共同研究)

11. 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、H29-30 (株)マトリクソーム
12. 毛乳頭細胞の機能発現に対する足場蛋白質の役割に関する研究 H28-30 花王(株)
13. 再生医療用の次世代足場材の開発 H28-30 味の素(株)
14. 改変ラミニン及びそれに適合する幹細胞用培地の開発 H25-26 味の素(株)
15. 再生医療・創薬の基盤となる幹細胞培養用基材の開発 H26-27 (株)ニッピ
16. 表皮及び汗腺幹細胞の培養及び観察方法の確立 H28-30 (株)マンダム
17. 表皮幹細胞の同定及び培養方法の確立 H27 (株)マンダム
18. 表皮幹細胞の同定方法の確立 H23-26 (株)マンダム

教育活動 -関口清俊-

【7-1:現在指導している学生数 (2018 年度)】

該当なし

【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

2017 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）
2016 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）
2015 年度 博士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）
2014 年度 博士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：4 名（うち外国人留学生 0 名）
2013 年度 博士課程：4 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）

【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：5 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4: 2018 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2018 年度 1 名
2017 年度 3 名
2016 年度 2 名
2015 年度 7 名
2014 年度 7 名
2013 年度 7 名

【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

5-1 寄附研究部門教授

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】

2018 年度 0 課題

2017 年度 0 課題

【10-2:国際共同研究の実施】

該当なし

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

1. 産学連携蛋白質研究所セミナー、マトリクソーム研究の過去・現在・未来、マトリクソーム科学（ニッピ）寄附部門開設記念シンポジウム、2016 年 6 月 2 日

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

該当なし

【10-5:データベース等の運営】実施を含む（登録件数、ダウンロード件数）

マウス基底膜ボディマップ、蓄積量 6300 枚、利用数 1000 件

社会貢献 -関口清俊-

【11-1:論文査読】

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

【11-2:雑誌の編集者等】

Regenerative Biomaterials (Editorial Board; 2014-)

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

Cell Adhesion and Migration (Editorial Board; 2007-)

【12-1:所属学会】

日本生化学会、日本細胞生物学会、日本結合組織学会、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）

【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、2015-2018）、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、2014-2019

（財）日本皮革研究所 理事 2010-2019

（財）大阪バイオサイエンス研究所 理事 2007-2012

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

5-1 寄附研究部門教授

【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. 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
2. 「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
3. 「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
4. 「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

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 樹マトリクソームを設立（2015年12月）

大学間共同研究の実施

1. ヒトiPS細胞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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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

5-1 寄附研究部門教授

12. 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
13. 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
14. 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
15. 腸上皮幹細胞の増殖に好適な 3 次元培養基材の開発、東京医科歯科大学・医歯学総合研究科、2014-2015 年度
16. ラミニンに着目した多能性幹細胞からの内耳組織分化誘導法の検討、京都大学・医学部附属病院、2014-2015 年度
17. 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
18. 神経分化誘導に有効なラミニンアイソフォームの探索、慶応大学・医学部、2013-2014 年度
19. 始生殖細胞用フィーダーフリー培養基質の開発、京都大学・医学部、2013-2014 年度
20. 腸管上皮幹細胞のオルガノイド形成を促進する細胞外基質の探索、慶応大学・医学部、2013 年
21. 多能性幹細胞の未分化および分化状態に対するラミニン E8 フラグメントの影響、理化学研究所、2013 年度
22. iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞の臨床応用における細胞外マトリクスの利用可能性の検討、理化学研究所・榑へリオス、2013-2014 年度
23. 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
24. 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
25. 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

5-3 寄附研究部門助教

5-3-1 藤田 和将

職位：寄附研究部門助教

所属：蛋白質研究所 マトリクソーム科学（ニッピ）寄附研究部門

【研究課題】多能性幹細胞の分化方向性に与えるラミニン E8 断片の影響の解明

【研究内容】

多能性幹細胞を用いた再生医療や細胞分化の分子機構の解明のため、日々分化誘導系の開発が行なわれている。多くの研究者は発生過程において細胞が経験する周辺環境を模倣して、添加する増殖因子や低分子化合物などの種類や組み合わせ、量、タイミングなどを試行錯誤している。しかし、生体内における細胞は単に増殖因子などの液性因子に曝されるだけでなく、足場となる細胞外マトリックスに取り囲まれ、生存や増殖、分化などの様々なシグナルを受け取っている。それにも関わらず、現在多能性幹細胞の分化誘導にはマトリゲルやフィーダー細胞が主に用いられており、他の足場材の検討は限られている。

ラミニンは12種類のアイソフォームが存在するヘテロ3量体の巨大な糖タンパク質である。当研究室では、マウス初期発生過程におけるラミニンを含む細胞外マトリックスの発現パターンを詳細に調べるマトリクソーム解析を進めてきた。そして、その結果を踏まえ、ラミニンおよびその細胞接着活性を100%保持したラミニン E8 断片が多能性幹細胞や分化細胞に適した足場材であることを推察して、共同研究先と連携して実証してきた。例えば、肝前駆細胞の分化誘導にはラミニン 111E8 (Takayama *et al.*, *Hepatol. Commun.*, 1, 1058-1069, 2017)、血管内皮細胞の分化誘導にはラミニン 411E8 (Ohta *et al.*, *Sci. Rep.*, 6, 35680, 2016)、多能性幹細胞の維持・拡大培養やドーパミン産生神経細胞の分化誘導にはラミニン 511E8 (Miyazaki *et al.*, *Nat. Commun.*, 3, 1236, 2012; Nakagawa *et al.*, *Sci. Rep.*, 4, 3594, 2014; Doi *et al.*, *Stem Cell Reports*, 2, 337-350, 2014) がそれぞれ有効であることが挙げられる。しかしながら、これらの報告では目的とする細胞の維持・拡大・分化誘導を有意に亢進させるラミニン E8 断片を選択できているものの、細胞-基質間の接着が分化の方向付けに如何にして影響するのかまでは詳しく解析されていない。ラミニン E8 断片の更なる幅広い応用に繋げる知見を得ることを目的に、本研究では細胞接着と分化の方向性との関係性を明らかにする。

