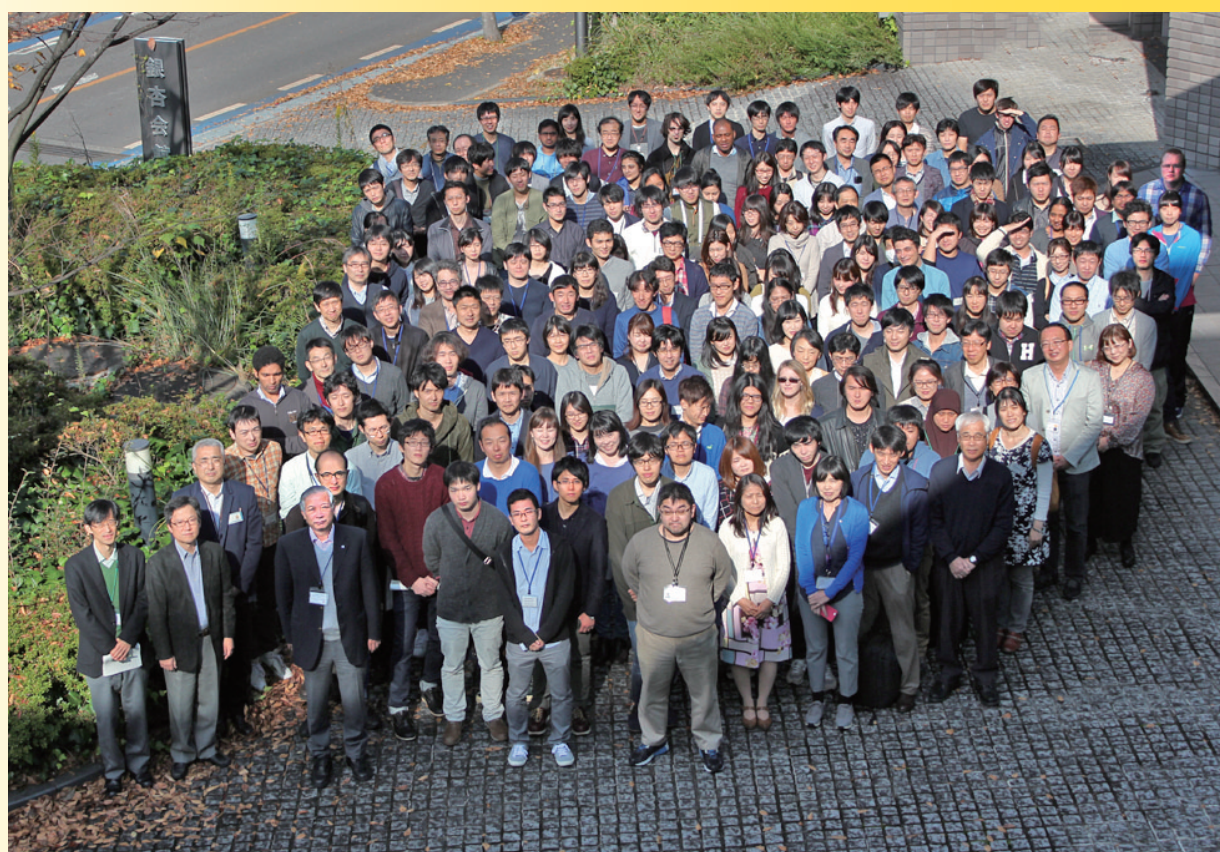


大阪大学  
蛋白質研究所レポート

平成 27-28 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 28 年発行



# 「平成 27－28 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 |    |
| 1－8    | 研究所の国際交流と国際貢献             | 36 |
| 1－8－1  | 国外客員教員                    |    |
| 1－8－2  | 研究所に招へいして行われた拠点レベルの国際共同研究 |    |
| 1－8－3  | 国際シンポジウムの開催               |    |
| 1－8－4  | 蛋白質立体構造データベース             |    |
| 1－8－5  | 現在継続中の代表的な研究者レベルの国際共同研究   |    |
| 1－9    | 代表的な大型プロジェクト研究            | 42 |
| 1－10   | 教育                        | 47 |
| 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             | 51 |
| 1－12   | その他の社会との連携                | 54 |
| 1－13   | 受賞                        | 54 |

## 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               | 58 |
| 2-1-2 | 細胞システム研究室                | 59 |
| 2-1-3 | 蛋白質ナノ科学研究室               | 60 |
| 2-1-4 | エピジェネティクス研究グループ          | 62 |
| 2-1-5 | オルガネラバイオロジー研究グループ        | 63 |
| 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               | 64 |
| 2-2-2 | 機能構造計測学研究室               | 65 |
| 2-2-3 | 蛋白質結晶学研究室                | 67 |
| 2-2-4 | 膜蛋白質化学研究室                | 68 |
| 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             | 69 |
| 2-3-2 | 分子発生学研究室                 | 70 |
| 2-3-3 | 細胞核ネットワーク研究室             | 71 |
| 2-3-4 | 体内環境統合蛋白質研究グループ          | 72 |
| 2-4   | 多階層蛋白質統合研究部門             |    |
| 2-4-1 | 階層構造生命科学研究室              | 73 |
| 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          | 74 |
| 2-5-2 | 分子創製学研究室                 | 76 |
| 2-5-3 | 超分子構造解析学研究室              | 77 |
| 2-5-4 | 蛋白質情報科学研究室               | 79 |
| 2-5-5 | 先端計測研究室                  | 80 |
| 2-5-6 | 蛋白質データベース開発研究室           | 82 |
| 2-6   | 寄附研究部門                   |    |
| 2-6-1 | マトリクソーム科学（ニッピ）           | 83 |
| 2-6-2 | マルチスケール構造生物学（日本電子）寄附研究部門 | 84 |

### 3. 常勤教員の活動（平成 27 年度在籍者）

#### 3-1 教授

|        |       |     |
|--------|-------|-----|
| 3-1-1  | 岡田真里子 | 85  |
| 3-1-2  | 栗栖 源嗣 | 95  |
| 3-1-3  | 後藤 祐児 | 102 |
| 3-1-4  | 篠原 彰  | 111 |
| 3-1-5  | 高尾 敏文 | 117 |
| 3-1-6  | 高木 淳一 | 123 |
| 3-1-7  | 中川 敦史 | 132 |
| 3-1-8  | 中村 春木 | 142 |
| 3-1-9  | 原田 慶恵 | 154 |
| 3-1-10 | 藤原 敏道 | 162 |
| 3-1-11 | 古川 貴久 | 172 |
| 3-1-12 | 北條 裕信 | 182 |

#### 3-2 准教授・講師

|        |       |     |
|--------|-------|-----|
| 3-2-1  | 岩崎 憲治 | 189 |
| 3-2-2  | 大森 義裕 | 200 |
| 3-2-3  | 奥村 宣明 | 206 |
| 3-2-4  | 加納 純子 | 210 |
| 3-2-5  | 川上 徹  | 216 |
| 3-2-6  | 金城 玲  | 223 |
| 3-2-7  | 田中 秀明 | 228 |
| 3-2-8  | 篠原 美紀 | 234 |
| 3-2-9  | 末武 勲  | 242 |
| 3-2-10 | 鈴木 守  | 247 |
| 3-2-11 | 中井 正人 | 254 |
| 3-2-12 | 三間 穰治 | 260 |
| 3-2-13 | 佐藤 毅  | 265 |
| 3-2-14 | 李 映昊  | 270 |

#### 3-3 助教

|        |       |     |
|--------|-------|-----|
| 3-3-1  | 朝比奈雄也 | 278 |
| 3-3-2  | 天野まゆみ | 283 |
| 3-3-3  | 北郷 悠  | 286 |
| 3-3-4  | 宗 正智  | 291 |
| 3-3-5  | 茶屋 太郎 | 296 |
| 3-3-6  | 土屋 裕子 | 301 |
| 3-3-7  | 東浦 彰史 | 306 |
| 3-3-8  | 松木 陽  | 312 |
| 3-3-9  | 松寄健一郎 | 318 |
| 3-3-10 | 三村 直稔 | 323 |
| 3-3-11 | 山下 栄樹 | 326 |
| 3-3-12 | 山田 雅司 | 332 |

|                                       |     |
|---------------------------------------|-----|
| 4. 特任教員の活動（平成 27 年度在籍者）               |     |
| 4－1 特任教授                              |     |
| 4－1－1 肥後 順一                           | 337 |
| 4－2 特任准教授                             |     |
| 4－2－1 小林 直宏                           | 341 |
| 4－2－2 福田 育夫                           | 347 |
| 4－2－3 Damien Hall                     | 352 |
| 4－3 特任助教                              |     |
| 4－3－1 海津 正賢                           | 360 |
| 4－3－2 江川 文子                           | 365 |
| 4－3－3 KIRAN CHALLA                    | 369 |
| 4－3－4 杉木 俊彦                           | 371 |
| 4－3－5 鈴木 博文                           | 376 |
| 4－3－6 成田 宏隆                           | 380 |
| 4－3－7 原田 健一                           | 384 |
| 4－3－8 深澤 隼                            | 386 |
| 4－3－9 古板 恭子                           | 389 |
| 4－3－10 松永 幸子                          | 393 |
| 4－3－11 宮崎 直幸                          | 398 |
| 5. 寄附研究部門教員の活動（平成 27 年度在籍者）           |     |
| 5－1 寄附研究部門教授                          |     |
| 5－1－1 関口 清俊                           | 403 |
| 5－2 寄附研究部門准教授                         |     |
| 5－2－1 川端 猛                            | 413 |
| 5－3 寄附研究部門助教                          |     |
| 5－3－1 藤田 和将                           | 418 |
| 6. 資料                                 |     |
| 6－1 部局の平成 24 年度計画と達成状況評価（教育・研究・社会貢献）  | 421 |
| 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   | 427 |
| 6－3 大阪大学蛋白質研究所規程                      | 430 |
| 6－4 大阪大学蛋白質研究所運営協議会規程                 | 431 |
| 6－5 大阪大学蛋白質研究所専門委員会規程                 | 432 |
| 6－6 大阪大学蛋白質研究所教授会規程                   | 433 |
| 6－7 大阪大学蛋白質研究所長選考規程                   | 434 |
| 6－8 大阪大学蛋白質研究所共同研究員規程                 | 434 |
| 6－9 大阪大学蛋白質研究所受託試験等取扱規程               | 435 |
| 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      | 436 |
| 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 | 437 |
| 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          | 438 |

## 序言

平成27年度-平成28年度における私どもの研究所の教育研究活動の記録をまとめました。この「蛋白研レポート」では、研究所全体や研究室の組織としての活動と、教員の個人毎の活動情報をまとめ、平成16年度より毎年度発刊しております。特に後者については、研究所の個々のスタッフがその教育・研究活動を詳しく自身でまとめ、それらを業績として外部へ広く報告するだけでなく、客観的な視点による自己点検と、それに基づく将来に向けた積極的な行動へのモチベーションを高めることを期待しております。

蛋白質研究所は、創設後58年余を経た現在、4研究部門15研究室に加え、蛋白質解析に関する独創的な方法論の開発とその応用を行うことを目的として、平成24年4月に設置した附属蛋白質解析先端研究センター7研究室を擁する規模に成長しています。蛋白質研究所に籍を置く40数名の教員は、各々先端的な研究を進める一方、授業や実習を大阪大学理学部と医学部および大学院理学研究科、医学系研究科、生命機能研究科において積極的に行っています。また、これらの学部と大学院を合わせて常時100名あまりの学生が蛋白質研究所に配属されています。そのうち20名ほど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名程の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・中期計画は平成27年度に終了しました。特に蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の第2期の事業期末評価が平成27年度に行われ、蛋白質の構造解析による世界トップレベルの研究成果を上げるとともに、PDBjによるデータバンク事業の推進など関連分野や研究者コミュニティの発展への貢献、さらに後述する多角的な研究手法によるマルチスケールな構造生命科学の推進、アジア・オセアニア地区を中心とした部局間学術交流協定や、大学間学術交流協定に基づく国際的な活動の強化が高く評価され、拠点活動が順調に推移しているとの評価を受けました。その評価に基づき、平成28年度からの第3期における蛋白質研究共同利用・共同研究拠点が認定されましたが、同時に、より多くの女性教員の採用や多様な人材の確保による高いレベルの研究成果を挙げることが求められております。

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

スケール構造生命科学の国際拠点形成事業「グローバルなアプローチと研究ネットワークの構築」が開始されました。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。既に、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進められています。

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

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

今後とも本研究所へのご支援、ご鞭撻を切にお願い申し上げます。

平成 28 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 中村 春木



## 1. 蛋白質研究所の概要



# 蛋白質研究所の概要

## 1－1 理念と展望

現在の蛋白質を対象とする研究は、生命科学や物質科学の基礎から応用分野まで多方面で行われるようになった。これらの研究を発展させていくためには、異なる専門分野の研究者が密接に協力して集中的に研究を進めていくことが不可欠であり、それにふさわしい充実した設備・施設と陣容を備えた研究所を設けて、開かれた組織として全国の研究者の研究推進や交流の場として活用できるシステム作りが望まれている。蛋白質研究所はこのような要請に応えるべく、創設当時から現在まで半世紀にわたり、化学、物理学、生物学、医学の分野で蛋白質の構造・機能の研究を行い、さまざまな高次生命機能を明らかにすることをめざして不断の努力を積み重ねてきている。蛋白質研究に関する技術の進歩は著しい。構造解析の手法が飛躍的に進歩し、複雑な蛋白質分子や超分子複合体の構造がシンクロトン・ビームラインや自由電子レーザーを用いた X 線結晶解析や超高磁場核磁気共鳴 (NMR)、超高感度のクライオ電子顕微鏡などの新たな手法によって次々と明らかにされている。また、化学合成法の進展によって、蛋白質を大量に人工合成することや翻訳後修飾をうけた状態の蛋白質の合成も可能となっている。さらに、バイオインフォマティクスや計算科学によるシミュレーションも蛋白質の機能解析には欠かせない手法となっている。本研究所では、最新鋭の装置を導入する一方、独自の手法を開発してこれら手法の発展に寄与すると同時に、これら種々の手法を統合して、原子レベルの蛋白質分子から細胞内器官、そして細胞にわたる様々なスケールにおいて生命科学研究がなされるマルチスケールの構造生命科学の研究を推進する。本研究所はこのような理念の下、平成 28 年度から 3 年間の拠点プログラムとして「マルチスケール構造生命科学の国際拠点形成事業 ―グローバルなアプローチと研究ネットワークの構築―」を開始し、海外の同様の構造生命科学を推進する大学・研究所と協力して国際拠点の構築を進めている。一方、本研究所は、共同利用・共同研究拠点として、国内外の蛋白質研究コミュニティに優れた研究の場を提供して、研究者ネットワークづくりを行う使命も帯びている。国際蛋白質立体構造データベース (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 15 研究室と 1 センター 7 研究室および 2 つの寄附研究部門からなる体制を整えるに到っている。また、2010 年 4 月に第 2 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 2015 年度から第 3 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蛋白質国際統合研究部門を改組して「多階層蛋白質統合研究部門」を新設した。2016 年度には、「マトリクスーム科学 (ニッピ) 寄附研究部門」と「マルチスケール構造生物学 (日本電子) 寄附研究部門」の 2 つの寄附研究部門が、それぞれ株式会社ニッピおよび日本電子株式会社と株式会社 JEOL Resonance による寄附を受けて発足した。

## 年譜

|      |                                                                                                            |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1956 | 理学部に「たんぱく質研究施設」設置                                                                                          |
| 1958 | 全国共同利用「たんぱく質研究所」設置（蛋白質有機化学研究部門、蛋白質溶液学研究部門、蛋白質代謝研究部門）運営協議会発足                                                |
| 1959 | 酵素反応学研究部門、蛋白質物理構造研究部門の増設                                                                                   |
| 1960 | 蛋白質化学構造研究部門、蛋白質生理機能研究部門、蛋白質生合成研究部門を増設                                                                      |
| 1961 | 旧中之島キャンパスに本館（4,130 m <sup>2</sup> ）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 <sup>2</sup> ）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 <sup>2</sup> ）及び機械棟（644 m <sup>2</sup> ）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<br>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 <sup>2</sup> ）及び超伝導核磁気共鳴装置棟（267 m <sup>2</sup> ）竣工                                     |
| 1988 | 蛋白質工学基礎研究センター設置（時限 10 年）（ペプチドセンター及び結晶解析センターの廃止・転換）                                                         |
| 1998 | 生体分子解析研究センター設置（時限 10 年）                                                                                    |
| 2002 | プロテオミクス総合研究センター設置（時限 10 年）（生体分子解析研究センターの廃止）                                                                |
| 2005 | 国立大学法人大阪大学附置蛋白質研究所（全国共同利用）に移行                                                                              |
| 2006 | 研究所本体の改組 4 研究部門 12 研究室体制に。外国人研究グループの設置                                                                     |
| 2005 | 生体分子認識（タカラバイオ）寄附研究部門の設置                                                                                    |
| 2007 | 疾患プロテオミクス（Shimadzu）寄附研究部門の設置                                                                               |
| 2008 | 共同研究拠点棟（1,149 m <sup>2</sup> ）竣工                                                                           |
| 2009 | 本館耐震改修工事実施                                                                                                 |
| 2010 | 蛋白質研究共同利用・共同研究拠点到認定（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）<br>多階層蛋白質統合研究部門の設置<br>マトリクスーム科学（ニッピ）寄附研究部門およびマルチスケール構造生物学（日本電子）寄附研究部門の設置 |

## 歴代所長

|       |         |                |          |   |                |           |
|-------|---------|----------------|----------|---|----------------|-----------|
| 初 代   | 赤 堀 四 郎 | 昭和 33 年 (1958) | 4 月 1 日  | ～ | 昭和 36 年 (1961) | 11 月 30 日 |
| 2 代   | 伊勢村 寿三  | 昭和 36 年 (1961) | 12 月 1 日 | ～ | 昭和 40 年 (1965) | 11 月 30 日 |
| 3 代   | 鈴 木 友 二 | 昭和 40 年 (1965) | 12 月 1 日 | ～ | 昭和 44 年 (1969) | 8 月 14 日  |
| 4 代   | 成 田 耕 造 | 昭和 44 年 (1969) | 8 月 15 日 | ～ | 昭和 46 年 (1971) | 8 月 14 日  |
| 5 代   | 角 戸 正 夫 | 昭和 46 年 (1971) | 8 月 15 日 | ～ | 昭和 57 年 (1982) | 4 月 1 日   |
| 6 代   | 泉 美 治   | 昭和 57 年 (1982) | 4 月 2 日  | ～ | 昭和 60 年 (1985) | 3 月 31 日  |
| 7 代   | 佐 藤 了   | 昭和 60 年 (1985) | 4 月 1 日  | ～ | 昭和 62 年 (1987) | 3 月 31 日  |
| 8 代   | 堀 尾 武 一 | 昭和 62 年 (1987) | 4 月 1 日  | ～ | 平成 元年 (1989)   | 3 月 31 日  |
| 9 代   | 勝 部 幸 輝 | 平成 元年 (1989)   | 4 月 1 日  | ～ | 平成 5 年 (1993)  | 3 月 31 日  |
| 1 0 代 | 中 川 八 郎 | 平成 5 年 (1993)  | 4 月 1 日  | ～ | 平成 7 年 (1995)  | 3 月 31 日  |
| 1 1 代 | 崎 山 文 夫 | 平成 7 年 (1995)  | 4 月 1 日  | ～ | 平成 9 年 (1997)  | 3 月 31 日  |
| 1 2 代 | 京 極 好 正 | 平成 9 年 (1997)  | 4 月 1 日  | ～ | 平成 11 年 (1999) | 3 月 31 日  |
| 1 3 代 | 下 西 康 嗣 | 平成 11 年 (1999) | 4 月 1 日  | ～ | 平成 12 年 (2000) | 3 月 31 日  |
| 1 4 代 | 永 井 克 也 | 平成 12 年 (2000) | 4 月 1 日  | ～ | 平成 16 年 (2004) | 3 月 31 日  |
| 1 5 代 | 阿久津 秀雄  | 平成 16 年 (2004) | 4 月 1 日  | ～ | 平成 18 年 (2006) | 3 月 31 日  |
| 1 6 代 | 月 原 富 武 | 平成 18 年 (2006) | 4 月 1 日  | ～ | 平成 20 年 (2008) | 3 月 31 日  |
| 1 7 代 | 相 本 三 郎 | 平成 20 年 (2008) | 4 月 1 日  | ～ | 平成 22 年 (2010) | 3 月 31 日  |
| 1 8 代 | 長 谷 俊 治 | 平成 22 年 (2010) | 4 月 1 日  | ～ | 平成 26 年 (2014) | 3 月 31 日  |
| 1 9 代 | 中 村 春 木 | 平成 26 年 (2014) | 4 月 1 日  | ～ | 現 在            |           |

## 名誉教授

中 川 八 郎  
 淺 野 朗  
 崎 山 文 夫  
 高 木 俊 夫  
 下 西 康 嗣  
 永 井 克 也  
 阿久津 秀雄  
 月 原 富 武  
 相 本 三 郎  
 関 口 清 俊  
 田 嶋 正 二  
 長 谷 俊 治  
 吉 川 和 明

## 1 - 3 機構

機構図（平成 28 年度）

|                                     |                                                                  |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 所長 Director                         |                                                                  |
| 教授会 Faculty Meeting                 |                                                                  |
| 運営協議会 Administrative Council        |                                                                  |
| 専門委員会 Panel on Joint Usage/Research |                                                                  |
| <b>研究部門</b>                         | <b>Research Division</b>                                         |
| 蛋白質化学研究部門                           | Division of Protein Chemistry                                    |
| 蛋白質有機化学研究室                          | Laboratory of Protein Organic Chemistry                          |
| 細胞システム研究室                           | Laboratory of Cell Systems                                       |
| 蛋白質ナノ科学研究室                          | Laboratory of Nanobiology                                        |
| オルガネラバイオロジー研究グループ                   | Laboratory of Organelle Biology                                  |
| エピジェネティクス研究グループ                     | Laboratory of Epigenetics                                        |
| 蛋白質構造生物学研究部門                        | Division of Protein Structural Biology                           |
| 蛋白質構造形成研究室                          | Laboratory of Protein Folding                                    |
| 機能構造計測学研究室                          | Laboratory of Molecular Biophysics                               |
| 蛋白質結晶学研究室                           | Laboratory of Protein Crystallography                            |
| 膜蛋白質化学研究室                           | Laboratory of Membrane Protein Chemistry                         |
| 蛋白質高次機能学研究部門                        | Division of Integrated Protein Functions                         |
| 分子発生学研究室                            | Laboratory for Molecular and Developmental Biolc                 |
| ゲノム-染色体機能研究室                        | Laboratory of Genome and Chromosome Functions                    |
| 細胞核ネットワーク研究室                        | Laboratory of Nuclear Network                                    |
| 体内環境統合蛋白質研究グループ                     | Laboratory of Homeostatic Integration                            |
| 多階層蛋白質統合研究部門                        | Division of Multiscale Integrative Protein Science               |
| 多階層構造生命科学研究室                        | Laboratory of Multiscale Structural Biology                      |
| 客員PI研究室                             | Laboratory of Visiting Scientists                                |
| <b>附属施設</b>                         | <b>Special Research Facilities</b>                               |
| 蛋白質解析先端研究センター                       | Research Center for State-of-the-Art Functional Protein Analysis |
| 機能・発現プロテオミクス研究室                     | Laboratory of Protein Profiling and Functional Proteomics        |
| 分子創製学研究室                            | Laboratory of Protein Synthesis and Expression                   |
| 先端計測研究室                             | Laboratory of Advanced Protein Characterization                  |
| 超分子構造解析学研究室                         | Laboratory of Supramolecular Crystallography                     |
| 蛋白質情報科学研究室                          | Laboratory of Protein Informatics                                |
| データベース開発研究室                         | Laboratory of Protein Databases                                  |
| 産学・国際連携研究室                          | Open Space Laboratory for Advanced Protein Science               |
| <b>寄附研究部門</b>                       | <b>Division of Donated Fund Research</b>                         |
| マトリクソーム科学（ニッピ）                      | Division of Matrixome Research and Application                   |
| マルチスケール構造生物学（日本電子）                  | Division of JEOL Multiscale Structural Biology                   |
| <b>技術部</b>                          | <b>Technology Division</b>                                       |
| <b>事務部</b>                          | <b>Administration</b>                                            |
| 庶務係                                 | General Affairs Section                                          |
| 図書室                                 | Library                                                          |
| 会計係                                 | Accounting Section                                               |
| 拠点プロジェクト班                           | Project Team of Joint Usage / Research Center                    |
| 研究支援係                               | Research Support Section                                         |
| <b>広報室</b>                          | <b>Public Relations Office</b>                                   |
| <b>卒業生担当室</b>                       | <b>IPR Alumni Office</b>                                         |

## 1－4 研究所の運営

### 1－4－1 教授会

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

### 1－4－2 補佐会議

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

### 1－4－3 所外委員を含む委員会

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

## 大阪大学蛋白質研究所運営協議会委員名簿

(平成28年4月1日現在)

| 区 分  | 氏 名    | 所 属                     | 職 名        | 任 期                  |
|------|--------|-------------------------|------------|----------------------|
| 議 長  | 中村 春木  | 大阪大学蛋白質研究所              | 所 長        | 平成26年4月1日～平成30年3月31日 |
| 学内委員 | 永井 健治  | 大阪大学産業科学研究所             | 教 授        | 平成25年4月1日～平成29年3月31日 |
|      | 菊池 章   | 大阪大学大学院医学系研究科           | 教 授        | 平成25年4月1日～平成29年3月31日 |
|      | 深瀬 浩一  | 大阪大学大学院医学系研究科           | 教 授        | 平成27年4月1日～平成29年3月31日 |
|      | 岡田 雅人  | 大阪大学微生物病研究所             | 教 授        | 平成26年4月1日～平成30年3月31日 |
|      | 菊地 和也  | 大阪大学大学院工学研究科            | 教 授        | 平成28年4月1日～平成30年3月31日 |
| 学外委員 | 石川 冬木  | 京都大学大学院生命科学研究科          | 教 授        | 平成26年4月1日～平成30年3月31日 |
|      | 片岡 徹   | 神戸大学                    | 副学長<br>教 授 | 平成26年4月1日～平成30年3月31日 |
|      | 北 潔    | 長崎大学大学院熱帯医学・グローバルヘルス研究科 | 教 授        | 平成26年4月1日～平成30年3月31日 |
|      | 深見 希代子 | 東京薬科大学生命科学部             | 教 授        | 平成26年4月1日～平成30年3月31日 |
|      | 濡木 理   | 東京大学大学院理学系研究科           | 教 授        | 平成28年4月1日～平成30年3月31日 |

|  |        |                              |      |                      |
|--|--------|------------------------------|------|----------------------|
|  | 中山 敬一  | 九州大学生体防御医学研究所                | 主幹教授 | 平成28年4月1日～平成30年3月31日 |
|  | 渡邊 嘉典  | 東京大学分子細胞生物学研究所               | 教 授  | 平成28年4月1日～平成30年3月31日 |
|  | 鈴木 榮一郎 | 一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアムJBIC研究所 | 研究員  | 平成28年4月1日～平成30年3月31日 |

## 大阪大学蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター運営委員会名簿

(平成28年4月1日現在)

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

## 大阪大学蛋白質研究所専門委員会委員名簿

(平成28年4月1日現在)

| 区 分  | 氏 名    | 所 属                      | 職 名 | 任 期                  |
|------|--------|--------------------------|-----|----------------------|
| 委員長  | 石森 浩一郎 | 北海道大学大学院理学研究院            | 教 授 | 平成27年4月1日～平成29年3月31日 |
| 学外委員 | 石森 浩一郎 | 北海道大学大学院理学研究院            | 教 授 | 平成27年4月1日～平成29年3月31日 |
|      | 松本 邦夫  | 金沢大学がん進展制御研究所            | 教 授 | 平成27年4月1日～平成29年3月31日 |
|      | 津本 浩平  | 東京大学医科学研究所               | 教 授 | 平成27年4月1日～平成29年3月31日 |
|      | 伊東 祐二  | 鹿児島大学大学院理工学研究科           | 教 授 | 平成27年4月1日～平成29年3月31日 |
|      | 青野 重利  | 岡崎統合バイオサイエンスセンター         | 教 授 | 平成28年4月1日～平成30年3月31日 |
|      | 見学 美根子 | 京都大学物質－細胞統合システム拠点(iCeMS) | 教 授 | 平成28年4月1日～平成30年3月31日 |
| 学内委員 | 高島 成二  | 大阪大学大学院生命機能研究科           | 教 授 | 平成27年4月1日～平成29年3月31日 |
|      | 今田 勝巳  | 大阪大学大学院理学研究科             | 教 授 | 平成28年4月1日～平成30年3月31日 |



|      |       |                            |        |                      |
|------|-------|----------------------------|--------|----------------------|
| 所内委員 | 中村 春木 | 大阪大学蛋白質研究所<br>情報科学研究室      | 教授（所長） | 平成28年4月1日～平成30年3月31日 |
|      | 藤原 敏道 | 大阪大学蛋白質研究所<br>機能構造計測学研究室   | 教 授    | 平成28年4月1日～平成30年3月31日 |
|      | 北條 裕信 | 大阪大学蛋白質研究所<br>蛋白質有機化学研究室   | 教 授    | 平成28年4月1日～平成30年3月31日 |
|      | 加納 純子 | 大阪大学蛋白質研究所<br>細胞核ネットワーク研究室 | 准教授    | 平成27年4月1日～平成29年3月31日 |

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

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

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

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

## 大阪大学蛋白質研究所「共同利用・共同研究」委員会委員名簿（平成28年4月1日現在）

| 区分     | 氏 名   | 所 属                           | 教 授 | 任 期                  |
|--------|-------|-------------------------------|-----|----------------------|
| 委員会委員  | 高木 淳一 | 大阪大学蛋白質研究所<br>附属蛋白質解析先端研究センター | 教 授 | 平成28年4月1日～平成30年3月31日 |
|        | 中村 春木 | 大阪大学蛋白質研究所<br>附属蛋白質解析先端研究センター | 教 授 |                      |
|        | 後藤 祐児 | 大阪大学蛋白質研究所                    | 教 授 |                      |
|        | 藤原 敏道 | 大阪大学蛋白質研究所                    | 教 授 |                      |
|        | 栗栖 源嗣 | 大阪大学蛋白質研究所                    | 教 授 |                      |
|        | 篠原 彰  | 大阪大学蛋白質研究所                    | 教 授 |                      |
|        | 古川 貴久 | 大阪大学蛋白質研究所                    | 教 授 |                      |
|        | 高尾 敏文 | 大阪大学蛋白質研究所<br>附属蛋白質解析先端研究センター | 教 授 |                      |
|        | 中川 敦史 | 大阪大学蛋白質研究所<br>附属蛋白質解析先端研究センター | 教 授 |                      |
|        | 北條 裕信 | 大阪大学蛋白質研究所                    | 教 授 |                      |
| 小委員会委員 | 高木 淳一 | 大阪大学蛋白質研究所<br>附属蛋白質解析先端研究センター | 教 授 | 平成28年4月1日～平成30年3月31日 |
|        | 藤原 敏道 | 大阪大学蛋白質研究所                    | 教 授 | 平成28年4月1日～平成30年3月31日 |
|        | 後藤 祐児 | 大阪大学蛋白質研究所                    | 教 授 | 平成28年4月1日～平成30年3月31日 |
|        | 古川 貴久 | 大阪大学蛋白質研究所                    | 教 授 | 平成28年4月1日～平成30年3月31日 |

|  |       |                               |     |                      |
|--|-------|-------------------------------|-----|----------------------|
|  | 中川 敦史 | 大阪大学蛋白質研究所<br>附属蛋白質解析先端研究センター | 教 授 | 平成28年4月1日～平成30年3月31日 |
|  | 北條 裕信 | 大阪大学蛋白質研究所                    | 教 授 | 平成28年4月1日～平成30年3月31日 |

## 生体超分子複合体構造解析ビームライン共同利用・共同研究専門部会委員名簿

(平成28年4月1日現在)

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

任期：平成28年4月1日～平成30年3月31日

## 蛋白質立体構造データベース専門部会委員名簿

(平成28年4月1日現在)

| 区 分<br>専門部会内規 | 所 属                                           | 職 名 | 氏 名   |
|---------------|-----------------------------------------------|-----|-------|
| 第6条<br>(部会長)  | 大阪大学蛋白質研究所<br>附属蛋白質解析先端研究センター<br>(蛋白質情報科学研究室) | 教 授 | 中村 春木 |
| 第3条第1号        | 大阪大学蛋白質研究所<br>(蛋白質結晶学研究室)                     | 教 授 | 栗栖 源嗣 |
|               | 大阪大学蛋白質研究所<br>(機能構造計測学研究室)                    | 教 授 | 藤原 敏道 |
| 第3条第2号        | 大阪大学大学院工学研究科                                  | 教 授 | 井上 豪  |
| 第3条第3号        | 九州大学生体防御医学研究所                                 | 教 授 | 神田 大輔 |
|               | 高エネルギー加速器研究機構・物質構造科学研究所                       | 教 授 | 千田 俊哉 |
|               | 理化学研究所ビームライン基礎研究部                             | 部 長 | 山本 雅貴 |
|               | お茶の水女子大学大学院<br>基幹研究員自然科学系                     | 教 授 | 由良 敬  |

任期：平成28年4月1日～平成30年3月31日

# 超高磁場NMR 共同利用・共同研究専門部会委員名簿

(平成 28 年 4 月 1 日現在)

| 区 分<br>専門部会内規  | 所 属                                      | 職 名 | 氏 名    |
|----------------|------------------------------------------|-----|--------|
| 第 6 条<br>(部会長) | 大阪大学蛋白質研究所<br>(機能構造計測学研究室)               | 教 授 | 藤原 敏道  |
| 第 4 条第 1 号     | 大阪大学蛋白質研究所<br>(機能構造計測学研究室)               | 教 授 | 藤原 敏道  |
|                | 大阪大学蛋白質研究所<br>(蛋白質構造形成研究室)               | 教 授 | 後藤 祐児  |
| 第 4 条第 2 号     | 大阪大学大学院薬学研究科                             | 教 授 | 大久保 忠恭 |
| 第 4 条第 3 号     | 京都大学エネルギー理工学研究所                          | 教 授 | 片平 正人  |
|                | 自然科学研究機構<br>岡崎統合バイオサイエンスセンター<br>生命環境研究領域 | 教 授 | 加藤 晃一  |
|                | 名古屋大学大学院創薬科学研究科                          | 教 授 | 廣明 秀一  |
|                | 横浜国立大学大学院工学研究院<br>機能の創生部門                | 教 授 | 児嶋 長次郎 |

任期：平成 28 年 4 月 1 日～平成 30 年 3 月 31 日

## 1－4－4 所内各種委員会

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

(平成 28 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<br>中村 春木                 |
| 長期計画委員会        |                | 所長、副所長、センター長<br>教授会選出（教授）                                                             | 所長<br>中村 春木                 |
| 長期計画委員会        | 建物整備専門委員会      | 共通施設運営委員会委員長・副委員長、安全衛生委員会委員長、放射線安全委員会委員長、動物実験委員会委員長、遺伝子組換え実験安全委員会委員長、センター長、教授会選出（教授）  | 所長指名委員<br>中川 敦史             |
| 長期計画委員会        | 研究分野・体制検討専門委員会 | 所長、副所長、教授会選出（研究室主任）                                                                   | 所長指名委員<br>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<br>中村 春木                 |
| 評価委員会          |                | 大阪大学評価委員会委員、教授会選出（教授、准教授若干名）、その他必要と認めた者                                               | 大阪大学評価委員会<br>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<br>後藤 祐児            |
| 安全衛生委員会        |                | 教授会選出（教授または准教授 1 名）<br>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、事務局 1 名 | 教授会選出委員<br>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<br>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<br>実験安全主任者<br>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<br>加納 純子                 |
| 動物実験委員会        |                | 教授会選出教授又は准教授 1 名、動物実験に関連のある各研究室選出教員各 1 名、動物実験管理者                                      | 教授会選出委員<br>古川 貴久            |
| 兼業等委員会         |                | 所長、筆頭副所長、<br>共通施設運営委員会委員長                                                             | 所長<br>中村 春木                 |
| 教員任期制検討委員会     |                | 教授会選出（教授 4 名、准教授 2 名、助教 2 名）                                                          | 所長指名委員<br>藤原 敏道             |
| 広報室            |                | 筆頭副所長、評価委員会委員長、ネットワーク運用管理委員会委員長、教員若干名、事務職員若干名、その他室長が必要と認めた者                           | 筆頭副所長<br>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、事務局各係選出職員各 1 名                                              | 互選<br>鈴木 守                  |
| ハラスメント防止等対策委員会 |                | 大阪大学人権問題委員会委員<br>教授会推薦に基づく所長指名職員                                                      | 大阪大学人権問題委<br>員会委員 藤原 敏<br>道 |
| 部局情報セキュリティ委員会  |                | 所長、センター長、事務長、技術職員 1 名、各研究部門選出教員各 1 名及び、センター選出教員 1 名、                                  | 所長<br>中村 春木                 |
| ネットワーク運用管理委員会  |                | 教授会選出（教授又は准教授 1 名）、各研究室専任教員 1 名                                                       | 所長指名委員<br>金城 玲              |
| 研究倫理審査委員会      |                | 所長、医学・生物学分野の専門的知識を有する者、人文・社会科学分野の専門的知識を有する者、動物実験委員会委員長、学外有識者                          | 互選<br>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<br>北條 裕信 |
| 卒業生担当室   | 所長指名教員1名、庶務係長 | 所長指名<br>北條 裕信       |

## 1-5 研究所構成員

(平成29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  | 講師(理学博士) | 佐藤 毅(兼) |
| 助教(理学博士) | 朝比奈 雄也 | 助教(理学博士)  | 山田 雅司 |          |         |

#### 細胞システム研究室

|          |        |            |       |            |       |
|----------|--------|------------|-------|------------|-------|
| 教授(農学博士) | 岡田 眞里子 | 特任助教(理学博士) | 岩本 一成 | 特任助教(理学博士) | 間木 重行 |
|----------|--------|------------|-------|------------|-------|

#### 蛋白質ナノ科学研究室

|          |       |          |        |
|----------|-------|----------|--------|
| 教授(工学博士) | 原田 慶恵 | 助教(理学博士) | 多田隈 尚史 |
|----------|-------|----------|--------|

#### オルガネラバイオロジー研究グループ

|           |       |
|-----------|-------|
| 准教授(理学博士) | 中井 正人 |
|-----------|-------|

#### エピジェネティクス研究グループ

|           |      |
|-----------|------|
| 准教授(理学博士) | 末武 勲 |
|-----------|------|

### 蛋白質構造生物学研究部門

#### 蛋白質構造形成研究室

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

#### 機能構造計測学研究室

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

#### 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 |
|----------|-------|-----------|-------|----------|-------|

#### ゲノム-染色体機能研究室

|            |              |            |       |          |        |
|------------|--------------|------------|-------|----------|--------|
| 教授(理学博士)   | 篠原 彰         | 准教授(医学博士)  | 篠原 美紀 | 助教(理学博士) | 松崎 健一郎 |
| 特任助教(理学博士) | CHALLA KIRAN | 特任助教(理学博士) | 寺澤 匡博 |          |        |

## 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

## 体内環境統合蛋白質研究グループ

准教授（理学博士） 奥村 宣明

## 多階層蛋白質統合研究部門

### 多階層構造生命科学研究室

|                 |          |                      |                            |
|-----------------|----------|----------------------|----------------------------|
| 教授（理学博士）        | 高木 淳一（兼） | 准教授（理学博士）            | 岩崎憲治（兼）                    |
| 寄附研究部門准教授（農学博士） |          | 川端 猛（兼）              |                            |
| 特任准教授（Ph.D.）    |          | HALL, DAMIEN RICHARD |                            |
| 特任助教（理学博士）      | 鈴木 博文    | 特任助教（医学博士）           | 海津正賢（兼） 特任助教（理学博士） 宮崎直幸（兼） |

### 客員PI 研究室

|             |       |            |       |            |      |
|-------------|-------|------------|-------|------------|------|
| 招聘教授（理学博士）  | 山崎 俊夫 | 招聘教授（理学博士） | 月原 富武 | 招聘教授（理学博士） | 内藤 晶 |
| 招聘准教授（理学博士） | 櫻井 一正 |            |       |            |      |

## 附属蛋白質解析先端研究センター

### 機能・発現プロテオミクス研究室

教授（理学博士） 高尾 敏文

### 分子創製学研究室

|            |       |            |       |            |       |
|------------|-------|------------|-------|------------|-------|
| 教授（理学博士）   | 高木 淳一 | 准教授（理学博士）  | 岩崎 憲治 | 助教（理学博士）   | 北郷 悠  |
| 特任助教（医学博士） | 海津 正賢 | 特任助教（薬学博士） | 松永 幸子 | 特任助教（理学博士） | 宮崎 直幸 |

### 先端計測研究室

|           |          |             |         |            |         |
|-----------|----------|-------------|---------|------------|---------|
| 教授（理学博士）  | 中川 敦史(兼) | 教授（理学博士）    | 高木淳一（兼） | 教授（理学博士）   | 高尾敏文（兼） |
| 准教授（理学博士） | 山下 栄樹    | 客員准教授(農学博士) | 牧 信安    | 講師（理学博士）   | 佐藤 毅    |
| 助教（理学博士）  | 三村 直稔    | 助教（理学博士）    | 東浦 彰史   | 特任助教(理学博士) | 杉木 俊彦   |

### 超分子構造解析学研究室

|            |         |            |         |            |        |
|------------|---------|------------|---------|------------|--------|
| 教授（理学博士）   | 中川 敦史   | 准教授（理学博士）  | 鈴木 守    | 助教（薬学博士）   | 天野 まゆみ |
| 准教授（理学博士）  | 山下栄樹（兼） | 特任助教（理学博士） | 東浦彰史（兼） | 特任助教(理学博士) | 成田 宏隆  |
| 招聘教員（薬学博士） | 竹下 浩平   |            |         |            |        |

### 蛋白質情報科学研究室

|             |       |            |       |           |         |
|-------------|-------|------------|-------|-----------|---------|
| 教授（理学博士）    | 中村 春木 | 特任教授（理学博士） | 肥後 順一 | 准教授（理学博士） | 金城 玲（兼） |
| 特任准教授（理学博士） | 福田 育夫 | 助教（理学博士）   | 土屋 裕子 |           |         |

### データベース開発研究室

|             |          |            |         |           |      |
|-------------|----------|------------|---------|-----------|------|
| 教授（理学博士）    | 中村 春木（兼） | 教授（理学博士）   | 藤原敏道（兼） | 准教授（理学博士） | 金城 玲 |
| 特任准教授（農学博士） | 小林 直宏    | 特任助教（理学博士） | 鈴木博文（兼） |           |      |

### 産学・国際連携研究室

客員教授（理学博士） 阪下 日登志

## 寄附研究部門

### マトリクソーム科学（ニッピ）寄附研究部門

|                 |          |
|-----------------|----------|
| 寄附研究部門教授（理学博士）  | 関口 清俊    |
| 寄附研究部門助教 博士（理学） | 藤田 和将    |
| 助教 博士（理学）       | 山田 雅司（兼） |

## マルチスケール構造生物学（日本電子）寄附研究部門

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

## 技術部

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

## 広報室

|        |        |
|--------|--------|
| 室長 教授  | 篠原 彰   |
| 特任事務職員 | 晴氣 菜穂子 |

## 卒業生担当室

|       |       |
|-------|-------|
| 室長 教授 | 北條 裕信 |
|-------|-------|

## 事務部

|           |      |       |      |        |
|-----------|------|-------|------|--------|
|           | 事務長  | 小倉 康司 |      |        |
| 庶務係       | 係長   | 松永 伸一 | 主任   | 田中 陽子  |
|           | 事務職員 | 吉村 則子 |      |        |
| 会計係       | 係長   | 白井 隆志 | 主任   | 栗林 貞弘  |
|           | 主任   | 市原 正則 | 事務職員 | 菅原 幸靖  |
| 拠点プロジェクト班 | 嘱託職員 | 佐藤 正子 |      |        |
| 研究支援係     | 係長   | 道木 宏晴 | 主任   | 荒木 奈緒子 |
|           | 事務職員 | 永見 一彰 |      |        |

## 現員数

(平成 29 年 1 月 1 日現在)

## 教職員

|           |    |     |        |     |     |
|-----------|----|-----|--------|-----|-----|
| 教授        | 12 | (人) | 技術職員   | 5   | (人) |
| 准教授       | 13 |     | 特任技術職員 | 1   |     |
| 講師        | 2  |     | 事務職員   | 11  |     |
| 助教        | 12 |     | 嘱託職員   | 1   |     |
| 寄附研究部門教授  | 1  |     | 特任事務職員 | 1   |     |
| 寄附研究部門准教授 | 1  |     | 技術補佐員  | 19  |     |
| 寄附研究部門助教  | 1  |     | 事務補佐員  | 21  |     |
| 特任教授      | 1  |     |        |     |     |
| 特任准教授     | 3  |     |        |     |     |
| 特任講師      | 1  |     |        |     |     |
| 特任助教      | 15 |     |        |     |     |
| 客員教授      | 2  |     |        |     |     |
| 客員准教授     | 1  |     |        |     |     |
| 招聘教授      | 3  |     |        |     |     |
| 招聘准教授     | 1  |     |        |     |     |
| 招聘教員      | 3  |     |        |     |     |
| 計         |    |     |        | 131 |     |

## 研究員

|           |    |     |          |     |     |
|-----------|----|-----|----------|-----|-----|
| 特任研究員（常勤） | 23 | （人） | 特別研究員    | 5   | （人） |
| 特任研究員     | 15 |     | 共同研究員    | 161 |     |
| 外国人特任研究員  | 5  |     | 国際共同研究員  | 19  |     |
| 招聘研究員     | 3  |     | Beamline | 64  |     |
|           |    |     | Regular  | 79  |     |
|           |    |     | NMR      | 12  |     |
|           |    |     | クライオ     | 6   |     |
| 計         |    |     |          | 392 |     |

## 1－6 予算

### 平成 27 年度決算額

平成 28 年 3 月 31 日

|             |           |      |
|-------------|-----------|------|
| 人件費         | 760,717   | （千円） |
| 物件費         | 369,233   |      |
| 官公庁からの研究補助金 | 1,102,741 |      |
| 科学研究費補助金    | 244,912   |      |
| 企業との共同研究費   | 9,190     |      |
| 企業からの寄付金    | 39,830    |      |
| 民間からの研究助成金  | 6,800     |      |
| 合計          | 2,533,423 |      |



## 1－7 蛋白質研究共同利用・共同研究拠点事業

### 1－7－1 国内客員教員

平成 27,28 年度は以下の 6 名の国内客員教員を受け入れた。過去 5 年の客員教員数は、平成 26 年度 3 名、平成 25 年度 3 名、平成 24 年度 3 名、平成 23 年度 3 名、平成 22 年度 3 名である。

#### 平成 28 年度

| 職 名    | 氏 名    | 所 属                       | 研究課題                                  |
|--------|--------|---------------------------|---------------------------------------|
| 客員教授   | 阪下 日登志 | 産業技術総合研究所生命工学領域バイオメディカル部門 | アカデミア創薬における化合物探索研究                    |
| 客員フェロー | 内藤 晶   | 横浜国立大学大学院工学研究院            | 光照射固体 NMR による光受容膜タンパク質の光励起中間体形生成機構の解明 |
| 客員フェロー | 櫻井 一正  | 近畿大学先端技術総合研究所             | 組み換え蛋白質を用いた難溶蛋白質凝集体可溶化の方法開発           |

#### 平成 27 年度

| 職 名         | 氏 名    | 所 属                        | 研究課題                             |
|-------------|--------|----------------------------|----------------------------------|
| 客員教授        | 上村 みどり | 帝人ファーマ株式会社生物医学総合研究所創薬化学研究所 | タンパク質とリガンドの物理化学的相互作用 DB 構築とその応用  |
| 客員フェロー／客員教授 | 内藤 晶   | 横浜国立大学大学院工学研究院             | 固体 NMR による光受容膜タンパク質の光励起活性構造変化の解明 |
| 客員フェロー      | 櫻井 一正  | 近畿大学先端技術総合研究所              | 組み換え蛋白質を用いた難溶蛋白質凝集体可溶化の方法開発      |

### 1－7－2 蛋白質研究所セミナー

蛋白質及びそれに関連する生命科学の領域における重要なトピックについて、平成 27 年度は 18 件の蛋白質研究所セミナーを実施した。

#### 過去 7 年間の蛋白研セミナー開催数

| 年度       | 件数 |
|----------|----|
| 平成 27 年度 | 18 |
| 平成 26 年度 | 16 |
| 平成 25 年度 | 15 |
| 平成 24 年度 | 13 |
| 平成 23 年度 | 12 |
| 平成 22 年度 | 16 |
| 平成 21 年度 | 14 |

## 平成 27 年度開催の蛋白研セミナー

|    | タイトル                                                                                                                                                                                                                       | 世話人                                                                                                                                                                                                                                                        | 実施日            |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 1  | 先端核磁気共鳴から展開する生命科学研究                                                                                                                                                                                                        | 藤原 敏道（阪大・蛋白質研究所・教授）、児嶋長次郎（阪大・蛋白質研究所・准教授）、池上 貴久（横浜市立大学生命医科学研究科・教授）                                                                                                                                                                                          | 2015/4/28      |
| 2  | JOINT SEMINAR of Institute of Tropical Disease, Universitas Airlangga and Institute for Protein Research, Osaka University. -Molecular and Cellular Life Sciences: Infectious Diseases, Biochemistry & Structural Biology- | 長谷 俊治（阪大・蛋白質研究所・教授）<br>Ni Nyoman Tri Puspaningsih（Institute of Tropical Disease, Airlangga Univ.・Professor）                                                                                                                                                | 2015/5/7-8     |
| 3  | 生体超分子構造解析ビームラインワークショップ                                                                                                                                                                                                     | 中川 敦史（阪大・蛋白質研究所・教授）                                                                                                                                                                                                                                        | 2015/5/11-12   |
| 4  | Nuclear organization and actin-dependent mechanisms in genome stability                                                                                                                                                    | 原田 昌彦（東北大学大学院農学研究科・准教授）、篠原 彰（阪大・蛋白質研究所・教授）、Susa M. Gasser（Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research, Director）                                                                                                                                  | 2015/5/18-19   |
| 5  | 「初期視覚系の神経回路・発達・可塑性」                                                                                                                                                                                                        | 佐藤 宏道（阪大・医学系研究科・教授）                                                                                                                                                                                                                                        | 2015/7/27      |
| 6  | 視覚科学フォーラム 第 19 回研究会 視覚科学の新たな展開へ向けて                                                                                                                                                                                         | 永福 智志（福島県立医科大学・医学部・教授）                                                                                                                                                                                                                                     | 2015/8/19-20   |
| 7  | 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                                                                                                                                                                                                 | 中川 敦史（阪大・蛋白質研究所・教授）                                                                                                                                                                                                                                        | 2015/8/27-28   |
| 8  | Establishment of Structural Biology Network in Asia (Joint International Symposium of National Synchrotron Radiation Research Center, Taiwan Institute for Protein Research, Osaka University, Japan)                      | 中川 敦史（阪大・蛋白質研究所・教授）                                                                                                                                                                                                                                        | 2015/9/30-10/1 |
| 9  | Integrative Structural Biology for Protein Science                                                                                                                                                                         | 中村 春木（阪大・蛋白質研究所・教授、Alexander L. Breeze (Professor of Biomolecular NMR, Astbury Centre for Structural Molecular Biology, University of Leeds, UK)                                                                                                           | 2015/11/4      |
| 10 | Protein Structure and Function - New Horizons of Protein Sciences Bridging Asia Pacific Regions                                                                                                                            | 後藤祐児（阪大・蛋白質研究所・教授）、望月秀樹（阪大・大学院医学系研究科・教授）、荻博次（阪大・大学院基礎工学研究科・准教授）、John Carver（The Australian National University, Research School of Chemistry, Director and Professor）、Damien Hall（ANU, Senior Researcher and Associate Professor of IPR, Osaka University） | 2015/11/14-16  |
| 11 | 第 6 回 神経科学と構造生物学の融合研究会                                                                                                                                                                                                     | 貝淵 弘三（名古屋大学大学院医学系研究科・教授）、西岡 朋生（名古屋大学大学院医学系研究科・助教）高木 淳一（阪大・蛋白質研究所・教授）、中川 敦史（阪大・蛋白質研究所・教授）                                                                                                                                                                   | 2015/11/26-27  |
| 12 | エピジェネティクスー分子機構から高次機能までー                                                                                                                                                                                                    | 田嶋 正二（阪大・蛋白質研究所・教授）<br>佐々木 裕之（九州大学生体防御医学研究所・教授）                                                                                                                                                                                                            | 2015/12/11-12  |
| 13 | From protein structural science to development of therapeutics                                                                                                                                                             | 前仲 勝実（北海道大学大学院薬学研究院・教授）<br>高木 淳一（阪大・蛋白質研究所・教授）                                                                                                                                                                                                             | 2016/1/12      |
| 14 | Bridging the gap: from structure to functional dynamics of photosynthesis related protein complexes                                                                                                                        | Michael Hippler (Institute of Plant Biology and Biotechnology, University of Münster, Professor) 高橋 裕一郎（岡山大学大学院自然科学研究科・教授）栗栖 源嗣（阪大・蛋白質研究所・教授）                                                                                                              | 2016/2/2-3     |
| 15 | Introduction and overview of cryo-electron microscopy                                                                                                                                                                      | 岩崎 憲治（阪大・蛋白質研究所・准教授）<br>吉川 雅英（東京大学大学院医学系研究科・教授）                                                                                                                                                                                                            | 2016/2/19      |

|    |                                                                           |                                                                                             |            |
|----|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 16 | 構造を基盤とする蛋白質科学における未解決問題                                                    | 鷹野 優（阪大・蛋白質研究所・助教）、石北 央（東京大学先端科学技術センター・教授）、米澤 康磁（近畿大学先端技術総合研究所・教授）、重田 育照（筑波大学計算科学研究センター・教授） | 2016/3/1-2 |
| 17 | Mechanism of Biology on the Membrane:生体膜上の生物化学                            | 北條 裕信（阪大・蛋白質研究所・教授）<br>高尾 敏文（阪大・蛋白質研究所・教授）<br>佐藤 毅（阪大・蛋白質研究所・講師）                            | 2016/3/3-4 |
| 18 | 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」 | 中村 春木（阪大・蛋白質研究所・教授）                                                                         | 2016/3/15  |

### 1-7-3 蛋白質研究所共同研究員

蛋白質研究所では、昭和 34 年度から共同研究員制度を実施し、国内外に広く研究交流を行っている。また、文部科学省より蛋白質研究共同利用・共同研究拠点として認定された平成 22 年度からは、拠点事業として、共同研究課題の公募を開始した。共同研究課題への申請件数は年々増加傾向にあり、平成 27 年度には 144 件の研究課題が実施され、のべ 1,143 名の研究者が参画した。また、下表とは別に、拠点事業として国際共同研究課題も受け入れており、平成 27 年度には 15 課題を実施し、17 名の外国人研究者の来所があった。

なお、来所にかかる旅費の支給、学内宿泊施設の優先利用など、共同利用参画研究者への積極的な助成も行っている。

### 平成 12 年（2000）以降の共同研究員数

| 年度                    | 一般  |     | SPRING-8 ビームライン |     | 超高磁場 NMR |     | クライオ電子顕微鏡 |     |
|-----------------------|-----|-----|-----------------|-----|----------|-----|-----------|-----|
|                       | 人数  | 課題数 | 人数              | 課題数 | 人数       | 課題数 | 人数        | 課題数 |
| 平成 12                 |     | 29  | 15              | 29  |          |     |           |     |
| 平成 13                 |     | 31  | 21              | 31  |          |     |           |     |
| 平成 14                 |     | 24  | 27              | 24  |          |     |           |     |
| 平成 15                 |     | 25  | 43              | 25  |          |     |           |     |
| 平成 16                 |     | 33  | 24              | 33  |          |     |           |     |
| 平成 17                 |     | 29  | 29              | 29  |          |     |           |     |
| 平成 18                 |     | 29  | 37              | 29  |          |     |           |     |
| 平成 19                 |     | 33  | 35              | 33  |          |     |           |     |
| 平成 20                 |     | 38  | 39              | 38  |          |     |           |     |
| 平成 21                 |     | 44  | 44              | 44  |          |     |           |     |
| 平成 22                 | 152 | 57  | 468             | 53  | 15       | 15  |           |     |
| 平成 23                 | 142 | 51  | 634             | 52  | 15       | 15  |           |     |
| 平成 24                 | 127 | 59  | 618             | 59  | 12       | 12  |           |     |
| 平成 25                 | 159 | 69  | 919             | 63  | 14       | 14  |           |     |
| 平成 26                 | 174 | 79  | 1,350           | 65  | 74       | 12  |           |     |
| 平成 27                 | 174 | 76  | 911             | 59  | 58       | 9   |           |     |
| 平成 28<br>(10 月 1 日現在) | 201 | 80  | -               | 64  | 62       | 13  | 28        | 7   |

※平成 22 年度より、記載および計上方法を以下のとおりに変更した。

- (1) 共同研究員について、課題数の欄を設けた。
- (2) 共同研究員、SPRING-8 ビームライン、超高磁場 NMR、電子クライオ顕微鏡について、人数の欄に、研究協力者を含めた参画研究者の総数を計上した（平成 21 年度までは研究代表者のみの数を計上）。

## 平成 28 年度の共同研究員と研究課題

| No. | 氏 名        | 職 名                     | 所 属       | 研 究 課 題                                            | 受入研究室           |
|-----|------------|-------------------------|-----------|----------------------------------------------------|-----------------|
| 1   | 岩岡 道夫      | 教 授                     | 東海大学      | セレン含有ペプチドの化学合成                                     | 有機化学            |
| 2   | 田中 将史      | 講 師                     | 神戸薬科大学    | ライゲーション法によるアミロイド形成ペプチドの合成                          | 有機化学            |
| 3   | 西浦 弘志      | 助 教                     | 兵庫医科大学    | C3a 受容体アンタゴニストペプチドの開発                              | 有機化学            |
| 4   | 和田 正三      | 客員教授                    | 首都大学東京    | 葉緑体光定位運動に関わる信号伝達系因子複合体の単離                          | オルガネラ<br>バイオロジー |
| 5   | 田中 寛       | 教 授                     | 東京工業大学    | 原始紅藻シズンを用いた葉緑体蛋白質輸送機構に関する研究                        | オルガネラ<br>バイオロジー |
| 6   | 白川 昌宏      | 教 授                     | 京都大学      | DNA 脱メチル化の分子機構とその応用                                | エピジェネ<br>ティクス   |
| 7   | 浅田 伸彦      | 教 授                     | 岡山理科大学    | プロフェノール酸化酵素の安定性とリフォールディング機構の検討                     | 構造形成            |
| 8   | 西村 千秋      | 教 授                     | 帝京平成大学    | 天然変成アミロイド蛋白質の多形構造形成に関する NMR 解析                     | 構造形成            |
| 9   | 茶谷 絵理      | 准教授                     | 神戸大学      | 溶液 NMR をもちいたアミロイド線維の形成機構の解明                        | 構造形成            |
| 10  | 八木 寿梓      | テニユア<br>トラック助教          | 鳥取大学      | アミロイド線維形成の分子機構に関する研究                               | 構造形成            |
| 11  | 伴 匡人       | 講 師                     | 久留米大学     | アミロイド線維がミトコンドリア膜融合反応に与える影響                         | 構造形成            |
| 12  | 内木 宏延      | 教 授                     | 福井大学      | アミロイドーシス発症の分子機構の解明                                 | 構造形成            |
| 13  | 櫻井 一正      | 講 師                     | 近畿大学      | 組み換え蛋白質を用いた難溶蛋白質凝集体可溶化の方法開発                        | 構造形成            |
| 14  | 田中 好幸      | 教 授                     | 徳島文理大学    | 常磁性 NMR を用いた生体高分子の構造解析                             | 機能構造計<br>測学     |
| 15  | 出原 敏孝      | 特任教授                    | 福井大学      | 700 MHz DNP-NMR 分光のさらなる感度向上のためのジャイロトロン機能の開発        | 機能構造計<br>測学     |
| 16  | 星野 大       | 准教授                     | 京都大学      | 転写活性化因子 Sp1 と TAF4 の相互作用の分子機構                      | 機能構造計<br>測学     |
| 17  | 池田 恵介      | 助 教                     | 富山大学      | 固体 NMR 法とスペクトルシュミレーションの高度化による膜タンパク質 pHtrII の立体構造解析 | 機能構造計<br>測学     |
| 18  | 出村 誠       | 教 授                     | 北海道大学     | 膜タンパク質イオンチャネル構造の固体 NMR 解析                          | 機能構造計<br>測学     |
| 19  | 山口 良弘      | 特任准教授<br>(テニユア<br>トラック) | 大阪市立大学    | HicA toxin の生体内における阻害機構および構造の解明                    | 機能構造計<br>測学     |
| 20  | 内藤 晶       | 名誉教授・<br>非常勤講師          | 横浜国立大学    | 光照射固体 NMR による光受容膜タンパク質の光励起中間体生成機構の解明               | 機能構造計<br>測学     |
| 21  | 小橋川 敬<br>博 | 准教授                     | 熊本大学      | 新規阻害剤創製へ向けたチロシンキナーゼの NMR による解析                     | 機能構造計<br>測学     |
| 22  | 亀田 倫史      | 主任研究員                   | 産業技術総合研究所 | 固体 NMR と分子動力学法を組み合わせた立体構造解析                        | 機能構造計<br>測学     |
| 23  | 大山 拓次      | 准教授                     | 山梨大学      | DNA 複製に関わるタンパク質群の精密構造解析                            | 結晶学             |
| 24  | 宮原 郁子      | 准教授                     | 大阪市立大学    | Fold type I PLP 酵素における酵素反応機構の解明                    | 結晶学             |

|    |        |       |          |                                                       |              |
|----|--------|-------|----------|-------------------------------------------------------|--------------|
| 25 | 石森 浩一郎 | 教 授   | 北海道大学    | 細胞内鉄代謝制御蛋白質 Iron Regulatory Protein(IRP)の分子構造に基づく機能解析 | 結晶学          |
| 26 | 池上 貴久  | 教 授   | 横浜市立大学   | 緑藻のフェレドキシン-アイソフォームと光合成の電子伝達系に関する蛋白質との相互作用の解析          | 結晶学          |
| 27 | 疋田 貴俊  | 特定准教授 | 京都大学     | 神経マイクロ RNA の成熟脳活動における機能解析                             | 分子発生学        |
| 28 | 金田 誠   | 大学院教授 | 日本医科大学   | 網膜神経回路の電気生理学的解析                                       | 分子発生学        |
| 29 | 上野 真治  | 病院講師  | 名古屋大学    | 網膜電図による網膜視細胞たんぱく質の生体機能解析                              | 分子発生学        |
| 30 | 山本 歩   | 教 授   | 静岡大学     | 減数分裂期の染色体動態制御機構の解明                                    | ゲノム染色体機能     |
| 31 | 宮本 昌明  | 准教授   | 神戸大学     | 低分子量 G タンパク質を介した細胞内シグナルの、細胞骨格および膜輸送制御における役割           | ゲノム染色体機能     |
| 32 | 広常 真治  | 教 授   | 大阪市立大学   | マウス受精卵における相同組み換えによる遺伝子修飾法の確立                          | ゲノム染色体機能     |
| 33 | 井上 裕康  | 教 授   | 奈良女子大学   | 大豆成分による脂質代謝改善効果の分子機構                                  | 機能・発現プロテオミクス |
| 34 | 藤井 順逸  | 教 授   | 山形大学     | 酸化ストレスによる赤血球蛋白質の酸化的修飾の解明                              | 機能・発現プロテオミクス |
| 35 | 富田 毅   | 助 教   | 東京女子医科大学 | がん転移において遠隔臓器特異的に発現するタンパク質の解析                          | 機能・発現プロテオミクス |
| 36 | 深田 吉孝  | 教 授   | 東京大学     | 脳内の新規行動制御因子の構造解析ならびに同定方法の探索                           | 機能・発現プロテオミクス |
| 37 | 西河 淳   | 教 授   | 東京農工大学   | 細胞内小胞輸送を制御するタンパク質翻訳後修飾の解析                             | 機能・発現プロテオミクス |
| 38 | 今井 友也  | 准教授   | 京都大学     | セルロース合成酵素複合体の会合体構造解析                                  | 分子創製学        |
| 39 | 禾 晃和   | 准教授   | 横浜市立大学   | 動物細胞発現系を用いた 1 回膜貫通型受容体の発現と構造機能解析                      | 分子創製学        |
| 40 | 飯島 洋   | 教 授   | 日本大学     | カテコール-O-メチル転移酵素活性調節部位の解明                              | 超分子          |
| 41 | 山口 雅也  | 助 教   | 大阪大学     | A 群レンサ球菌における菌体表層タンパクの構造基盤解析                           | 超分子          |
| 42 | 山本 幸治  | 助 教   | 九州大学     | トビイロウンカ由来グルタチオン転移酵素基質認識部位の構造解析                        | 超分子          |
| 43 | 武田 茂樹  | 教 授   | 群馬大学     | バクテリオファージの立体構造解析                                      | 超分子          |
| 44 | 梅名 泰史  | 特任准教授 | 岡山大学     | 光科学系 II 蛋白質複合体および光合成関連蛋白質の高圧凍結法による結晶性の改良              | 超分子          |
| 45 | 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佐用機作に係る高分解構造解析                         | 超分子          |
| 46 | 小林 弘子  | 准教授   | 日本大学     | キノコ由来リボヌクレアーゼのヒト腫瘍細胞増殖抑制作用の解明と応用                      | 超分子          |
| 47 | 阪本 泰光  | 助 教   | 岩手医科大学   | 病原菌由来ジペプチジルアミノペプチダーゼの構造解析                             | 超分子          |
| 48 | 松村 浩由  | 教 授   | 立命館大学    | 細胞分裂必須タンパク質の構造機能相関の解明と阻害剤開発                           | 超分子          |

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

|    |       |       |            |                                                     |           |
|----|-------|-------|------------|-----------------------------------------------------|-----------|
| 74 | 檜枝 美紀 | 教 授   | 愛媛県立医療技術大学 | DNA メチル化認識タンパク質 MBD1 を用いた DNA メチル化部位の核内分布解析         | エビジェネティクス |
| 75 | 中山 浩次 | 教 授   | 長崎大学       | 歯周病細菌ポルフィロモナス・ジンジバリスの表層タンパク質 HBP35 の分子内ドメインの機能・構造解析 | 超分子       |
| 76 | 玉置 春彦 | 助 教   | 熊本大学       | フラビン酵素の基質認識・反応メカニズムに関する研究                           | 有機化学      |
| 77 | 真板 綾子 | 特別研究員 | 徳島大学       | 筋萎縮関連因子群の構造生物学                                      | 機能構造計測学   |
| 78 | 国本 浩喜 | 特任教授  | 金沢大学       | ケンブリッジ結晶学データベースの利用による、自然分晶可能なヘテロ環化合物の探索・設計に関する研究    | 情報科学      |
| 79 | 八木 政行 | 教 授   | 新潟大学       | ケンブリッジ結晶学データベースを用いた金属媒体による水の酸化触媒の設計・開発に関する研究        | 情報科学      |

## 平成 27 年度の共同研究員と研究課題

| No. | 氏 名    | 職 名   | 所 属                             | 研 究 課 題                                                                           | 受入研究室     |
|-----|--------|-------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1   | 西浦 弘志  | 助 教   | 兵庫医科大学                          | マクロファージによる糸球体腎炎モデルマウスの自己抗原認識 CD4 陽性 T 細胞の貧食処理を亢進する C5a 受容体アンタゴニスト・アゴニスト二量体ペプチドの開発 | 有機化学      |
| 2   | 斎藤 博幸  | 教 授   | 徳島大学大学院<br>ヘルスパイオサイエンス<br>研究部   | カチオン性ペプチドによる生体膜透過・細孔形成メカニズムの解明とその制御                                               | 有機化学      |
| 3   | 田中 将史  | 講 師   | 神戸薬科大学                          | ライゲーション法によるアミロイド形成ペプチドの合成                                                         | 有機化学      |
| 4   | 齊藤 貴士  | 特任准教授 | 北海道大学<br>大学院薬学研究院               | マラリア原虫アピコプラスト蛋白質間相互作用の物理化学的パラメータと構造・活性の相関                                         | 生体反応      |
| 5   | 楠木 正巳  | 教 授   | 山梨大学<br>大学院総合研究部                | 超低速ミュオン顕微鏡を用いた電子伝達蛋白質の電子移動の研究                                                     | 生体反応      |
| 6   | 二木 杉子  | 助 教   | 大阪医科大学                          | マウス胚発生における細胞外マトリックスの機能解析                                                          | 細胞外マトリックス |
| 7   | 藤崎 ひとみ | 研究員   | 財団法人日本皮革研究所<br>マトリックス生体工学部<br>門 | ヒト皮膚表皮細胞株 HaCat, FEPE1L-8 細胞のコラーゲン、ラミニン認識機構の差異を解明する                               | 細胞外マトリックス |
| 8   | 多田 政子  | 教 授   | 鳥取大学<br>染色体工学研究センター             | 染色体上の DNA メチル化領域を決定する機構解明Ⅲ                                                        | エビジェネティクス |
| 9   | 畑田 出穂  | 教 授   | 群馬大学<br>生体調節研究所                 | ヒドロキシメチル化酵素 TET の機能解析                                                             | エビジェネティクス |
| 10  | 有田 恭平  | 准教授   | 横浜市立大学<br>大学院生命医科学研究科           | DNA 維持メチル化の分子基盤                                                                   | エビジェネティクス |
| 11  | 下家 浩二  | 准教授   | 関西大学<br>化学生命工学部                 | 特定 HDAC を介した神経突起伸長に関するエビジェネティックな分子機構の解析                                           | エビジェネティクス |
| 12  | 近藤 豊   | 教 授   | 名古屋市立大学<br>大学院医学研究科             | ヒト発がん過程におけるエピゲノム修飾複合体 PRC2 の制御異常に関わる研究                                            | エビジェネティクス |
| 13  | 幸田 尚   | 准教授   | 東京医科歯科大学<br>難治疾患研究所             | DNA メチル化酵素を用いたヒドロキシメチルシトシン同定法の確立                                                  | エビジェネティクス |

|    |        |                   |                        |                                      |           |
|----|--------|-------------------|------------------------|--------------------------------------|-----------|
| 14 | 福沢 世傑  | 助 教               | 東京大学<br>大学院理学系研究科      | 5-ヒドロキシメチルシトシン検出・可視化技術の開発            | エピジェネティクス |
| 15 | 西村 千秋  | 教 授               | 帝京平成大学<br>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      |
| 16 | 内木 宏延  | 教 授               | 福井大学医学部                | アミロイド関連生体分子がアミロイド線維形成に及ぼす影響の蛋白質科学的解析 | 構造形成      |
| 17 | 石森 浩一郎 | 教 授               | 北海道大学<br>大学院理学研究院      | 呼吸鎖末端酵素における電子伝達複合体形成とその特異的電子伝達機構の解明  | 構造形成      |
| 18 | 茶谷 絵理  | 准教授               | 神戸大学<br>大学院理学研究科       | 溶液 NMR をもちいたアミロイド線維の形成機構の解明          | 構造形成      |
| 19 | 大橋 祐美子 | 助 教               | 東京理科大学<br>理学部第一部応用化学科  | 天然変性蛋白質の分子認識機構の解明                    | 構造形成      |
| 20 | 八木 寿梓  | デニュアトラ<br>ック助教    | 鳥取大学<br>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      |
| 21 | 伴 匡人   | 講 師               | 久留米大学<br>分子生命科学研究所     | 全反射蛍光顕微鏡による再構成プロテオリボソーム形態の直接観察       | 構造形成      |
| 22 | 櫻井 一正  | 講 師               | 近畿大学<br>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      |
| 23 | 池上 貴久  | 教 授               | 横浜市立大学<br>生命医科学研究科     | 疎水的相互作用による凝集のメカニズムの解明                | 機能構造計測学   |
| 24 | 出村 誠   | 教 授               | 北海道大学大学院<br>先端生命科学研究院  | 膜タンパク質イオンチャネル構造の固体 NMR 解析            | 機能構造計測学   |
| 25 | 根東 義則  | 教 授               | 東北大学<br>大学院薬学研究科       | RNA プロセッシング機構の解析                     | 機能構造計測学   |
| 26 | 池田 恵介  | 助 教               | 富山大学<br>大学院医学薬学研究部     | 固体 NMR スペクトルシミュレーションによる非晶質タンパク質構造解析  | 機能構造計測学   |
| 27 | 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   |
| 28 | 出原 敏孝  | 特任教授              | 福井大学<br>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   |
| 29 | 内藤 晶   | 教 授<br>(H27 名誉教授) | 横浜国立大学<br>大学院工学研究院     | 固体 NMR による光受容膜タンパク質の光励起活性構造変化の解明     | 機能構造計測学   |
| 30 | 山口 良弘  | 特任准教授             | 大阪市立大学<br>複合先端研究機構     | HicA toxin の生体内における阻害機構および構造の解明      | 機能構造計測学   |
| 31 | 小橋川 敬博 | 准教授               | 熊本大学<br>大学院生命科学研究部     | 新規阻害剤創製へ向けたチロシンキナーゼの NMR による解析       | 機能構造計測学   |
| 32 | 海野 英昭  | 助 教               | 長崎大学<br>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       |
| 33 | 宮原 郁子  | 准教授               | 大阪市立大学<br>大学院理学研究科     | スフィンゴ脂質合成を制御する酵素の X 線構造解析            | 結晶学       |