【2017-2018 年度の成果】

2017-2018年度は細胞接着と分化の方向性との関係性を解析するモデルとなる多能性幹細胞の分化誘導系を探索して、解析条件の決定に向けた予備試験に専念した。対象とする分化誘導系は、使用するラミニン E8 断片の影響を評価しやすくするために、短時間で且つシンプルな培地組成での誘導が可能な手法を条件とした。特に、強力なシグナルを与える増殖因子や低分子化合物の種類や組み合わせが複雑になることを避けた。これらの条件を満たす分化誘導系として、James A. Thomson らが報告した中内胚葉への誘導手法を参考にすることにした (Yu *et al.*, *Cell Stem Cell*, 8, 326-334, 2011)。この手法は基礎培地となる mTeSR1 (STEMCELL Technologies 社, bFGF/TGF- β 含む) に BMP-4 を添加するだけで、短期間に誘導が完了する。足場材は iPS 細胞の維持培養に利用可能なラミニン 511E8 に加えて、iPS 細胞が特徴的な形態を示す 221E8 の単独条件や 221E8+511E8 混合条件の合計3種類で検証した。誘導2日目までは細胞やコロニーの形態に顕著な違いは見られなかったが、3-4日目以降で基材間での差異が観察された。具体的には①511E8 単独および 221E8+511E8 混合条件では扁平な細胞がウェル一面を覆い尽くしたが、221E8 上では細胞が剥離した；②511E8 単独条件よりも 221E8+511E8 混合条件では平面状に細胞が広がるだけでなく徐々に成長する多数の細胞塊が形成された。現在、マイクロアレイ解析やマーカー遺伝子の定量 PCR による解析を進めており、基材間での遺伝子発現が異なる予備的データが取得できている。今後、足場からのシグナル伝達がどのように分化の方向性に影響を及ぼしているのか解析を進めたいと考えている。

【今後の展望と自己評価】

個々のラミニン E8 断片が得意とする分化の方向性やその分子機序を明らかにすることで、未だ低効率で細胞の品質が不十分である分化誘導系でのラミニン E8 断片の応用に繋げて、再生医療の発展に貢献したいと考えている。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

なし

【1-2:代表的な論文】

1. Fujita, K., Takechi, E., Sakamoto, N., Sumiyoshi, N., Izumi, S., Miyamoto, T., Matsuura, S., Tsurugaya, T., Akasaka, K., Yamamoto, T., HpSulf, a heparan sulfate 6-O-endosulfatase, is involved in the regulation of VEGF signaling during sea urchin development. **Mech. Dev.** 127(3-4), 235-245, 2010.
2. Fujita, K., Teramura, N., Hattori, S., Irie, S., Mitsunaga-Nakatsubo, K., Akimoto, Y., Sakamoto, N., Yamamoto, T., Akasaka, K., Mammalian arylsulfatase A functions as a novel component of the extracellular matrix. **Connect. Tissue Res.**, 51(5), 388-396, 2010.

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

1. ラミニンおよびその E8 フラグメントの再生医療応用への可能性, 水野一乗, 藤田和将, 山本卓司, 服部俊治, バイオインダストリー 32, 10, 54-59, 2015.
2. II. 臨床応用を目指した基礎研究 再生医療を進めるための技術開発 幹細胞培養用基質の開発, 藤田和将, 関口清俊, 日本臨床 再生医療ー新たな医療を求めてー, 73, 増刊号 5, 342-346, 2015.
3. 医療応用に適したフィーダー細胞フリーのヒト多能性幹細胞用培養基質の開発, 山本卓司, 藤田和将, 服部俊治, 関口清俊, バイオサイエンスとインダストリー 73, 1, 20-23, 2015.

【1-5:著書】

1. (分担執筆)「再生医療用足場材料の開発と市場 Development and Market of Scaffolds for Tissue Engineering and Regenerative Medicine」水野一乗, 藤田和将, 山本卓司, 服部俊治他 27 名, シーエムシー出版, 2016.

【2:受賞歴】

なし

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

なし

【3-2:講演-国内の学会, シンポ, WS など】

なし

【3-2a: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)】

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
 2015 年度 口頭発表件数:0 件、ポスター発表件数:0 件
 2014 年度 口頭発表件数:0 件、ポスター発表件数:0 件
 2013 年度 口頭発表件数:0 件、ポスター発表件数:0 件

【4:新聞報道】

なし

5-3 寄附研究部門助教

【5:特許】

1. 特許名「細胞の形態及び機能の調節活性を有するアリールスルファターゼタンパク質」、発明者：赤坂甲治、服部俊治、磯部直子、入江伸吉、藤田和将、特許番号：特許第 5236313 号、登録日：2013 年 4 月 5 日、出願国：日本

【6:取得研究費】

なし

教育活動、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動、社会貢献、学内、所内活動、その他
-藤田 和将-

社会貢献 -藤田 和将-

【12-1:所属学会】

日本結合組織学会、日本再生医療学会

学内、所内活動 -藤田 和将-

【16:学内、所内委員など】

所内安全衛生委員

6. 資料

6. 資料

6-1 部局の平成 29 年度計画と達成状況評価（教育・研究・社会貢献）

【部局の強み・特色をどのような方針で活かすかの基本理念】

1. 教育 蛋白質研究所は、生物学、化学、物理学、情報学、医学などを専門とする多様な教員・研究者によって最先端の蛋白質科学研究が推進される一方、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点として学際色豊かな国内外の研究者が集い、SPRING-8 シンクロトロン・ビームラインや超高磁場 NMR、超高解像クライオ電子顕微鏡等の大型装置利用を供する研究所である。この特色を活かし、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た教育を行う一方、学内の学術研究機構活動として、これまでの学問の枠を超えた超域的な高度教養教育の一端を担う。
2. 研究 蛋白質研究所が持つ多様な最先端技術や研究分野を融合し発展させることによって、広汎な生命活動を担う主役である蛋白質やその複合体を極限の分解能レベルで解き明かし、細胞・組織内でそれらを観て、さらには生体機能を自在に制御するといった多階層の研究を有機的に連結し、蛋白質を核とした新たな学術領域の創成をはかる。そのため、本研究所の強みである構造生物学をさらに発展させ、各階層の構造の統合化により高次な生命機能を解明する生命科学の新たな潮流である「マルチスケール構造生命科学」を推進するとともに、最新の研究手法・技術の開発・導入を常にはかり、最先端の蛋白質科学研究を推進する。 研究所の 4 部門（蛋白質化学研究部門、蛋白質構造生物学研究部門、蛋白質高次機能学研究部門、多階層蛋白質統合研究部門）では蛋白質科学の基礎研究を推進する一方、附属蛋白質解析先端研究センターでは革新的な蛋白質研究の手法や装置を開発し、その応用による独創的な研究を進める。これらの部門で行われる世界トップレベルの技術開発と、多様な研究分野に立脚する研究者が集結する蛋白質研究所の特長を生かし、個別研究の単なる集積では得られない融合的かつ創造的な新世代蛋白質科学研究の学術基盤を作り、優れた研究成果を創出する。また、寄附研究部門等の設置により産業界との連携を図り、基礎研究から生まれるイノベーションの創出にも寄与する。 共同利用・共同研究拠点活動においては、第 3 期においても「大型設備利用」、「研究資料提供」、「人材育成を含んだ共同研究」の 3 つの柱に基づく拠点活動を継続して実施し、国内外の蛋白質研究コミュニティに対する貢献を一層高める。また、蛋白質構造データベースの構築・公開を継続し、大学共同利用機関法人情報・システム研究機構と連携して、我が国のライフサイエンスの基盤的データベースの統合的な運用を目指す。さらに、拠点活動を通じた国内外の学生・大学院生および若手研究者の人材育成にも努める。
3. 社会貢献 蛋白質研究所が強みとする先端大型機器の共同利用や企業等への先端研究施設共用促進事業、蛋白質構造データベースの編集・配布活動を中心に、産官学の戦略的な連携を強化・推進していくことで、我が国の生命科学・分子科学研究コミュニティに貢献する。蛋白質研究所の分野横断的な研究成果を社会に発信し、学術・文化・教育などの分野に広く還元していく。さらに、蛋白質科学を広く一般社会人や高校生等に身近に理解してもらえるように、啓発・広報活動にも積極的に注力する。学内の学術研究機構活動の一環としてのアウトリーチ活動も実施する。
4. グローバル化 海外の研究組織との連携や、大学の海外拠点をはじめとする種々のネットワークを活用して国際的な研究・教育を押し進め、世界展開力を強化する。これまでに締結してきた部局間および大学間学術交流協定等に基づき、海外の大学・研究所との合同学術集会を国内外で開催する一方、外国人研究者の招へいや留学生の受入とともに研究所の若手教員・研究者・学生・大学院生を海外へ派遣してグローバル化を推進する。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。第 2 期においては個別の国際共同研究や主にアジア・オセアニアを中心とする部局間国際交流協定を推進してきたが、第 3 期においてはこれらの連携を発展させつつ、さらに欧米の複数の大学・研究所との新たな研究ネットワークを形成して蛋白質研究の世界拠点を形成する。

【平成29年度年度計画】

項目	平成29年度年度計画	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 【戦略・意欲的な計画】 高度副プログラム “蛋白質先端研究プログラム”を新たに開講し、マルチスケール構造生命科学を实践でき、かつ、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。	・博士号取得者数（日本人・外国人） ・海外学会派遣した学生・大学院生（若手研究者）の数 ・受け入れた留学生（若手研究者）の数 ・大学院生の論文発表数・学会発表数 ・外国人教員数	Ⅳ	高度副プログラム “蛋白質先端研究プログラム”を新たに開講した。授業の中では特任教員（教授）と、雇用している外国人数員の授業を導入することで一部英語化した。 外国人数員数は、短期の外国人特任教員（教授）も含めると昨年度の4名から11名と大きく増員した。大学院生の教育にも携わり、14名が博士号を取得した。
	1-2 優秀な博士課程後期の学生を 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。	・外国の大学や研究機関への学生の派遣者数 ・受け入れた学部学生の数、大学院修士・博士課程学生の数	Ⅲ	
	1-3 博士課程後期の外国人留学生はその成績に応じて、RA あるいは、蛋白研奨励会の奨学生に推薦し、より積極的な経済的支援を行う。		Ⅲ	
2. 研究	2-1 第2期までに完成した蛋白質の構造機能解析技術群を国内外の研究者に広く普及させ、さらなる高度化を図ると共に、新たな技術分野へ参入して研究領域を広げ、先駆的な研究開発を行うことで研究コミュニティへの還元を図る。マルチスケール構造生命科学を強力に推進するとともに、システム生物学、一分子生物学といった新規学問領域や、精神疾患・行動など蛋白質分子から高次生命現象にせまる研究、さらには異分野を融合した新領域研究など、従来の蛋白研の枠にとらわれない新分野への参入を強力に推進する。	・論文数、論文の被引用数 ・受賞件数 ・国内・国際学会発表件数 ・科学研究費助成事業等の競争的資金の採択件数	Ⅳ	科学研究費助成事業について、新規採択件数が14件から29件と増加した。特に、新学術領域研究7件、特別研究員奨励費6件、若手研究（B）5件が採択される等、新規学問領域や若手研究者層での新規採択が増加した。
	2-2-1 これまでの海外とのネットワークに加え、新規の学術交流協定をインドなどと結ぶことで、研究や人材交流を図る。	・国際共著論文数 ・国内外の研究者との共同研究プロジェクト数 ・国際会議・国際学会・国際シンポジウムなどの開催件数	Ⅳ	インド IISER TVM を含む4機関と新たに学術交流協定を締結した。また、これらの機関のうち3機関とは、これまで学術交流協定の無かった国との協定であり、新たなネットワークを構築することができた。
	2-2-2 世界トップレベルの大学から優秀な外国人研究者を複数名招へいし、授業やセミナーなどを担当し、交流を促進し、人材育成を図る。	・外国人研究者の招へい者数 ・国際ジョイントラボ等の国際共同研究の数 ・学術交流協定数	Ⅲ	
	2-2-3 【戦略・意欲的な計画】 外国人特任准教授を新規で1名、クロスアポイントメントを用い、継続を1名、助教として継続で1名を雇用し、研究推進のみならず、学生の教育などを強化する。		Ⅳ	特任の外国人数員を4名雇用し、国際的な共同研究を推進するとともに、研究領域の幅を広げた。外国人特任准教授(常勤)をクロスアポイントメント制度を用いて1名雇用し、新しい研究領域の開拓を進めた。すでにいる外国人の講師1名に加え、新たに、2名（う