|    |       |       |                                  |                                                    |              |
|----|-------|-------|----------------------------------|----------------------------------------------------|--------------|
| 34 | 大山 拓次 | 助 教   | 山梨大学<br>大学院総合研究部                 | 生体超分子の精密構造解析                                       | 結晶学          |
| 35 | 藤枝 伸宇 | 助 教   | 大阪大学<br>大学院工学研究科                 | 新規な銅タンパク質の構造研究                                     | 結晶学          |
| 36 | 上野 真治 | 病院講師  | 名古屋大学<br>医学部附属病院                 | 網膜シナプス形成因子の遺伝子組換えマウスを用いた網膜電図解析                     | 分子発生学        |
| 37 | 金田 誠  | 教 授   | 日本医科大学<br>生理学 (システム生理学)          | 網膜神経回路の電気生理学的解析                                    | 分子発生学        |
| 38 | 疋田 貴俊 | 特定准教授 | 京都大学大学院医学研究科<br>メディカルイノベーションセンター | 神経マイクロ RNA の成熟脳活動における機能解析                          | 分子発生学        |
| 39 | 山本 歩  | 教 授   | 静岡大学<br>大学院理学研究科                 | 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     |
| 40 | 広常 真治 | 教 授   | 大阪市立大学<br>大学院医学研究科               | 相同組み換えのメカニズム解明と高率化の方法論開発                           | ゲノム染色体機能     |
| 41 | 宮本 昌明 | 准教授   | 神戸大学<br>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     |
| 42 | 谷浦 秀夫 | 教 授   | 立命館大学<br>薬学部                     | Smc5-Smc6 と Nse1/3/4 サブ複合体の相互作用の機能解析               | 神経発生         |
| 43 | 安田 徹  | 研究員   | 国立成育医療研究センター<br>成育遺伝研究部          | ニーマンピック病 C 型に対する遺伝子治療法の確立および病態の解明                  | 神経発生         |
| 44 | 富田 毅  | 助 教   | 東京女子医科大学<br>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 |
| 45 | 西河 淳  | 教 授   | 東京農工大学<br>大学院農学研究院               | 細胞内小胞輸送を制御するタンパク質翻訳後修飾の解析                          | 機能・発現プロテオミクス |
| 46 | 深田 吉孝 | 教 授   | 東京大学<br>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 |
| 47 | 藤井 順逸 | 教 授   | 山形大学<br>大学院医学系研究科                | レドックス分子 Peroxiredoxin4 (Prx4) のカルシウム制御と精巣における役割の解明 | 機能・発現プロテオミクス |
| 48 | 加藤 幸成 | 教 授   | 東北大学<br>大学院医学系研究科                | 血小板凝集因子ボドブラニンの立体構造解析                               | 分子創製学        |
| 49 | 島岡 要  | 教 授   | 三重大学<br>大学院医学系研究科                | トロンボモジュリンと活性化プロテイン C の結合様式の解析                      | 分子創製学        |
| 50 | 禾 晃和  | 准教授   | 横浜国立大学<br>大学院生命医科学研究科            | 高等真核生物が有する 1 回膜貫通型受容体の発現・精製                        | 分子創製学        |
| 51 | 宮崎 直幸 | 研究員   | 自然科学研究機構<br>生理学研究所               | イネ萎縮ウイルスの感染・増殖機構の解明                                | 分子創製学        |
| 52 | 加藤 早苗 | 助 教   | 旭川医科大学<br>医学科                    | 軟体動物ヘモシアニンの構造解析                                    | 分子創製学        |
| 53 | 今井 友也 | 准教授   | 京都大学<br>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        |
| 54 | 安永 卓生 | 教 授   | 九州工業大学<br>大学院情報工学研究院             | クライオ電子顕微鏡法による生体解析法の開発                              | 分子創製学        |

|    |        |      |                        |                                                     |             |
|----|--------|------|------------------------|-----------------------------------------------------|-------------|
| 55 | 山本 幸治  | 助 教  | 九州大学<br>大学院農学研究院       | トビイロウンカ由来グルタチオン転移酵素基質認識部位の構造解析                      | 超分子         |
| 56 | 阪本 泰光  | 助 教  | 岩手医科大学<br>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         |
| 57 | 西野 達哉  | 助 教  | 国立遺伝学研究所               | 染色体パッセンジャー複合体の構造生物学的解析                              | 超分子         |
| 58 | 森田 英嗣  | 准教授  | 弘前大学<br>農学生命科学部        | C型肝炎ウイルスコア蛋白質のX線結晶構造解析                              | 超分子         |
| 59 | 田中 陽子  | 専任講師 | 日本大学<br>松戸歯学部          | 歯周病原細菌 <i>Porphyromonas gingivalis</i> の病原因子分子の構造解析 | 超分子         |
| 60 | 小林 弘子  | 専任講師 | 日本大学<br>薬学部            | キノコ由来リボスクレアーゼのヒト腫瘍細胞増殖制御作用の解明と応用                    | 超分子         |
| 61 | 榊田 哲哉  | 助 教  | 京都大学<br>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         |
| 62 | 村川 武志  | 助 教  | 大阪医科大学                 | 反応中間体の精密構造解析に基づく銅/TPQ 含有アミノ酸化酵素の触媒機構                | 超分子         |
| 63 | 飯島 洋   | 教 授  | 日本大学<br>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         |
| 64 | 織田 昌幸  | 准教授  | 京都府立大学<br>大学院生命環境科学研究科 | 免疫系蛋白質、転写因子、及び酵素の構造機能解明にむけた分子間相互作用解析                | 情報科学        |
| 65 | 小田 彰史  | 准教授  | 金沢大学<br>医薬保健研究域薬学系     | 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        |
| 66 | 野坂 通子  | 准教授  | 国立佐世保工業高等専門学校          | タンパク質立体構造上のイントロン位置が形成する平面とそこに含まれるリガンドに関する動的構造の解明    | 情報科学        |
| 67 | 米澤 康滋  | 教 授  | 近畿大学<br>先端技術総合研究所      | 量子力学/古典力学連成ポテンシャル分子動力学シミュレーションによる生体高分子の研究           | 情報科学        |
| 68 | 岩岡 道夫  | 教 授  | 東海大学<br>理学部            | セレン含有ペプチドの化学合成                                      | 有機化学        |
| 69 | 前田 晋太郎 | 特任助教 | 兵庫県立大学<br>ピコバイオロジー研究所  | ウシ心筋 FoF1ATP 合成酵素の全体及び膜部分の立体構造解明                    | 超分子         |
| 70 | 武田 茂樹  | 教 授  | 群馬大学<br>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         |
| 71 | 井上 裕康  | 教 授  | 奈良女子大学<br>研究院生活環境科学系   | 大豆成分による脂質代謝改善効果の分子機構                                | 機能・発現プロテオミク |
| 72 | 鷹野 優   | 教 授  | 広島市立大学<br>大学院情報科学研究科   | ヘム蛋白質の構造機能相関の解明に向けた網羅的理論解析                          | 情報科学        |
| 73 | 星野 大   | 准教授  | 京都大学大学院<br>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     |
| 74 | 山口 雅也  | 助 教  | 大阪大学<br>大学院歯学研究科       | 細菌における免疫回避機構の構造学的理解と創薬                              | 超分子         |

## 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。

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

### 平成 28 年度の共同利用研究員と研究課題

| No. | 氏 名    | 職 名 | 所 属                        | 研 究 課 題                                                 |
|-----|--------|-----|----------------------------|---------------------------------------------------------|
| 1   | 瀬尾 倖介  | 助 教 | 金沢大学<br>理工研究域物質化学系         | Ferredoxin-NADP+酸化還元酵素の酵素基質間相互作用の NMR 解析                |
| 2   | 織田 昌幸  | 准教授 | 京都府立大学大学院<br>生命環境科学研究科     | CD28 ファミリー分子細胞内領域と PI3KSH2 ドメインとの分子間相互作用解析              |
| 3   | 齊藤 貴士  | 准教授 | 北海道薬科大学<br>薬学部             | マラリア原虫アピコプラストへの蛋白質輸送における NMR スペクトル解析                    |
| 4   | 神田 大輔  | 教 授 | 九州大学<br>生体防御医学研究所          | NMR を用いた蛋白質分子中のねじれ型アミド構造の検出                             |
| 5   | 石森 浩一郎 | 教 授 | 北海道大学大学院<br>理学研究院          | ミトコンドリア呼吸鎖におけるシトクロム <i>c</i> -シトクロム酸化酵素間の電子伝達機構の構造化学的解析 |
| 6   | 北原 亮   | 准教授 | 立命館大学<br>薬学部創薬科学科          | タンパク質の翻訳後修飾と構造揺らぎ                                       |
| 7   | 永田 崇   | 准教授 | 京都大学<br>エネルギー理工学研究所        | 疾患関連蛋白質、機能性核酸及び木質バイオマスの構造・機能・分子運動相関解析                   |
| 8   | 寺沢 宏明  | 教 授 | 熊本大学大学院<br>生命科学研究部         | NMR に基づく認知症原因タンパク質のオリゴマー化メカニズムの解析                       |
| 9   | 森田 勇人  | 教 授 | 城西大学<br>理学部                | ピロリ菌由来のニッケル結合蛋白質 Hpn におけるニッケル結合様式の解明                    |
| 10  | 梶尾 豪人  | 教 授 | 京都大学大学院<br>理学研究科           | NMR による細胞内タンパク質の構造解析                                    |
| 11  | 長尾 聡   | 助 教 | 奈良先端科学技術大学院大学<br>物質創成科学研究科 | 脂質バイセルと溶液 NMR を組み合わせた膜タンパク質－脂質膜相互作用解析                   |
| 12  | 菅瀬 謙治  | 准教授 | 京都大学大学院工学研究科               | 動的構造解析によるタンパク質線維化機構の解明                                  |

### 平成 27 年度の共同利用研究員と研究課題

| No. | 氏 名    | 職 名 | 所 属               | 研 究 課 題                                                 |
|-----|--------|-----|-------------------|---------------------------------------------------------|
| 1   | 石森 浩一郎 | 教授  | 北海道大学<br>大学院理学研究院 | ミトコンドリア呼吸鎖におけるシトクロム <i>c</i> -シトクロム酸化酵素間の電子伝達機構の構造化学的解析 |
| 2   | 前仲 勝実  | 教授  | 北海道大学<br>大学院薬学研究院 | 免疫機構に関与する細胞表面受容体タンパク質のリガンド認識機構の比較                       |

|   |       |     |                        |                                                               |
|---|-------|-----|------------------------|---------------------------------------------------------------|
| 3 | 永田 崇  | 准教授 | 京都大学<br>エネルギー理工学研究所    | 天然変性蛋白質、機能性核酸及びバイオマスの構造・機能・分子運動相関解析                           |
| 4 | 北原 亮  | 准教授 | 立命館大学<br>薬学部           | 蛋白質の高エネルギー状態の立体構造解析                                           |
| 5 | 瀬尾 倅介 | 助教  | 金沢大学<br>理工研究域物質化学系     | Ferredoxin-NADP <sup>+</sup> 酸化還元酵素の酵素基質間相互作用の NMR 解析         |
| 6 | 織田 昌幸 | 准教授 | 京都府立大学<br>大学院生命環境科学研究科 | c-Myb DNA 結合ドメイン、エンド 1,3β グルカナーゼ、3α ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの立体構造解析 |
| 7 | 寺沢 宏明 | 教授  | 熊本大学<br>大学院生命科学研究部     | NMR に基づくアミロイドβペプチドのオリゴマー化メカニズムの解析                             |
| 8 | 森田 勇人 | 准教授 | 愛媛大学農学部                | <i>Helicobacter pylori</i> 由来のニッケル特異的結合タンパク質 Hpn の構造機能相関      |
| 9 | 菅瀬 謙治 | 准教授 | 京都大学<br>工学研究科分子工学専攻    | ポリユビキチン線維とユビキチン関連蛋白質の構造解析                                     |

## 1-7-5 生体超分子複合体構造解析ビームライン共同利用研究員

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

ここでは蛋白質研究所内の研究での利用の他、全ビームタイムの約 1/2 を共同利用として国内の大学を始めとする研究機関の研究者に公開している。平成 28 年度は下記の 64 課題が採用されている。また、平成 27 年度は下記の 59 課題が採択・利用された。平成 27 年度ビームラインの稼働時間は合計 4,056 時間であり、使用内訳は、蛋白質研究所 786 時間 (19.4%)、大阪大学他部局 224 時間 (5.5%)、国内他大学・研究機関時間 1,318 時間 (32.5%)、海外研究機関 24 時間 (0.6%)、台湾グループ 600 時間 (14.8%)、創薬等支援技術基盤プラットフォーム支援枠 432 時間 (10.7%)、ビームラインワークショップ 48 時間 (1.2%)、ビームライン立ち上げ・メンテナンス 624 時間 (15.3%)、であった。

## 平成 28 年度の共同利用研究員と研究課題

| No. | 氏 名   | 職 名 | 所 属                  | 実 験 課 題                            |
|-----|-------|-----|----------------------|------------------------------------|
| 1   | 水島 恒裕 | 教 授 | 兵庫県立大学<br>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             |
| 2   | 青山 浩  | 准教授 | 大阪大学<br>大学院薬学研究科     | 構造解析に基づくタンパク質機能の理解と薬学領域への展開        |
| 3   | 山本 幸治 | 助 教 | 九州大学<br>大学院農学研究院     | 昆虫由来薬剤代謝タンパク質の結晶構造解析               |
| 4   | 杉島 正一 | 准教授 | 久留米大学<br>医学部医学科      | NADPH-シトクロム P450 還元酵素の酸化還元複合体の構造解析 |
| 5   | 木下 誉富 | 准教授 | 大阪府立大学<br>大学院理学系研究科  | 病原キナーゼの活性制御機構の解明と創薬基盤の構築           |

|    |         |         |                           |                                                         |
|----|---------|---------|---------------------------|---------------------------------------------------------|
| 6  | 野尻 正樹   | 講 師     | 大阪大学<br>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                               |
| 7  | 裏出 令子   | 教 授     | 京都大学<br>大学院農学研究科          | 小胞体分子シャペロン ER-60 によるペプチド結合様式の解明                         |
| 8  | 菅 倫寛    | 助 教     | 岡山大学<br>大学院自然科学研究科        | 光合成に関わる巨大膜蛋白質複合体の結晶構造解析                                 |
| 9  | 北所 健悟   | 准教授     | 京都工芸繊維大学<br>分子化学系         | 感染症に関わる細菌由来毒素タンパク質の構造生物学的研究                             |
| 10 | 永田 宏次   | 准教授     | 東京大学<br>大学院農学生命科学研究科      | 病原菌や害虫の人為的制御に資する膜タンパク質の結晶構造解析                           |
| 11 | 小森 博文   | 准教授     | 香川大学<br>教育学部              | 医薬開発や産業応用に関わるタンパク質の構造解析                                 |
| 12 | 村木 則文   | 特任助教    | 自然科学研究機構<br>分子科学研究所       | 環境応答に関わる遷移金属含有タンパク質の複合体結晶構造解析                           |
| 13 | 河合 聡人   | 助 教     | 崇城大学<br>薬学部               | <i>Sulfolobus tokodaii</i> 由来 PCNA と DNA 修復関連酵素複合体の構造解析 |
| 14 | 波多江 日成子 | 助 教     | 長崎国際大学<br>薬学部             | ヒト赤血球バンド 3 タンパク質の高分解能 X 線結晶構造解析                         |
| 15 | 渡邊 真宏   | 研究員     | 産業技術総合研究所<br>機能科学研究部門     | 有用物質生産を目指した耐熱性糖質加水分解酵素および D-アミノ酸関連酵素の構造解析               |
| 16 | 溝端 栄一   | 講 師     | 大阪大学<br>大学院工学研究科          | プロリン選択的プロテアーゼの X 線結晶構造解析                                |
| 17 | 和田 啓    | 准教授     | 宮崎大学<br>テニユアトラック推進機構      | 赤潮崩壊を司る天然ウイルス HcRNAV 粒子の構造解析                            |
| 18 | 加藤 公児   | 助 教     | 北海道大学<br>大学院先端生命科学研究院     | tRNA 修飾に関わる酵素群の構造生物学的研究                                 |
| 19 | 三上 文三   | 教 授     | 京都大学<br>農学研究科             | 食品タンパク質加工酵素の構造と機能                                       |
| 20 | 梅名 泰史   | 特任准教授   | 岡山大学<br>大学院自然科学研究科        | 光化学系 II 膜蛋白質の pH 依存の構造解明                                |
| 21 | 榊田 哲哉   | 助 教     | 京都大学<br>大学院農学研究院          | 食品タンパク質の作用機作に係る高分解能構造解析                                 |
| 22 | 阪本 泰光   | 助 教     | 岩手医科大学<br>薬学部             | 病原菌由来ジペプチジルアミノペプチダーゼの結晶構造解析                             |
| 23 | 山口 宏    | 教 授     | 関西学院大学<br>理工学部            | 生理活性ペプチドの前駆体タンパク質の構造学的研究                                |
| 24 | 山口 宏    | 教 授     | 関西学院大学<br>理工学部            | 20S プロテアソーム阻害剤複合体の構造学的研究                                |
| 25 | 上垣 浩一   | 研究グループ長 | 産業技術総合研究所<br>バイオメディカル研究部門 | 極限生物が持つ糖代謝や酸化除去酵素の基質認識機構解明に向けた構造基盤研究                    |
| 26 | 峯 昇平    | 主任研究員   | 産業技術総合研究所<br>バイオメディカル研究部門 | 耐熱性糖質酵素の構造解析による反応メカニズム解明                                |
| 27 | 三木 邦夫   | 教 授     | 京都大学<br>大学院理学研究科          | [NiFe]ヒドロゲナーゼ成熟化タンパク質の X 線結晶構造解析                        |

|    |                           |                                 |                                                                                       |                                                                                              |
|----|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 28 | 三木 邦夫                     | 教 授                             | 京都大学<br>大学院理学研究科                                                                      | ヘム合成に関する構造生物学研究                                                                              |
| 29 | 竹田 一旗                     | 准教授                             | 京都大学<br>大学院理学研究科                                                                      | 緑色蛍光タンパク質の超高分解能 X 線結晶構造解析                                                                    |
| 30 | 神田 大輔                     | 教 授                             | 九州大学<br>生体防御医学研究所                                                                     | 古細菌オリゴ糖転移酵素による糖鎖修飾配列<br>Asn-X-Ser/Thr の認識機構                                                  |
| 31 | 渡部 聡                      | 助 教                             | 東北大学<br>多元物質科学研究所                                                                     | 小胞体におけるタンパク質品質管理に関わるタンパ<br>ク質複合体および小胞体局在タンパク質の構造生物<br>学                                      |
| 32 | 平 大輔                      | 准教授                             | 崇城大学<br>生物生命学部応用生命科学科                                                                 | anammox 菌のヒドラジン合成酵素複合体の構造解析                                                                  |
| 33 | 片柳 克夫                     | 准教授                             | 広島大学<br>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<br>結晶構造解析                                                      |
| 34 | 松村 浩由                     | 教 授                             | 立命館大学<br>生命科学部                                                                        | 細菌の細胞分裂機構の解明と機能制御                                                                            |
| 35 | 山縣 ゆり子                    | 教 授                             | 熊本大学<br>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<br>能 X 線構造解析                                                       |
| 36 | 山縣 ゆり子                    | 教 授                             | 熊本大学<br>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<br>究                                                               |
| 37 | 中村 照也                     | 助 教                             | 熊本大学<br>大学院生命科学研究部                                                                    | 酸化損傷 DNA 修復複合体の構造学生物学的研究                                                                     |
| 38 | 中島 良介                     | 特任准教授                           | 大阪大学<br>産業科学研究所                                                                       | 多剤排出タンパクの構造機能解析                                                                              |
| 39 | 神谷 信夫                     | 教 授                             | 大阪市立大学<br>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・<br>酸素発生中心の混合原子価状態                                                 |
| 40 | 西野 達哉                     | 准教授                             | 東京理科大学<br>基礎工学部生物工学科                                                                  | DNA 修復 / 染色体分配 に関与する<br>FANC-M/CENP-SX 複合体の X 線結晶構造解析                                        |
| 41 | 中村 卓                      | 講 師                             | 長浜バイオ大学<br>バイオサイエンス学部                                                                 | 産業利用につながる酵素の結晶構造解析                                                                           |
| 42 | 大友 征宇                     | 教 授                             | 茨城大学<br>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<br>造解析                                                               |
| 43 | 森本 幸生                     | 教 授                             | 京都大学<br>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<br>結晶構造解析                                                         |
| 44 | 真板 宣夫                     | 准教授                             | 徳島大学<br>疾患酵素学研究センター                                                                   | リソソーム病原因タンパク質群の構造解析                                                                          |
| 45 | 角田 佳充                     | 准教授                             | 九州大学<br>大学院農学研究院                                                                      | 硫酸転移酵素の結晶構造解析                                                                                |
| 46 | 岡島 俊英                     | 准教授                             | 大阪大学<br>産業科学研究所                                                                       | 細菌センサーヒスチジンキナーゼの立体構造に基づ<br>く低分子化合物による阻害機構の解明                                                 |
| 47 | CAIRNS<br>JAMES<br>ROBERT | Professor<br>of<br>Biochemistry | Suranaree University of Technology<br>School of Biochemistry, Institute of<br>Science | Structural investigation of $\beta$ -glucosidase mechanism and<br>complexes with substrates. |
| 48 | 寺脇 慎一                     | 助 教                             | 群馬大学<br>大学院理工学府                                                                       | 細胞分化シグナルを制御するシグナル伝達制御複合<br>体の X 線結晶構造解析                                                      |

|    |                  |                              |                                                                                                            |                                                                                                                                                                     |
|----|------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 49 | 藤間 祥子            | 助 教                          | 東京大学<br>大学院薬学系研究科                                                                                          | PRMT ファミリーの構造科学的研究                                                                                                                                                  |
| 50 | 森 智行             | 特任助教                         | 奈良先端科学技術大学院大学<br>バイオサイエンス研究科 構造生物学                                                                         | Hippo シグナル伝達経路の構成タンパク質間の相互作用様式の解明                                                                                                                                   |
| 51 | 杉山 成             | 特任准教授                        | 大阪大学<br>大学院理学研究科 化学専攻                                                                                      | 細胞増殖因子ポリアミンの細胞内濃度調節機構の構造生物学                                                                                                                                         |
| 52 | 村上 聡             | 教 授                          | 東京工業大学<br>大学院生命理工学研究科                                                                                      | 多剤排出トランスポーターの結晶構造解析                                                                                                                                                 |
| 53 | 海野 昌喜            | 教 授                          | 茨城大学<br>大学院理工学研究科                                                                                          | 毛髪内蛋白質脱イミノ化酵素の基質認識機構の解明                                                                                                                                             |
| 54 | 原田 繁春            | 教 授                          | 京都工芸繊維大学<br>応用生物学系                                                                                         | 抗寄生虫治療薬の最適化を目指した創薬標的タンパク質の X 線解析                                                                                                                                    |
| 55 | 昆 隆英             | 教 授                          | 大阪大学<br>理学研究科                                                                                              | 巨大モーター蛋白質複合体『ダイニン』の構造基盤解明                                                                                                                                           |
| 56 | 西川 幸志            | 助 教                          | 兵庫県立大学<br>大学院生命理工学研究科                                                                                      | 酸素耐性ヒドロゲナーゼの構造化学                                                                                                                                                    |
| 57 | FADEL A. SAMATEY | 准教授                          | 学校法人沖縄科学技術大学院大学<br>学園                                                                                      | Structural Study of Membrane Proteins from the Bacterial Type III Secretion System and of Campylobacter Invasion Antigens                                           |
| 58 | SONG HYUN KYU    | Full Professor               | Korea University<br>Division of Life Sciences                                                              | Structure of RavZ from Legionella pneumophila                                                                                                                       |
| 59 | 加藤 晃一            | 教 授                          | 自然科学研究機構<br>岡崎統合バイオサイエンスセンター                                                                               | 創薬を目指したプロテアソーム集合機構の構造基盤解明                                                                                                                                           |
| 60 | CHEN CHUN-JUNG   | Professor                    | National Synchrotron Radiation Research Center (NSRRC)<br>Life Science Group, Scientific Research Division | Structure Studies of Viruses for Viral Infection and Assembly                                                                                                       |
| 61 | HAN WOO KIM      | Principal Research Scientist | Korea Polar Research Institute                                                                             | Structural studies on the functional mechanism of psychrophilic enzyme                                                                                              |
| 62 | 藤枝 伸宇            | 助 教                          | 大阪大学<br>大学院工学研究科                                                                                           | タイプ 3 銅タンパク質の構造研究                                                                                                                                                   |
| 63 | LEE BONG-JIN     | Professor                    | Seoul National UniversityThe Research Institute of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy            | Structural and functional research on the survival-essential factors from bacterial pathogens for the development of novel antibiotics which induce suicide effect. |
| 64 | HWANG KWANG YEON | Professor                    | Korea UniversityCollege of Life science and Biotechnology, Division of Biotechnology                       | Structural analysis of human Leucyl-tRNA synthetases                                                                                                                |

## 平成 27 年度の共同利用研究員と研究課題

| No. | 氏 名   | 職 名                | 所 属                  | 実 験 課 題                      |
|-----|-------|--------------------|----------------------|------------------------------|
| 1   | 和田 啓  | テニユア<br>トラック<br>助教 | 宮崎大学<br>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 |
| 2   | 西野 達哉 | 助教                 | 国立遺伝学研究所<br>分子遺伝研究部門 | 染色体パッセンジャー複合体の X 線結晶構造解析     |
| 3   | 中島 良介 | 特任准教授              | 大阪大学<br>産業科学研究所      | 多剤排出タンパクの構造機能解析              |

|    |       |       |                        |                                                 |
|----|-------|-------|------------------------|-------------------------------------------------|
| 4  | 田中 良和 | 准教授   | 北海道大学<br>大学院先端生命科学研究院  | 脱酸素状態のヘモシアニンの結晶構造解析                             |
| 5  | 水島 恒裕 | 教授    | 兵庫県立大学<br>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  | 大友 征宇 | 教授    | 茨城大学<br>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                      |
| 7  | 禾 晃和  | 准教授   | 横浜市立大学<br>大学院生命医科学研究科  | 神経発生を制御する細胞表面受容体の X 線結晶構造解析                     |
| 8  | 神谷 信夫 | 教授    | 大阪市立大学<br>複合先端研究機構     | 光化学系 II 膜タンパク質複合体の水分解・酸素発生中間体の回折強度測定とその結晶構造解析   |
| 9  | 菅 倫寛  | 助教    | 岡山大学<br>自然科学研究科        | 光合成に関わる巨大膜蛋白質複合体の結晶構造解析                         |
| 10 | 永田 宏次 | 准教授   | 東京大学<br>大学院農学生命科学研究科   | 腸球菌のフェロモン-受容体複合体およびその試料に混在する膜蛋白質の構造解析           |
| 11 | 加藤 晃一 | 教授    | 自然科学研究機構<br>分子科学研究所    | 創薬を目指したプロテアソーム形成機構の解明                           |
| 12 | 神田 大輔 | 教授    | 九州大学<br>生体防御医学研究所      | 膜タンパク質酵素・オリゴ糖転移酵素の基質複合体の立体構造解析                  |
| 13 | 青山 浩  | 准教授   | 大阪大学<br>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                     |
| 14 | 村木 則文 | 特任助教  | 自然科学研究機構<br>分子科学研究所    | 生体超分子複合体が関与する細胞内遷移金属恒常性維持の分子機構解明                |
| 15 | 湯澤 聡  | 助教    | 九州大学<br>大学院医学研究院       | 細胞極性タンパク質複合体の結晶構造解析                             |
| 16 | 三木 邦夫 | 教授    | 京都大学<br>大学院理学研究科       | 巨大ヘモグロビンの酸素解離中間状態の結晶構造解析                        |
| 17 | 森本 幸生 | 教授    | 京都大学<br>原子炉実験所         | 酵母由来 20S プロテアソーム阻害剤複合体の結晶構造解析                   |
| 18 | 山口 宏  | 教授    | 関西学院大学<br>理工学部         | 創薬のための 20S プロテアソームの構造学的研究                       |
| 19 | 渡部 聡  | 助教    | 東北大学<br>多元物質科学研究所      | 小胞体におけるジスルフィド結合形成に関わるタンパク質複合体と小胞体局在膜タンパク質の構造生物学 |
| 20 | 村上 聡  | 教授    | 東京工業大学<br>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                             |
| 21 | 川上 恵典 | 特任准教授 | 大阪市立大学<br>複合先端研究機構     | クラミドモナス由来 PSII-LHCII supercomplex の構造解明に向けて     |
| 22 | 野尻 正樹 | 講師    | 大阪大学<br>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                       |
| 23 | 原田 繁春 | 教授    | 京都工芸繊維大学<br>大学院工芸科学研究科 | 抗寄生虫薬の標的タンパク質群の X 線解析                           |



|    |                  |       |                              |                                                                                                                           |
|----|------------------|-------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 24 | 三木 邦夫            | 教授    | 京都大学<br>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構造解析                                                                                              |
| 25 | 松村 浩由            | 教授    | 立命館大学生命科学部                   | 細胞分裂因子の構造機能解析                                                                                                             |
| 26 | Fadel A. Samatey | 准教授   | 沖縄科学技術<br>大学院大学学園            | Structural Study of Membrane Proteins from the Bacterial Type III Secretion System and of Campylobacter Invasion Antigens |
| 27 | 三木 邦夫            | 教授    | 京都大学<br>大学院理学研究科             | ヘム生合成に関する構造生物学研究                                                                                                          |
| 28 | 北所 健悟            | 准教授   | 京都工芸繊維大学<br>大学院工芸科学研究科       | 感染症に関わる細菌由来毒素タンパク質の構造生物学的研究                                                                                               |
| 29 | 波多江 日成子          | 助教    | 長崎国際大学<br>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                                                                                            |
| 30 | 森 智行             | 博士研究員 | 奈良先端科学技術大学院大学<br>バイオサイエンス研究科 | 癌抑制遺伝子 merlin による AMOT の分子認識の解析                                                                                           |
| 31 | 中村 照也            | 助教    | 熊本大学<br>大学院生命科学研究部           | 複製と共役した DNA 修復複合体の X 線結晶構造解析                                                                                              |
| 32 | 山縣 ゆり子           | 教授    | 熊本大学<br>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                                                                                          |
| 33 | 杉山 成             | 特任准教授 | 大阪大学<br>大学院理学研究科             | 膜タンパク質バイセル結晶化法の高度化研究                                                                                                      |
| 34 | 裏出 令子            | 教授    | 京都大学<br>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                                                                                           |
| 35 | 北野 健             | 助教    | 奈良先端科学技術大学院大学<br>バイオサイエンス研究科 | 活性酸素分解タンパク質の X 線結晶構造解析                                                                                                    |
| 36 | 溝端 栄一            | 助教    | 大阪大学<br>大学院工学研究科             | 次世代がん治療を指向した scFv-ストレプトアビジン融合蛋白質の X 線構造解析                                                                                 |
| 37 | 藤間 祥子            | 助教    | 東京大学<br>大学院薬学系研究科            | PRMT ファミリーの結晶構造解析                                                                                                         |
| 38 | 岡島 俊英            | 准教授   | 大阪大学<br>産業科学研究所              | 細菌センサーヒスチジンキナーゼのシグナル感受機構の解明                                                                                               |
| 39 | 海野 昌喜            | 教授    | 茨城大学<br>大学院理工学研究科            | 毛髪内の亜鉛とカルシウム恒常性維持に関連するタンパク質群の構造生物学                                                                                        |
| 40 | 木下 誉富            | 准教授   | 大阪府立大学<br>大学院理学系研究科          | 創薬を目指したヒトキナーゼの活性制御メカニズムの解明                                                                                                |
| 41 | 三上 文三            | 教授    | 京都大学<br>農学研究科                | 植物グロブリン構造形成機構の解明                                                                                                          |
| 42 | 小森 博文            | 准教授   | 香川大学<br>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                                                                                                   |
| 43 | 山本 幸治            | 助教    | 九州大学<br>大学院農学研究院             | 昆虫由来薬剤代謝タンパク質の結晶構造解析                                                                                                      |

|    |       |              |                                           |                                               |
|----|-------|--------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 44 | 阪本 泰光 | 助教           | 岩手医科大学<br>薬学部                             | ジペプチジルアミノペプチダーゼの構造解析                          |
| 45 | 河合 聡人 | 助教           | 崇城大学<br>薬学部                               | ファミリー4 ウラシルDNA グリコシラーゼの酵素反応<br>機構の解明          |
| 46 | 藤枝 伸宇 | 助教           | 大阪大学<br>大学院工学研究科                          | タイプ3銅タンパク質の構造研究                               |
| 47 | 上垣 浩一 | 研究グル<br>ープ長  | 産業技術総合研究所<br>健康工学研究部門                     | 極限生物固有の酸化除去や脱アシル化酵素の基質認識<br>機構解明に向けた構造的アプローチ  |
| 48 | 真板 宣夫 | 准教授          | 徳島大学<br>疾患酵素学研究センター                       | <i>In situ</i> クリックケミストリーによる阻害剤設計とそ<br>の構造的検証 |
| 49 | 峯 昇平  | 主任研究<br>員    | 産業技術総合研究所                                 | 耐熱性キチン代謝酵素の構造解析による反応メカニズ<br>ム解明               |
| 50 | 角田 佳充 | 准教授          | 九州大学<br>大学院農学研究院                          | 硫酸転移酵素の結晶構造解析                                 |
| 51 | 河野 慎  | プロジェ<br>クト助教 | 京都産業大学<br>総合生命科学部                         | ミトコンドリア膜間のリン脂質輸送タンパク質 Ups1<br>の X 線結晶構造解析     |
| 52 | 山口 宏  | 教授           | 関西学院大学<br>理工学部                            | 生理活性ペプチド前駆体タンパク質のフォールディン<br>グ過程の構造的な研究        |
| 53 | 三上 文三 | 教授           | 京都大学<br>農学研究科                             | 食品タンパク質加工酵素の構造と機能                             |
| 54 | 片柳 克夫 | 准教授          | 広島大学<br>大学院理学研究科                          | 新しい発現系で得たヒト由来 DNA 修正酵素 NTH1 の<br>結晶構造解析       |
| 55 | 山本 恵三 | 准教授          | 奈良県立医科大学<br>医学部医学科                        | IMP 型 $\beta$ -ラクタマーゼの基質特異性拡張機構の構造的<br>な解明    |
| 56 | 渡邊 真宏 | 研究員          | 独立行政法人産業技術総合研究所<br>バイオマスリファイナリー研究セ<br>ンター | 高効率バイオマス糖化酵素開発を目指した高分子会合<br>体超耐熱性酵素の構造解析      |
| 57 | 中村 卓  | 講師           | 長浜バイオ大学<br>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                            |
| 58 | 鶴田 宏樹 | 准教授          | 神戸大学<br>連携創造本部応用構造科学産業連<br>携推進センター        | 好冷性細菌が産生する低温活性酵素の低温適応を導く<br>構造要因              |
| 59 | 太田 和夫 | 主任開発<br>員    | 宇宙航空研究開発機構<br>宇宙環境利用センター                  | 微小重力環境下で作成された超高分解能タンパク質結<br>晶を用いた精密構造解析       |

## 1-7-6 クライオ電子顕微鏡共同利用研究員

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

### 平成 28 年度の共同利用研究員と研究課題

| No. | 氏名    | 職 名   | 所属                        | 実 験 課 題                                               |
|-----|-------|-------|---------------------------|-------------------------------------------------------|
| 1   | 今井 友也 | 准教授   | 京都大学<br>生存圏研究所            | セルロース合成酵素複合体の会合体構造決定                                  |
| 2   | 前仲 勝実 | 教授    | 北海道大学<br>大学院薬学研究院         | 脂質輸送粒子リポホリンのクライオ電子顕微鏡での形状観察                           |
| 3   | 山口 明人 | 特任教授  | 大阪大学<br>産業科学研究所           | クライオ電子顕微鏡による大腸菌多剤排出トランスポーターシステム AcrAB-To1C 三者複合体の構造解析 |
| 4   | 成田 哲博 | 准教授   | 名古屋大学<br>理学研究科構造生物学研究センター | アクチン-フォルミン複合体の三次元構造解析                                 |
| 5   | 包 晶久  | 特任助教  | 東京大学<br>大学院医学系研究科         | 微小管・ダイニン複合体の構造解析                                      |
| 6   | 荒磯 裕平 | 特別研究員 | 京都産業大学<br>総合生命科学部         | ミトコンドリア外膜トランスロケーター TOM 複合体の立体構造解析                     |
| 7   | 西澤 知宏 | 助教    | 東京大学<br>大学院理学系研究科         | イオン輸送体の単粒子構造解析                                        |

## 1－8 研究所の国際交流と国際貢献

本研究所では大阪大学の外国人研究員制度に基づく外国人研究員、日本学術振興会外国人招へい研究者、外国人特別研究員ならびにその他の資金による外国人研究者を積極的に招へいし、国際交流につとめている。1960年代初めより2015年度末までにスイス、イギリス、米国、オーストラリア、ソ連、チェコスロバキア、デンマーク、英国、フランス、韓国、台湾、スウェーデン、西ドイツ、ブラジル、中国、ユーゴスラビア、ブルガリア、東ドイツ、キューバ、スペイン、ベルギー、ロシア連邦、イタリア、ベラルーシ共和国、ハンガリー、オランダ、ポーランド、アルゼンチン、リトアニア、インド、カナダ、ドイツ、マレーシア、ベトナム、エジプト、インドネシアなどより合計200名を越える研究者が数ヶ月から1年間にわたって本研究所に滞在して共同研究を行っている。2005年度から、外国人研究員制度に加えて、新たに研究所独自の国際共同研究制度を設け、本研究所あるいは大型放射光施設 SPring-8 に滞在して、本研究所が設置した施設を利用した国際共同研究を推進している。大学院生の国際交流プログラムへも積極的に協力しており、大阪大学交換留学プログラム制度（FrontierLab@OsakaU）を通じて、毎年2名程度の大学院生を受け入れている。このほか外国人来訪者の数も極めて多く、セミナーや講演会等も頻繁に開催している。さらに、国際的に協力して研究活動を活発に行うため、以下の部局間学術交流協定を結び、研究者の交流や国際シンポジウム及びワークショップを開催している。

国立遺伝子・生物工学センター（キューバ 2003 年）、国立放射光科学研究センター（台湾 2007 年）  
 国立化学生物学研究所（インド 2009 年）、アイルランガ大学熱帯病研究所（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（アメリカ 2015 年）  
 国立清華大学生命科学院（台湾 2015 年）