				ち1名は女性)の助教、1名の特任准教授(常勤)、2名の特任助教(常勤)を雇用した。 また、女性教員として、准教授を新規で1名、助教を新規で2名雇用し、ダイバーシティを推進した。
(共同利用・共同研究拠点)	2-3 「大型設備利用」、「研究資料提供」、「人材育成を含んだ共同研究」の3つの柱を担う拠点7事業(共同研究員、国際共同研究、NMR共同利用研究課題、ビームライン共同利用研究課題、クライオ電顕共同利用研究課題、蛋白質研究所セミナー、客員フェロー)を推進する。これらの事業の計画・公募・採択・実施・評価は、専門委員会のもとで行い、常に研究コミュニティの動向や要望を取り入れると共に、人材育成に貢献する。研究資料提供としては、日本蛋白質構造データバンク(PDBj)等の活動により、研究コミュニティへの資料提供を拡充する。2つの寄附研究部門との連携を深めることで産学連携を促進する。新たに所内教員のイニシアティブによる公募によらない共同研究形態を作り、国内外、国際共同研究をより積極的に実施できる体制を強化する。	・拠点7事業(共同研究員、国際共同研究、NMR共同利用研究課題、ビームライン共同利用研究課題、クライオ電顕共同利用研究課題、蛋白質研究所セミナー、客員フェロー)の実施件数。 ・国際蛋白質研究所セミナーの開催件数。 ・共同研究・受託研究の実施件数。 ・国際共同利用の成果論文数 ・PDBjにおける登録処理件数、構造データのダウンロード数	IV	新しい構造生命科学のために平成27年度末に導入した最新鋭のクライオ電子顕微鏡に加え、さらにもう1台導入して、その基盤を大幅に強化し、拠点事業においても部分的に共同利用を開始した。 また、平成28年度から開始した所内教員のイニシアティブによる公募によらない「所内推薦型共同研究事業」は、60件(前年度比76%増)を実施し、より積極的に分野をリードしていく拠点の体制を強化した。 研究所が運営している蛋白質構造データベースPDBのデータ登録数は3,083件で28年度比29%増となり、大幅に増加した。
3. 社会貢献	3-1 共同利用・共同研究拠点、先端研究基盤共用プラットフォーム形成事業、創薬等ライフサイエンス研究支援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。	・共同利用・共同研究の件数 ・プラットフォーム事業等における利用件数 ・知的財産の実用化件数、企業等との特許の共同出願件数	III	
	3-2 蛋白質立体構造データベース国際組織worldwide PDBのメンバーとしてPDBjの活動を継続的に推進し、企業を含む研究コミュニティだけでなく、広く社会へ蛋白質構造情報の資料を提供する。サイエンスアゴラなどに出展することで積極的な広報活動を行う。	・PDBjにおける登録処理件数、構造データのダウンロード数	III	
	3-3 研究者の研究成果公開を積極的に進めるとともに、出前講義や公開講座、サイエンスカフェ、いちょう祭、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。学術研究機構と連携し、リサーチクラウドアライアンス・中之島アゴラ構想に積極的に参加し、社会人教育などに貢献する。	・学外へのアウトリーチ活動、公開講座、模擬講義等の件数	III	
4. グローバル化	4-1 これまでコアとして行ってきた中国やアメリカ、台湾、韓国に加えて、インド、アイルランドやイギリス等の新しい大学や研究所と学術交流協定を結び、学生を含めた人材の交流を図る。	・外国の大学や研究機関等との共同研究件数 ・ビームラインの海外利用グループの数 ・国際共同利用の成果論文数	III	

	4-2 特任の外国人教員を3-4名、一人当たり半月から1ヶ月採用することで、共同研究の推進を図るとともに、大学院や高度副プログラムの授業の担当をすることで、若手の国際性を身につける環境を育成する。	・国際共著論文数 ・国際会議・国際学会・国際シンポジウムなどの開催件数 ・外国人留学生・研究者の受入者数、研究者・学生の海外への派遣数 ・国際ジョイントラボ等の国際共同研究の数	IV	特任の外国人教員を4名雇用し、英語の授業を積極的に導入した。外国人特任准教授(常勤)をクロスアポイントメント制度を用いて1名雇用した。すでにいる外国人の講師1名に加え、新たに、2名(うち1名は女性)の助教、1名の特任准教授(常勤)、2名の特任助教(常勤)を雇用した。

【特記事項】

2. 研究

新設部門として平成28年度に「多階層蛋白質統合研究部門」を発足し、平成27年度末に導入した最新鋭のクライオ電子顕微鏡を利用した新しい「マルチスケール構造生命科学」のための研究体制作りを行った。平成29年度に新たなクライオ電子顕微鏡が1台追加導入されたことで、試料調製から解析までの大幅な高効率化が図られた。〔年度計画2-3〕

4. グローバル化

「多階層蛋白質統合研究部門」に、クロスアポイントメント制度を用いて外国人特任准教授(常勤)を1名雇用した。また、外国人教員数は、短期の外国人特任教員(教授)も含めると昨年度の4名から11名と大きく増員した。研究および大学院学生の教育に従事させることで、教育のグローバル化に対応した。中国(北京大学および国立蛋白質科学センター上海)、韓国(ソウル国立大学)、インド(IISER TVM)等と学術交流を行い、研究者の交流(135名)や合同シンポジウム(12件)を開催した。〔年度計画4-2〕

業務運営

女性教員として、准教授を新規で1名、助教を新規で2名雇用し、ダイバーシティを推進した。これで女性教員の数は14,1%(9名/64名)となる。また、特任研究員(常勤)も含めるとその比率は20,7%(17名/82名)である。

【戦略性が高く、意欲的な計画】

項目	年度計画 番号	平成29年度計画	実施状況・プロセス
1. 教育	1-1	高度副プログラム “蛋白質先端研究プログラム” を新たに開講し、マルチスケール構造生命科学を实践でき、かつ、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。	高度副プログラム “蛋白質先端研究プログラム” を新たに開講した。授業の中では特任教員(教授)と、雇用している外国人教員の授業を導入することで一部英語化した。 実施にあたって、系統的かつ効果的な教育活動を進めるために平成29年度から教務委員会を設立した。持ち回り1回を含め計4回開催し、プログラム内容・担当教員・FD等、プログラムにかかる事項について検討を行った。 外国人教員数は、短期の外国人特任教員(教授)も含めると昨年度の4名から11名と大きく増員した。大学院生の教育にも携わり、14名が博士号を取得した。

			平成 29 年度より新たに、海外の著名な研究者を一人当たり 1 か月程度の短期で滞在する枠組みを所長のリーダーシップの下、教授会において決定した。この制度により、戦略的かつ積極的に特任外国人教員の雇用を進め、4 名の特任教授(常勤)を雇用了。
2. 研究	2-2-3	外国人特任准教授を新規で 1 名、クロスアポイントメントを用い、継続を 1 名、助教として継続で 1 名を雇用し、研究推進のみならず、学生の教育などを強化する。	特任の外国人教員を 4 名雇用し、国際的な共同研究を推進するとともに、研究領域の幅を広げた。外国人特任准教授(常勤)をクロスアポイントメント制度を用いて 1 名雇用し、新しい研究領域の開拓を進めた。すでにいる外国人の講師 1 名に加え、新たに、2 名(うち 1 名は女性)の助教、1 名の特任准教授(常勤)、2 名の特任助教(常勤)を雇用了。また、女性教員として、准教授を新規で 1 名、助教を新規で 2 名雇用し、ダイバーシティを推進した。将来計画に関する組織等の重要事項に関して審議を行う所内の長期計画委員会において、将来的な人事を検討するにあたり、女性の積極的な雇用を重視して議論を行っている。

6-2 共同利用・共同研究拠点に関する取り組みや機能の状況に関する資料

(平成 29 年度実施状況報告書からの抜粋)

◆ 平成 29 年度における実施計画

①共同利用・共同研究の実施

1) 大型設備利用型、2) 研究資料提供型、3) 共同研究型の 3 つの種類の拠点活動を、以下の公募 7 事業を中心に行う。
(1) 共同研究員 (2) 国際共同研究 (3) 生体超分子複合体構造解析ビームライン共同利用研究課題 (4) 超高磁場 NMR 共同利用研究課題 (5) クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題 (6) 蛋白質研究所セミナー (7) 客員フェロー

②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 28 年度に新設した「多階層蛋白質統合研究部門」に、あらたに高次蛋白質機能ネットワークを研究するグループを配置し、また承継ポスト教員も増員してその強化を図る。
- (2) 平成 28 年度に本格稼働した世界最先端のクライオ電子顕微鏡を核に、これをさらに強化する設備投資を行い、広範な共同研究を通して進展著しい同技術の国内での最大の拠点となる基盤を構築する。
- (3) 分子から生体の高次機能までをまたぐ研究領域を新設し、拠点全体として蛋白質研究の概念を広げる活動を行う。
- (4) 海外、特にアジア地域の蛋白質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。

◆ 平成 29 年度における実施状況

①共同利用・共同研究の実施

1) 大型設備利用型、2) 研究資料提供型、3) 共同研究型の 3 つの形態で行った共同利用・共同研究拠点活動の状況は以下の通りである。

1) 大型設備利用型: 大型放射光施設 SPring-8 に設置した専用の施設である生体超分子複合体構造解析ビームライン BL44XU (大阪大学蛋白質研究所) や、本研究所設置の超高磁場 NMR 装置、そして最新性能のクライオ電子顕微鏡の共同利用を中心に推進した。SPring-8 のビームラインについては、立ち上げ・メンテナンスを除く合計 4,512 時間の内、2,958 時間を共同利用研究課題に提供した。超高磁場 NMR 装置 (800, 950 MHz NMR) については、実質稼働時間 8,176 時間の内、3,692 時間を共同利用研究課題に提供した。また、生体超分子構造解析装置については、実質稼働時間 3,936 時間の内、264 時間を共同利用に提供した。無染色細胞組織イメージング装置 (クライオ電子顕微鏡) については、実質稼働時間 504 時間の内、333 時間を共同利用に提供した。

2) 研究資料提供型: 蛋白質の構造データベースのアジア、オセアニア地区の拠点として日本蛋白質構造データバンク (PDBj) を運営し、蛋白質の構造に関する情報を国際協力により積極的に統括・整備し、研究者等の利用者への高度なサービスを進めた。PDBj における登録処理数は、平成 29 年度において 3,083 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。この数値は、全世界のすべての蛋白質構造情報の管理において、北米 (RSCB)、全欧 (EMBL) とともに三極を構成する我が PDBj の活動の重要性を示している。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 を維持・運用した。特に、PDBj の中に新たに電子顕微鏡画像データベース (EMPIAR) の担当を新たに設けて、EMPIAR を運営する EMBL-EBI と EMPIAR-Japan サイトの共同開発にむけた研究協力協定を締結した。

3) 共同研究型: 上記の大型設備利用型を含む拠点公募 7 事業を中心に、国外を含む研究者との共同研究を、若手研究者の育成という視点に重点をおいて推進した。7 事業について 8 月にホームページで公募を開始すると共に、一括したポスターを作成し、関係機関に配布した。12 月 1 日に公募を締め切り、共同利用・共同研究委員会、専門委員会において審議し、採択課題を決定した。客員フェローについては研究費を配分した。また、客員フェロー以外については、緊急課題の追加申請を受け付けることとし、審議の後、採択、実施した。7 事業の採択件数は以下の通りであった。なお、[] 内の数字は追加申請課題を示す。

- (1) 共同研究員 69 [内 7] 件 (参加者は研究協力者を含め 179 名)
- (2) 国際共同研究 23 [内 4] 件 (参加者は研究協力者を含め 73 名)
- (3) 生体超分子複合体ビームライン共同利用研究課題 76 [内 1] 件 (参加者は研究協力者を含め 276 名)

- (4) 超高磁場 NMR 共同利用研究課題 15[内 3]件 (参加者は研究協力者を含め 72 名)
- (5) クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題 9[内 3]件 (参加者は研究協力者を含め 25 名)
- (6) 蛋白質研究所セミナー21[内 5]件
- (7) 客員フェロー2 件 (招へい教授 1 名、招へい准教授 1 名) であった。

②共同利用・共同研究の環境整備とプロジェクト研究の推進

1) 平成 28 年度に新設した「多階層蛋白質統合研究部門」では、クロス・アポイントメント制度雇用による外国人研究者や特任助教として雇用した若手研究者を活かした「多階層構造生命科学研究室」を設置し、「マルチスケール構造生命科学」を推進していたが、平成 29 年度に本部門にあらたに承継ポストの独立准教授主宰による「細胞核ネットワーク研究室」を設置することにより、構造生物学にとどまらない高次蛋白質機能ネットワーク研究を強化した。

2) 平成 27～28 年度に導入・稼働開始した世界最先端のクライオ電子顕微鏡 (Titan KRIOS)に加え、その構造解析パイプラインを飛躍的に強化するための最新鋭スクリーニング電子顕微鏡 (Talos Arctica) を AMED 資金により導入し、さらには既設の Titan Krios の検出器を世界最高・最新性能のもの (K3 summit)に更新することで、世界中で高度化が急ピッチで進んでいるクライオ電子顕微鏡設備の整備において圧倒的優位に立つことができた。クライオ電子顕微鏡イメージング技術が平成 29 年度のノーベル化学賞受賞で注目がさらに増したことも幸いし、同技術の国内はもちろん国際的な拠点となる環境整備に成功したといえる。

3) 分子から生体の高次機能までをまたぐ研究領域として、新任教授 PI による「高次脳機能学研究室」を開設し、蛋白質機能が個体の行動を制御する秘密に迫る研究を開始した。同グループは拠点内はもちろん、国内外の研究者と連携して共同研究を行い、拠点全体として従来の蛋白質研究の概念を超えた新学術分野の創成を目指している。

4) 北京大学、国立蛋白質研究センター・上海との 3 拠点連携の国際シンポジウムを上海で開催し、その連携の中から国際共同研究が進んで共著論文の出版にも至った。また、シカゴ大学 (アメリカ)、ダブリン大学 (アイルランド)、パブラハム研究所 (英国) などの海外機関と新たに連携協定等を締結し、これまでの構造生物学中心の共同研究に加えて高次生命機能やシステムバイオロジーを取り入れた国際連携の環境を構築した。