### 1－8－1 国外客員教員

平成18年度から26年度にわたり、合計26名を受け入れた。平成24、25年度はこれ以外に、蛋白質研究所の概算要求プロジェクトに参画してもらうため、ドイツ ルール大学・教授 Matthias Rögner、Thomas HAPPEの2名を国外客員教員として受け入れた。

| 所 属                                                                | 研究課題                                                       | 氏 名                       | 滞在期間              |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------|
| Center for Genetic Engineering and Biotechnology・Senior Researcher | 新規蛋白質同定技術の開発研究                                             | Jorge Fernández de Cossío | 26.6.4～26.7.18    |
| メリーランド大学・助教                                                        | 大きなタンパク質の構造と運動性を研究するためのNMR方法論の開発                           | Tugarinov Vitali          | 25.7.1～25.7.31    |
| エトバス・ローランド大学・教授                                                    | NMRによるミニ蛋白質の構造形成と集合の研究                                     | Kristof Perczel Andras    | 25.5.1～25.5.31    |
| 国立精華大学・教授                                                          | 酸化ストレスおよび DNA 損傷の修復における PCNA と腫瘍抑制因子 p 5 3 のそれぞれの役割        | Yin-Chang Liu             | 25.1.4～25.3.29    |
| CSIR－Indian Institute・教授                                           | 遺伝子調節ネットワークとその制御                                           | Roy Siddhartha            | 24.9.21～24.10.22  |
| 国立台湾大学・准教授                                                         | トポイソメラーゼを中心とした複合体蛋白質結晶の構造研究                                | Nei-Li Chen               | 24.8.20～24.9.19   |
| ウディネ大学・准教授                                                         | $\beta 2$ ミクログロブリンのアミロイド線維の形成機構に関する研究                      | Gennaro Esposito          | 24.5.22～24.6.22   |
| コーネル大学遺伝学部・教授                                                      | Structure of nuclei and functions of chromosomes 核構造と染色体機能 | Eric E Alani              | 23.6.17～23.7.22   |
| フィリッドリッヒ・メルヒャー研究所・所長                                               | Structure of nuclei and functions of chromosomes 核構造と染色体機能 | Susan Margaret Gasser     | 23.4.22～23.5.23   |
| シカゴ大学・教授                                                           | 減数分裂期の組換えと分子メカニズムの解明                                       | Douglas Krumbhaar Bishop  | 22.10.25～22.11.30 |
| ルール大学・教授                                                           | 水から水素発生をめざしたラン藻モデル細胞の電子伝達のデザイン                             | Matthias Rögner           | 22.4.1～22.4.30    |

|                                         |                                      |                               |                      |
|-----------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|----------------------|
| インド工科大学・教授                              | 生体系解析のための高磁場核及び電子スピン共鳴分光法            | Chandrakumar Narayanan        | 21.12.8~<br>22.1.8   |
| フランス国立科学研究機構・教授                         | 減数分裂期のDNA交換の仕組み                      | Bernard de Massy              | 21.11.2~<br>21.12.1  |
| イリノイ大学・准教授                              | エネルギー産生系蛋白質の構造モデリングとX線構造解析           | Cann Isaac Kow Obu            | 21.9.15~<br>21.10.30 |
| シェフィールド大学・教授                            | 生体系についての核磁気共鳴                        | Michael Paul Williamson       | 21.6.1~<br>21.9.9    |
| キューバ国立遺伝子工学バイオテクノロジーセンター・准シニア研究員(准教授相当) | 質量分析による蛋白質の構造解析とプロテオミクス研究手法の開発       | Betancourt Nunez Lazaro Hiram | 21.2.20~<br>21.5.19  |
| ウーレン大学・教授                               | 減数分裂期の染色体構造と組換えの連系                   | Franz Klein                   | 20.10.24~<br>20.12.8 |
| Ocean University of China・助教授           | 蛋白質フォールディングとドッキング解析のための新規力場の開発に関する研究 | Shide Liaug                   | 20.4.1~<br>20.6.30   |
| フローレンス大学・教授                             | 細胞基質間接着装置の分子構築に関する研究                 | Gabriele Mugnai               | 19.2.1~<br>19.7.5    |
| 忠北大学・助教授                                | 核輸送蛋白質の結晶化                           | Soo Jae LEE                   | 18.12.18~<br>19.1.31 |
| オウル大学・教授                                | TIMの単量体と二重体の構造上から見た酵素学的研究            | Wierenga Rikkert Klaas        | 18.11.6~<br>18.12.8  |
| マンチェスター大学生物科学部・講師                       | 植物プラスチドの代謝に関する分子生物学的研究               | Caroline Grace Bowsher        | 18.8.1~<br>18.10.31  |
| Nanyang科学大学生化学部・助教授                     | アルツハイマー病に関連するp60TRP及びp48ZnFの機能構造解析   | Klaus Heese                   | 18.6.1~<br>18.7.31   |
| ソウル国立大学化学・生物工学科・助教授                     | アミロイド線維形成の分子機構                       | Paik Seoung Ryeoll            | 18.1.18~<br>18.2.27  |
| ミシガン大学化学科・准教授                           | 固体NMRによる膜タンパク質の構造決定                  | Ramamoorthy Ayyalusamy        | 17.6.1~<br>17.8.31   |
| Bern 大学生化学科・教授                          | 血液たんぱく質に関する研究                        | Johann Schaller               | 17.2.10~<br>17.5.31  |

## 1-8-2 研究所に招へいして行われた拠点レベルの国際共同研究

| 所 属                                                                                                                        | 研究課題                                                                                                                                              | 氏 名                   | 滞在期間                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Institute of Physics , N.Copernicus University                                                                             | Molecular foundations for optical control of insulin release                                                                                      | NOWAK Wieslaw Andrzej | 28.3.9~<br>28.3.19    |
| Protemic Laboratory, Institute of Tropical Disease, Airlangga University                                                   | Structure and function of novel CBM36 from local strain <i>Geobacillus thermoleovorans</i> IT 08                                                  | Purwani Ni Nyoman     | 28.2.20~<br>28.3.21   |
| School of Biotechnology, Ho Chi Minh International University,                                                             | Investigation on universal influenza antibody interaction with hemagglutinin (HA) protein using virtual system coupled adaptive umbrella sampling | Le Ly                 | 27.11.14~<br>27.11.24 |
| [1]National Synchrotron Radiation Research Center<br>[2]National Cheng Kung University<br>[3]National Tsing Hua University | Crystal structures of glycosyltransferase-1 (BcGT-1) from <i>Bacillus cereus</i> for the application of drug development                          | Chen Chun-Jung        | 27.11.24~<br>27.11.28 |
| Institute for computational science and technology                                                                         | Investigation on universal influenza antibody interaction with hemagglutinin (HA) protein using virtual system coupled adaptive umbrella sampling | Van Thanh             | 27.11.14~<br>27.12.1  |
| University of Pittsburgh School of Medicine                                                                                | Comprehensive protein dynamics study using NMR spectroscopy                                                                                       | John D. Persons       | 27.11.6~<br>27.11.17  |

|                                                                        |                                                                                                                                  |                               |                     |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------|
| Korea Polar Research Institute                                         | Structural studies on the cold-adaptation mechanism of polar glacial microorganisms                                              | Kim Han-Woo                   | 27.6.17~<br>27.6.19 |
|                                                                        |                                                                                                                                  | Lee Chang Woo                 | 27.6.17~<br>27.6.19 |
|                                                                        |                                                                                                                                  | Park Aekyung                  | 27.6.17~<br>27.6.19 |
| University of Indonesia                                                | Preliminary study of HDAC 10 (small residue)<br>Enzyme Crystallization as Biomelecular Target for<br>Cervical Cancer Drug Design | Tambunan Usman<br>Sumo Friend | 27.7.6~<br>27.7.20  |
|                                                                        |                                                                                                                                  | Parikesit Arli Aditya         | 27.7.6~<br>27.7.20  |
| KOREA Basic Science Institute                                          | Design and synthesis of macrocyclic inhibitors<br>targeting polo box domain of polo like kinase-1                                | Bang Jeong Kyu                | 27.4.1~<br>27.4.30  |
| Division of Life Sciences, Korea<br>University                         | Structure of a deubiquitylating enzyme, AMSH                                                                                     | Park Sihoon                   | 27.7.13~<br>27.7.15 |
|                                                                        |                                                                                                                                  | Kwon DoHoon                   | 27.7.13~<br>27.7.15 |
| Biotechnology Research<br>Institute, University Malaysia Sabah         | Structural insight into chaperone function of<br>FKBP22, a peptidyl prolyl isomerase from<br>Shewanella sp.SIB1                  | Budiman Cahyo                 | 27.7.27~<br>27.8.27 |
| Ben Gurion University                                                  | Heteromeric fibrils: membrane effects and<br>pathogenic implications                                                             | Jelinek Raz                   | 27.4.15~<br>27.4.28 |
| Center for Genetic Engineering and<br>Biotechnology                    | Software tools and method for interpreting mass<br>spectrometry experiments and proteomics data                                  | Fernandez de Cossio<br>Jorge  | 27.7.24~<br>27.8.18 |
| University of Münster, Institute of Plant<br>Biology and Biotechnology | Structural dynamics of calredoxin, a novel EF-hand<br>and thioredoxin domain protein from Chlamydomonas<br>reinhardtii           | Hippler Michael               | 26.4.8~<br>26.4.13  |
| Division of Life Science, Korea<br>University                          | Structure of N-terminal amidase Ntal involved in the<br>first step of N-end rule pathway                                         | KIM Junhoe                    | 26.7.10~<br>26.7.12 |
|                                                                        |                                                                                                                                  | PARK Sihoon                   | 26.7.10~<br>26.7.12 |
|                                                                        |                                                                                                                                  | KIM Junhoe                    | 27.2.8~<br>27.2.10  |
|                                                                        |                                                                                                                                  | PARK Sihoon                   | 27.2.8~<br>27.2.10  |

### 1-8-3 国際シンポジウムの開催

研究所の研究と関係する分野の国際シンポジウムを開催している。平成 18 年度以降に開催した国際シンポジウムは以下の通りである。

| 年 度      | シンポジウムタイトル                                                                      | 場 所              | 開催日                 |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------|
| 平成 27 年度 | Trilateral Workshop on Protein Science                                          | 北京大学             | 27.4.23~<br>27.4.25 |
| 平成 27 年度 | International symposium on structure and folding of disease<br>related proteins | ソウル国立大学          | 27.12.5~<br>27.12.6 |
| 平成 26 年度 | Analysis and Prediction of Protein Assembly Structures by<br>Bioinformatics     | 大阪大学蛋白質研究所 1 階講堂 | 27.3.6              |

|          |                                                                                                                     |                  |                       |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------|
| 平成 26 年度 | Molecular Crowding and Macromolecular Association                                                                   | 大阪大学蛋白質研究所 1 階講堂 | 27.2.5                |
| 平成 26 年度 | Regulation and Environmental Adaptation of Photosynthesis:<br>An Attractive Theme for Structural Life Science       | 大阪大学蛋白質研究所 1 階講堂 | 26.10.24              |
| 平成 26 年度 | Genome Stability and Exchange of DNAs                                                                               | 大阪大学蛋白質研究所 1 階講堂 | 26. 11. 4.            |
| 平成 26 年度 | Mechanism and Regulation of Aberrant Protein Aggregation                                                            | 大阪大学蛋白質研究所 1 階講堂 | 26.11.17~<br>26.11.21 |
| 平成 26 年度 | Looking to the Future of Notch Signaling                                                                            | 大阪大学蛋白質研究所 1 階講堂 | 26.12.18              |
| 平成 26 年度 | -The 11th Japan-Korea Bilateral Symposium on Biological NMR-<br>-International NMR Symposium on Pharmaceutical NMR- | 大阪大学蛋白質研究所 1 階講堂 | 26.12.19~<br>26.12.20 |
| 平成 24 年度 | IPR International Symposium 2012<br>-Toward the Molecular Comprehension of Life System-                             | 千里阪急ホテル          | 24.11.22              |
| 平成 22 年度 | 蛋白質研究所セミナー：スーパーコンピュータによる次世代の生体シミュレーション<br>IPR Seminar: New Era of Biosimulations with Supercomputers                | 大阪大学蛋白質研究所 1 階講堂 | 23.3.4~<br>23.3.5     |
| 平成 22 年度 | 蛋白質科学の世界連携<br>International Cooperation Toward Promoting Protein Science                                            | 札幌コンベンションセンター    | 22.6.17               |
| 平成 21 年度 | 先端的蛋白質科学研究の国際シンポジウム<br>(50 周年記念事業)<br>International Symposium on Frontiers of Protein Science                       | 千里阪急ホテル          | 21.11.14              |
| 平成 19 年度 | 膜蛋白質研究国際フロンティア国際シンポジウム<br>Perspective in structural biology of membrane proteins and<br>biological macromolecules   | 千里ライフサイエンスセンター   | 20.3.8                |
| 平成 18 年度 | 21 世紀 COE 国際シンポジウム 2006<br>Chromatin Signaling Symposium                                                            | 千里ライフサイエンスセンター   | 18.11.2~<br>18.11.3   |

## 1 - 8 - 4 蛋白質立体構造データバンク

日本蛋白質構造データバンク (PDBj: Protein Data Bank Japan) の運営と国際蛋白質構造データバンク (wwPDB: worldwide PDB) について  
PDBj 統括責任者 中村春木 (大阪大学蛋白質研究所)

欧米・日本を中心とする構造ゲノム／構造プロテオミクス・プロジェクトによって、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。2016 年 10 月末には 126,880 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、2016 年度まで 3 年間にわたり「蛋白質構造データバンクの高度化と統合的運用」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。平成 28 年 8 月 26-27 日には、NMR の距離拘束情報を記載する統一的手法について国際会議「Joint NMR VTF and NEF Workshop」を、PDBj が蛋白質研究所にて主催した。また、平成 28 年 10 月 7 日には、米国 Wisconsin-Madison 大学において BMRB により wwPDBAC 会議が開催され、PDBj 統括責任者である中村 春木 教授と PDBj の国内諮問委員である栗栖 源嗣 教授 (阪大蛋白研) および井上 豪 教授 (阪大工学研究科) が参加した。

アジア・オセアニア地区からの登録については本 PDBj が担当しており、PDBj における登録処理件数は、平成 13 年 383 件、平成 14 年 657 件、平成 15 年 1,026 件、平成 16 年 1,614 件、平成 17 年 2,110 件、平成 18 年 1,945 件、平成 19 年 2,299 件、平成 20 年 1,994 件、平成 21 年 2,173 件、平成 22 年 2,041 件、平成 23 年 1,816 件、平成 24 年 1,888 件、平成 25 年 2128 件、平成 26 年 1,781、平成 27 年 2,100、平成 28 年 (10 月末時点) 1,801 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 23% の寄与をしている。

PDBj において生体高分子の立体構造を登録する際には、インターネット上の登録サーバを利用する。英語が基本ではあるが、日本語、ハングル文字、中国語簡体字、中国語繁体字によるトップページとヘルプページを作成・公開し、電子メールによる PDB データ登録に関する質問を受付けて、登録者に対する便宜を図っている。また、英語から日本語への生物学関連の変換辞書を利用して、日本語のキーワード入力によっても検索ができるような仕組みを開発し、運営している。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。2015 年度には 92 件 (BMRB 全体では 736 件) の登録を実施した。2015 年度の PDBj-BMRB へのアクセス数は 6,071,620 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 JAVA ベースの 3D ビューア・プログラム (jv4) や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、この EMDB の全データ 3,366 件 (2015 年末) を登録してムービーを作成し、対応する PDB の原子モデルとともに EM Navigator として表示・公開している。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 検索のサービスも開発し公開した。

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 (2015 年 10 月末までに 202 件を公開)。

平成 16 年度から毎年、一般社会人を対象とする PDBj データベース利用についての様々な講習会やセミナー、展示を実施している。平成 27 年 10 月以降のものを下記に示す。

- ・H27 年度日本結晶学会年会・PDBj ランチョンセミナー：平成 27 年 10 月 18 日 (日) 大阪府立大学 中百舌鳥キャンパス、講演者：中村 春木、中川 敦史
- ・H27 年度 PDBj & 創薬等 PF 情報拠点 VaProS 第 4 回利用講習会：平成 28 年 3 月 15 日 (火) 大阪大学蛋白研究所、講演者：中村 春木、工藤 高裕、鈴木 博文、川端 猛、池尾 一穂、木下 賢吾
- ・大阪大学・いちよう祭：平成 28 年 5 月 1 日
- ・第 16 回日本蛋白質科学会年会 PDBj&JAICI 合同ランチョンセミナー：平成 28 年 6 月 7 日 (火) 福岡国際会議場、講演者：小林 直宏、Stephen Maginn (ケンブリッジ結晶学データセンター (英))
- ・第 5 回生命医薬情報学連合大会 ランチョンセミナー：平成 28 年 10 月 1 日 (土)、東京国際交流館、講演者：金城 玲、横地 政志
- ・トーゴーの日シンポジウム 2016：平成 28 年 10 月 5 日 (水) 東京大学弥生講堂、講演者：中村 春木
- ・サイエンスアゴラ 2016 -in 東京-：平成 28 年 11 月 3 日 (木) ~6 日 (日)、東京お台場 日本科学未来館



## 1－8－5 現在継続中の代表的な研究者レベルの国際共同研究

|    | 国/相手方機関/代表者/テーマ                                                                          |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | キューバ国立遺伝子生物工学研究センター、イリダ・エリザ・ガレイ・ペレス、デング熱ウイルスの侵入阻害剤の開発研究                                  |
| 2  | 韓国基礎科学研究所、パン ヨン キュウ博士、キナーゼを標的とする環状インヒビターの合成                                              |
| 3  | ハンガリー・エトバス ローランド大学、ジョセフ・カルドス教授、蛋白質異常凝集とアミロイド形成の機構解明                                      |
| 4  | オーストラリア・国立大学、ジョーン・カーパー教授、蛋白質のアミロイド線維形成                                                   |
| 5  | イギリス・ユニバーシティカレッジ、ロンドン、ヴィットリオ・ベロッティ教授、蛋白質のアミロイド線維形成                                       |
| 6  | 米国・カリフォルニア大学デービス校ニール・ハンター教授、減数分裂期組換えの解析                                                  |
| 7  | 米国・フリードリッヒ、ミーヒャー研究所、スーザン・ガッサー教授、染色体ダイナミックスの分子メカニズム解析                                     |
| 8  | 米国・チャン アゲ大学、クーン・キム准教授、減数分裂期組換えの分子メカニズム解析                                                 |
| 9  | インド・インド科学教育、研究所トリバンドラム、ケー・ニシャント准教授、減数分裂期組換えの制御解析                                         |
| 10 | 中国・上海生命科学研究院、雷 鳴 教授・テロメア結合タンパク質の構造と機能解析                                                  |
| 11 | 中国・上海生命科学研究院、陈 勇 教授・テロメア結合タンパク質の構造と機能解析                                                  |
| 12 | イスラエルワイツマン科学研究所、Eran Hornstein 教授、マウス神経細胞におけるマイクロ RNA の機能解析                              |
| 13 | 米国ワシントン大学医学部、今井眞一郎教授、転写抑制因子 Prdm13 の脳における機能メカニズムの解析                                      |
| 14 | キューバ国立遺伝子生物工学研究センター、ホルヘ・フェルナンデス・デ・コシオ、質量スペクトル解析用ソフトウェアの開発研究                              |
| 15 | イタリア、トリノ大学、ルカ・タマニョーン教授、ヒトプレキシシン D1 に対する機能修飾抗体の開発                                         |
| 16 | 米国コーネル大学、グレゴリー・A・ペツコー教授、sorLA に対する低分子化合物の探索                                              |
| 17 | ポーランド、ヤギェウォ大学、ジョナサン・ガーディナー・ヘドル教授、バイオナノ技術のための改変蛋白質の構造解析                                   |
| 18 | スウェーデン、ウプサラ大学、マーヴィン・シーベルト助教、MS2 の構造解析                                                    |
| 19 | 台湾・国立成功大学、チェン チュンジュン教授、ウイルス様粒子の構造解析                                                      |
| 20 | 英国・リーズ大学 ACSMB、Sarah Harris 博士、粗視化モデルによるモータ蛋白質の解析                                        |
| 21 | 中国・北京大学、蛋白質科学センター、昌 増益 教授、蛋白質科学の振興                                                       |
| 22 | 中国・国立蛋白質科学センター（上海）、雷 鳴 教授、構造生命科学の振興                                                      |
| 23 | 米国・オレゴン大学、アリス・バーカン教授、シトクロム b6f 複合体形成に必須な因子の解析                                            |
| 24 | スイス・ジュネーブ大学、ジーンディビッド・ロシェ教授、米国・カリフォルニア大学サンフランシスコ校、シルビア・ラムンド研究員、緑藻クラミドモナスにおける葉緑体蛋白質輸送機構の解明 |

## 1－9 代表的な大型プロジェクト研究

### 代表

|    |                                                                              |           |
|----|------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1  | 科学技術振興機構、先端計測分析・機器開発プログラム、<br>最先端研究基盤領域「先端機器開発タイプ」<br>超高感度スピン相関高分解能 NMR 装置開発 | 2015－2020 |
| 2  | 文部科学省、科学研究費補助金新学術領域研究<br>新学術領域研究 染色体軸－ループ（染色体 3D）に基づく減数分裂期の染色体機能の制御          | 2015－2020 |
| 3  | （独）科学技術振興機構、統合化推進プログラム<br>蛋白質構造データバンクの高度化と統合的運用                              | 2014－2016 |
| 4  | （独）科学技術振興機構、CREST<br>新規細胞膜電位シグナルの構造基盤の解明                                     | 2014－2019 |
| 5  | 独立行政法人科学技術振興機構／再生医療実現拠点ネットワークプログラム<br>幹細胞培養用基材の開発                            | 2013－2017 |
| 6  | （独）科学技術振興機構、CREST<br>植物の環境適応を実現する過渡的超分子複合体の構造基盤                              | 2013－2017 |
| 7  | 文部科学省、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<br>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            | 2012－2014 |
| 8  | （独）科学技術振興機構、X 線自由電子レーザー重点戦略研究課題<br>球状構造体を利用した生体超分子複合体の構造解析法の開発               | 2012－2013 |
| 9  | （独）日本学術振興会、科学研究費補助金基盤研究（A）<br>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        | 2013－2015 |
| 10 | 文部科学省、科学研究費補助金新学術領域研究<br>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                        | 2012－2016 |
| 11 | 文部科学省、創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業<br>動物細胞発現系を用いた高難度タンパク質生産支援と、糖鎖工学・抗体工学を用いたその高度化     | 2012－2016 |
| 12 | 文部科学省、X 線自由電子レーザー重点戦略研究課題<br>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 |
| 13 | 文部科学省、科学研究費補助金新学術領域研究<br>新学術領域研究高精細アプローチで迫る転写サイクル機構の統一的理解                    | 2012－2016 |
| 14 | 日本学術振興会、科学研究費補助金若手研究（A）<br>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                   | 2012－2014 |
| 15 | （独）科学技術振興機構、X 線自由電子レーザー重点戦略研究課題<br>球状構造体を利用した生体超分子複合体の構造解析法の開発               | 2012－2013 |
| 16 | 文部科学省、科学研究費補助金新学術領域研究<br>ゲノムを支える非コード DNA 領域の機能                               | 2011－2015 |
| 17 | （独）科学技術振興機構、統合化推進プログラム<br>蛋白質構造データバンクの国際的な構築と統合化                             | 2011－2013 |
| 18 | （独）科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 CREST<br>網膜神経回路のシナプス形成と生理機能発現の解析                     | 2009－2014 |

## 分担

|    |                                                                |           |
|----|----------------------------------------------------------------|-----------|
| 19 | 文部科学省、光・量子融合連携研究開発プログラム                                        | 2013－2017 |
|    | 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（光合成電子伝達系タンパク質を中心とする複合量子ビーム構造生物学） |           |
| 20 | 日本医療研究開発機構 (AMED)、CREST                                        | 2014－2019 |
|    | 内細菌叢による代謝・免疫・脳異常惹起メカニズムの解明と治療応用                                |           |
| 21 | (独) 科学技術振興機構、研究開発施設共用等促進費補助金（創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業）              | 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                    |           |
| 22 | 経済産業省、次世代天然物化学技術研究組合、次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発                    | 2013－2017 |
|    | 革新的 in silico シミュレーション／スクリーニングソフトウェアの開発                        |           |
| 23 | (独) 科学技術振興機構、研究開発施設共用等促進費補助金（創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業）              | 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                    |           |
| 24 | 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）                     | 2012－2016 |
|    | 創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業                                            |           |
| 25 | （独）科学技術振興機構、CREST                                              | 2011－2016 |
|    | 幹細胞における多分化能性維持の分子機構とエピゲノム構造の三次元的解析                             |           |
| 26 | (独) 科学技術振興機構、研究開発施設共用等促進費補助金（創薬等支援技術基盤プラットフォーム）                | 2011      |
|    | 高難度タンパク質をターゲットとした放射光 X 線結晶構造解析技術の開発                            |           |

## 代表的な受託研究

|   |                                                                   |           |
|---|-------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1 | (独) 新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO 技術開発機構)                               | 2014－2018 |
|   | 再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業/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                 |           |
| 2 | (独) 新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO 技術開発機構)                               | 2014－2015 |
|   | 立体造形による機能的な生体組織製造技術の開発/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 |           |
| 3 | (独) 科学技術振興機構、統合化推進プログラム                                           | 2014－2016 |
|   | 蛋白質構造データバンクの高度化と統合的運用                                             |           |
| 4 | 文部科学省、宇宙科学研究拠点形成プログラム                                             | 2014－2016 |
|   | 高品質結晶化技術の宇宙科学研究拠点形成                                               |           |
| 5 | 厚生労働科学研究委託事業                                                      | 2014－2016 |
|   | 革新的がん医療実用化研究事業                                                    |           |
| 6 | 浜理薬品工業                                                            | 2014      |
|   | マイクロウェーブを用いた Peptide Chemistry 及び装置技術の習得                          |           |
| 7 | 日本触媒／新規ペプチド合成法の開発                                                 | 2013      |
|   |                                                                   |           |
| 8 | 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 |
|   | 先端核磁気共鳴装置群の産業利用支援プログラム                                            |           |

|    |                                                                          |           |
|----|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 9  | 文部科学省、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<br>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        | 2012－2014 |
| 10 | 文部科学省、創薬等支援技術基盤プラットフォーム<br>最先端 NMR 構造解析に向けた蛋白質試料評価調製システムの高度化と外部支援        | 2012－2016 |
| 11 | (独) 科学技術振興機構・さきがけ<br>構造から迫る細胞内輸送マシナリー                                    | 2012－2014 |
| 12 | (財) 日本宇宙フォーラム<br>宇宙環境を利用した高品質タンパク質結晶生成 (第 6 回実験) と精密立体構造の解析              | 2012－2013 |
| 13 | (独) 科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業 ALCA (先端的低炭素化技術開発)<br>珪藻のフィジオロミクスに基づく褐色のエネルギー革命 | 2011-2016 |
| 14 | (独) 科学技術振興機構<br>「次世代がん研究戦略推進プロジェクト」                                      | 2011－2015 |
| 15 | (独) 科学技術振興機構、統合化推進プログラム<br>蛋白質構造データベースの国際的な構築と統合化                        | 2011－2013 |
| 16 | (財) 日本宇宙フォーラム<br>宇宙環境を利用した高品質タンパク質結晶生成 (第 5 回実験) と精密立体構造の解析              | 2011－2012 |

## 企業等との代表的な共同研究

|    |                                                                                                                  |           |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1  | パナソニック株式会社<br>VHH抗体の複合体構造予測法の研究                                                                                  | 2016      |
| 2  | (独立行政法人) 宇宙航空研究開発機構<br>巨大蛋白質複合体の高分解能結晶を得るための技術開発及び電位センサーの動作原理の解明に向けた宇宙環境を利用した高品質タンパク質結晶生成 (第 2 期後期実験) と精密立体構造の解析 | 2015－2018 |
| 3  | 大日本住友製薬株式会社<br>電子顕微鏡を用いたタンパク質構造解析の汎用プラットフォーム構築                                                                   | 2015-2016 |
| 4  | 浜理薬品工業 (株)<br>マイクロウェーブを用いたペプチド合成技術の開発                                                                            | 2015      |
| 5  | (独立行政法人) 宇宙航空研究開発機構<br>巨大蛋白質複合体の高分解能結晶を得るための技術開発及び電位センサーの動作原理の解明に向けた宇宙環境を利用した高品質タンパク質結晶生成 (第 2 回実験) と精密立体構造の解析   | 2014－2017 |
| 6  | 味の素株式会社<br>改変ラミニン及びそれに適合する幹細胞用培地の開発                                                                              | 2013－2014 |
| 7  | 中外製薬株式会社<br>ブレキシシン抗体のエピトープ解析                                                                                     | 2014-2015 |
| 8  | 株式会社 KRI<br>クライオ電子顕微鏡によるソフトマテリアルのイメージング                                                                          | 2014-2015 |
| 9  | 大阪ガスケミカル株式会社<br>クライオ電子顕微鏡によるバイオ材料のイメージング                                                                         | 2014-2015 |
| 10 | 株式会社カネカ<br>電子顕微鏡イメージングによるバイオ材料の構造解析                                                                              | 2014-2015 |
| 11 | 味の素株式会社<br>アミノ酸晶析発酵におけるバクテリアへの結晶による機械的ストレス解析                                                                     | 2012－2013 |

|    |                                               |           |
|----|-----------------------------------------------|-----------|
| 12 | (独立行政法人) 宇宙航空研究開発機構                           | 2013      |
|    | 【月原先生分】宇宙環境を利用した高品質タンパク質結晶生成（第6回実験）と精密立体構造の解析 |           |
| 13 | インタープロテイン株式会社                                 | 2013      |
|    | 蛋白質・蛋白質相互作用を阻害する画期的な低分子有機化合物の開発               |           |
| 14 | (独立行政法人) 宇宙航空研究開発機構                           | 2011-2012 |
|    | 【中川先生分】宇宙環境を利用した高品質タンパク質結晶生成（第6回実験）と精密立体構造の解析 |           |
| 15 | 株式会社 ファーマフーズ                                  | 2013-2014 |
|    | 卵黄加水分解物中に含まれる生理活性物質の探索                        |           |
| 16 | 経済産業省、次世代天然物化学技術研究組合、次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発   | 2013-2017 |
|    | 革新的 in silico シミュレーション/スクリーニングソフトウェアの開発       |           |
| 17 | (独立行政法人) 宇宙航空研究開発機構                           | 2011-2012 |
|    | 【中川先生分】宇宙環境を利用した高品質タンパク質結晶生成（第6回実験）と精密立体構造の解析 |           |
| 18 | (独立行政法人) 宇宙航空研究開発機構                           | 2011-2012 |
|    | 【月原先生分】宇宙環境を利用した高品質タンパク質結晶生成（第6回実験）と精密立体構造の解析 |           |
| 19 | アステラス製薬株式会社                                   | 2012-2016 |
|    | 抗体創薬基盤技術としての合理的抗体設計手法の開発                      |           |
| 20 | (株) パナソニック                                    | 2012      |
|    | 蛋白質間相互作用構造予測技術に関する研究                          |           |
| 21 | インタープロテイン株式会社                                 | 2012      |
|    | 蛋白質・蛋白質相互作用を阻害する画期的な低分子有機化合物の開発               |           |
| 22 | 味の素株式会社                                       | 2012      |
|    | アミノ酸晶析発酵におけるバクテリアへの結晶による機械的ストレス解析             |           |
| 23 | (株) エーザイ                                      | 2011-2014 |
|    | 薬物代謝酵素チトクローム P450 脂質膜中構造                      |           |
| 24 | (株) 島津製作所                                     | 2011-2012 |
|    | 蛋白質の分子解析技術の開発                                 |           |
| 25 | (独) 宇宙航空研究開発機構                                | 2011-2012 |
|    | 宇宙環境を利用した高品質タンパク質結晶生成（第5回実験）と精密立体構造の解析        |           |
| 26 | (株) 小野薬品工業                                    | 2011-2012 |
|    | FATT タグを用いた大腸菌による組み換え蛋白質の生産                   |           |
| 27 | (株) ニッピバイオマトリクス研究所                            | 2011-2012 |
|    | ラミニン・コラーゲン等細胞接着分子の研究                          |           |
| 28 | 独立行政法人 科学技術振興機構                               | 2011-2012 |
|    | 両生類の再生を支えるエピジェネティクス機構の解明と応用                   |           |
| 29 | (株) 積水メディカル                                   | 2011-2012 |
|    | Intact LR11 蛋白質に特異的な抗体作製に関する研究                |           |
| 30 | (株) パナソニック                                    | 2011      |
|    | 蛋白質間相互作用構造予測技術に関する研究                          |           |
| 31 | (社) バイオ産業情報化コンソーシアム                           | 2011      |
|    | 高精度 in silico スクリーニング等シミュレーション技術の開発           |           |

|    |                            |      |
|----|----------------------------|------|
| 32 | インタープロテイン株式会社              | 2011 |
|    | 機能解析、構造解析に基づく低分子性制御医薬の創製   |      |
| 33 | プロテインウェブ株式会社               | 2011 |
|    | 蛋白質の発現系の構築および高効率大量発現に関する研究 |      |

## 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<br>(年度) |
|---|----------------------------------------|--------------|
| 1 | 日本蛋白質構造データバンク：<br>PDBj (PDB japan) の運用 | 2001～2016    |

## 1－10 大学院教育

### 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、研究所としても大学院教育の環境整備に努めている。

#### 理学研究科 生物科学専攻

| 教 授    | 准教授   | 講 師  | 助 教    |
|--------|-------|------|--------|
| 北條 裕信  | 川上 徹  | 佐藤 毅 | 朝比奈 雄也 |
| 岡田 眞里子 | 中井 正人 | 李 映昊 | 山田 雅司  |
| 原田 慶恵  | 末武 勲  |      | 宗 正智   |
| 後藤 祐児  | 田中 秀明 |      | 松木 陽   |
| 藤原 敏道  | 三間 穰治 |      | 茶屋 太郎  |
| 栗栖 源嗣  | 大森 義裕 |      | 北郷 悠   |
| 古川 貴久  | 篠原 美紀 |      | 山下 栄樹  |
| 篠原 彰   | 加納 純子 |      | 土屋 裕子  |
| 高尾 敏文  | 奥村 宣明 |      |        |
| 高木 淳一  | 岩崎 憲治 |      |        |
| 中川 敦史  | 鈴木 守  |      |        |
| 中村 春木  | 金城 玲  |      |        |

#### 理学研究科 化学専攻

| 教 授   | 准教授  | 講 師  | 助 教    |
|-------|------|------|--------|
| 北條 裕信 | 川上 徹 | 佐藤 毅 | 朝比奈 雄也 |
| 藤原 敏道 | 金城 玲 |      | 松木 陽   |
| 高尾 敏文 |      |      |        |
| 中村 春木 |      |      |        |

#### 理学研究科 高分子科学専攻

| 教 授   | 准教授   | 講 師  | 助 教   |
|-------|-------|------|-------|
| 後藤 祐児 | 田中 秀明 | 李 映昊 | 宗 正智  |
| 栗栖 源嗣 | 鈴木 守  |      | 山下 栄樹 |
| 中川 敦史 |       |      | 東浦 彰史 |

#### 医学系研究科

| 教 授   | 准教授   | 助 教   |
|-------|-------|-------|
| 古川 貴久 | 大森 義裕 | 茶屋 太郎 |

#### 生命機能研究科

| 教 授   | 准教授   | 講 師  |
|-------|-------|------|
| 古川 貴久 | 岩崎 憲治 | 李 映昊 |
| 高尾 敏文 | 鈴木 守  |      |
| 高木 淳一 | 金城 玲  |      |
| 中川 敦史 |       |      |
| 中村 春木 |       |      |

本年度、本研究所には約 102 名の大学院生、学生が在籍している。各大学院生の所属等については各研究部門・センターの現状を参照。

#### 平成 28 年度在籍者（H28.4.1 現在）

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

#### 平成 27 年度在籍者

|         |            |        |    |
|---------|------------|--------|----|
| 理学研究科   | 博士前期（修士課程） | 博士後期課程 | 合計 |
|         | 46         | 31     | 77 |
| 医学系研究科  | 博士前期（修士課程） | 博士後期課程 | 合計 |
|         | 1          | 1      | 2  |
| 生命機能研究科 | 博士前期（修士課程） | 博士後期課程 | 合計 |
|         | 5          | 3      | 8  |
|         |            | 学部学生   |    |
| 理学部     |            | 7      |    |
| 医学部     |            | 3      |    |

大学院教育の一環として、TA や RA 制度の一層の充実を図った。平成 27 年度受入れた RA は、14 名であった。また、科研費による特任研究員としての雇用も行った。学生の教育の場として、研究報告会（平成 27 年 11 月 24 日～25 日）を設けた。また、21 件の蛋白質研究所セミナー、研究室セミナーなどを通して、先端的研究課題とその研究実態に常に触れる機会を設けた。理学研究科と共同で前期課程 1 年次学生（平成 27 年 9 月 14 日）及び博士課程中間報告会（平成 28 年 3 月 8 日）を行い、成果が上がった。学生や若い研究者の教育のために、所内の教員が自身の研究テーマ、研究方針を語る「蛋白研コロキウム」を企画し、3 回行った。また、所外の研究者を招いた、「未来コロキウム」は計 4 回実施した。研究室主催による外国人セミナーを計 24 回行った。以上を通じて、実践的な大学院教育を行なった。学位取得者は各種予算によるポスドクとして任用した。

## 1－10－2 学部および共通教育

蛋白質研究所の特徴を生かし、学際分野としての蛋白質科学の教育を物理学、化学、高分子学、生物学、基礎医学、情報科学にわたって実施した。全学共通教育科目では、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、Ⅱ」を担当した。また、理学部生物学科の専門科目「蛋白質情報科学」、「真核生物の分子遺伝学Ⅱ」、「生物科学特論」や基礎実習を担当した。

理学部および医学部の学部学生を研究所に受け入れることを学部側に伝え、希望する学生が平成 27 年度に 10 名、平成 28 年度に 9 名配属された。配属された学生については、所内研究報告会や蛋白質研究所セミナー等に参加できる機会を与えた。



プロジェクト研究へ大学院生を RA（平成 27 年度 14 名、平成 28 年度 6 名）として受入れ、組織的に参加させた。この活動での研究成果を発表するため国内学会はもとより、海外学会への参加を大いに奨励し、平成 27 年度は 13 名、平成 28 年度は 6 名の学生が海外派遣された。学位取得者や後期課程在学の学生を各種予算による特任研究員として採用し（平成 27 年度 63 名、平成 28 年度 43 名）、実践的教育や訓練を行なった。

## 1－10－3 博士学位を授与された学生

### 平成 28 年度

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

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

Sahoo Bikash Ranjan（機能構造計測学研究室）

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

汪 洋 (Yang Wang)(機能・発現プロテオミクス研究室)

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

### 平成 27 年度

倉田 隆一郎（細胞外マトリックス研究室）

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

寺川 まゆ(蛋白質構造形成研究室)

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

池ノ上達哉（蛋白質構造形成研究室）

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

Ahmet Can Berkyurek（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)」

### 平成 26 年度

奥谷 聡志（生体反応統御研究室）

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

片岡 沙織（機能構造計測学研究室）

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

小佐見 謙一（機能構造計測学研究室）

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

西河 洋祐（蛋白質結晶学研究室）

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

藤井 勇樹（分子創製学研究室）

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

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

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

Mohamad Bani Ismail (ゲノム・染色体機能研究室)

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

## 平成 25 年度

黄 振宇 (神経発生制御研究室)

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

南出 良平 (神経発生制御研究室)

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

寒川 剛 (分子創製学研究室)

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

服部 良一 (機能構造計測学研究室)

「リジン残基の <sup>13</sup>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」

## 平成 24 年度

原田 健一 (超分子構造解析学研究室)

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

福田 正史 (機能・発現プロテオミクス研究室)

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

三島 優一 (エビジェネティクス研究室)

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

水島 良太 (蛋白質情報科学研究室)

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

## 平成 23 年度

植田 啓介 (機能構造計測学研究室)

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

小坂 宏道 (ゲノム・染色体機能学研究室)

「ミネラルコルチコイド受容体と非ステロイド型リガンドの相互作用」

榊原 由紀子 (生体反応統御研究室)

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

新村 佳奈子 (生体反応統御研究室)

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

鈴木 基孝 (蛋白質構造形成研究室)

「微生物トランスグルタミナーゼの酸変性とリフォールディングに関する研究」

田中 宏明 (構造プロテオミクス構造系)

「Csk SH2ドメインとCbpリン酸化ペプチドの複合体の構造解析」

中川 宗 (超分子構造解析学研究系)

「ギャップジャンクションチャネルの構造・機能研究」

藤原 一志郎 (神経発生制御研究室)

「Necdin による間葉系幹細胞の最終分化制御機構」

松田 真 (超分子構造解析学研究系)

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

村上 洋一 (蛋白質情報科学研究系)

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

柳 浩太郎(蛋白質構造形成研究室)

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

吉村 優一(蛋白質構造形成研究室)

「超音波がアミロイド線維へ与える効果に関する研究」

H.B.D.Prasada Rao(ゲノム-染色体機能学研究室)

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

## 1-11 蛋白質研究所の自己評価活動

研究所独自の研究報告会(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11月21日、22日にかけて行った。院生、研究生に積極的に発表してもらうため、すべての口頭発表を公募とした。その結果、26件の応募があり、種々の分野からの発表が2日間にわたって行われた。その中で特に優れたものについてはベストプレゼン賞の表彰を行った。また、結晶構造解析、電子顕微鏡、NMR 等に関するワークショップを6件開催し、研究所内での施設、また技術等に関する理解を深める機会とした。学生と教職員間で自由に対話する機会も設け、普段は交流のない研究室間での研究に関する議論、意見交換が活発に行われた。

### 平成28年度 蛋白質研究所報告会 IPR Retreat 2016

開催日 2016年11月21日(月)、22日(火)

場所 大阪大学 吹田キャンパス 銀杏会館 3F

<第一日目> 11月21日(月)

|        |       |       |        |
|--------|-------|-------|--------|
| 10:15- | 集合    |       |        |
| 10:25- | 開会の挨拶 | ..... | 中村春木所長 |

#### 口頭発表 (セッション1)

|             |                                            |       |                                                                                                                                                     |
|-------------|--------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10:30-10:45 | . Tomoshige Ando<br>[SEP]<br>(Takao's Lab) | ..... | Analysis of Ribonuclease H1 and RNA/DNA Hybrid Complex by ESI-MS<br>(ESI-MS によるリボヌクレアーゼ H1 と RNA/DNA 複合体の解析)                                        |
| 10:45-11:00 | Yusuke Ohnishi [SEP]<br>(Kurusu's Lab)     | ..... | Biochemical and Structural Characterization of Chimeric [FeFe]-hydrogenases<br>(二種類の[FeFe]-ヒドロゲナーゼからなるキメラタンパク質の作製と機能評価)                             |
| 11:00-11:15 | Ryo Ishikawa<br>(Mima Lab)                 | ..... | Physiological lipid composition lipid composition is vital for membrane<br>tethering by human Rab GTPase (ヒト Rab GTPase 依存性膜デザリング反<br>応と脂質二重膜組成の相関) |
| 11:15-11:30 | Gaby Almira<br>(Fujiwara Lab)              | ..... | Study of bacterial flagellar motor MotBC2 and its L119P mutant by solution<br>NMR                                                                   |
| 11:30-11:45 | Hidenori Hirai<br>(Takagi's Lab)           | ..... | Crystal structure of human Afamin, a serum glycoprotein that solubilizes lipidated<br>Wnt proteins (Wnt 蛋白質可溶化能をもつ血清蛋白質ヒトアフアミンの結晶構<br>造)            |
| 11:45-12:00 | Ayame Nitani<br>(Goto's Lab)               | ..... | Molecular mechanism underlying the Heparin-induced acceleration and<br>inhibition of amyloid fibrillation (ヘパリンによるアミロイド線維形成の促進と<br>抑制の分子機構)         |

|             |                      |
|-------------|----------------------|
| 12:00-13:15 | ポスター発表(研究室<br>紹介)・昼食 |
|-------------|----------------------|

#### 口頭発表 (セッション2)

|             |                                      |       |                                                                                                            |
|-------------|--------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 13:15-13:30 | Gert-Jan Bekker<br>(Nakamura's Lab.) | ..... | Accurate prediction of complex structure and affinity for a flexible protein<br>receptor and its inhibitor |
| 13:30-13:45 | Yukari Asakura                       | ..... | Chloroplast protein import in <i>Chlamydomonas reinhardtii</i> , a green alga                              |

|               |                                     |       |                                                                                                                                                    |
|---------------|-------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               | (Nakai's Lab.)                      |       | (緑藻クラミドモナスにおける葉緑体包膜の蛋白質透過装置の固定)                                                                                                                    |
| 13:45-14:00   | Naoki Kanda<br>(Nakagawa's Lab.)    | ..... | Molecular basis of PIPs metabolism of PTEN (がん抑制タンパク質PTENのPIPs代謝の分子基盤)                                                                             |
| 14:00-14:15   | Akiko Ueno<br>(Furukawa's Lab.)     | ..... | Leucine-rich repeat proteins Lrit1 and Lrit2 regulate synapse formation in retinal photoreceptors (網膜視細胞のシナプス形成を制御するロイシンリッチリピート膜蛋白質Lrit1とLrit2の解析) |
| 14:15-14:30   | Masahiro Noji<br>(Goto's Lab.)      | ..... | Isolation and Characterization of a Highly-Amyloidogenic Peptide of Ovalbumin (オボアルブミンの高アミロイド性領域の単離と特性)                                            |
| 14:30-14:45   | Rina Fujimoto<br>(Hojo's Lab.)      | ..... | Chemical synthesis of Caveolin-1 and structural analysis of intramembrane domain (カベオリン-1の化学合成及び細胞膜内ドメインの構造解析)                                     |
| 口頭発表 (セッション3) |                                     |       |                                                                                                                                                    |
| 15:00-15:15   | Akiyuki Toda<br>(Kurusu's Lab.)     | ..... | X-ray crystallographic characterization of the axonemal dynein light chain-1 (X線結晶構造解析による経糸ダイニン軽鎖1の構造評価)                                           |
| 15:15-15:30   | Akima Yamamoto<br>(Nakagawa's Lab.) | ..... | A study on high resolution crystallography of VSOP/Hv1 using PA tag                                                                                |
| 15:30-15:45   | Kazuya Segawa<br>(Mima's Lab.)      | ..... | Dissecting the selectivity of Rab GTPase-mediated membrane tethering in eukaryotic endomembrane systems (Rab GTPase 群が駆動する細胞内膜テザリング反応の選択性)         |
| 15:45-16:00   | Naoki Takeda<br>(Hojo's Lab.)       | ..... | Synthesis of sialylglycopeptide using TFA-labile protecting groups (TFA感受性保護基を用いたシアル酸含有糖ペプチドの合成)                                                   |
| 16:00-16:15   | Sanki Tashiro<br>(Kanoh's Lab.)     | ..... | Robustness of the <i>S. pombe</i> chromosomes to loss of telomeric and subtelomeric DNA (テロメアおよびサブテロメアDNA喪失に対する分裂酵母染色体の頑強性)                        |
| 16:15-16:30   | Shinji Iida<br>(Nakamura's Lab.)    | ..... | Multiscale Simulations of Cytoplasmic Dynein: From All-atom to Continuum Mechanics (細胞質ダイニンのマルチスケールシミュレーション:全原子から連続体モデルへ)                          |
| 口頭発表 (セッション4) |                                     |       |                                                                                                                                                    |
| 16:45-17:00   | Li Ke<br>(Shinohara's Lab.)         | ..... | Characterization of PP4 Phosphatase Function During Meiotic Recombination in Budding Yeast (出芽酵母の減数分裂組み換えにおける脱リン酸化酵素PP4の機能の究明)                     |
| 17:00-17:15   | Masayuki Adachi<br>(Goto's Lab.)    | ..... | Understanding of aberrant protein aggregation based on the competitive aggregation mechanism (競争的凝集形成機構に基づいた蛋白質異常凝集の理解)                            |
| 17:15-17:30   | Konomi Kuwahara<br>(Hojo's Lab.)    | ..... | Structural analysis of the transmembrane region of the fibroblast growth factor receptor in lipid bilayers (線維芽細胞増殖因子受容体膜貫通部位の脂質二重膜中における構造解析)      |
| 17:30-17:45   | Yuichi Mishima<br>(Suetake's Lab.)  | ..... | Nucleosome structure and maintenance DNA methylation (DNAメチル化維持機構に対するヌクレオソーム構造の効果)                                                                 |
| 18:00-20:00   | 意見交換会                               |       |                                                                                                                                                    |

<第二日目> 12月2日(火)

|               |                                       |       |                                                                                                                                                                                                               |
|---------------|---------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 口頭発表 (セッション5) |                                       |       |                                                                                                                                                                                                               |
| 10:00-10:15   | Shoji Nishikawa<br>(Nakagawa's Lab.)  | ..... | Toward X-ray structural study for VSOP2 (新規電位センサータンパク質VSOP2のX線構造解析に向けて)                                                                                                                                       |
| 10:15-10:30   | Mamoru Takizawa<br>(Sekiguchi's Lab.) | ..... | The Glu residue of laminin $\gamma$ chain comprises a bipartite integrin recognition site together with LG1-3 domains of laminin $\alpha$ chain ( $\gamma$ 鎖 Glu残基は $\alpha$ 鎖LG1-3 domainと共にインテグリン認識領域を構成する) |
| 10:30-10:45   | Yasuhiro Imada<br>(Nakamura's Lab.)   | ..... | Density functional study of porphyrin distortion effects on the electronic structure and redox potential of hemes (密度汎関数法によるポルフィリン環の構造歪みがヘムの電子構造と酸化電位に与える影響の研究)                                               |
| 10:45-11:00   | Akane Furuya<br>(Kurusu's Lab.)       | ..... | Structural and interactional analysis of the ferredoxin-NADP+ oxidoreductase from <i>Chlamydomonas reinhardtii</i> ( <i>C. reinhardtii</i> 由来FNRのX線結晶構造解析及び相互作用の解明)                                           |
| 11:00-11:15   | Yuki Hamano                           | ..... | Functional analysis of meiotic recombination checkpoint mediator Mek1 in                                                                                                                                      |

| 口頭発表 (セッション6)           |                                                        |       |                                                                                                                                 |
|-------------------------|--------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11:30-11:45             | Nanami Morooka<br>(Sekiguchi's Lab.)                   | ..... | Polydom is an extracellular matrix protein essential for lymphatic vessel remodeling (Polydomはリンパ管のリモデリングに必須の細胞外マトリックスタンパク質である) |
| 11:45-12:00             | Hitomi Kimura<br>(Nakagawa's Lab.)                     | ..... | X-ray crystallographic studies of voltage-gated proton channel in activated-state                                               |
| 12:00-12:15             | Shun Kubo<br>(Furukawa's Lab.)                         | ..... | Epigenetic transcriptional regulation in retinal photoreceptor-subtypes determination (エピジェネティックな遺伝子発現制御による網膜視細胞のサブタイプ決定機構)     |
| 12:15-12:30             | Shigeyuki Magi<br>(Okada's Lab.)                       | ..... | PHLDA1 acts as a negative feedback regulator in heregulin-induced ErbB signaling (PHLDA1はヘレグレンが誘導するErbBシグナルにおける自己抑制因子である)       |
| 12:45-13:45 ワークショップ及び昼食 |                                                        |       |                                                                                                                                 |
| ワークショップ1                | Naoyuki Miyazaki,<br>Kenji Iwasaki                     | ..... | Single particle reconstruction by cryo-electron microscopy at near-atomic resolution (近原子分解能クライオ電子顕微鏡単粒子構造解析法)                  |
| ワークショップ2                | Hideaki Tanaka and<br>Eiki Yamashita                   | ..... | X-ray crystallographic analysis (X線結晶構造解析)                                                                                      |
| ワークショップ3                | Toshihiko Sugiki                                       | ..... | Tertiary structure determination of protein by nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy (NMR分光法による蛋白質の立体構造解析)              |
| ワークショップ4                | Shingo Kikuchi                                         | ..... | 微量膜蛋白質複合体の精製と解析<br>—Blue Native 電気泳動の利用と応用—                                                                                     |
| ワークショップ5                | Nobuaki Okumura                                        | ..... | Mass spectrometric analysis of proteins (質量分析法による蛋白質の解析)                                                                        |
| ワークショップ6                | Yuya Asahina                                           | ..... | Introduction of peptide synthesis by solid-phase method (誰でもできる！？ ペプチド合成)                                                       |
| 口頭発表(セッション7)            |                                                        |       |                                                                                                                                 |
| 14:00-14:15             | Hisashi Tadakuma<br>(Harada's Lab.)                    | ..... | Single-molecule analysis of the target cleavage reaction by RNAi enzyme complex (RNA干渉における切断活性の1分子蛍光観察)                         |
| 14:15-14:30             | Osemwenkhae Osaretin<br>Precious<br>(Shinohara's Lab.) | ..... | Structural and Functional Analysis of Mei5-Sae3 Complex in Dmc1 Assembly in Meiotic Recombination                               |
| 14:30-14:45             | Fumiyoshi Hara<br>(Kurusu's Lab.)                      | ..... | Structural and Interactional Studies on the Cyanobacterial NDH-1 complex (シアノバクテリア由来膜蛋白質NDH-1 複合体の構造解析)                         |
| 14:45-15:00             | Yudai Hasegawa<br>(Kanoh's Lab.)                       | ..... | Telomere length is important for replication timing control (テロメアによるDNA複製タイミング制御)                                               |
| 15:00-15:15             | Hajime Tamaki<br>(Fujiwara's Lab.)                     | ..... | Solid-state NMR study of sodium ion pump rhodopsin and its cation binding (固体NMRによるナトリウムイオンポンプロドプシンとそのカオチン結合サイトの解析)             |
| 特別講義                    |                                                        |       |                                                                                                                                 |
| 15:30-16:00             | Prof. Mariko Okada                                     | ..... | Molecular networks, dynamics and cell decision mechanisms (細胞制御理解のための分子ネットワークとダイナミクス)                                           |
| 16:00-16:30             | Prof. Yoshie Harada                                    | ..... | Functional Analysis of Biomolecules using Single-molecule Imaging Technique (1分子イメージング技術による生体分子の機能解析)                           |
| 16:30-                  | 閉会の挨拶及びベスト<br>プレゼン賞受賞者発表                               |       | (受賞者: Akiko Ueno, Nanami Morooka, Yudai Hasegawa)                                                                               |

## 1－12 その他の社会との連携

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

### 平成27年度 見学等実績

| 日 程                                     | 行事名     | 見学者                            | 人 数 |
|-----------------------------------------|---------|--------------------------------|-----|
| 平成27年5月2日                               | いちよう祭   | 一般                             | 98名 |
| 平成27年7月31日                              | 蛋白研セミナー | 主に高校生                          | 63名 |
| 平成27年5月28日                              | 施設見学    | 松灰第一高等学校（韓国）                   | 45名 |
| 平成27年8月26日                              | 施設見学    | 昭和薬科大学附属高等学校                   | 28名 |
| 平成27年9月10日                              | 施設見学    | 長野県立飯田高等学校                     | 45名 |
| 平成27年10月29日                             | 施設見学    | 和歌山県立向陽高等学校                    | 85名 |
| 平成27年11月5日                              | 施設見学    | 大阪府立高津高等学校                     | 8名  |
| 平成27年10月22日<br>平成27年11月5日<br>平成27年11月7日 | 施設見学    | 沖縄県教育委員会県立学校教育課<br>（沖縄県内高校生選抜） | 50名 |
| 平成27年12月17日                             | 施設見学    | 大阪教育大学附属高等学校                   | 35名 |

## 1－13 受賞

### 平成28年度日本結晶学会学術賞

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

### 第53回日本ペプチド学会 ポスター賞受賞

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

### 平成28年度日本遺伝学会奨励賞

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

### 平成28年度 科学技術分野・文部科学大臣表彰・科学技術賞（開発部門）

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

### 第13回（平成27年度）産学官連携功労者表彰・文部科学大臣賞

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

### 平成27年大阪大学総長顕彰

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

### 平成27年大阪大学総長顕彰

平成27年7月14日、大阪大学に勤務する教員のうち、教育、研究、社会・国際貢献又は管理運営上の業績が特に顕著であると認められ、中川敦史 教授に平成27年大阪大学総長顕彰が授与された。

### 大阪大学総長奨励賞

平成27年7月14日、若手教員のうち、教育及び研究の業績があると認められ、山下栄樹 助教に平成27年大阪大学総長奨励賞が授与された。

### 平成27年大阪大学総長奨励賞

平成27年7月14日、若手教員のうち、教育及び研究の業績があると認められ、栗栖源嗣教授に平成27年大阪大学総長奨励賞が授与された。

### 平成27年大阪大学総長顕彰

平成27年7月14日、大阪大学に勤務する教員のうち、社会・国際貢献部門部門における業績が特に顕著であると認められ、篠原美紀准教授に平成27年大阪大学総長顕彰が授与された。

#### 平成 26 年大阪大学総長顕彰

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

#### 平成 26 年大阪大学総長顕彰

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

#### 平成 26 年大阪大学総長顕彰

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

#### 平成 26 年大阪大学総長顕彰

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

#### 平成 26 年大阪大学総長奨励賞

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

#### 平成 26 年大阪大学総長奨励賞

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

#### 平成 26 年大阪大学総長奨励賞

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

#### 第 14 回日本蛋白質科学会年会「若手奨励賞」

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

#### Annual Paper Award (Rebeiz 財団)

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

#### 平成 25 年大阪大学総長顕彰

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

#### 平成 25 年大阪大学総長顕彰

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

#### 平成 25 年大阪大学総長顕彰

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

#### 平成 25 年大阪大学総長顕彰

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

#### 平成 25 年大阪大学総長顕彰

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

#### 平成 25 年大阪大学総長顕彰

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

#### 平成 25 年大阪大学総長顕彰

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

#### 平成 25 年大阪大学総長奨励賞

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

#### 平成 25 年大阪大学総長奨励賞

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

#### 平成 25 年度大阪大学総長表彰

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

#### 平成 25 年第 52 回 NMR 討論会若手ポスター賞受賞

平成 25 年 11 月 13 日、第 52 回 NMR 討論会において、ポスター発表課題「メチル化リジンの化学シフトと塩橋との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、平成 25 年 9 月、日本生化学会より、学術の進歩に著しい貢献をしたことが認められ、日本生化学会 JB 論文賞を授与された。

#### 第 13 回日本蛋白質科学会年会若手奨励賞

平成 25 年 6 月 13 日、研究課題名「PA タグを用いた新規アフィニ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。

#### 第 44 回 内藤記念科学振興賞

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

#### 第 30 回大阪科学賞

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

#### 平成 24 年大阪大学総長奨励賞

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

#### 平成 24 年大阪大学総長顕彰

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

#### 平成 24 年文部科学大臣表彰「若手科学者賞」

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

#### 第 48 回ペプチド討論会「日本ペプチド学会奨励賞」

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

#### 平成 23 年大阪大学功績賞

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

#### 第 11 回日本蛋白質科学会年会若手奨励賞

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

#### 平成 23 年度文部科学大臣表彰「若手科学者賞」

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

#### 平成 22 年度日本化学会第 63 回日本化学会賞

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

#### 平成 22 年度日本結晶学会西川賞

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

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

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

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

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

#### 平成 22 年度大阪大学最先端ときめき研究推進事業「ときめき研究アワード」

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

#### 第 1 回 Xiaoyu Hu Memorial Award

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



#### 平成 22 年度科学技術分野文部科学大臣表彰若手科学者賞

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

#### 財団法人井上科学振興財団 2009 年度第 26 回井上研究奨励賞

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

#### 平成 21 年度日本結晶学会学術賞

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

#### 第 47 回日本生物物理学会年会若手奨励賞

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

#### 第 9 回アジア結晶学会 Rising Star Prize

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

#### 第 27 回大阪科学賞

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

#### 日本生物物理学会第 4 回若手奨励賞

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

#### 日本蛋白質科学会若手奨励賞

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

#### 日本ペプチド学会賞

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

#### 遺伝学会奨励賞

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

#### 大阪大学共通教育賞

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

#### 平成 18 年度結晶学会進歩賞

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

#### 大阪大学教育・研究功績賞

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

#### 大阪大学教育・研究功績賞

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



## 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                                                                                                                                                              |
| 講師    | 佐藤 毅(兼)                                                                                                                                                           |
| 助教    | 朝比奈雄也                                                                                                                                                             |
| 事務補佐員 | 岡田 玲子                                                                                                                                                             |
| 共同研究員 | 斎藤 博幸(京都薬科大学)、田中 将史(神戸薬科大学)、西浦 弘志(兵庫医科大学)、岩岡 道夫(東海大学理学部化学科)                                                                                                       |
| 大学院学生 | Marina Valenzona Reconose(化学 D2)、武居 俊樹(化学 D2)、竹田 直樹(化学 M2)、大萩 亜美(生物 M2)、藤本 梨菜(生物 M2)、山本 直幸(生物 M2)、風見 輝(化学 M1)、高澤 雅也(化学 M1)、大枝 弘明(生物 M1)、桑原 このみ(生物 M1)、徐 金乾(生物 M1) |
| 学部生   | 石田 優介(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. 受容体型チロシンキナーゼの機能発現機構の解明
3. 修飾ヒストンの合成法の開発ならびに修飾と機能の相関関係の解明

#### 【研究の現状と展望】

1. タンパク質合成法の高度化に関する研究：タンパク質合成の鍵中間体となるペプチドチオエステルを簡便に合成する方法を検討中である。また、固相合成したチオエステル前駆体を、C 末端側ペプチドとの縮合時にペプチドチオエステル変換させることにより、ペプチドチオエステルを直接得ることなくタンパク質を得る方法を検討中である。

我々の開発したタンパク質合成法においては、ペプチド同士を縮合してタンパク質へと導く方法を用いる。分子量の大きなタンパク質を合成する際には、この過程の繰り返しと、そのたびごとの精製が必要となる。この過程をより簡略化して迅速な合成を実現するため、種々の縮合法を合わせて用いることにより、連続的なペプチド縮合法の開発を進めている。

また、糖タンパク質の機能解明を推進するために、その効率的な合成法の確立を目指して研究を進めている。糖鎖とペプチドの化学的性質は大きく異なるため、両者を含む糖タンパク質の合成には、双方の安定性を考慮したルートの設計が必要である。その結果、糖鎖水酸基をベンジル基によって保護した糖アミノ酸をペプチド合成時に導入して、糖ペプチドセグメントを得、それらを順次縮合して糖タンパク質へと誘導する方法を開発してきた。現在では、血中寿命の制御や、ウイルス感染の標的となるシアル酸を持つ糖タンパク質合成へと展開している。

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

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

## 2-1 蛋白質化学研究部門

### 2-1-2 細胞システム研究室

#### 【メンバー】

教授            岡田 眞里子  
特任助教      岩本 一成、間木 重行  
事務補佐員    池田 由紀子

#### 【研究課題】

1. 細胞制御における NF- $\kappa$ B 転写因子の振動の役割
2. ErbB 受容体シグナルのフィードバック制御
3. 細胞接着による代謝制御

#### 【研究の現状と展望】

1. 細胞制御における NF- $\kappa$ B 転写因子の振動の役割：細胞機能の発現は細胞内のシグナル・転写ネットワークの非線形な振る舞いにより制御されます。その中で特に注目されるのは NF- $\kappa$ B 転写因子の細胞質・核内移行の振動による遺伝子発現制御機構です。NF- $\kappa$ B は細胞質・核内移行の振動を介して遺伝子の発現誘導を行い、それにより発現誘導される遺伝子が細胞形成に貢献すると言われています。しかし、NF- $\kappa$ 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- $\kappa$ B の振動が遺伝子の発現誘導のために必要なかという理由は明らかにされていません。当研究室では、次世代シーケンス解析、細胞イメージング、数理モデリングを組み合わせ、NF- $\kappa$ B の振動の存在意義と振動による遺伝子発現の制御原理を調べています。2016 年度は、数理モデルを用いた理論的解析を行い、シグナル伝達系内の正のフィードバック制御による IKK の初速度の増加とスイッチ様の活性化機構が NF- $\kappa$ B の振動動態の生成に必要なことを明らかにしました。次世代シーケンス解析と一分子イメージング解析により、NF- $\kappa$ B の核内動態と遺伝子発現およびエピゲノム修飾の関連解析を進めています。本研究は、理化学研究所および東京大学との共同研究により進めています。

2. ErbB 受容体シグナルのフィードバック制御：シグナル応答の強度と持続性は、自己制御機構により調節・制御され、細胞の秩序形成に貢献しています。その制御メカニズムのひとつは、シグナルネットワークにおけるフィードバック制御です。2016 年度は、ErbB 受容体の活性化により誘導発現される転写産物 PHLDA1 が、上流受容体の活性化を抑制し、細胞全体のシグナル活性を制御する負の制御因子であることを、一細胞イメージング、数理モデリングなどを用いて、同定しました。また、PHLDA1 は、ErbB 受容体のリン酸化を直接阻害するのではなく、受容体の重合体形成を阻害するというユニークな特性を有することを、蛍光ラベルしたリガンドを用いた一分子イメージングにより明らかにしました。ErbB 受容体は、さまざまなヒトのがんの発症に関与することから、シグナル伝達系の負のネットワーク制御は、この受容体を標的とした薬剤治療や副作用を理解する上で重要であると考えています。本研究は、理化学研究所およびダブリン大学との共同研究により進めています。

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

## 2-1 蛋白質化学研究部門

### 2-1-3 蛋白質ナノ科学研究室

#### 【メンバー】

教授            原田慶恵  
助教            多田隈尚史  
事務補佐員    三好薫

#### 【研究課題】

1. 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
2. ナノ開口を使った生体分子間相互作用の解析
3. 細胞内外における局所温度の最先端計測技術の開発

#### 【研究の現状と展望】

##### 1. 蛍光ダイヤモンドナノ粒子を使った新規1分子イメージング法の開発：

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

##### 2. ナノ開口を用いた生体分子間相互作用の解析：

約20年前に我々が世界に先駆けて開発した、全反射蛍光顕微鏡による蛍光1分子イメージングは、生体分子の機能を解析する有効な手法である。しかし、全反射照明による蛍光1分子観察は、溶液中の蛍光分子の濃度がおおよそ50 nMまでの実験にしか用いることができないという問題がある。2003年にW.W.Webbらは高濃度条件下でも蛍光1分子観察が可能な、近接場光を利用したナノ開口という手法を開発した。ナノ開口を使うことで、全反射蛍光顕微鏡では解析できない、解離定数の大きい生体分子間の結合解離の詳細な解析が可能になる。ナノ開口は生体分子の機能解析に非常に有用な手法であるが、ナノ開口の作製には、高価な電子線描画装置が必要なことや、ガラス上のナノ加工技術が非常に難しいことなどから、普及していない。実験を進めていくためには、自身でナノ開口を作製する技術を確立し、いつでも希望のナノ開口を作製、使用できる環境を得ることが非常に重要であると考え、我々は数年前からナノ開口作製を開始した。試行錯誤を繰り返した結果、数  $\mu\text{M}$  の蛍光分子存在下での観察が可能な、直径約100 nmのナノ開口基板作製手法を確立し、Holliday構造DNA結合タンパク質であるRuvBタンパク質とDNAの相互作用の解析を行った。今後はRNAポリメラーゼがヌクレオソーム上で個々の塩基を転写する様子を可視化し、そのメカニズムの詳細を明らかにすることを目指す。1塩基の転写過程を可視化するためには、基質として数十  $\mu\text{M}$  の蛍光標識ヌクレオチド存在下での観察が必要である。そこで、より小さな直径のナノ開口の作製に挑戦する。最終目標として直径50 nmのナ

ノ開口基板作製法を確立し、RNA ポリメラーゼによるヌクレオソーム上での転写制御および、1 塩基レベルでの転写過程の実時間で観察することで一連の転写反応の分子機構を明らかにすることを旨とする。

### 3. 細胞内外における局所温度の最先端計測技術の開発

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



## 2-1 蛋白質化学研究部門

### 2-1-4 エピジェネティクス研究グループ

#### 【メンバー】

准教授            末武 勲  
特任研究員      三島 優一

#### 【研究課題】

1. DNA メチル化修飾とヒストン修飾のクロストークの解明
2. DNA メチル化模様の形成と維持、消去機構の解明

#### 【研究の現状と展望】

脊椎動物のゲノム DNA 中で、シトシンとグアニンが並ぶ CpG 配列でのシトシンは、DNA メチルトランスフェラーゼ (Dnmt) によりメチル化される。このメチル化は、遺伝情報の制御やゲノムの安定性に寄与する。一般に、分化方向が決まった細胞では、DNA のメチル化は安定で、細胞分裂を超えて安定に維持される。発生初期では、細胞特異的な DNA メチル化パターンが形成される。また、必要に応じて、DNA のメチル化がはずされ（脱メチル化され）、遺伝子発現を脱抑制する必要もある。この脱メチル化には、メチル化修飾が Tet という酵素により酸化され、ヒドロキシメチル化、フォルミル化、さらにはカルボキシメチル化されることが重要であると考えられている。私たちは、複数の DNA 修飾に注目し、DNA メチル化模様がどのように形成、維持、そして消去されているのかを明らかにしようとしている。

また、近年、DNA 修飾とヒストン修飾の関連に関わる研究が盛んになってきているが、まだその分子機構は十分に明らかになったとは言えないため、その分子機構も明らかにしようとしている。

#### 1. DNA メチル化模様の形成と維持、消去機構の解明

DNA メチル化消去機構の中間体として注目されているヒドロキシメチルシトシンの解析法は既に報告されているが、今後さらなる研究の展開には、より長いゲノム DNA でも一塩基レベルで解析できる方法が必要である。ヒドロキシメチル化シトシンを酸化により、フォルミル化シトシンに変換し、バイサルファイト法により、メチル化シトシンとヒドロキシメチル化シトシンを区別するという概念は既報の通りだが、私たちはよりマイルドな酸化反応を用いた新解析方法を報告した (Fukuzawa et al., 2015, 2016)。これにより、ヒドロキシメチル化の機能解析が今後さらに進むと考えられる。DNA ヒドロキシメチル化は、未分化の ES 細胞や脳などに特異的に高い含量を示すこと、一般に分化するとその含量が低下するという興味深い特徴を持っている。現在、ES 細胞で培養条件を変化させることにより、特定の遺伝子でヒドロキシメチル化シトシンの変化とメチル化シトシンの変化を 1 塩基解像度で検出している (投稿準備中)。共同研究により、紫外線やγ線照射により、DNA 損傷を引き起こされた部位におけるヒドロキシメチル化レベルが上昇することを見出すと同時に、ヒドロキシメチル化する酵素の遺伝子をつぶすと、損傷部位にヒドロキシメチル化が集積しないだけでなく、M 期における染色体分配の異常を引き起こすことを見出した (Kafer et al, 2016)。これにより、ヒドロキシメチル化の新たな機能を提案することができた (Kafer et al, 2016)。なお、DNA メチル化、ヒドロキシメチル化は、当たり前だが 2 本鎖 DNA の上で生じるが、これまで 2 本鎖 DNA の情報については確率的に解析するしかなかった。しかし、確率的な解析は、詳細な理解をする場合には、大きなハードルになっていた。これについて、酵素の性質をうまく使い、確率的でなく検出できる手法を共同研究により開発し乗り越えた (Kawasaki et al, 2016)。これにより、1 細胞でも解析できる道筋を立てることができた。

DNA メチル化を維持する酵素 Dnmt1 は、一旦 DNA にとりつくと、DNA の上を滑ってメチル化する特性がある。しかし、ヌクレオソームコア上の DNA をメチル化できないことを、再構成系で見出すと共に、これにはヒストン分子が大きな役割を果たすことまで捕まえている (投稿準備中)。一方、DNA メチル化反応を理解するためには、いつどこでメチル化されていくのかを理解する必要がある。これを測定する新規方法の開発も共同研究しており、NMR を用いてリアルタイムで DNA メチル化を補足することも可能になっている (投稿準備中)。

#### 2. DNA メチル化修飾とヒストン修飾のクロストークの解明

これまで、ゲノムワイドの解析から、DNA 修飾とヒストン修飾との関連についての報告がある。しかし、直接的な分子レベルでの関連は植物だけで報告され、Dnmt は、内部ドメインとして、修飾ヒストンを認識するドメインを持ち、DNA 修飾とヒストン修飾に直接的な関連性を示すことが分かっている。一方で、動物においては、ヒストン修飾が、直接 DNA メチル化活性に影響を与えるのか、また与えたとすれば、どのような影響なのかについては不明である。そのため、まず、共同研究により、修飾ヒストン調製法を確立し (Kawakami et al, 2016)、Dnmt 活性に与える効果を調べると、驚いたことに、ヒストン修飾が直接 DNA メチル化を制御するという新機構を見出した (投稿準備中)。なお、この修飾ヒストンは、数 10nM で Dnmt 活性を促進する作用があることから、生体内で十分に機能すると考えられる。この修飾に限らず、共同研究でありとあらゆる修飾ヒストンを用意できるので (Kawakami et al, 2015)、直接的相互作用を基盤とした DNA メチル化とヒストン修飾とのクロストークを、さらに明らかにできると期待できる。少なくとも、これまでにはっきりしないエピジェネティックな遺伝子発現制御及びゲノム制御について、分子レベルで明らかにすることができる糸口を得たことに間違いはない。今後、構造的な研究を共同研究で遂行し、新たな分子機構を提案して、細胞や動植物の研究をリードしようと考えている。

## 2-1 蛋白質化学研究部門

### 2-1-5 オルガネラバイオロジー研究グループ

#### 【メンバー】

准教授 中井 正人

研究員 菊地 真吾（特任）、朝倉 由香里（特任）

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

#### 【研究課題】

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

#### 【研究の現状と展望】

1. 葉緑体包膜における蛋白質膜透過の分子機構：葉緑体に代表されるプラスチド（色素体）の多様な機能を支えるのはプラスチドへと運ばれる多種多様な蛋白質であり、各蛋白質が適切な時に適切な器官・組織に発現し、機能すべき区画に正しく輸送される必要があります。また、これらの蛋白質の中には、他のサブユニットと会合し超分子複合体へとアセンブリーするものや、補因子が組み込まれるものもあります。私たちのグループでは、シロイヌナズナやトウモロコシのプラスチド形成過程について、特に葉緑体の包膜やチラコイド膜を舞台とする蛋白質輸送や光化学系超分子複合体へのアセンブリー・活性中心の鉄硫黄クラスターの挿入に関わる因子の生化学的解析と、その生体内での働きについての分子細胞生物学的・分子遺伝学的解析を進めてきました。2013年に、私たちは葉緑体内包膜の1メガダルトンの蛋白質輸送装置複合体TICを世界に先駆けて見だし、その全構成因子を同定し研究成果をサイエンス誌に発表しました。さらに、このTIC複合体と協同的に働く2メガダルトンもの新奇輸送分子モーター複合体も発見しています。このモーター複合体は、計7種類の新奇因子から成るヘテロオリゴメリックな複合体で、すべての因子が、葉緑体の発達植物の生育に必須で、現在、詳細な解析を進めています。本プロジェクトには、特任研究員菊地真吾と朝倉由香里が参画しています。