6－3 大阪大学蛋白質研究所規程

大阪大学蛋白質研究所規程

第1条 この規程は、国立大学法人大阪大学組織規程第21条第5項の規定に基づき、大阪大学蛋白質研究所（以下「研究所」という。）における必要な事項を定めることを目的とする。

第2条 所長は、研究所全般の管理運営を行う。

2 所長の選考に関する規程は、別に定める。

第2条の2 研究所に所長の職務を補佐するため副所長を置き、研究所の専任教授をもって充てる。

2 副所長の人数、選考、任期等に関することは、別に定める。

第3条 研究所に置く研究部門は、次のとおりとする。

蛋白質化学

蛋白質構造生物学

蛋白質高次機能学

多階層蛋白質統合

2 各研究部門に研究室主任を若干名置き、教授又は准教授をもって充てる。

3 研究室主任は、当該研究室に関する業務を総括する。

第4条 研究所に置く附属研究施設は、次のとおりとする。

蛋白質解析先端研究センター

2 附属研究施設に関する規程は、別に定める。

第5条 研究所に図書室を置く。

2 図書室に関し、必要な事項は別に定める。

第6条 研究所の施設及び設備は、学内、他の大学又は研究機関の研究者の利用に供するものとする。

2 前項の利用に関することは、別に定める。

第7条 研究所は、研究所における共同研究に、直接参加して研究に従事する共同研究員 を受入れることができる。

2 共同研究員に関する規程は、別に定める。

第8条 研究所において特定事項について研究を希望する者があるときは、研究生として、入学を許可することができる。

2 研究生については、大阪大学附置研究所等研究生規程の定めるところによる。

第9条 研究所は、外部からの委託により、研究、試験、試作等を行うことができる。

2 受託研究、試験、試作等に関することは、別に定める。

第10条 研究所の教育研究に関し、必要な事項を審議するため、教授会を置く。

2 教授会に関する規程は、別に定める。

第11条 研究所に運営協議会及び専門委員会を置く。

2 運営協議会及び専門委員会に関する規程は、別に定める。

第12条 研究所に事務部を置く。

2 事務部に関する規程は、別に定める。

附 則

この規程は、昭和42年9月20日から施行し、昭和42年6月1日から適用する。

附 則

この改正は、昭和52年5月18日から施行し、昭和52年4月18日から適用する。

附 則

この改正は、昭和53年5月24日から施行し、昭和53年4月1日から適用する。

附 則

この改正は、昭和63年5月18日から施行し、昭和63年4月8日から適用する。

附 則

1 この改正は、平成10年4月1日から施行する。

2 次に掲げる規程は、廃止する。

一 大阪大学蛋白質研究所附属蛋白質工学基礎研究センター規程(昭和63年5月20日制定)

二 大阪大学蛋白質研究所附属蛋白質工学基礎研究センター運営委員会規程(昭和63年5月20日制定)

附 則

この改正は、平成10年4月9日から施行する。

附 則

1 この改正は、平成14年4月1日から施行する。

2 大阪大学蛋白質研究所共同利用特殊研究装置運営規程(昭和34年2月1日制定) は、廃止する。

附 則

この改正は、平成16年4月1日から施行する。

附 則

この改正は、平成17年4月1日から施行する。

附 則

この改正は、平成18年9月20日から施行する。

附 則

この改正は、平成19年4月1日から施行する。

附 則

この改正は、平成24年4月1日から施行する。

附 則

この改正は、平成27年4月1日から施行する。

附 則

この改正は、平成28年4月1日から施行する。

6-4 大阪大学蛋白質研究所運営協議会規程

第1条 蛋白質研究所（以下「研究所」という。）に運営協議会（以下「協議会」という。）を置く。

2 協議会は、蛋白質研究所長（以下「所長」という。）の諮問に応じ、研究所及び蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の運営に関する重要事項について指導及び助言を行う。

第2条 協議会は、次の委員をもって組織する。

（1）所長

（2）研究所以外の大阪大学の専任の教授又は准教授 5名

（3）学外の学識経験者 8名

2 委員は、所長が委嘱する。

3 委員の任期は、2年とする。但し、重任を妨げない。

第3条 協議会に議長を置く。

2 議長は、所長をもって充てる。但し、所長に事故があるときは、あらかじめ所長が指名した委員が議長となる。

3 議長は、協議会を招集する。

第4条 協議会は、委員の過半数の出席によって成立する。但し、必要があるときは、所長は書面をもって委員の意見を求めて協議会に代えることができる。

第5条 議長が必要と認めたときは、委員以外の者の協議会出席を求めて意見を聴くことができる。

第6条 協議会に関する事務は、研究所事務部で行う。

附 則

この規程は、昭和33年6月18日から施行し、昭和33年4月1日から適用する。

附 則

この改正は、平成19年4月1日から施行する。

附 則

この改正は、平成23年12月1日から施行する。

附 則

この改正は、平成27年4月1日から施行する。

附 則

この改正は、平成28年4月1日から施行する。

6-5 大阪大学蛋白質研究所専門委員会規程

第1条 蛋白質研究所（以下「研究所」という。）に、専門委員会（以下「委員会」という。）を置く。

第2条 委員会は、蛋白質研究所長（以下「所長」という。）の諮問に応じ、研究所の共同研究に関する次の事項を審議する。

- （1） 客員教員の募集及び選考に関すること。
- （2） 共同研究員、国際共同研究及びセミナーの募集及び選考に関すること。
- （3） その他共同利用・共同研究に関する重要事項。

第3条 委員会は、次の各号に掲げる委員をもって組織する。

- （1） 所長
- （2） 研究所の専任の教授又は准教授 3名
- （3） 研究所以外の大阪大学の専任の教授又は准教授 2名
- （4） 学外の学識経験者 6名