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

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

## 2-2 蛋白質構造生物学研究部門

### 2-2-1 蛋白質構造形成研究室

#### 【メンバー】

|        |                                                                                                       |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 教授     | 後藤 祐児                                                                                                 |
| 講師     | 李映 昊 (LEE, Young-Ho)                                                                                  |
| 助教     | 宗 正智                                                                                                  |
| 准教授    | HALL, Damien (Australia National University とのクロスアポイントメント)                                            |
| 客員フェロー | 櫻井 一正 (近畿大学)                                                                                          |
| 特任研究員  | 笹原 健二、山口 圭一                                                                                           |
| 外国人研究員 | AGUIRRE MARTINEZ, César                                                                               |
| 技術補佐員  | 木河 京子、守山由喜子                                                                                           |
| 事務補佐員  | 笹井 千鶴                                                                                                 |
| 国際共同研究 | CARVER, Jhone (Australian National University, Australia)                                             |
| 共同研究員  | 八木 寿梓 (鳥取大学)、西村 千秋 (帝京平成大学)、伴 匡人 (久留米大学)、内木 宏延 (福井大学)、茶谷 絵理 (神戸大学)、浅田 伸彦 (岡山理科大学)                     |
| 大学院学生  | (高分子 D3) 林 雨曦、(高分子 D2) 牟田 寛弥、(生物 D2) 足立 誠幸、木下 岬、(生物 M2) 二谷 綾愛、(高分子 M1) 野地 真広、(生物 M1) 藤川 龍弥、内藤 嵩史、張 春明 |

#### 【平成 27 年度在籍者】

(国際共同研究) JELINEK, Raz (Ben Gurion University, Israel)、(共同研究員) 石森 浩一郎 (北海道大学)、大橋 祐美子 (東京理科大学)、(大学院学生) 鈴木 まゆ、池之上 達哉、平野 美貴、柿本 衿菜、畠 靖子、上野山 哲平

#### 【研究課題】

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

#### 【研究の現状と展望】

蛋白質は本来アミノ酸が直線状につながった高分子鎖である。蛋白質は折りたたまれて特定の立体構造 (天然構造) を形成して、機能を果たす。蛋白質の折りたたみ反応は、フォールディング (protein folding) と呼ばれる。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、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。 $\beta$  ラクトグロブリンは主に  $\beta$  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  $\alpha$  ヘリックスを含む中間体を経由して起きる ( $\alpha \rightarrow \beta$  転移)。 $\beta$  ラクトグロブリンのフォールディング機構をさまざまな物理化学的な手法により解析している。また、フェレドキシン-NADP<sup>+</sup>還元酵素などの酵素蛋白質のフォールディング、構造と機能の相関を、NMR、熱測定などの手法を用いて研究している。

2. 蛋白質のミスフォールディングと凝集 : 蛋白質がミスフォールディングしたり、凝集をすることが原因で病気が引き起こされる例が多く見つかり、フォールディング病と呼ばれる。その代表がアミロイドーシスである。透析アミロイドーシスの原因となる  $\beta 2$  ミクログロブリン、アルツハイマー病に関わるアミロイド  $\beta$  ペプチド、また、モデル蛋白質として卵白リゾチームなどを用いて蛋白質の凝集やアミロイド線維形成の分子機構を研究している。アミロイド線維は、原因蛋白質の過飽和溶液から、何らかの原因で過飽和が解消することによって形成すると考えられる。つまり、自然界に一般的な過飽和現象は、疾患に関わるアミロイド線維形成の機構を理解するために重要である。「溶解度」、「過飽和」、「超音波」などをキーワードとして、アミロイド線維を代表とする凝集状態と天然構造の構造や物性、形成機構を、比較しながら研究している。これにより、蛋白質の構造物性の理解にいつその貢献をすることを目指している。

## 2-2 蛋白質構造生物学研究部門

### 2-2-2 機能構造計測学研究室

#### 【メンバー】

|                                                                                                            |                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 教授                                                                                                         | 藤原 敏道                                                                                                                                                                                 |
| 助教                                                                                                         | 松木 陽、天野 まゆみ（兼任）                                                                                                                                                                       |
| 客員教授                                                                                                       | 児嶋 長次郎                                                                                                                                                                                |
| 特任准教授                                                                                                      | 小林 直宏                                                                                                                                                                                 |
| 特任助教                                                                                                       | 江川 文子、杉木 俊彦、原田 健一、深澤 隼、古板 恭子                                                                                                                                                          |
| 特任研究員                                                                                                      | 岩田 武史、新家 粧子、田巻 初、横地 政志、米山 桃子                                                                                                                                                          |
| 技術専門職員                                                                                                     | 阿部 直行                                                                                                                                                                                 |
| 事務補佐員                                                                                                      | 鎌田 美穂子                                                                                                                                                                                |
| 技術補佐員                                                                                                      | 船田 由妃                                                                                                                                                                                 |
| 共同研究員                                                                                                      | 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）、<br>根東 義則（東北大学）、出村 誠（北海道大学）、内藤 晶（横浜国立大学）、服部 良一（徳島文理大学）、<br>星野 大（京都大学）、山口 良弘（大阪市立大学）                                                   |
| 国際共同研究員                                                                                                    | Ayyalusamy Ramamoorthy (Univ. of Michigan), Jaume Torres (Nanyang Technological Univ.),<br>Seung R. Paik (Seoul National Univ.), Raymond Stanley Norton (Monash Univ.)                |
| NMR 共同研究員                                                                                                  | 石森 浩一郎（北海道大学）、織田 昌幸（京都府立大学）、神田 大輔（九州大学）、北原 亮（立命館大学）、<br>齊藤 貴士（北海道薬科大学）菅瀬 謙治（京都大学）、瀬尾 悌介（金沢大学）、寺沢 宏明（熊本大学）、<br>枋尾 豪人（京都大学）、長尾 聡（奈良先端科学技術大学院大学）、永田 崇（京都大学）、<br>前沖 勝実（北海道大学）、森田 勇人（愛媛大学） |
| 大学院生                                                                                                       | （理化学 D3）山田 和哉、Kampa Chalermpon、（理化学 D2）神田 泰治、（理化学 M2）Gaby Almira、杉下 友晃                                                                                                                |
| 研究生                                                                                                        | 張 仲良                                                                                                                                                                                  |
| 【平成 27 年度在籍者】 特任助教 河原 郁美、事務補佐員 山本 たま恵、<br>大学院生（理生物 D3）Nesreen Alsanusi Ibrahim、（理化学 D3）Bikash Ranjan Sahoo |                                                                                                                                                                                       |

#### 【研究課題】

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

#### 【研究の現状と展望】

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が実施した。また、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、分子間相互作用情報も含む蛋白質構造解析を行った。これは、特任助教の古板 恭子が実施した。イネ耐病性のキチン受容体 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用い、標的蛋白質との相互作用を  $^{19}\text{F}$ -NMR で解析する手法を確立し、膜蛋白質やキナーゼを含む 5 種の蛋白質全てで有効なことを示した。これは特任助教の河原 郁美及び古板 恭子が実施した。固体 NMR 法で 7 回膜貫通蛋白質である古細菌の Na<sup>+</sup>ポンプの解析を行い重要な残基の NMR 信号帰属に成功した。これは特任研究員の田巻初が実施した。手法開発においても蛋白質の N 末端に特殊なランタニドキレートを導入することで、測定 pH 毎に増加した構造情報が得られる NMR 法の開発に成功した。これは、特任研究員の服部 良一が実施した。

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 500 倍以上向上させ、実用性の高い超高感度高分解能多次元固体 NMR を測定できるまでになった。He ガスも循環式にして、低コストで長期の極低温 DNP-NMR 高感度実験を行えることを実証した。この DNP 法を効率的に行うために、実験を解析するためのシミュレーションプログラムを開発し、遷移金属元素の磁性を利用する新しい方法を検討した。これは特任助教の深澤 隼が実施した。これらにより、医学・生物学的に重要な脂質二重膜など界面や細胞内での蛋白質構造解析を行える段階に達した。

3. 超分子解析するための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蛋白質 SH3 などに応用した。また、国際的な生体高分子の NMR データベース BMRB を運営して、このデータベースを NMR 蛋白質構造解析に用いる方法、データベース横断的に利用する方法を開発した。これは、特任准教授の小林 直宏、特任研究員の横地 政志、岩田 武史が実施した。

## 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                                                                                                                                                  |
| 准教授    | 田中 秀明                                                                                                                                                  |
| 技術職員   | 乗岡 尚子                                                                                                                                                  |
| 研究員    | 慈幸 千真理 (学振)、仲庭 哲津子(学振)、西河 洋祐 (特任)、金 宙妍 (特任)、三角 裕子 (特任)                                                                                                 |
| 事務補佐員  | 下家 和子、筒井 美穂                                                                                                                                            |
| 技術補佐員  | 萬代 有美                                                                                                                                                  |
| 国際共同研究 | Cairns James Robert (Suranaree University of Technology, Thailand)                                                                                     |
| 共同研究員  | 大山 拓次 (山梨大)、藤枝 伸宇 (阪大工)、宮原 郁子 (大阪市大)、石森 浩一郎 (北大)<br>池上 貴久 (横浜市大)、成川 礼 (静岡大)                                                                            |
| 大学院学生  | (生物 D3) Charoenwattanasatien Ratana、(高分子 D1) Coruh Mehmet Orkun<br>(高分子 M2) 大西 裕介、(生物 M2) 戸田 暁之、原 史剛、古谷 茜<br>(高分子 M1) 伏見 こころ、(生物 M1) 猪股 志帆、梅野 恵太、西崎 弘貴 |
| 学部学生   | (FrontierLab@OsakaU 交換留学生) Frank Anna、Rutz Andreas (Ruhr-Universität Bochum, Germany)                                                                  |

#### 【平成 27 年度在籍者】

|       |                                                                  |
|-------|------------------------------------------------------------------|
| 助教    | 武藤 梨沙 (兼任)                                                       |
| 研究員   | 山本 治樹 (学振)                                                       |
| 技術補佐員 | 菊池 輝美                                                            |
| 大学院学生 | (生物 D3) 平林 佳、(高分子 D1) 清田 大貴、(生物 M2) 岩崎 遙華、安田 亜矢                  |
| 学部学生  | (FrontierLab@OsakaU 交換留学生) Wu Mian (McMaster University, Canada) |

#### 【研究課題】

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

#### 【研究の現状と展望】

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

## 2-2 蛋白質構造生物学研究部門

### 2-2-4 膜蛋白質化学研究室

#### 【メンバー】

准教授 三間 穰治

技術補佐員 新宮 愛

大学院学生 (生物 M2) 豊島 正之、(生物 M2) 藤林 果奈、(生物 M2) 山口 かなえ (生物 M1) 石川 稜、(生物 M1) 瀬川和也、(生物 M1) 高松知世

#### 【平成 27 年度在籍者】

大学院学生 (生物 M2) 北澤 健太郎、(生物 M2) 上田 早苗、(生物 M2) 谷口 早紀

#### 【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 et al., 2014)。また、これまで確立した再構成アプローチを、ヒト細胞をモデルに、Rab GTPase・Rab エフェクター群を中心とする膜テザリング（繫留）マシナリーに拡張し (Tamura et al., 2014)、「細胞が、多様で複雑な細胞内膜交通ネットワークを、膜テザリング・膜融合の主たる素過程を介して、どのような戦略で時空間的に厳密に制御しているか」という細胞生物学の大命題に挑戦している。

2. 細胞内膜融合マシナリーと膜出芽マシナリーの機能的相互作用：実際の細胞内オルガネラにおいては、「オルガネラ膜融合マシナリー」と「オルガネラ膜出芽・分裂マシナリー」は個々のオルガネラ膜上に共存して各々の機能を発現しているはずである。そして、絶え間ない膜融合反応と膜出芽反応が行われる細胞内膜交通（メンブレントラフィック）が、時空間的に厳密に制御されるためには、両者（膜融合マシナリーと膜出芽マシナリー）の間にオルガネラ膜上における機能的相互作用が存在すると考えられる。我々は、小胞体 ER 膜に局在する COPII 複合体をはじめとする小胞膜形成・出芽に必須のコートタンパク質複合体群、Arf ファミリー GTPase 群、そして ER 膜融合に関与するダイナミン様 GTPase 群を研究対象とし、それらの SNARE 膜融合マシナリー共存下での機能解析を目指している。現在まで、ヒトおよび出芽酵母を真核細胞モデルとし、様々なコートタンパク質複合体・サブユニット群・Arf GTPase 群・ダイナミン様 GTPase 群の大量発現・精製系の構築を推進するとともに、酵母ダイナミン様 GTPase Scy1p を核とする ER 膜融合マシナリーの再構成に成功している (Sugiura et al., 2016)。

## 2-3 蛋白質高次機能学研究部門

### 2-3-1 ゲノム・染色体機能研究室

#### 【メンバー】

|       |                                                                                                                                                                                            |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 教授    | 篠原 彰                                                                                                                                                                                       |
| 准教授   | 篠原 美紀                                                                                                                                                                                      |
| 特任助教  | 寺澤 匡博、Challa Kiran                                                                                                                                                                         |
| 特任研究員 | Lira Palmer、林原 加代子【平成 27 年度在籍者】、高木 智子【平成 27 年度在籍者】                                                                                                                                         |
| 事務補佐員 | 若林 浩子、曾谷 玲子、赤路 三紀                                                                                                                                                                          |
| 技術補佐員 | 村上 明美、徳村 彩夏、渡邊 智英、松本 尚子                                                                                                                                                                    |
| 大学院学生 | (生物 D3) 東出 望花、Jagadeeswara Rao Bommi, Ying Zhang (生物 D2) Osarantin Osemwenkhae<br>(生物 M2) 孫 筱丁, 李 珂, Byron Morris 【平成 27 年度在籍者】(生物 M1) Hana Sabhan, 浜野 有希、<br>Faiza Az Zahra (生物 B4) 石川 達也 |
| 研究生   | Chitra Kiranmai                                                                                                                                                                            |

#### 【研究課題】

1. 相同組換えに関与するタンパク質の機能、構造解析
2. 減数分裂期特異的染色体構造の機能解析
3. DNA 2 重鎖切断修復経路の選択機構
4. ヒトの組換え反応の解析
5. DNA 損傷チェックポイントの分子メカニズムの解明

#### 【研究の現状と展望】

2015 年度は、真核生物の組換えや DNA2 重鎖切断修復の分子機構を明らかにすることを目的に、以下の成果を上げている。

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

本研究室では、体細胞分裂期や減数分裂期の組換え反応の分子メカニズムの解明に取り組んでいる。体細胞分裂期の組換えは遺伝的、分子生物学的手法や生化学的解析に加え、細胞内での蛋白質の局在、挙動の解析、減数分裂期の組換えに関してはその過程に関わる新規の遺伝子／蛋白質の同定、機能解析、並びに既存の蛋白質との関係についての解析を行っている。特に、蛋白質の複合体の動的集合、解離反応を理解することに加え、染色体、あるいは核膜などの構造体との連携が中心に、組換えの分子メカニズムを明らかにすることを目標にしている。今後、モデル生物系で分子レベルでのさらなる解析を進める一方、立体構造解析等の原子レベルでの組換えの理解の研究にも着実に成果を上げつつあり、多様な解析手法を用いてメカニズムの解明に重心を移している。さらに、ヒトやマウスなどの高等真核生物での DNA 修復の系の立ち上げも完了し、今後の大きな展開を期待できる。今後は、バイオインフォマテックスなどの新しい分野との融合に領域、特にゲノムワイドな解析や、1 分子解析を取り入れた生化学を導入することで、真核生物の組換えや DNA 修復の分子機構とその制御の解明にも取り組むことが急務である。



## 2－3 蛋白質高次機能学研究部門

### 2－3－2 分子発生学研究室

#### 【メンバー】

|       |                                      |
|-------|--------------------------------------|
| 教 授   | 古川 貴久                                |
| 准教授   | 大森 義裕                                |
| 助 教   | 茶屋 太郎                                |
| 研究員   | 杉田 祐子（特任）                            |
| 技術職員  | 辻井 寿典                                |
| 技術補佐員 | 谷 昭子、門脇 美輝子、石丸 藍子、東島 陽子、西村 美佐、池田 しのぶ |
| 事務補佐員 | 阿部 弘子                                |

|        |                                                                                                                                                     |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 共同研究員  | 疋田 貴俊（京大医）、金田 誠（日本医科大）、上野 真治（名古屋大医）                                                                                                                 |
| 大学院生   | 北村 民樹（理生物 D2）、小塚 孝司（生命 D2）、Meriam Boubakri（生命 D2）、今 鉄男（医 D1）<br>上野 明希子（生命 M2）、久保 竣（理生物 M2）、熊倉 良太（理生物 M2）、古橋 真佑（理生物 M1）<br>三草 周平（理生物 M1）、山本 悠（生命 M1） |
| 学部生    | 行天 大智（理生物 B4）、堤 峻太郎（理生物 B4）                                                                                                                         |
| 研究生    | A. Mittsu Gomez Sarmago                                                                                                                             |
| 特別聴講学生 | Wang Jui Chun                                                                                                                                       |

#### 【平成 27 年度在籍者】

佐貫理佳子（助教）、渡邊哲史（特任研究員）、長谷川桂（技術補佐員）、島田真理子（理生物 M2）、福永康太（理生物 M2）、吉田怜代（理生物 M2）

#### 【研究課題】

1. 網膜神経回路形成の分子機構の解明
2. マイクロ RNA（miRNA）による中枢神経系の制御メカニズム
3. 網膜 ON・OFF 神経回路の機能メカニズム
4. 神経細胞分化に関わる遺伝子発現制御機構
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

#### 【研究の現状と展望】

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

## 2-3 蛋白質高次機能学研究部門

### 2-3-3 細胞核ネットワーク研究室

#### 【メンバー】

|       |                                                                          |
|-------|--------------------------------------------------------------------------|
| 准教授   | 加納 純子                                                                    |
| 事務補佐員 | 松本 明日香                                                                   |
| 技術補佐員 | 竹下 由美子                                                                   |
| 特任研究員 | 田代 三喜、村木 慶子                                                              |
| 大学院生  | (生物 M2) 井上 春奈、(生物 M2) 長谷川 雄大、(生物 M2) 小林小夏<br>(生物 M1) 大寄 美保、(生物 M1) 竹内 美穂 |
| 学部生   | (生物 B4) 小野 孝太、(生物 B4) 山本 真悠子                                             |

#### 【研究課題】

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

#### 【研究の現状と展望】

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

1. テロメア結合タンパク質複合体ネットワークの解明: Rap1 は真核生物において広く保存されたテロメア結合蛋白質であり、多くのテロメア機能を果たしている。我々は、分裂酵母の Rap1 を中心とした蛋白質複合体の機能解明を行っている。Rap1 を欠損させると、テロメア近傍ではなく、染色体腕部の DNA 複製のタイミング制御に異常が見られた。その異常は、テロメアに直接結合する Taz1 の欠損や、テロメア DNA の欠損によって見られなくなったことなどから、テロメア DNA の長さ自体が DNA 複製タイミングを制御するというモデルを提唱した。また、Rap1 に結合する新規蛋白質 Rip6 は、Rap1 や他のテロメア結合蛋白質の splicing に関与することがわかった。一方、Rap1 がカゼインキナーゼ 2 (CK2) によってリン酸化されることも見いだしている。様々な解析により、Rap1 の CK2 によるリン酸化がテロメアの核内配置およびテロメア末端構造形成において重要であることが示唆された。(主に、加納准教授、大学院生井上、長谷川、竹内による。)

2. テロメア隣接領域サブテロメアの機能・制御メカニズムの解明: 真核生物の線状染色体末端の構造体であるテロメアに隣接する特殊なクロマチン構造から形成される領域は、サブテロメアと呼ばれている。サブテロメアは多くの真核生物において見られるが、その機能はまだよくわかっていない。そこで、M 期にセントロメアに局在し、正確な染色体分配に必要な Sgo2 タンパク質が、間期にサブテロメアに局在する意義について解析を進めたところ、Sgo2 がサブテロメア領域の late origin (S 期後期に発火する複製開始点) の DNA 複製タイミング維持や、サブテロメアの高度に凝縮したクロマチン構造維持および遺伝子発現レベル維持に重要であることを発見した (Tashiro *et al.*, *Nature Commun.*, 2016)。一方、サブテロメアの生理学的機能を探るため、分裂酵母においてサブテロメアをすべて欠損させた株の作製に着手し、成功した。その結果、通常サブテロメアに形成されるヘテロクロマチン構造がサブテロメア隣接領域に侵入しており、その領域における遺伝子の発現が抑制され、ストレス応答に障害が生じていた。従って、サブテロメアは染色体内部の遺伝子発現の維持のために必要であることが明らかになった。さらに、テロメア DNA 短小化後の細胞応答にも異常が見られた。(主に、田代特任研究員、加納准教授による。)

3. ストレスシグナル伝達経路における Tel2-PIKK 蛋白質ネットワークの機能解明: Tel2 は真核生物に広く保存された蛋白質である。我々はこれまでに、Tel2 がすべての PIKK ファミリー蛋白質 (ATM, ATR, TOR, TRRAP) と相互作用することを明らかにした。しかし、Tel2 の機能、Tel2 と PIKK との相互作用の分子メカニズムや、その相互作用の生理学的意義については、不明な点が多く残されている。最近我々は、Tel2 のカゼインキナーゼ 2 (CK2) によるリン酸化部位を同定し、その生理学的意義について解析した。哺乳類細胞とは異なり、分裂酵母では Tel2 の CK2 によるリン酸化は Tel2 と PIKK などのストレス応答蛋白質との相互作用に必須ではないことがわかった (Inoue *et al.*, *Genes Cells*, in press)。(主に加納准教授、竹下技術補佐員、大学院生井上、竹内による。)

## 2-3 蛋白質高次機能学研究部門

### 2-3-4 体内環境統合蛋白質研究グループ

#### 【メンバー】

准教授            奥村 宣明

#### 【研究課題】

1. 哺乳類のジペプチド代謝関連酵素の構造と生理機能の解析
2. プロテオミクスによる生体試料の解析法の開発と応用

#### 【研究の現状と展望】

1. 哺乳類のジペプチド代謝関連酵素の構造と生理機能の解析：ジペプチドは哺乳類の蛋白質代謝において蛋白質分解の最終段階の中間産物として生成するほか、体内で合成されて固有の生理機能を持つものも存在する。われわれは哺乳類の恒常性維持機構を解析する中で、脳および骨格筋でアミノ酸から酵素的に生合成されるカルノシン ( $\beta$ -alanyl-L-histidine) というジペプチドに着目し、その機能と代謝の解析を行った。カルノシンは他の多くのジペプチドと異なりほとんどのペプチダーゼで分解されず、そのため特定の組織中で比較的安定に存在する。その一方、これを分解できる酵素の存在も知られており、これらのことがカルノシン固有の機能と密接に関連していると考えられる。われわれは、カルノシン分解酵素の探索を行い、それまで機能不明であった金属ペプチダーゼ CN2 がカルノシンを分解できることを明らかにした。CN2 は脳ではヒスタミンニューロンの存在する視床下部結節乳頭核に高濃度で存在していたことから、脳内でのヒスタミン合成にカルノシンが関与することが示唆された。さらに、CN2 の X 線結晶構造解析により構造と機能の解析を行い (楠木正巳・現山梨大教授らとの共同研究)、CN2 が酵素反応にダイマー形成を必要とするユニークな構造をもつことなどを見出した。

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

ESI-MS では蛋白質と金属の複合体も検出可能である。CN2 は活性に 2 価の金属イオンを必要とするが、ESI-MS を用いることにより CN2 がどの金属と結合するか明らかになった。それに基づいて現在、金属の結合と活性の関係について解析を行っているが、その関係は複雑であり、さらに多角的な解析が必要であると考え、引き続き検討している。今後さらに酵素-阻害剤複合体、酵素-基質複合体の解析などの解析を行いたいと考えている。

また、CN2 は当初はカルノシンを分解する酵素として同定したが、カルノシン以外のジペプチドにも基質となるものがあり、その基質特異性は CN2 のペプチド代謝における機能と密接に関連していると考えられる。最近、CN2 の基質特異性について再検討し、これもとづき CN2 の生体内での役割の解析を進めるとともに、その近縁蛋白質である CN2 を細胞に発現させ、その活性との比較を行っている。これらを通じて、ジペプチドの生体内における代謝の全体像とその特有の役割を明らかにしたいと考えている。

2. プロテオミクスの手法による生体試料の解析法の開発と応用：近年、プロテオミクスは質量分析法を中心として大きく発展したが、実際の解析においてはサンプル調整や定量比較、データ解析などにおいて、様々な課題と新たな可能性が残されている。われわれは、病理学、細胞生物学、バイオマーカー探索などの諸分野ならびに蛋白研高尾研究室との共同研究において、個別の課題における問題解決と新たな技術の開発に取り組んでいる。特に、最近のプロテオミクスにおける大きな課題の一つである蛋白質、ペプチドの質量分析を用いた定量解析について、新規のワークフローの確立とそれを利用したサンプルの解析を行っている。

## 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                |
| 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 (兼)    | 鈴木 博文                |
| 特任助教 (兼)    | 海津 正賢                |
| 特任助教 (兼)    | 宮崎 直幸                |

#### 【研究課題】

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

#### 【研究の現状と展望】

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

1. 統合的アプローチによる生体内分子構造の可視化：がんの進展や組織修復に関わる HGF の構造機能解析を加速するため、海津特任助教が中心となって複数の立体構造認識モノクローナル抗体の作製に成功し (Sci. Rep 2016)、それを結晶化シャペロンとして利用することによりこれまで結晶化不可能だったフレキシブルな HGF 蛋白質全長蛋白質の結晶化を達成した。また、宮崎特任助教が 300 kv 透過型クライオ電子顕微鏡 Titan KRIOS に装着した Volta Phase Plate を利用した位相差コントラストクライオ撮影 (VPC-TEM) の自動撮影化を、開発者の Radstin Danev 博士のアドバイスの元に成功し、従来の VPC-TEM ではできなかった近原子分解能解析を達成した。さらに分子量 20 万を切るような小さな蛋白質のスナップショット形状を、クライオ条件でネガティブ染色試料を超える高コントラストで得ることに成功した。また、同機によるクライオ単粒子解析において、わずか 1 日分の試料撮影データと、数日間の画像解析計算により、3.8Å 分解能のウイルス様粒子の単粒子解析に成功した。

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 (<https://www.ebi.ac.uk/pdbe/emdb/>) に登録されている電子顕微鏡画像と、同時に PDB (<http://pdj.org>) 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) のポータルを構築・公開した。一方、Omokage 検索という、PDB による原子モデル、EMDB 電子顕微鏡画像データ、X 線や中性子による生体試料小角散乱データ (SASBDB: <https://www.sasbdb.org/>) を、分子の「形状」によって横断的に探すサービスを開始した。検索後に、Gaussian Mixture モデルによって分子形状を 3 次元のガウス関数の集合として表現 (gmfit) し、モデル同士の重ね描きも可能とした。さらに、gmfit 法により電子顕微鏡画像から複合体構造の原子モデルを構築する手法を開発した。

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って行った。特に、アモルファス凝集とアミロイド線維の構造安定性や速度論的・平衡論的役割に注目した計算モデル化を行った。その結果、両者は競争的に形成し、一旦アモルファス凝集ができた後、アミロイド線維の成長する現象を示した (FEBS Lett, 2015)。また、蛋白質の凝集に伴う濁度の変化を理論的に説明した (Anal. Biochem, 2016)。以上に基づき、「溶解度」や「過飽和」という基本概念に注目して、「アミロイド線維は変性蛋白質の過飽和状態が解消して生じる、結晶性の析出」であることを示した (Curr. Opin. Struct. Biol. 2016)。さらに結晶性のアミロイド線維やガラス性のアモルファス凝集に基づく構造状態の相図によって、蛋白質凝集が包括的に理解できることを提唱した。

#### 【発表論文】

Omokage search: shape similarity search service for biomolecular structures in both the PDB and EMDB. Suzuki, H., Kawabata, T., and Nakamura, H. Bioinformatics. 32 (4), 619-620 (2016).

HOMCOS: an update server to search and model complex 3D structures. Kawabata, T. J.Struct.Funct.Genomics. (2016)  
doi:10.1007/s10969-016-9208-y.

A multi-pathway perspective on protein aggregation: Implications for control of the rate and extent of amyloid formation. Hall, D., Kardos, J., Edskes, H., Carver, J. A. and Goto Y. FEBS Lett. 589(6), 672-679 (2015).

Protein aggregate turbidity: Simulation of turbidity profiles for mixed-aggregation reactions. Hall, D., Zhao, R., Dehlsen, I., Bloomfield, N., Williams, S. R., Arisaka, F., Goto, Y., and Carver, J. A. Anal. Biochem. 498, 78-94 (2016).

Revisiting supersaturation as a factor determining amyloid fibrillation. So, M., Hall, D. and Goto, Y. Curr. Opin. Struct. Biol. 36, 32-39 (2016).

## 2-5 附属蛋白質解析先端研究センター

### 2-5-1 機能・発現プロテオミクス研究室

#### 【メンバー】

|       |                                                              |
|-------|--------------------------------------------------------------|
| 教授    | 高尾 敏文                                                        |
| 特任助教  | カロリネ・ドンゼリ・ペレイラ                                               |
| 特任研究員 | 福田 正史                                                        |
| 技術補佐員 | 吉田 美香、中島 悦子                                                  |
| 共同研究員 | 藤井 順逸（山形大）、西河 淳（農工大）、富田 毅、出口 敦子、家口 勝昭（東京女子医大）、<br>深田 吉孝（東京大） |
| 大学院学生 | 化学（D3）汪 洋、化学（D2）安東 友繁、化学（M1）朱 慧彬                             |
| 研究生   | 楊 正煜                                                         |

#### 【研究課題】

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

#### 【研究の現状と展望】

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

1. 質量分析による蛋白質一次構造解析のための化学的手法、及び、解析ソフトウェアの開発に関する成果
  - ① 安定同位体 ( $^{18}\text{O}$ ) 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（トランスデューシン、1991, 1992）；フォスファチジルエタノールアミン化（オートファジー（2000）、マイトファジー（2015））；パルミトレオイル化（Wnt、2006, 2013）
3. 各種疾患患者の尿や尿路結石、胆汁を用いたバイオマーカー探索に関する成果（2012, 2013）
4. 質量分析におけるペプチド、及び、糖鎖のフラグメンテーションに関する研究成果
  - ① トリメチルリシンにおける新規フラグメンテーション（2003）
  - ② Met(O)における特異的フラグメンテーション（1999, 2000）

5. 高精度質量分析のためのハードウェアの開発に関する成果

① パルス高電圧印加方式デュアル ESI スプレーヤーを考案（2005）→精密質量測定

展望：1）生理的条件下における蛋白質複合体の質量分析法を確立する（→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）2）質量分析を用いた新規蛋白質同定法、及び、ジスルフィド結合位置決定法の開発を目指す。

## 2-5 附属蛋白質解析先端研究センター

### 2-5-2 分子創製学研究室

#### 【メンバー】

|               |                                                                                                                |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 教授            | 高木 淳一                                                                                                          |
| 准教授           | 岩崎 憲治                                                                                                          |
| 助教            | 北郷 悠                                                                                                           |
| 特任助教          | 松永 幸子                                                                                                          |
| 特任助教          | 海津 正賢                                                                                                          |
| 特任助教          | 宮崎 直幸                                                                                                          |
| 技術専門職員        | 川上 恵子                                                                                                          |
| 事務補佐員         | 境 美絵                                                                                                           |
| 特任研究員         | 三原 恵美子、的場 京子、有森 貴夫、平井 秀憲、廣瀬 未果、前田 晋太郎                                                                          |
| 技術補佐員         | 常住 規代、浅木 亮子                                                                                                    |
| 大学院学生         | (生命 D4) Zuben Patrick Brown、(生物 M2) 江頭 舞、(生物 M2) 重森 大輝、(生物 M2) 植田 匠、(生物 M1) 小山 知晃、(生物 M1) 福峯 哲紀、(生物 M1) 福本 友貴恵 |
| 留学生           | (FrontierLab 交換留学生) Gabrielle J. Kembuan                                                                       |
| 【平成 27 年度在籍者】 |                                                                                                                |
| 大学院学生         | (生物 M2) 守永 健一、(生物 M2) 町田 栞                                                                                     |
| 留学生           | (FrontierLab 交換留学生) Lukas Becker                                                                               |

#### 【研究課題】

1. 細胞接着因子や神経系の分化・形態形成因子、及びそのレセプター細胞外領域の構造・機能解析
2. 抗体分子の構造解析とその改変による新規蛋白質分子の創製
3. 電顕、光顕、X 線など複数の手法を組み合わせた「関連構造解析法」の開発
4. 電子顕微鏡を使用した難結晶性蛋白質の高分解能構造解析

#### 【研究の現状と展望】

当研究グループでは、「生体膜」近傍での生物学的現象を蛋白質構造化学の目で切り取り、生物学研究の新たなステージを切り開くため、最新の構造生物学的手法を駆使した研究を行っている。そのために用いる構造生物学的手法は X 線結晶構造解析と電子顕微鏡イメージングであるが、後者は他の構造生物学的手法にくらべてそのポテンシャルを最大限に引き出すための基盤技術の確立が遅れている。またそれらに用いるタンパク質試料の調製(発現と精製)技術にはまだ改良の必要な点が数多くある。当研究グループでは、個々の生物学的課題を解明する研究と平行して、これらのハイエンド解析を可能にするための技術開発にも同様に力をいれている。主な成果は以下の通り。

1. 細胞接着因子や神経系の分化・形態形成因子、及びそのレセプター細胞外領域の構造・機能解析：がんの進展や組織修復に関わる HGF の構造機能解析を加速するため、海津特任助教が中心となって複数の立体構造認識モノクローナル抗体の作製に成功し、活性阻害抗体や構造変化をレポートする抗体などの「高付加価値抗体」を得た(Sci. Rep 2016)。また、骨粗鬆症の創薬ターゲットであるプレキシシン B1 について、シグナル伝達を阻害する環状ペプチドを単離し、ペプチド-受容体複合体の結晶構造解明を通して、このペプチドがアロステリック部位に結合することを明らかにした(Cell Chem.Biol. 2016)。このプロジェクトでは松永特任助教が中心的役割を果たした。また、生産と精製が困難なことで知られる幹細胞増殖因子 Wnt 蛋白質の大量生産を可能にし、特許出願と論文発表をした(eLife 2016)。

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：独自に開発した新規アフィニティタグシステム (PA タグ) が蛋白質の「内部配列」にも挿入可能であることを示し、レポータータグとしての広い応用可能性を明らかにした(J.Cell Sci 2016)。また、大腸菌での発現が容易にできる新しい抗体フラグメントフォーマット「Fv-clasp」の開発に成功した(論文準備中)。その他、自己免疫疾患患者由来の抗 DNA 抗体や、悪性腫瘍の組織診断に利用可能な二重特異性抗 IDH 抗体など、複数の抗体の高分解能構造解析をおこなった。

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：X 線結晶構造解析と電子顕微鏡イメージングを組み合わせたハイブリッドアプローチ法として開発した 2D ハイブリッド解析技術(結晶構造と、それとは異なるコンフォメーションのネガティブ染色像をデータとして、コンフォメーション変化を原子構造レベルで予測していく方法)を用い、インフルエンザ RNA ポリメラーゼの転写開始機構の構造メカニズムに迫る成果を得た。

4. 透過型電子顕微鏡 (TEM) を使用した難結晶性蛋白質の高分解能構造解析：平成 27 年度末に創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業を通じて導入された新型のクライオ電子顕微鏡によって、平成 28 年度運用開始直後から原子分解能解析に成功し、多くの支援、共同研究を安定して行うことができるようになった。実際に結晶化に難航している試料を含む様々な分子の近原子分解能データが蓄積しつつある。さらに、宮崎特任助教が中心となって、分子量が 200kDa 未満であり、なおかつ大きく構造変化する分子のイメージングに氷包埋試料で成功した。これは、この新型クライオ電子顕微鏡に最新のボルタ位相板と球面収差補正装置を備えたことで初めて実現できたことであった。

## 2-5 附属蛋白質解析先端研究センター

### 2-5-3 超分子構造解析学研究室

#### 【メンバー】

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 教授    | 中川 敦史                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 准教授   | 鈴木 守                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 助教    | 山下 栄樹（兼）、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、渋村 里美、森元 邦子                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 事務補佐員 | 河合 未奈子                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 特任研究員 | 池田 悦子、寒川 剛、中道 優介、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）、<br>岡田 雅人（大阪大学微生物病研究所）、小林 弘子（日本大学薬学部）、阪本 泰光（岩手医科大学薬学部）、<br>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）、<br>西野 達哉（東京理科大学基礎工学部）、武田 茂樹（群馬大学大学院理工学府）、<br>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）、<br>松村 浩由（立命館大学生命科学部）、村川 武志（大阪医科大学）、森田 英嗣（弘前大学農学生命科学部）、<br>山口 雅也（大阪大学大学院歯学研究科）、<br>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）、<br>Janos HAJDU（Uppsala University、スウェーデン）、Kwang Yeon HWANG（Korea Univeristy、韓国）、<br>Sekar KANAGARAJ（Indian Institute of Science、インド）、<br>Pongsak KHUNRAE（King Mongkut's University of Technology Thonburi、タイ）、<br>Han-Woo KIM（Korea Polar Research Institute、韓国）、Bong-Jin LEE（Seoul National University、韓国）、<br>Soo Jae LEE（Chungbuk National University、韓国）、Hyun Kyu SONG（Korea University、韓国） |
| 大学院学生 | （生物 D3）金田 健作、（高分子 D1）堤 研太、（生命機能 D3）山本 旭麻、<br>（高分子 M2）西川 翔士、（生物 M2）神田 直樹、木村 仁美、中嶋 祐太、<br>（生物 M1）植田 琢郎、大野 友裕、佐野 泰基、持田 理子                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 研究生   | 比嘉悠貴                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

#### 【平成 27 年度在籍者】

- （特任助教） Gijs van der Schot  
（技術補佐員） 原 由美子  
（大学院学生） Widhi Dyah SAWITRI、松本 愛弥、江村 晃太、比嘉 悠貴  
（共同研究員） 田中 陽子（日本大学松戸歯学部）、  
Usman Sumo Friend TAMBUNAN（University of Indonesia、インドネシア）

#### 【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、各種ウイルス、薬剤排出蛋白質複合体、膜電位センサー蛋白質、自



然免疫関連蛋白質、核輸送蛋白質複合体、エピジェネティクス関連蛋白質、脳・神経系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助教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、創薬等支援技術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、山下栄樹助教と東浦彰史助教が中心となって行った。さらに、日本学術振興会二国間交流事業としてスウェーデン・ウプサラ大学との共同研究で、X線自由電子レーザーを利用した結晶を必要としない生体超分子複合体の構造解析法（Coherent X-ray Diffraction Imaging; CDI, CXDI）の開発も行っている。これらのプロジェクトに、東浦彰史助教が参画した。

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

## 2-5 附属蛋白質解析先端研究センター

### 2-5-4 蛋白質情報科学研究室

#### 【メンバー】

|        |                                                                                   |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 教授     | 中村 春木                                                                             |
| 特任教授   | 肥後 順一                                                                             |
| 准教授    | 金城 玲                                                                              |
| 招へい准教授 | 福田 育夫、川端 猛                                                                        |
| 助教     | 土屋 祐子                                                                             |
| 技術職員   | 小佐田 高史                                                                            |
| 事務補佐員  | 行俊 奈津子、【平成 28 年 7 月在籍者】中野 眞理子                                                     |
| 特任研究員  | Bhaskar Dasgupta、Neetha Mohan、【平成 27 年度在籍者】笠原 浩太                                  |
| 共同研究員  | 織田 昌幸（京都府立大学）、小田 彰史（金沢大学）、野坂 通子（佐世保工業高等専門学校）鷹野 優（広島市立大学）米澤 康滋（近畿大学）、笠原 浩太（立命館大学）  |
| 大学院学生  | （生命機能 D5）Gert-Jan Bekker、（化学 D2）今田 康博、（生物科学 D2）飯田 慎仁、（生命機能 D2）速水 智教、（化学 M2）草鹿 あゆみ |

#### 【研究課題】

1. 蛋白質の構造と相互作用を解析・予測するバイオインフォマティクス研究
2. 蛋白質の分子シミュレーション計算による構造・機能研究：蛋白質および蛋白質・基質複合体の自由エネルギー地形をシミュレーションによって得る。また、分子シミュレーション計算プログラムを高度化し、蛋白質活性部位の電子状態に対する計算を実施して、詳細な機能解析を進める。

#### 【研究の現状と展望】

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

## 2-5 附属蛋白質解析先端研究センター

### 2-5-5 先端計測研究室

#### 【メンバー】

|        |                         |
|--------|-------------------------|
| 教授     | 中川 敦史(兼) 、高尾 敏文(兼)      |
| 講師     | 佐藤 毅                    |
| 助教     | 山下 栄樹、三村 直稔、杉木 俊彦、東浦 彰史 |
| 技術専門職員 | 乗岡 尚子(兼)、川上 恵子(兼)       |
| 技術職員   | 阿部 直行(兼)                |

#### 【平成 27 年度在籍者】

|       |                    |
|-------|--------------------|
| 准教授   | 高木 淳一(兼) 、岩崎 憲治(兼) |
| 助教    | 武藤 梨沙              |
| 特任研究員 | 田中 宏明、前田 晋太郎       |
| 技術補佐員 | 高井 朋代、常住 規代        |

#### 【研究課題】

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

#### 【研究の現状と展望】

平成 24 年 4 月に、プロテオミクス総合研究センターの改組による蛋白質解析先端研究センターの発足に合わせて設置された。本研究室では、蛋白質研究所がこれまでに培ってきた様々な蛋白質解析の技術の高度化とその利用を進めることを目指し、SPRING-8 の高輝度放射光を利用した X 線結晶構造解析を進める放射光解析グループ、高磁場核磁気共鳴装置を利用した NMR 構造解析グループ、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 3 つのグループが活動を行っている。昨年度まで本研究室にあった電子線解析グループの活動は、多階層構造生命科学研究室に引き継がれた。最先端の機器を利用した蛋白質研究のための計測技術や装置の開発を通じた方法論の開発を行いつつ、開発した手法を基にした利用支援も行い、蛋白質研究分野に広く寄与することを目指して研究・支援活動を行っている。

### 放射光解析グループ（中川、山下、東浦）

#### 【研究課題】

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

#### 【研究の現状と展望】

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

## NMR 構造解析グループ（杉木、武藤、三村）

### 【研究課題】

1. 高度かつ部位選択的安定同位体標識技術および新規 NMR 測定法など、様々な先端的 NMR 測定手法の開発
2. X 線結晶構造解析を併用した巨大分子複合体の NMR 解析
3. In-cell/in vivo NMR 測定のための基盤技術開発
4. 重篤な遺伝性疾患ラミノパシーを引き起こす変異型核ラミン蛋白質の立体構造の NMR 解析

### 【研究の現状と展望】

NMR 分光法は、蛋白質などの生体高分子について、その立体構造に加え、立体構造の揺らぎ・化学交換・フォールディングなどの動的ダイナミクス、分子間相互作用の部位決定・速度論的解析・熱力学的実験などが可能であり、蛋白質の構造、物性、機能についての静的・動的な幅広い情報を原子レベルの分解能でもたらす。当グループでは、溶液 NMR 分光法を用いて、蛋白質の立体構造の決定のほか、動的ダイナミクスや蛋白質間相互作用の解析、および、膜蛋白質や酵素など高難度蛋白質の NMR 測定・解析を可能にするための新規 NMR 測定・解析手法の開発などを行っている。

1. 蛋白質の立体構造および動的揺らぎ（ダイナミクス）の NMR 解析：溶液 NMR 法は、立体構造上の揺らぎが大きく結晶化が困難な蛋白質であっても立体構造を原子レベルで決定できる。また、磁場中における核スピンの緩和時間の解析等によって、蛋白質の動的状態のダイナミクスを幅広い時間域で解明可能である。すなわち溶液 NMR 法を用いれば、蛋白質が機能を発揮するうえでどのような立体構造をとり、蛋白質上のどの部分にどのくらいのタイムスケールで動的構造揺らぎが生じているかを原子レベルで解明することができる。現在、重篤な遺伝性疾患を引き起こす変異をもつラミン蛋白質について、立体構造と動的ダイナミクスの NMR 測定を進めており、変異によって遺伝性疾患が発症するメカニズムの解明を試みている。
2. タンパク質相互作用部位の決定：NMR は溶液状態で蛋白質間相互作用を解析できるので、X 線結晶構造解析よりもより生体内に近い状態を観測できる。分子量の比較的小さい蛋白質は、蛋白質の構造決定やアミノ酸残基の帰属が可能であり、巨大分子複合体のような分子量が非常に大きい蛋白質との相互作用解析を行うことができる。しかし、NMR では巨大分子複合体側の構造を観測することはできないため、X 線結晶構造解析と併用することで固体と溶液状態の両面から蛋白質間相互作用の解析を行う必要がある。現在、転移交差飽和（TCS）法を用いて、光合成の電子伝達蛋白質フェレドキシンを安定同位体ラベルし、光化学系 I との相互作用部位の同定を試みている。
3. 超高磁場 NMR の管理：800MHz および世界最高レベルの高感度と磁場安定性を誇る 950MHz の、いわゆる超高磁場 NMR 装置群も大きなトラブルは無く、全国共同利用・共同研究拠点の中心的大型設備の一つとして安定かつ順調に稼働している。また、先端研究施設共用促進事業の一環として、企業への有償提供も順調に進み、産学連携の推進に貢献できている。昨年度から現在にいたる間、分光計を構成する装置の一部の更新を実施し、装置の機能・性能の向上もしくは維持に努めている。また、蛋白質の動的構造揺らぎに関する様々な NMR 測定法のセットアップを行い、さらにその NMR データを解析するためのソフトウェア Protein Dynamics Center を導入し、いつでも信頼性の高いダイナミクス解析ができる環境を整えた。溶液 NMR 装置群の高い性能と各種測定法を、様々なニーズをもつ内外のユーザーが容易に利用できるように、装置やソフトウェアについて常にセットアップや維持管理を行っていく。

## 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

### 2-5-6 蛋白質データベース開発研究室

#### 【メンバー】

|        |                                                                                   |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 教授     | 中村 春木（兼任）、藤原 敏道（兼任）                                                               |
| 准教授    | 金城 玲（兼任）                                                                          |
| 助教     | 土屋 裕子（兼任）                                                                         |
| 技術職員   | 小佐田 高史（兼任）                                                                        |
| 特任技術職員 | 山下 鈴子                                                                             |
| 特任事務職員 | 晴氣 菜穂子                                                                            |
| 事務補佐員  | 中野 真理子（兼任）                                                                        |
| 特任研究員  | 五十嵐 令子、池川 泰代、小林 直宏、工藤 高裕、見学 有美子、佐藤 純子、鈴木 博文、陳 旻瑜（張 羽澄）、Gert-Jan Bekker、岩田武史、横地 政志 |

#### 【研究課題】

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

#### 【研究の現状と展望】

1. 国際的な蛋白質構造データベース(PDBj)の構築と公開： PDBj を継続的に運営し、サービスの高度化をさらに進めている。2011 年度から JST 内にバイオサイエンスデータベースセンター(NBDC: National Bioscience Database Center)が設立され、PDBj の活動を NBDC から継続的に支援されることとなり、2014 年度から第二期の 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、2013 年 9 月には米国ラトガース大学にて、2014 年は 10 月に英国 Hinxton の EBI にて、2015 年 10 月には阪大蛋白研にて、また 2016 年 10 月には米国 Wisconsin-Madison 大学にて、それぞれ wwPDB の諮問会議（wwPDBAC）が開催され、PDBj の主宰者でなる中村春木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。2015 年 10 月には wwPDB Foundation と蛋白研との主催によって、Integrative Structural Biology with Hybrid Methods なる公開の国際セミナーを大阪大学会館にて開催した。wwPDB では、新しい PDB フォーマットとデータ登録法 OneDep の改良が進められ、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、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えている。

## 2-6 寄附研究部門

### 2-6-1 マトリクソーム科学 (ニッピ)

#### 【メンバー】

|       |                                                                           |
|-------|---------------------------------------------------------------------------|
| 教授    | 関口 清俊 (寄附研究部門教授)                                                          |
| 助教    | 山田 雅司 (兼)、藤田 和将 (寄附研究部門助教)                                                |
| 事務補佐員 | 藤田 佳代子                                                                    |
| 特任研究員 | 佐藤 涼子、楠本 憲司、清水 泰博、諸岡 七美、梅 純子 (研究従事)、八木 恵美子 (派遣)<br>大西 映里子 (派遣)、山本 彩乃 (派遣) |
| 招聘研究員 | 谿口 征雅、戎 富美、下野 知性                                                          |
| 技術補佐員 | 阿部 純子                                                                     |
| 大学院学生 | (生物 D3) 瀧沢 士                                                              |

【平成 27 年度在籍者】 (技術職員) 乗岡 尚子、(特任研究員)、佐藤祐哉、深谷 剛弘 (派遣)

(共同研究員) 二木 杉子 (大阪医科大学)、藤崎 ひとみ (日本皮革研究所)、柳原 佳奈 (医薬基盤研究所)  
(大学院生) 小澤 明央、下道 博司、戸谷 勇太 (学部生) 岩本 綾華

#### 【研究課題】

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

#### 【研究の現状と展望】

1. ラミニンのインテグリン結合部位の解明: 基底膜の主要な接着分子であるラミニンの活性部位の構造を生化学的手法と構造生物学的手法を併用して解明した。具体的にはラミニン 511 のインテグリン結合活性部位を含む組換えフラグメント (LM511E8) の結晶化に成功し、その立体構造を 2 Å 以下の解像度で解明した (高木淳一教授との共同研究)。LM511E8 は全体として ladle (柄杓) 様の形状をしており、インテグリン結合に必要な  $\alpha$  鎖 C 末端側の 3 個の LG モジュール (LG1, LG2, LG3) は cloverleaf 様の配置をとって柄杓の "合" (水をすくい取る部分) にあたる部分を形成していた。また、インテグリン結合に必須な  $\gamma$  1 鎖 C 末端 5 アミノ酸残基は構造が決まらないことから flexible な構造をとり、LG1-3 が作る "合" の底面側に垂下していると推定された。この領域はインテグリンのリガンド結合部位である MIDAS (metal-ion-dependent adhesion site) に直接配位している可能性が高く、その検証を現在進めている。

2. 新規細胞外マトリックス蛋白質 polydom の生理機能の解明: インテグリン  $\alpha\beta$ 1 の新規リガンドとして同定された polydom の生理機能を解明するため、ノックアウト (KO) マウスを作製し、その表現形質を解析した。polydom KO マウスは重度の浮腫を発症し、生後すぐに死亡する。浮腫の原因は集合リンパ管の形成不全にあり、リンパ管形成を制御する転写因子 Foxc2 の発現が polydom KO マウスでは低下していた。polydom はリンパ管形成に関わる angiopoietin-2 と結合することから、angiopoietin-2 を介して Foxc2 の発現制御に関わると推定される。実際、angiopoietin-2 をリンパ管内皮細胞に添加すると、Foxc2 の発現増加が確認されている。また、骨髄の間葉系幹細胞が polydom を高発現すること、polydom の発現を抑制した間葉系幹細胞は増殖能を失うことを見いだした。現在、polydom による間葉系幹細胞の増殖制御機構の解析を進めている。

3. ラミニン E8 フラグメントを利用したヒト多能性幹細胞の分化誘導技術の開発: 基底膜を構成するラミニンには少なくとも 12 種類のアイソフォームが存在し、細胞ごとに足場として使われるラミニンのタイプは異なっている。初期胚の多能性幹細胞はラミニン 511 を足場としており、ヒト多能性幹細胞の培養基質としてはラミニン 511 あるいはその活性フラグメント LM511E8 が有効である。現在、このような細胞ごとにカスタマイズされたラミニンの幹細胞培養用基質および分化誘導用基質としての有用性の検証を進めている。ヒト iPS 細胞から血管内皮細胞を誘導するときに LM411E8 が有効であること、また、ヒト肝臓前駆細胞の培養・維持には LM111E8 が有効であることが確認されており、心筋細胞、血球細胞、骨格筋細胞、角膜細胞等の培養あるいは分化誘導に有効なラミニンの同定を進めている。

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

## 2－6 寄附研究部門

### 2－6－2 マルチスケール構造生物学（日本電子）寄附研究部門

#### 【メンバー】

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

#### 【研究課題】

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

#### 【研究の現状と展望】

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

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

##### 2. マルチスケール構造生物学における NMR 測定技術の開発と応用：

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





### 3. 常勤教員の活動（平成 27 年度在籍者）

#### 3-1 教授



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。

### 【2014-2015 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- $\kappa$ B シグナル伝達系の数理モデルを構築し、経路内の正のフィードバック機構が、B 細胞活性化の閾値機構として機能していることを明らかにした。また、このフィードバック機構が下流の遺伝子発現の誘導に重要であることを、分岐理論を用いて解析を行った (*Shinohara et al. Science* 2014)。
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：国際コンソーシアム FANTOM5 に関与し、遺伝子発現データから、乳がん細胞における時間発展型の転写ネットワークを明らかにした (*Mina et al. Sci. Rep.* 2015、その他)。また、理化学研究所との共同研究により、自然免疫のエピジェネティックメモリーとして働く転写因子 ATF7 の制御機構の同定に貢献した (*Yoshida et al. Nat. Immunol.* 2015)。
3. データ駆動型アプローチによる細胞情報の統合研究：アダプタータンパク質の欠損マウスを用いて、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経路の存在を見出した。

### 【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説明でき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ていく。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転写ネットワークを同定することに成功したので、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。

## 【1:論文】

## 【1-1:英文論文】

1. 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.
2. 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- $\kappa$ B for B Cell Activation, *npj Systems Biology and Applications*, vol. 2, article no. 16024, 2016.
3. Taniue K, Kurimoto A, Takeda Y, Nagashima T, Okada-Hatakeyama M, Katou Y, Shirahige K, Akiyama T. ASBEL-TCF3 complex is required for the tumorigenicity of colorectal cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Oct 21. pii: 201605938, 2016.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Kimura S, Masato Tokuhisa M, Okada-Hatakeyama M. Genetic network inference using hierarchical structure. *Front. Phys.* 7:57, 2016.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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)
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Aitken S, Magi S, Alhendi AMN, Itoh M, Kawaji H, Lassmann T, Daub CO, Arner E, Carninci P, Forrest ARR, Hayashizaki Y, Khachigian LM, Okada-Hatakeyama M, Semple CA. Transcriptional dynamics reveal critical roles for non-coding RNAs in the immediate-early response. *PLoS Comp. Biol.* 11(4): e1004217, 2015.
16. 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)
17. 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)

18. 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.
19. Arner E, Daub CO, Vitting-Seerup K, Andersson R, Lilje B, Drablos F, Lennartsson A, Rönnerblad M, Hrydzusko O, Vitezic M, Freeman TC, Alhendi A, Arner P, Axton R, Baillie JK, Beckhouse A, Bodega B, Briggs J, Brombacher F, Davis M, Detmar M, Ehrlund A, Endoh M, Eslami A, Fagiolini M, Fairbairn L, Faulkner JG, Ferrai C, Fisher ME, Forrester L, Goldowitz D, Guler R, Ha T, Hara M, Herlyn M, Ikawa T, Kai C, Kawamoto H, Khachigian L, Klinken PS, Kojima S, Koseki H, Klein S, Mejhert N, Miyaguchi K, Mizuno Y, Morimoto M, Morris KJ, Mummery C, Nakachi Y, Ogishima S, Okada-Hatakeyama M, Okazaki Y, Orlando V, Ovchinnikov D, Passier R, Patrikakis M, Pombo A, Qin X-Y, Roy S, Sato H, Savvi S, Saxena A, Schwegmann A, Sugiyama D, Swoboda R, Tanaka H, Tomoiu A, Winteringham LN, Wolvetang E, Yanagi-Mizuochi C, Yoneda M, Zabierowski S, Zhang P, Abugessaisa I, Bertin N, Diehl AD, Fukuda S, Furuno M, Harshbarger J, Hasegawa A, Hori F, Ishikawa-Kato S, Ishizu Y, Itoh M, Kawashima T, Kojima M, Kondo N, Lizio M, Meehan TF, Mungall CJ, Murata M, Nishiyori-Sueki H, Sahin S, Sato-Nagao S, Severin J, de Hoon MJL, Kawai J, Kasukawa T, Lassmann T, Suzuki H, Kawaji H, Summers KM, Wells C, Hume DA, Forrest AR, Sandelin A, Carninci P, and Hayashizaki Y. Enhancers lead waves of coordinated transcription in transitioning mammalian cells. *Science* 347(6225), 1010-1014, 2015.
20. Nagashima T, Inoue N, Yumoto N, Sacki Y, Magi S, Volinsky N, Sorkin A, Kholodenko BN and Okada-Hatakeyama M. Feedforward regulation of mRNA stability by prolonged ERK activity. *FEBS J.* 282(4), 613-629, 2015.
21. 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.
22. 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)
23. 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- $\kappa$ B activation. *Science* 344(6185): 760-764, 2014.
24. 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)
25. 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)
26. FANTOM Consortium and the RIKEN PMI and CLST (DGT), Forrest AR, Kawaji H, Rehli M, Baillie JK, de Hoon MJ, Haberle 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, Balwierz 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, Nozaki T, Ogishima S, Ohkura N, Ohimiya H, Ohno H, Ohshima M, Okada-Hatakeyama M, Okazaki Y, Orlando V, Ovchinnikov DA, Pain A, Passier R, Patrikakis M, Persson H, Piazza S, Prendergast JG, Rackham OJ, Ramiłowski 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.
27. 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)
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Kajiya 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.
33. 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.
34. Nomura M, Okada-Hatakeyama M. Phase responses of oscillating components in signaling pathway. *Front. Physiol.* 4:68, 2013.
35. 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.
36. Kaji T, Sugimoto-Ishige A, Hikida M, Taka J, Hijikata A, Nagashima T, Takahashi Y, Aiba Y, Kurosaki T, Okada M, Ohara O, Rajewsky K, Takemori T. Distinct cellular pathways select germ-line encoded and somatically mutated antibodies into immunological memory. *J. Exp. Med.* 209(11):2079-2097, 2012.
37. Hiroshima M, Saeki Y, Okada-Hatakeyama M, Sako Y. Dynamically varying interactions between heregulin and ErbB proteins detected by single-molecule analysis in living cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 109 (35) 13984-13989, 2012.
38. Frank TD, Cheong A, Okada-Hatakeyama M, Kholodenko BN. Catching transcriptional regulation by thermostistical modeling. *Phys. Biol.* 9(4): 045007, 2012.
39. Saeki Y, Nagashima T, Kimura S, Okada-Hatakeyama M. An ErbB receptor-mediated AP-1 regulatory network is modulated by STAT3 and c-MYC during calcium-dependent keratinocyte differentiation. *Exp. Dermatol.* 21(4): 293-298, 2012.
40. Kimura S, Araki D, Matsumura K, Okada-Hatakeyama M. Inference of S-system models of genetic networks by solving one-dimensional function optimization problems. *Math. Biosci.* 235(2): 161-170, 2012.
41. Morita M, Oike Y, Nagashima T, Kadomatsu T, Tabata M, Suzuki T, Nakamura T, Yoshida N, Okada M, Yamamoto T. Obesity resistance and increased hepatic expression of catabolism-related mRNAs in Cnot3<sup>+/-</sup> mice. *EMBO J.* 30(22): 4678-4691, 2011.
42. Shiraishi Y, Okada-Hatakeyama M, Miyano S. A rank-based statistical test for measuring synergistic effects between two gene sets. *Bioinformatics* 27(17): 2399-2405, 2011.
43. Naruo Y, Nagashima T, Ushikoshi-Nakayama R, Saeki Y, Nakakuki T, Naka T, Tanaka H, Tsai S-F, Okada-Hatakeyama M. Epidermal growth factor receptor mutation in combination with expression of MIG6 alters gefitinib sensitivity. *BMC Syst. Biol.* 5(1): 29, 2011.
44. Oyama M, Nagashima T, Suzuki T, Kozuka-Hata H, Yumoto N, Shiraishi Y, Ikeda K, Kuroki Y, Gotoh N, Ishida T, Inoue S, Kitano H, Okada-Hatakeyama M. Integrated quantitative analysis of the phosphoproteome and transcriptome in tamoxifen-resistant breast cancer. *J. Biol. Chem.* 286(1): 818-829, 2011.
45. Dana S, Nakakuki T, Hatakeyama M, Kimura S, Raha S. Computation of restoration of ligand response in the random kinetics of a prostate cancer cell signaling pathway. *Comput. Methods Programs Biomed.* 101(1): 1-22, 2011.

### 3-1 教授

46. Kimura S, Matsumura K, Okada-Hatakeyama M. Efficient Parameter Estimation for the Inference of S-system Models of Genetic Networks: Proposition of Further Problem Decomposition and Alternate Function Optimization. *Chem-Bio Informatics J*. 11:24-40, 2011.

#### 【1-2:代表的な論文】

1. Inoue K, Shinohara H, Behar M, Yumoto N, Tanaka G, Hoffmann A, Aihara K, and Okada-Hatakeyama M. Oscillation Dynamics Underline Functional Switching of NF- $\kappa$ B for B Cell Activation, *npj Systems Biology and 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- $\kappa$ B activation. *Science* 344(6185): 760-764, 2014.
3. Nakakuki T, Birtwistle MR, Saeki Y, Yumoto N, Ide K, Nagashima T, Brusch L, Ogunnaike BA, Okada-Hatakeyama M,\* Kholodenko BN.\* Ligand-specific c-Fos expression emerges from the spatiotemporal control of ErbB network dynamics. *Cell* 141(5): 884-896, 2010. \*Corresponding authors.
4. Birtwistle MR\*, Hatakeyama M\*, Yumoto N, Ogunnaike BA, Hoek JB, Kholodenko BN. Ligand-dependent responses of the ErbB signaling network: experimental and modeling analysis. *Mol. Syst. Biol.* 3:144, 2007. \* Equal contribution.
5. Nagashima T, Shimodaira H, Ide K, Nakakuki T, Tani Y, Takahashi K, Yumoto N, Hatakeyama M. Quantitative transcriptional control of ErbB receptor signaling undergoes graded to biphasic response for cell differentiation. *J. Biol. Chem.* 282(6), 4045-4056, 2007.

#### 【1-3:英文総説】

なし

#### 【1-4:邦文総説】

1. 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.
2. 岡田眞里子, シグナル伝達系における制御の規則性と細胞応答の予測, ライフサイエンス領域融合レビュー, 3, e001, 2014
3. 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- $\kappa$ 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.
4. 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.
5. 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.
6. 岡田眞里子, がん細胞情報伝達のダイナミクスとシステムバイオロジー, 応用数理, 22 (3), 2012.
7. 岡田眞里子, 遺伝子ネットワークのスイッチが細胞運命を決定する, 実験医学増刊, 29 (12), 127-132, 2011.

#### 【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. Multiple-scale cooperativity in signal-transcription network for cellular commitment. Trans-Omics: New Approaches in Biology and Medicine 2016. Kyusyu Univ., Fukuoka, November 2, 2016.
2. 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.
3. Experimental and mathematical analysis of signaling network. Lecture at National Taiwan University, April 14, 2016.
4. Switch-like activation of transcription factors in cell decision program. Lecture at Academia Sinica, Taiwan,

### 3-1 教授

April 13, 2016.

5. 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.
6. Mechanisms of dynamics behaviors of NF- $\kappa$ B signaling in B cell. 16th International Conference of Systems Biology (ICSB), Singapore, November 24, 2015.
7. Data-based modeling of signal-transcription network for cell fate control. BioNetVista Workshop-ICSB2015, Singapore November 25, 2015.
8. Data-based modeling of on/off switch mechanism arising from biochemical network. EquaDiff2015, Lyon, France, July 9, 2015.
9. On/off switching mechanisms in signaling network. cBio Meeting, Tsuruoka, Japan, May 11-13, 2015.
10. Analog to Digital Conversion in Signal-Transcription Networks. The Third BMIRC International Symposium for Virtual Physiological Human, Iizuka, Japan, March 5, 2015.
11. A switch in NF- $\kappa$ B immune signaling. The first Q-Bio Winter Meeting, Hawaii, USA, February 21, 2013.
12. Identifying logics of signal-transcription network for cellular differentiation. IFReC/IPR Joint Seminar, Osaka, November 17, 2011.
13. Transcriptional feedback shapes signaling activity in cancer. The 70th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, JCR-AACR Joint Symposium, Nagoya, Japan, October 3-5, 2011.

### 【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 動的セントラルドグマの計算的予測と実験検証. 第39回 日本分子生物学会 2016年11月30日 パシフィコ横浜, 横浜
2. 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. 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- $\kappa$ B の分子機能. 第89回日本生化学会大会「プロテオーム大規模解析が切り開く新たな生化学研究」2016年9月27日, 仙台国際センター, 仙台
4. システムバイオロジーを用いた免疫シグナル・エ피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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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」～頭脳還元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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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



### 3-1 教授

場, 神戸

18. 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
19. シグナル転写ネットワークのダイナミクスと疾病制御. 文部科学省イノベーションシステム整備事業 先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム「翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点の形成」第4回公開シンポジウム バイオインフォマティクスの最前線. 2012年10月1日, 情報文化センター, 横浜
20. 実験と計算による細胞情報処理機構の同定. 第30回情報処理学会バイオ情報学研究会(SIG BIO). 2012年8月9日, 九州工業大学情報工学部, 飯塚キャンパス, 福岡
21. 細胞運命を決定する遺伝子ネットワークのスイッチ機構. 数理生物ミニシンポジウム: 計算ウイルス学・免疫学の展開. 2011年11月16日, 京都
22. c-Fos 転写因子のスイッチ様活性化を説明するシグナル-転写ネットワークの速度論的解析. 第84回日本生化学会大会. 2011年9月22-24日, 国立京都国際会館, 京都
23. シグナル伝達の空間制御と不均一性に関するモデル化の試み. 理研シンポジウム「細胞システムの動態と論理 III」2011年5月25日, 和光市
24. 実験と数理モデルによるシグナル-転写解析と薬剤応答予測への応用. 第1回応用システムバイオロジー研究会. 2011年2月28日, 東京医科歯科大学 M&D タワー

#### 【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

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  
2012年度 口頭発表件数: 8件、ポスター発表件数: 20件  
2011年度 口頭発表件数: 9件、ポスター発表件数: 1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

1. 科学研究費補助金 特設基盤 B (構成的システム生物学)「NF- $\kappa$ B の振動による細胞制御の原理の解明」代表、2015-2017年度
2. 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究「薬剤耐性の不均一性に関するモデル化研究」代表、2011-2012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

### 3-1 教授

謝研究会、2016 年度

#### 教育活動 -岡田 眞里子-

##### 【7-1:現在指導している学生数 (2016 年度)】

博士課程：1 名 (うち外国人留学生 1 名)

修士課程：3 名 (うち外国人留学生 0 名)

研究生：1 名 (うち外国人留学生 0 名)

##### 【7-2: 2015 年度および過去 5 年間の在籍学生数】

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

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

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

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

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

##### 【7-3: 2015 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

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

##### 【7-4: 2016 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】

2016 年度 4 名

2015 年度 4 名

2014 年度 4 名

2013 年度 4 名

2012 年度 3 名

2011 年度 3 名

##### 【8:担当授業】

なし

##### 【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)
7. 城西大学薬学部 システム生物学概論 2011 年 8 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】

2016 年度 1 課題

##### 【10-2:国際共同研究の実施】

2016 年度 3 課題 (イギリス、アメリカ、アイルランド)

##### 【10-3:蛋白研セミナーの実施】

なし

##### 【10-4:大型機器の共同利用の実施】

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

## 社会貢献 -岡田 眞里子-

### 【11-1:論文査読】

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

### 【11-2:雑誌の編集者等】

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

### 【12-1:所属学会】

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

### 【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)・免疫分科会所属

### 【13:科研等の審査委員】

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

【14:データベース等の運営】実績を含む  
該当なし

### 【15-1:国際会議の開催】

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

### 【15-2:国内会議の開催】

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

3－1 教授

学内、所内活動 -岡田 真里子-

【16:学内，所内委員など】

該当なし

【17:その他、特筆すべき活動】

該当なし

### 3-1 教授

#### 3-1-2 栗栖 源嗣

職位：教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質構造生物学研究部門 蛋白質結晶学研究室

理学研究科・高分子科学専攻（協力）、生物科学専攻（兼任）、博物館（兼任）

#### 【研究課題】X線結晶構造解析法による蛋白質複合体の構造研究

#### 【研究内容】

生体内には蛋白質をはじめ数多くの生体物質が原子レベルの正確さで決まった構造をとり、精巧な働きをしている。これらの高度に制御された働きによって、生命の営みが支えられている。私が掲げる研究の主題は、分子量が数万の蛋白質から数千万を超える蛋白質、色素等の複合体まで、結晶化可能なあらゆる生体物質の立体構造を原子レベルで決めることである。X線結晶構造解析はこのことが可能な唯一の手法であり、この方法を極めて、生命の営みの原子機構を明らかにすることを目指している。研究対象は主として蛋白質複合体と膜蛋白質であり、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、複合的に理解を深めたいと考えている。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。

#### 【2015-2016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スペクトル測定の条件検討、相互作用解析を行った。X線構造解析およびNMR相互作用解析に用いる金属置換フェレドキシンの高純度・高効率調製法を確立した。過渡的複合体の構造解析を目指す過程で、循環電子伝達複合体形成に深く関与するカルシウム依存性レドックス制御因子を発見し、その構造・機能相関を解明した。

##### 2. 巨大分子モーターダイニンの構造解析

ダイニンはATP依存的に微小管上を滑り運動するモーター蛋白質で、重鎖・中間鎖・軽鎖から構成される1000kDaを超える生体超分子複合体である。微小管結合領域を含むストーク領域全体について、結晶構造解析に用いたストーク領域のコンストラクトをベースに、改良を加えた組換えダイニンストークを用いて、微小管に結合した状態の構造を共同研究により電子顕微鏡で解析した。さらに、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、微小管親和性変換の過程で生じる構造変化をNMRやCDスペクトルにより検出した。

##### 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<sup>+</sup>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、0.9 Åを超える超高分解能回折強度データの収集を行った。

#### 【今後の展望と自己評価】

今後も引き続き、「光合成エネルギー変換」と「ダイニンの運動メカニズム解明」という2つの研究テーマを中心に取り組んでいく。前者に関しては、引き続き緑藻由来光化学系I反応中心の構造解析と、ヒドロゲナーゼの活性型構造解析を推進する。また、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も精力的に行う。

## 【論文】

## 【1-1:英文論文】

1. 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<sup>+</sup> reductase at varying physiological conditions. **Biochem Biophys Res Commun.**, in press, 2016
2. 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
3. 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
4. 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
5. Charoenwattanasatien, R., Pengthaisong, S., Breen, I., Mutoh, R., Sansenya, S., Hua, Y., Tankrathok, A., Wu, L., Songsiririthigul, C., Tanaka, H., Williams, S.J., Davies, G.J., Kurisu, G., Cairns, J.R., Bacterial  $\beta$ -Glucosidase Reveals the Structural and Functional Basis of Genetic Defects in Human Glucocerebrosidase 2 (GBA2). **ACS Chem Biol.**, 11, 1891-900, 2016
6. 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,
7. 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
8. 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 SuffBCD 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
9. 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
10. 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
11. Kinoshita M, Kim JY, Kume S, Sakakibara Y, Sugiki T, Kojima C, Kurisu G, Ikegami T, Hase T, Kimata-Ariga Y, Lee YH. Physicochemical nature of interfaces controlling ferredoxin NADP<sup>+</sup> reductase activity through its interprotein interactions with ferredoxin. **Biochim Biophys Acta.**, 1847, 1200-1211, 2015.
12. 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
13. 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
14. Sansenya S, Mutoh R, Charoenwattanasatien R, Kurisu G, Ketudat Cairns JR. Expression and crystallization of a bacterial glycoside hydrolase family 116  $\beta$ -glucosidase from *Thermoanaerobacterium xylanolyticum*. **Acta Crystallogr F Struct Biol Commun.**, F71, 41-44, 2015
15. 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
16. Shimegi T., Oyama 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
17. 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
18. 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
19. Kimata-Ariga, Y., Kubota-Kawai, H., Lee, YH., Muraki, N., Ikegami, T., Kurisu, G., Hase, T., Concentration-dependent oligomerization of cross-linked complexes between ferredoxin and ferredoxin-NADP<sup>+</sup>

- reductase. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 17, 867-872, 2013
20. 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)<sup>+</sup>-reductase from the thermophilic cyanobacterium *Thermosynechococcus elongatus* BP-1. **Acta Crystallographica Section F**, 68, 1048-1051, 2012
  21. Twachtmann, M., Altmann, B., Muraki, N., Voss, I., Okutani, S., Kurisu, G., Hase, T., and Hanke, G.T. N-terminal structure of maize ferredoxin:NADP<sup>+</sup> reductase determines recruitment into different thylakoid membrane complexes. **Plant Cell**, 24, 2979-2991, 2012
  22. Shinmura, K., Muraki, N., Yoshida, A., Hase, T., and Kurisu, G. Crystallization and preliminary X-ray studies of an electron-transfer complex of ferredoxin and ferredoxin-dependent glutamate synthase from the cyanobacterium *Leptolyngbya boryana*. **Acta Crystallographica Section F**, 68, 483-492, 2012
  23. Sakakibara, Y., Kimura, H., Iwamura, A., Saitoh, T., Ikegami, T., Kurisu, G., and Hase, T. A new structural insight into differential interaction of cyanobacterial and plant ferredoxins with nitrite reductase as revealed by NMR and X-ray crystallographic studies. **J Biochem.** 151, 483-492, 2012
  24. 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
  25. 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
  26. Shimegi, T., Takusagawa, Y., Ohtsuki, T., Noda, S., Kurisu, G., Kusunoki, M., and Ui, S., Construction of a tailor-made L(2S,3S)-butanediol dehydrogenase by exchanging domains between native structural analogs. **Protein Pept. Lett.**, 18, 825-830, 2011
  27. Okuda, M., Shiba, T., Inaoka, D.K., Kita, K., Kurisu, G., Mineki, S., Harada, S., Watanabe, Y., A conserved lysine residue in the crenarchaea-specific loop is important for the crenarchaeal splicing endonuclease activity. **J. Mol. Biol.**, 405, 92-104, 2011