2 委員は、所長が委嘱する。

3 第1項第2号から第4号までの委員の任期は2年とし、その欠員が生じた場合の補欠の委員の任期は、前任者の残任期間とする。

4 前項の委員は、再任を妨げない。

第4条 委員会に委員長を置き、委員のうちから互選する。

第5条 委員長は、委員会を招集し、その議長となる。ただし、委員長に支障のあるときは、あらかじめ委員長が指名した委員が議長となる。

第6条 委員長が必要と認めるときは、共同研究に関係ある学識経験者に委員会出席を要請し、意見を求めることができる。

2 研究所運営協議会（以下「協議会」という。）の委員は、委員会に出席して意見を述べることができる。

第7条 委員会において審議された重要事項については、協議会及び研究所教授会に報告することとする。

第8条 委員会に関する事務は、研究所事務部で行う。

附 則

この規程は、昭和34年4月1日から施行する。

附 則

この改正は、昭和34年12月15日から施行する。

附 則

この改正は、平成12年4月1日から施行する。

附 則

1 この改正は、平成14年1月1日から施行する。

2 この改正施行後最初に委嘱される第3条第1項第2号及び第3号の委員のうち、再任される委員の任期は、改正後の第3条第3項の規定にかかわらず、1年とする。

附 則

この改正は、平成19年4月1日から施行する。

附 則

この改正は、平成20年10月15日から施行する。

附 則

この改正は、平成22年4月1日から施行する。

附 則

この改正は、平成23年12月1日から施行する。

附 則

この改正は、平成27年4月1日から施行する。

6-6 大阪大学蛋白質研究所教授会規程

第1条 蛋白質研究所教授会（以下「教授会」という。）は、蛋白質研究所（以下「研究所」という。）の専任教授をもって組織する。

2 前項の規定にかかわらず、教授会が必要と認めたときは、次の各号に掲げる者を教授会構成員に加えることができる。

（1）研究所の専任准教授

（2）前号以外の者

第2条 所長は、教授会を招集し、その議長となる。

2 所長に事故があるときは、筆頭副所長が代行する。

第3条 教授会は、定期のほか所長が必要と認めたとき又は、教授2名以上の要求があるときに開く。

第4条 教授会は、教授の3分の2以上出席しなければ議事を開くことができない。

第5条 教授会の議決は、特に定める場合のほかは、出席者の過半数をもって決する。

第6条 所長が必要と認めるときは、教授会の議を経て教授会構成員以外の者を教授会に出席させ、議事に参加させることができる。但し、議決に加わることはできない。

第7条 教授会は、教育研究に関し必要な事項の一部を審議するため、教授会の構成員の一部の者をもって構成される代議員会を置き、代議員会の議決をもって、教授会の議決とすることができる。

2 前項に定める代議員会に関し必要な事項は、別に定める。

第8条 教授会の議事については、議事録を作成し、次回の教授会においてその確認を得なければならない。

附 則

この規程は、昭和34年7月8日から施行する。

附 則

この改正は、平成16年4月22日から施行し、平成16年4月1日から適用する。

附 則

この改正は、平成17年3月17日から施行する。

附 則

この改正は、平成19年4月1日から施行する。

附 則

この改正は、平成27年4月1日から施行する。

6-7 大阪大学蛋白質研究所長選考規程

第1条 大阪大学蛋白質研究所長(以下「所長」という。)の候補者は、この規程に基づき本研究所教授の中から選考する。

第2条 所長候補者の選考は、次の場合に行う。

- (1) 所長の任期が満了するとき。
- (2) 所長が辞任を申し出たとき。
- (3) 所長が欠員となったとき。

2 前項第1号の場合は、任期満了の2か月以前に行い、同項第2号及び第3号の場合は速やかに行う。

第3条 所長候補者の選考を行うために、予備選考委員会(以下「委員会」という。)を設け、予備選考を行う。

第4条 委員会は、教授、准教授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名以内に限り。)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)

1 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。

6－8 大阪大学蛋白質研究所共同研究員規程

第 1 条 この規程は、大阪大学蛋白質研究所規程第 7 条第 2 項の規定に基づき、蛋白質研究所(以下「研究所」という。)における共同研究員(以下「研究員」という。)に関して、必要な事項を定めるものとする。

第 2 条 研究員として受入れることができる者は、大学その他の研究機関の研究者で、研究所の目的に合致する研究に従事する者でなければならない。

第 3 条 研究員の研究期間は、毎年 4 月 1 日から翌年 3 月 31 日までとする。

第 4 条 研究所において共同研究を志望する者は、所属機関の長を通じて所定の要領により、研究所長に申込むものとする。

第 5 条 前条の申込があつたときは、選考の上、研究所長が許可する。

第 6 条 研究員は、志望する共同研究事項に応じ、研究所長の指示に従つて研究に従事しなければならない。

第 7 条 研究員には、別に定めるところにより研究期間中旅費を支給する。

第 8 条 研究員は、研究期間の終了後速やかにその研究状況及び研究成果を記載した報告書を研究所長あてに提出しなければならない。

第 9 条 研究員が、当該研究成果を発表するときは、研究所における共同研究であることを明示しなければならない。

第 10 条 研究員が、疾病その他の事由により、共同研究を遂行できなくなつたときは、速やかに研究所長に届け出て許可を得なければならない。

附 則

この規程は、昭和 35 年 4 月 1 日から施行する。

附 則

この改正は、平成元年 7 月 6 日から施行する。

附 則

この改正は、平成 9 年 4 月 16 日から施行する。

附 則

この改正は、平成 14 年 4 月 1 日から施行する。

6－9 大阪大学蛋白質研究所受託試験等取扱規程

(趣旨)

第 1 条 この規程は、国立大学法人大阪大学受託研究規程第 24 条第 2 項の規定に基づき、大阪大学蛋白質研究所(以下「本研究所」という。)における定型的な研究等(以下「試験等」という。)の取扱いについて必要な事項を定める。

(試験等の委託)

第 2 条 試験等を委託しようとする者は、試験等委託申込書(別紙書式)を所長に提出するものとする。

(委託の承認)

第 3 条 所長は、前条の委託申込みがあつたときは、学術上特に価値のあるもので、本研究所において支障がないと認めた場合に限り委託を承認する。

(分析料の納付)

第 4 条 前条により委託の承認を得た者は、国立大学法人大阪大学諸料金規則に定める分析料を試験等を開始する前の指

定した期間内に納付しなければならない。ただし、所長が特別の理由があると認めたときは、試験等の終了した後に納付することができるものとする。

(通知及び委託物品の引取)

第5条 試験等が終了したときは、委託者へ通知し、委託物品を遅滞なく引き取らせるものとする。

(準用規程)

第6条 前各条に定めるほか、試験等については、国立大学法人大阪大学受託研究規程を準用する。

附 則

この規程は、平成16年4月1日から施行する。

附 則

この規程は、平成17年4月1日から施行する。

附 則 (抄)

この規程は、平成20年4月1日から施行する。

6-10 大阪大学蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター規程

(趣旨)

第1条 この規程は、大阪大学蛋白質研究所規程第4条第2項の規定に基づき、大阪大学蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター（以下「センター」という。）に関し必要な事項を定めるものとする。

(目的)

第2条 センターは、革新的な蛋白質研究の手法及び装置を開発し、独創的な研究を推進する国際拠点を確立することを目指すとする。

(研究室)

第3条 前条の目的を達成するため、センターに次の研究室を置く。

機能・発現プロテオミクス研究室

分子創製学研究室

超分子構造解析学研究室

蛋白質情報科学研究室

先端計測研究室

データベース開発研究室

産学・国際連携研究室

(センター長)

第4条 センターにセンター長を置き、蛋白質研究所の教授をもって充てる。

2 センター長は、センターの管理運営を行う。

3 センター長の任期は、2年とし、再任を妨げない。ただし、引き続き再任は、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き、蛋白質研究所の教授又は准教授をもって充てる。

2 研究室主任は、当該研究室に関する業務を総括する。

(運営委員会)

第6条 センターに、センターの円滑な運営を図るため、運営委員会を置く。

2 運営委員会に関する規程は、別に定める。

(事務)

第7条 センターに関する事務は、蛋白質研究所事務部で行う。

(雑則)

第8条 この規程に定めるもののほか、センターに関し必要な事項は、別に定める。

附 則

この規程は、平成24年4月1日から施行する。

6-1-1 大阪大学蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター運営委員会規程

(趣旨)

第1条 この規程は、大阪大学蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター規程第6条

第2項の規定に基づき、大阪大学蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター運営委員会（以下「委員会」という。）に関し必要な事項を定めるものとする。

(審議事項)

第2条 委員会は、次の各号に掲げる事項を審議する。

- (1) 運営方針に関すること。
- (2) 大阪大学蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター（以下「センター」という。）に属する特殊装置の管理運営に関すること。
- (3) その他運営に関する重要事項

(組織)

第3条 委員会は、次の各号に掲げる委員をもって組織する。

- (1) 蛋白質研究所長（以下「所長」という。）
- (2) センター長
- (3) 蛋白質研究所から選ばれた教授又は准教授 若干名
- (4) 学内の他の部局又は学外の教授 若干名
- (5) その他委員会が必要と認めた者

2 委員は、所長が委嘱する。

3 第1項第3号から第5号までの委員の任期は、2年とし、その欠員が生じた場合の補欠の委員の任期は、前任者の残任期間とする。

4 前項の委員は、再任を妨げない。

(委員長)

第4条 委員会に委員長を置き、所長をもって充てる。

2 委員長は、委員会を招集し、その議長となる。

3 委員長に支障のあるときは、あらかじめ委員長の指名する委員がその職務を代行する。

(議事)

第5条 委員会は、委員の過半数の出席をもって成立するものとする。

2 委員会の議事は、出席委員の過半数をもって決し、可否同数のときは、議長の決するところによる。

(教授会の報告)

第6条 委員会において審議された重要な事項については、蛋白質研究所教授会に報告することとする。

(委員以外の出席)

第7条 委員会が必要と認めたときは、委員以外の者を委員会に出席させることができる。

(専門部会)

第8条 委員会は、必要に応じて、専門部会を置くことができる。

2 専門部会に関し必要な事項は、別に定める。

(事務)

第9条 委員会に関する事務は、蛋白質研究所事務部で行う。

(雑則)

第10条 この規程に定めるもののほか、委員会の運営に関し必要な事項は、別に定める。

附 則

この規程は、平成24年4月1日から施行する。

附 則

この改正は、平成27年4月1日から施行する。

6-1-2 大阪大学蛋白質研究所事務部事務分掌に関する内規

(趣旨)

第1条 この内規は、大阪大学事務組織規程第12条の規定に基づき、蛋白質研究所事務部(以下「事務部」という。)に置かれる各係の事務分掌その他必要事項について定めるものとする。

(組織)

第2条 事務部に次の3係を置き、その事務を分掌させる。

庶務係

会計係

研究支援係

(庶務係)

第3条 庶務係においては、次の事務をつかさどる。

- (1) 公印の管守に関する事。
- (2) 諸規程、内規類の制定及び改廃に関する事。
- (3) 中期目標、中期計画及び年度計画に関する事。
- (4) 評価及び広報に関する事。
- (5) 教授会、運営協議会その他会議に関する事。
- (6) 職員の雇用等、懲戒その他人事に関する事。
- (7) 職員の給与、共済組合、退職手当及び労働者災害補償に関する事。
- (8) 職員の福利厚生、健康管理及び勤務評価に関する事。
- (9) 職員の出張、休暇、兼業、勤務時間その他服務に関する事。
- (10) 職員の各種証明書発行に関する事。
- (11) 文書の接受、発送及び整理保存に関する事。
- (12) 動物実験及び遺伝子組換え実験に関する事。
- (13) 国際交流に関する事。
- (14) 発明及び特許等に関する事。
- (15) 所内の保安警備及び清掃に関する事。
- (16) 情報公開及び個人情報保護に関する事。
- (17) 消防に関する事。
- (18) 安全保障輸出管理に関する事。
- (19) 卒業生担当室に関する事。
- (20) 所掌事務に関する調査及び報告に関する事。
- (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事。

(会計係)

第4条 会計係においては、次の事務をつかさどる。

- (1) 予算及び決算に関する事。
- (2) 債権及び債務(研究支援係の所掌に係るものを除く。)の管理に関する事。
- (3) 物品の管理及び使用に関する事。
- (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。)に関する事。

- (5) 寄附物品に関する事。
 - (6) 物品の不用処分に関する事。
 - (7) 職員の給与の支払に関する事。
 - (8) 授業料その他の収入に関する事。
 - (9) 金銭の出納及び保管に関する事。
 - (10) 安全衛生管理に関する事。
 - (11) 土地建物等資産に関する事。
 - (12) 営繕に関する事。
 - (13) 共同利用・共同研究拠点に関する事。
 - (14) 共同研究員に関する事。
 - (15) 所掌事務に関する調査及び報告に関する事。
 - (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。)に関する事。
- (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。)に関する事。
- (2) 所掌事務の債権及び債務の管理に関する事。
- (3) 大学院生、研究生及び受託研究員等に関する事。
- (4) 核燃料物質及び放射性同位元素等の取扱いに関する事。
- (5) 独立行政法人日本学術振興会等の各種事業に関する事。
- (6) 研究助成の申請に関する事。
- (7) 所掌事務に関する調査及び報告に関する事。
- (8) 前各号に掲げるもののほか外部資金に関する事。

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レポート 平成 29-30 年度

発行年月日：平成 31（2019）年 2 月

発行者：大阪大学蛋白質研究所広報室

〒565-0871 吹田市山田丘 3 番 2 号

TEL: 06-6877-5111（代表）；FAX: 06-6879-8590

HP: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp>

印刷所：株式会社セイエイ印刷