### 【1-2:代表的な論文】

1. Kon, T., Oyama, T., Shimo-Kon, R., Imamula, K., Shima, T., Sutoh, K., and Kurisu, G. The 2.8Å crystal structure of the dynein motor domain. **Nature**, 484, 345-350, 2012
2. Kon, T., Sutoh, K., and Kurisu, G. X-ray structure of a functional full-length dynein motor domain. **Nature Struct. Mol. Biol.**, 18, 638-642, 2011
3. Muraki, N., Nomata, J., Ebata, K., Mizoguchi, T., Shiba, T., Tamiaki, H., Kurisu, G. and Fujita, Y. X-ray crystal structure of the light-independent protochlorophyllide reductase. **Nature**, 465, 110-114, 2010
4. Kurisu, G., Zhang, H., Smith, J. L. and Cramer, W. A. Structure of the Cytochrome *b<sub>6</sub>f* complex of Oxygenic Photosynthesis: Tuning the cavity. **Science**, 302, 1009-1014, 2003
5. Kurisu, G., Zakharov, S. D., Zhalnina, M. V., Bano, S., Eroukova, V. Y., Rokitskaya, T. I., Antonenko, Y. N., Wiener, M. C. and Cramer, W. A. The Structure of BtuB with Bound Colicin E3 R-Domain Implies a Translocon. **Nature Struct. Biol.**, 10, 948-954, 2003
6. Kurisu, G., Kusunoki, M., Katoh, E., Yamazaki, T., Teshima, K., Onda, Y., Kimata-Arigo, Y. and Hase, T. Structure of the electron transfer complex between ferredoxin and ferredoxin-NADP(+) reductase. **Nature Struct. Biol.**, 8, 117-121, 2001

### 【1-3:英文総説】

1. Cramer, W.A., Zakharov, S.D., Saif Hasan, S., Zhang, H., Baniulis, D., Zhalnina, M.V., Soriano, G.M., Sharma, O., Rochet, J.C., Ryan, C., Whitelegge, J., Kurisu, G., and Yamashita, E., Membrane proteins in four acts: function precedes structure determination. **Methods**, 55, 415-420, 2011

### 【1-4:邦文総説】

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

### 【1-5:著書】

1. Kurisu, G. Structural Perspective of Ferredoxin NAD(P)H Reductase Reactions with Cytochrome *b<sub>6</sub>f* 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)

### 3-1 教授

大阪大学総長顕彰 (2013, 2014)

日本結晶学会進歩賞(2002)

#### 【招待講演】

##### 【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. International Symposium on Dynamics and Regulation of Photosynthesis, Nara, Oct 29, 2015
2. Networking of Protein Science Community in Asia-Pacific Countries INTERNATIONAL SEMINAR: MOLECULAR AND CELLULAR LIFE SCIENCES (MCLS2015) Surabaya, East Java, Indonesia, May 8, 2015
3. The Joint 7th AOHUPO Congress and 9th International Symposium of the Protein Society of Thailand (7th AOHUPO/9th PST), Bangkok, Thailand, August 6, 2014
4. IUBMB Symposium : 18th International Symposium on Flavins and Flavoproteins, Pechaburi, Thailand, July 31, 2014
5. Mahidol University, Bangkok, Thailand, July 1, 2013
6. 4th International Symposium on Diffraction Structural Biology, Nagoya, May 29, 2013
7. Suranaree University of Technology, Nakhon Ratchasima, Thailand, Feb 27, 2012
8. Taiwan-Japan joint seminar, 台北, 台湾, Nov 7, 2011
9. The Scripps Research Institute, La Jolla, USA, June 14, 2011
10. 台湾生物物理学会, 花蓮, 台湾, May 19, 2011
11. 国立中興大学, 台中, 台湾, May 17, 2011

##### 【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)】

2016 年度 口頭発表件数 : 4 件、ポスター発表件数 : 10 件  
2015 年度 口頭発表件数 : 2 件、ポスター発表件数 : 6 件  
2014 年度 口頭発表件数 : 1 件、ポスター発表件数 : 7 件  
2013 年度 口頭発表件数 : 1 件、ポスター発表件数 : 10 件  
2012 年度 口頭発表件数 : 1 件、ポスター発表件数 : 3 件  
2011 年度 口頭発表件数 : 4 件、ポスター発表件数 : 5 件

#### 【4:新聞報道】

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

#### 【5:特許】

#### 【6:取得研究費】

科研費

1. 新学術領域研究 (計画研究) 2016-2020 年度 代表、構造を基盤としたプロトン排出の戦略的分子設計
2. 新学術領域研究 (総括班) 2016-2020 年度 分担、新光合成 : 光エネルギー変換システムの再最適化



### 3-1 教授

3. 基盤研究(B) 2014-2017 年度 代表、X線解析で迫る鞭毛・繊毛運動を駆動する軸系ダイニンの構造基盤
4. 若手研究(A) 2009-2011 年度 代表、複合体 X線解析で解明する葉緑体内還元力分配システムの構造基盤

それ以外の助成金

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

## 教育活動 -栗栖 源嗣-

### 【7-1:現在指導している学生数 (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）  
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】

2015 年度 博士課程：3 名（うち外国人留学生 1 名）、修士課程：6 名（うち外国人留学生 0 名）  
2014 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：5 名（うち外国人留学生 0 名）  
2013 年度 博士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：6 名（うち外国人留学生 0 名）  
2012 年度 博士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：5 名（うち外国人留学生 0 名）  
2011 年度 博士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）

### 【7-3:2016 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：2 名（うち外国人留学生 0 名）、修士号：11 名（うち外国人留学生 0 名）

### 【7-4:2016 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2016 年度 3 名  
2015 年度 5 名  
2014 年度 5 名  
2013 年度 6 名  
2012 年度 3 名  
2011 年度 2 名

### 【8:担当授業】

共通教育：基礎セミナー（11-16）、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（13-16）  
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）

### 【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（11-16）、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）、名古屋大学大学院医学系研究科特別講義（16）

### 3-1 教授

#### 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】

2016 年度 6 課題

2015 年度 4 課題

##### 【10-2:国際共同研究の実施】

2016 年度 1 課題 (タイ)

2015 年度 0 課題

##### 【10-3:蛋白研セミナーの実施】

1. 分子モーター研究の最前線 2016 年 7 月 24 - 25 日

2. 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-widePDB (<http://wwpdb.org/>) の運営諮問 (10-)

#### 社会貢献 -栗栖 源嗣-

##### 【11-1:論文査読】

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

##### 【11-2:雑誌の編集者等】

日本結晶学会誌編集委員長 (12-13)

Acta Crystallographica Sec. D. co-editor (16-)

##### 【12-1:所属学会】

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

##### 【12-2:学会の役員、委員】

日本蛋白質科学会 (監事 16-17 ; 執行役員 11-15) ; Asian Crystallographic Association Council Member (12-17) ; 日本生物物理学会分野別専門委員 (12-13) ; 日本光合成学会幹事 (12-) ; 日本結晶学会 (評議員 05-11,15-16 ; 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) ; PhotonFactory 利用者懇談会 (PF-UA) (行事幹事 08-09 ; 運営委員 10-12)

##### 【13:科研等の審査委員】

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

##### 【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 71 件)

・データ登録数 : 年間登録数 2015 年 16 件、2016 年 4 件 (2016 年は 11 月末)

##### 【15-1:国際会議】

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

### 3-1 教授

#### 【15-2:国内会議】

1. 日本放射光学会編集委員 (15-16)
2. 日本放射光学会プログラム委員 (13-14)
3. 日本生物物理学会姫路年会プログラム委員 (11)
4. 日本蛋白質科学会大阪年会実行委員 (11)

### 学内、所内活動 -栗栖 源嗣-

#### 【16:学内、所内委員など】

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

#### 【17:その他、特筆すべき活動】

大阪府立千里高校 SSH 運営指導委員 (11-16)

### 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  $\beta$  ペプチド、パーキンソン病に関わる  $\alpha$  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。

#### 【2015-2016 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。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。

## 【論文】(11-16 年)

## 【1-1: 英文論文】

1. 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.
2. Noda, S., So, M., Adachi, M., Kardos, J., Akazawa-Ogawa, Y., Hagihara, H. and Goto, Y. Thioflavin T-silent denaturation intermediates support the main-chain dominated architecture of amyloid fibrils. **Biochemistry** 55(28), 3937-3948, 2016.
3. 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.
4. 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.
5. Hall, D., Zhao, R., Dehlsen, I., Bloomfield, N., Williams, S. R., Arisaka, F., Goto, Y. and Carver, J. A. Protein aggregate turbidity: Simulation of turbidity profiles for mixed-aggregation reactions. **Anal. Biochem.** 498, 78-94, 2016.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Nakajima, K., Ogi, H., Adachi, K., Noi, K., Hirao, M., Yagi, H. and Goto, Y. Nucleus factory on cavitation bubble for amyloid  $\beta$  fibril. **Sci. Reports** 6, 22015, 2015.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Konuma, T., Sakurai, K., Yagi, M., Goto, Y., Fujisawa, T. and Takahashi, S. Highly collapsed conformation of the initial folding intermediates of  $\beta$ -lactoglobulin with non-native  $\alpha$ -helix. **J. Mol. Biol.** 427(19), 3158-3165, 2015.
15. 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.
16. Terakawa, M.S., Yagi, H., Adachi, M., Lee, Y.H. and Goto, Y. Small liposomes accelerate the fibrillation of amyloid  $\beta$  (1-40). **J. Biol. Chem.** 290(2), 815-826, 2015.
17. Yagi, H., Mizuno, A., So, M., Hirano, M., Adachi, M., Akazawa-Ogawa, Y., Hagihara, Y., Ikenoue, T., Lee, Y.-H., Kawata, Y. and Goto, Y. Ultrasonication-dependent formation and degradation of  $\alpha$ -synuclein amyloid fibrils. **Biochim. Biophys. Acta** 1854(3), 209-217, 2015.
18. Hamada, H., Ogi, H., Noi, K., Yagi, H., Goto, Y. and Hirao, M. Nucleation-fibrillation dynamics of A $\beta$ 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.
19. Hall, D., Kardos, J., Edsikes, 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.
20. 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.
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. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 112(24), E3095-3103, 2015.
22. 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.
  23. Ogi, H., Fukushima, M., Hamada, H., Noi, K., Hirao, H., Yagi, H. and Goto, Y. Ultrafast formation of  $\beta$ -amyloid-fibril network on nucleus hubs in oligomeric cloud. **Sci. Rep.** 4, 6960, 2014.
  24. 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.
  25. 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.
  26. 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.
  27. 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.
  28. 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.
  29. 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.
  30. Ikenoue, T., Lee, Y.-H., Kardos, J., Saiki, M., Yagi, H., Kawata, Y. and Goto, Y. Cold denaturation of  $\alpha$ -synuclein amyloid fibrils. **Angew. Chem. Int. Ed.** 53(30), 7799-7804, 2014.
  31. 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.
  32. 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.
  33. Okazaki H., Ohori Y., Komoto M., Lee Y.-H., Goto Y., Tochio, N. and Nishimura, C. Remaining structures at the N- and C-terminal regions of  $\alpha$ -synuclein accurately elucidated by amide-proton. **FEBS Lett.** 587(22), 3709-3714, 2013.
  34. 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  $\beta$ 2-microglobulin: roles of shear flow, hydrophobic surfaces and  $\alpha$  crystallin. **J. Biol Chem.** 288(43), 30917-30930, 2013.
  35. Yagi H., Hasegawa K., Yoshimura Y. and Goto Y. Acceleration of the depolymerization of amyloid  $\beta$  fibrils by ultrasonication. **Biochim. Biophys. Acta** 1834(12), 2480-2485, 2013.
  36. 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.
  37. 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.
  38. 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.
  39. Mukaiyama A., Nakamura T., Makabe K., Maki K., Goto Y. and Kuwajima K. Native-state heterogeneity of  $\beta$ 2-microglobulin as revealed by kinetic folding and real-time NMR experiments. **J. Mol. Biol.** 425(2), 257-272, 2013.
  40. Mukaiyama A., Nakamura T., Makabe K., Maki K., Goto Y. and Kuwajima K. The molten globule of  $\beta$ 2-microglobulin accumulated at pH 4 and its role in protein folding. **J. Mol. Biol.** 425(2), 273-291. 2013..
  41. Uesugi K., Ogi H., Fukushima M., So M., Yagi H., Goto Y. and Hirao M. Mechanisms of ultrasonically induced fibrillation of amyloid A $\beta$ 1 - 40 peptides. **Jpn. J. Appl. Phys.** 52, 07HE10, 2013.
  42. Ogi H., Fukushima M., Uesugi K., Yagi H., Goto Y. and Hirao M. Acceleration of deposition of A $\beta$ (1-40) peptide on ultrasonically formed A $\beta$ (1-42) nucleus studied by wireless quartz-crystal-microbalance biosensor. **Biosens Bioelectron.** 40(1), 200-205, 2013.
  43. Shimanouchi T., Shimauchi N., Ohnishi R., Kitaura N., Yagi H., Goto Y., Umakoshi H. and Kuboi R. Formation of spherulitic amyloid  $\beta$  aggregate by anionic liposomes. **Biochem Biophys Res Commun.** 426(2), 165-171, 2012.
  44. Yoshimura Y., Lin Y., Yagi H., Lee Y.-H., Kitayama H., Sakurai K., So M., Ogi H., Naiki H. and Goto Y. Distinguishing crystal-like amyloid fibrils and glass-like amorphous aggregates from their kinetics of

- formation. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 109(36), 14446-14451, 2012.
45. Yanagi K., Sakurai K., Yoshimura Y., Konuma T., Lee Y.-H., Sugase K., Ikegami T., Naiki H. and Goto Y. The monomer-seed interaction mechanism in the formation of the  $\beta$ 2-microglobulin amyloid fibril clarified by solution NMR techniques. **J. Mol. Biol.** 422(3), 390-402, 2012.
  46. Chatani E., Yagi H., Naiki N. and Goto Y. Polymorphism of  $\beta$ 2-microglobulin amyloid fibrils manifested by ultrasonication-enhanced fibril formation in trifluoroethanol. **J. Biol. Chem.** 28 (27), 22827-22837, 2012.
  47. Kamagata K., Kawaguchi T., Iwahashi Y., Baba A., Fujimoto K., Komatsuzaki T., Sambongi Y., Goto Y. and Takahashi S. Long-term observation of fluorescence of free single molecules to explore protein-folding energy landscapes. **J. Am. Chem. Soc.** 134(28), 11525-11532, 2012.
  48. Fukuhara A., Nakajima H., Miyamoto Y., Inoue K., Kume S., Lee Y.-H., Noda M., Uchiyama S., Shimamoto S., Nishimura S., Ohkubo T., Goto Y., Takeuchi T. and Inui T. Drug delivery system for poorly water-soluble compounds using lipocalin-type prostaglandin D synthase. **J. Control Release**, 159(1), 143-150, 2012.
  49. Chen J., Yagi H., Sormannic P., Vendruscolo M., Makabe K., Nakamura T., Goto Y. and Kuwajima K. Fibrillogenic propensity of the GroEL apical domain: a Janus-faced minichaperone. **FEBS Letters**, 586(8), 1120-1127, 2012.
  50. Suzuki M., Sakurai K., Lee Y.-H., Ikegami T., Yokoyama K. and Goto Y. A back hydrogen exchange procedure via the acid-unfolded state for a large protein. **Biochemistry** 51(28), 5564-5570, 2012.
  51. Kume S., Lee Y.-H., Miyamoto Y., Fukada H., Goto Y. and Inui T. Systematic interaction analysis of human lipocalin-type prostaglandin D synthase with small lipophilic ligands. **Biochem. J.** 446(2), 279-289, 2012.
  52. Teoh C. L., Yagi H., Griffin M. D., Goto Y. and Howlett G. J. Visualization of polymorphism in apolipoprotein C-II amyloid fibrils. **J. Biochem.** 149(1), 67-74, 2011.
  53. Konuma T., Chatani E., Yagi M., Sakurai K., Ikegami T., Naiki H. and Goto Y. Kinetic intermediates of  $\beta$ 2-microglobulin fibril elongation probed by pulse-labeling H/D exchange combined with NMR analysis. **J. Mol. Biol.** 405(3), 851-862, 2011.
  54. Konuma T., Kimura T., Matsumoto S., Goto Y., Fujisawa T., Fersht A. R. and Takahashi S. Time-resolved small-angle X-ray scattering study of the folding dynamics of barnase. **J. Mol. Biol.** 405(5), 1284-1294, 2011.
  55. Ozawa D., Hasegawa K., Lee Y.-H., Sakurai K., Yanagi K., Ookoshi T., Goto Y. and Naiki H. Inhibition of  $\beta$ 2-microglobulin amyloid fibril formation by  $\alpha$ 2-macroglobulin. **J. Biol. Chem.** 286(11), 9668-9676, 2011.
  56. Ozawa D., Kaji Y., Yagi H., Sakurai K., Kawakami T., Naiki N. and Goto Y. Destruction of amyloid fibrils of keratoepithelin peptides by laser irradiation coupled with amyloid-specific thioflavin T. **J. Biol. Chem.** 286(12), 10856-10863, 2011.
  57. Kardos J., Micsonai A., Pál-Gábor H., Petrik E., Gráf L., Kovács J., Lee Y.-H., Naiki H. and Goto Y. Reversible heat-induced dissociation of  $\beta$ 2-microglobulin amyloid fibrils. **Biochemistry** 50(15), 3211-3220, 2011.
  58. Yanagi K., Ashizaki M., Yagi H., Sakurai K., Lee Y.-H. and Goto Y. Hexafluoroisopropanol induces amyloid fibrils of islet amyloid polypeptide by enhancing both hydrophobic and electrostatic interactions. **J. Biol. Chem.** 286(27), 23959-23966, 2011.
  59. Ogi H., Fukunishi Y., Yanagida T., Yagi H., Goto Y., Fukushima M., Uesugi K. and Hirao M. Seed-dependent deposition behavior of A $\beta$  peptides studied with wireless quartz-crystal-microbalance biosensor. **Anal. Chem.** 83(12), 4982-4988, 2011.
  60. Suetake I., Mishima Y., Kimura H., Lee Y.-H., Goto Y., Takeshima H., Ikegami T. and Tajima S. Characterization of DNA-binding activity in the N-terminal domain of the DNA methyltransferase Dnmt3a. **Biochem. J.** 437(1), 141-148, 2011.
  61. So M., Yagi H., Sakurai K., Ogi H., Naiki H. and Goto Y. Ultrasonication-dependent acceleration of amyloid fibril formation. **J. Mol. Biol.** 412(4), 568-577, 2011.
  62. Lee Y.-H., Ikegami T., Standley D. M., Sakurai K., Hase T. and Goto Y. Binding energetics of ferredoxin-NADP<sup>+</sup> reductase with ferredoxin and its relation to function. **ChemBioChem** 12(13), 2062-2070, 2011.
  63. Babenko V., Harada T., Yagi H., Goto Y., Kuroda R. and Dzwolak W. Chiral superstructures of insulin amyloid fibrils. **Chirality** 23(8), 638-646, 2011.
  64. Sakurai K., Fujioka S., Konuma T., Yagi M. and Goto Y. A circumventing role for the non-native intermediate in the folding of  $\beta$ -lactoglobulin. **Biochemistry** 50(29), 6498-6507, 2011.
  65. Suzuki M., Yokoyama K., Lee Y.-H. and Goto Y. A two-step refolding of acid-denatured microbial transglutaminase escaping from the aggregation-prone intermediate. **Biochemistry** 50(47), 10390-10398, 2011.
  66. Negoro S., Shibata N., Tanaka Y., Yasuhira K., Shibata H., Hashimoto H., Lee Y.-H., Oshima S., Santa R., Oshima S., Mochiji K., Goto Y., Ikegami T., Nagai K., Kato D. I., Takeo M. and Higuchi Y. The three-dimensional structure of nylon hydrolase and the mechanism of nylon-6 hydrolysis. **J. Biol. Chem.** 287(7), 5079-5090, 2011.

### 3-1 教授

#### 【1-2: 代表的な論文】(5 報程度, 年関係無し)

1. Chatani E., Lee Y.-H., Yagi H., Yoshimura Y., Naiki N. and Goto Y. Ultrasonication establishes the equilibrium between production and breakdown leading to the minimum-sized amyloid fibrils. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 106(27), 11119-11124, 2009.
2. Hoshino M., Katou H., Hagihara Y., Hasegawa K., Naiki H. and Goto Y. Mapping of the core of the  $\beta$ 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  $\alpha$ -helical intermediate in the refolding of  $\beta$ -lactoglobulin, a predominantly  $\beta$ -sheet protein. **Nature Struct. Biol.** 3(10), 868-873, 1996.
4. Shiraki K., Nishikawa K. and Goto Y. Trifluoroethanol-induced stabilization of the  $\alpha$ -helical structure of  $\beta$ -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】(2011-2016 年)

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).
6. Lee Y.-H., Kume S., Inui T. and Goto Y. A calorimetric approach with structure-based thermodynamics for molecular interactions. **Netsu Sokutei** 38(5), 165-173 (2011).

#### 【1-4: 邦文総説】(2011-2016 年)

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  $A\beta$  ペプチドの凝集加速—キャビテーション気泡に着目した凝集加速モデルの提案—(特集: ソノケミストリーの可能性を求めて)、**超音波 TECHNO**, 27(3), 48-52 (2015)
4. 後藤祐児、過飽和生命科学の開拓、**領域融合レビュー**, 2, e002 (2013).
5. 櫻井一正、後藤祐児、アミロイド線維の構造と形成機能—研究の歴史と現在の試み、**揺らぎ・ダイナミクスと生体機能—物理化学的視点から見た生体分子**(寺嶋正秀編) 化学同人 pp. 170-182 (2013)
6. 茶谷絵理、小沼剛、後藤祐児、アミロイド線維伸長における中間体構造の捕捉と構造解析、**生物物理** 52(3), 148-149 (2012).
7. 後藤祐児、溶解度と過飽和に基づく蛋白質凝集の理解、**分子研レターズ** 66, 2-6 (2012).

#### 【1-5: 著書】(2011-2016 年) なし

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

#### 【招待講演】(2011-2016 年)

##### 【3-1: 講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Third International Symposium on Protein Folding & Dynamics, NCBS, Bangalore, India, November 8-11, 2016.
2. PRION2016 TOKYO, National Center of Sciences Building, Tokyo, May 11, 2016
3. International Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins. Seoul National Univ., Seoul,



### 3-1 教授

Korea December 4-5, 2015

4. IPR and Research School of Chemistry, ANU, Joint Symposium: Protein Structure and Function, Canberra, Australia, November 14-16, 2015.
5. The 23<sup>rd</sup> 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.
6. SFB1035 Conference on Conformational Transitions in Proteins. Venice International University, Venice, Italy, May 3-6, 2015.
7. The First Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies. Peking University, China, April 23 - 25, 2015.
8. JSPS Japan-Hungary Joint Seminar "Mechanism and regulation of aberrant protein aggregation", IPR, Osaka University, Nov. 17-21, 2014.
9. Chemistry Mini-Symposium, New York University Abu Dhabi, Abu Dhabi, UAE, October 30, 2014.
10. 15th International Union of Biochemistry and Molecular Biology, Taipei, Taiwan, October 23, 2014.
11. International Biophysics Congress, Brisbane, Australia, August 6, 2014.
12. Joint Congress of ACTS-2014 and CGOM11, Nara, June 17-20, 2014.
13. The Asian Pacific Prion Symposium (APPS), Huis Ten Bosch, Nagasaki, July 22, 2013.
14. BioComplex-Taiwan, National Taiwan University, Taipei, July 19, 2013.
15. AWEST2013 (The 1st Awaji International Workshop on Electron Spin Science & Technology: Biological and Materials Science Oriented Applications), Awaji Yumebutai, June 17, 2013.
16. International Symposium on Protein Folding and its Biological Significance. Okazaki Conference Center, Okazaki, March 4-6, 2013.
17. USE 2012 (The 33<sup>rd</sup> Symposium on Ultrasonic Electronics), Chiba Univ., Chiba, Nov. 13-15, 2012.
18. IGER International Symposium on Science of Molecular Assembly and Biomolecular Systems 2012. Nagoya University, Nagoya, September 4-5, 2012.
19. Albert Szent Györgyi Lecture. Open Laboratory of Protein Science, Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary, August 28, 2012.
20. The 15<sup>th</sup> International Congress on Thermal Analysis and Calorimetry. Kinki University, Higashi-Osaka, August 20-24, 2012.
21. The 3<sup>rd</sup> Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins. Seoul National University, Seoul, Korea, July 6, 2012.
22. The 12<sup>th</sup> Annual Meeting of the Protein Science Society of Japan. Workshop: Impact of supersaturation on protein science. Nagoya Congress Center, Nagoya, June 20, 2012.
23. The 7<sup>th</sup> International Symposium of the Institute Network. June 14-15, 2012, Tohoku Univ., Sendai
24. 1<sup>st</sup> KRIBB International & 3<sup>rd</sup> Asia-Pacific Symposium on Intrinsically Unfolded Proteins. KRIBB, Daejeon, Korea, June 4-5, 2012.
25. The First Korean Protein Society Symposium. Seoul National University, Seoul, Korea, September 23, 2011.
26. International Symposium of the Protein Society of Thailand. Chulabhorn Conference Center, Bangkok, Thailand, August 31, 2011.

### 【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】(2011-2016 年)

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 第 2 回アミロイドーシス研究会、KKR 東京、2014 年 8 月 22 日
6. 第 19 回産学高分子研究会、大阪大学、2014 年 6 月 2 日
7. 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
8. 第 117 回日本眼科学会総会、基礎研究セミナー「他分野の基礎研究から学ぶ」、東京国際フォーラム、2013 年 4 月 5 日
9. 関西学院大学・理工学部 50 周年記念講演会、文科省オープン・リサーチセンター成果報告会「ナノマテリアルと生体分子の物理化学」、関西学院大学、西宮、2011 年 10 月 8 日
10. 日本物理学会 2011 年周期大会シンポジウム「巨大分子～サブミクロン粒子の自己集積」、富山大学、富山、2011 年 9 月 21 日
11. 第 12 回 Pharmaco-Hematology Symposium、富山国際会議場、富山、2011 年 6 月 17 日
12. 第 11 回日本蛋白質科学会年会、蛋白質科学会ワークショップ「蛋白質のフォールディングと異常

### 3-1 教授

凝集の統一原理」、ホテル阪急エキスポパーク、吹田、2011 年 6 月 9 日

13. 日本農芸化学会大会シンポジウム、農芸化学会、京都女子大学、京都、2011 年 3 月 25 日

#### 【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

各年度 口頭発表件数：約 10 件、ポスター発表件数：約 20 件

#### 【4:新聞報道】なし

#### 【5:特許】

1. 名称:過飽和析出物検出装置および過飽和析出物検出方法、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
2. 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:研究費】（2011-2016 年）

科研費等

1. 新学術領域研究「柔らかな分子系」、公募研究：H28-H29 代表、過飽和で制御される変性蛋白質の構造転移の計測
  2. 基盤研究 B：H27-H29 代表、蛋白質凝集の原理と制御
  3. 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
  4. 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
  5. 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
  6. 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
  7. 基盤研究 B：H21-H23 代表、一線維リアルタイム観察に基づくアミロイド線維形成機構の解明
  8. 特定領域研究（公募研究）：H22-H23 代表、アミロイド異常凝集体の形成機構と制御
- 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
  10. 近畿経済産業局平成 24 年度地域イノベーション創出実証研究補助事業：H24 分担、蛋白質異常凝集体の高速誘導検出装置 HANABI の高機能化
  11. 近畿経済産業局平成 22-23 年度地域イノベーション創出研究開発事業：H22-H23 代表、疾患に関わる蛋白質異常凝集体の高速誘導装置の研究開発

### 教育活動 -後藤 祐児-

#### 【7-1:現在指導している学生数（2016 年度）】

博士課程：4 名（うち外国人留学生 1 名）

修士課程：5 名（うち外国人留学生 0 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】

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

2014 年度 博士課程：3 名（留学生 1 名）、修士課程：7 名（留学生 0 名）、学部学生：0 名  
フロンティアラボ交換留学生：1 名

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

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

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

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

### 3-1 教授

#### 【7-3: 2016 年度および過去 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: 16 名 (うち外国人留学生 1 名)

#### 【7-4: 2016 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2016 年度 3 名  
2015 年度 0 名  
2014 年度 1 名  
2013 年度 1 名  
2012 年度 1 名  
2011 年度 3 名

#### 【8: 担当授業】

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

#### 【9: 学外での教育活動(出張講義など)】

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

### 蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -後藤 祐児-

#### 【10-1: 国内共同研究員の受け入れ】

2016 年度 6 課題  
2015 年度 7 課題

#### 【10-2: 国際共同研究の実施】

2016 年度 1 課題 (オーストラリア)  
2015 年度 2 課題 (オーストラリア、イスラエル)

#### 【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、International Cooperation toward New Horizon of Protein Science, 蛋白質研究所, 2016 年 6 月 6 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, Canberra, Australia, 2015 年 11 月 14-16 日

#### 【10-4: 大型機器の共同利用の実施】

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

#### 【10-5: データベースの運営】

### 社会貢献 -後藤 祐児-

#### 【11-1: 論文査読】

蛋白質科学に関する各雑誌の論文を年間合計 10 報程度

#### 【11-2: 雑誌の編集者等】

1. Biochim. Biophys. Acta, Proteins and Proteomics: Section Editor, 2000-2005, 2014-; Executive Editor, 2008-2013
2. Protein Science: Editorial Advisory Board: 2003 -
3. J. Biochem.: Advisory Board: 2003-2007; Associate Editor: 2008 -2009
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

### 3-1 教授

#### 【12-2:学会の役員、委員】

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

日本蛋白質科学会、理事(2001-2006, 2007-2011, 2013-2015)、会長(2016-) ; 日本生化学会、理事(2007-2008) ; 日本生物物理学会、委員(2004-2005, 2009-2010, 2013-2014)

#### 【13:科研等の審査委員】

産総研バイオメディカル研究部門、研究ユニット評価委員、2010 - 2014

学術システム研究センター生物系科学専門調査班、研究員、2013-2016

#### 【14:データベース等の運営】実績を含む（アクセス件数，登録件数）

なし

#### 【15-1:国際会議】

1. 2014 International Biophysics Congress, Brisbane, Australia, Aug. 6, 2014, Program committee
2. The 4th Asian Pacific Protein Association Conference, May 17-20, 2014, Program committee
3. The 12th Annual Meeting of the Protein Science Society of Japan. Workshop: Impact of supersaturation on protein science. Nagoya Congress Center, Nagoya, June 20, 2012, , Organizer
4. The 10th Annual Meeting of the Protein Science Society of Japan. Symposium: International Cooperation Toward Promoting Protein Science , June 17, 2010, Organizer

#### 【15-2:国内会議】

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
2. 蛋白研セミナー「Exploring the New Horizons of Protein Folding and Misfolding Studies」2012年6月18日、世話人
3. 蛋白研セミナー「Impact of supersaturation on protein science」2012年6月18日、世話人
4. 蛋白研セミナー「蛋白質異常凝集の原理と制御」、2011年4月27-28日、世話人

### 学内、所内活動 -後藤 祐児-

#### 【16:学内、所内委員など】

共通施設運営委員会委員長(16-)、共同利用・共同研究拠点委員長(12-15)、安全衛生委員会委員長(10-14)、研究所運営協議会委員(08-11)、産研ナノテクノロジーセンター専門委員会委員(08-)、科学教育機器リノベーションセンター運営委員会(08-)、産学連携推進本部イノベーション人材育成部門兼任教員(10-)、国際医工情報(MEI)センター兼任教員(10-)、

#### 【16:その他、特筆すべき活動】なし

### 3-1 教授

#### 3-1-4 篠原 彰

職位：教授

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

【研究課題】 DNA 交換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 DNA 2重鎖切断等の DNA 損傷の修復に、減数分裂期には相同染色体の分配やゲノムの多様性の産出に関わっている。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。

#### 【2015-2016 年度の成果】

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

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

#### 【今後の展望と自己評価】

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

## 研究活動 -篠原 彰-

【論文】 (過去 5 年間 11-16 年)

【1-1: 英文論文】

1. Rao, H.B.D.P., Shinohara M. and A. Shinohara. The Mps3 SUN domain is important for chromosome motion and juxtaposition of homologous chromosomes during meiosis. **Genes-to-Cells**.16. 1081-1096, 2011, CI=11.
2. Shinohara M. and A. Shinohara. Multiple Pathways Suppress Non-Allelic Homologous Recombination during Meiosis in *Saccharomyces cerevisiae*. **PLoS One**. 4, e63144, 2013, CI=7.
3. Sasanuma, H. Tawramoto, M.S., Lao, J., Hosaka, H., Sanda, E., Suzuki, M., Yamashita, E., Hunter, N., Shinohara M. Nakagawa, A. and A. Shinohara. A new protein complex promoting the assembly of Rad51 filaments. **Nature Comms**.4, 1676, 2013, CI=29.
4. Sasanuma, H. Furihata Y., Shinohara M. and A. Shinohara. *Saccharomyces cerevisiae* Srs2 helicase disassembles Rad51 from meiotic chromosomes. **Genetics**, 194, 859-872, 2013, CI=3.
5. Tsukamoto, Y., Katayama, C., Shinohara M., Shinohara, A., Maekawa, S. and Miyamoto M. The small GTPase Rab5 homologue Ypt5 regulates cell morphology, sexual development, iron-stress response and vacuolar formation in fission yeast. **Biochem. Biophys. Res Commun**. 441, 867-872. 2013, doi: 10.1016/j.bbrc.2013.10.158.CI=0.
6. Bani Ismail, M., Shinohara M. and A. Shinohara. Dot1-dependent histone H3K79 methylation promotes the formation of meiotic double-strand breaks in the absence of histone H3K4 methylation in budding yeast. **PLoS One**. 2014 DOI: 10.1371/journal.pone.0096648. CI=4.
7. Terasawa, M., Shinohara A., and M. Shinohara. Canonical Non-homologous End Joining in Mitosis Induces Genome Instability and Is Suppressed by M-phase Specific Phosphorylation of XRCC4 via CDKs. **PLoS Genetics**, 10, e1004563, 2014. CI=14.
8. Shinohara, M., Hayashihara, K., Grubb, J.T., Bishop, D.K., and A. Shinohara. DNA damage response clamp contributes to chromosomal assembly of ZMM-SIC pro-crossover factors during meiosis. **J. Cell. Sci.** 128, 1494-1506, 2015. CI=5.
9. Atsumi, Y., Minakawa, Y., Ono, M., Dobashi, S., Snohe, K., Shinohara, A., Takeda, S., Takagi, M., Takamatsu, N., Nakagama, H., Teraoka, H., and K.-I. Yoshioka. ATM and SIRT6/SNF2H mediate transient H2AX stabilization when DSBs form by blocking HUWE1 to allow efficient  $\gamma$ H2AX foci formation. **Cell Report**, 13, 2728-2740. 2015. CI=0.
10. Santosh, G. K., Patel, K.J., Colletti M.M., Sasanuma, H., Shinohara, M., Hochwagen, A., and A. Shinohara. The Paf1 Complex Shapes the Landscape of Double-strand Breaks along Meiotic Chromosomes in *Saccharomyces cerevisiae*. **Genetics**, 202, 497-512, 2016. CI=1.
11. Subramanian, V.V., MacQueen, A. J., Vader, G., Shinohara, M., Borde, V., Shinohara, A. and A. Hochwagen, Chromosome synapsis alleviates Mek1-dependent suppression of meiotic DNA repair. **PLoS Biology**, 14, e1002369. 2016. CI=0.
12. Challa, K.K., Lee, M.S., Shinohara, M., Kim, K.M and A. Shinohara. Rad61/Wpl1(Wapl), a cohesin regulator, controls chromosome compaction during meiosis. **Nuclei. Acids Res.** 44, 3190-3203.2016. CI=1.
13. Minakawa, Y., Atsumi, Y., Shinohara, A., Murakami, Y., Yoshioka, K.I. Gamma-irradiated quiescent cells repair directly induced DSBs but accumulate persistent DSBs during subsequent DNA replication. **Genes-to-Cells**, In press. CI=0.

【1-2: 代表的な論文】 (5 報程度, 年関係無し)

1. Shinohara, A., Ogawa H. and T. Ogawa. Rad51 protein involved in recombination and repair in *S. cerevisiae* is a RecA-like protein. **Cell**, 69, 457-470. 1992, CI=930.
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=519.
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=437.
4. Shinohara, A. and T. Ogawa. Stimulation of Rad51-mediated recombination by Rad52 in *S. cerevisiae*. **Nature**, 391, 404-407. 1998, CI=317.
5. Hayase, A., Takagi, M., Miyazaki, T., Oshiumi, H., Shinohara, M. and A. Shinohara. A protein complex containing Mei5 and Sae3 promotes the assembly of the meiosis-specific RecA homolog Dmc1. **Cell**, 119, 927-940. 2004, CI=70.
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=77.

【1-3: 英文総説】 (過去 5 年間 10-15 年)

なし

### 3-1 教授

#### 【1-4:邦文総説】(過去5年間 10-15年)

なし

#### 【1-5:著書】(過去5年間 10-15年)

なし

#### 【2:受賞歴】(年度関係無し)

大阪科学賞(2009)

東燃科学賞(1992)

#### 【招待講演】(過去5年間 11-16年)

##### 【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Seminar at Shandong University, Jinan, China, October 24, 2016
2. Seminar at University of Vienna, Vienna, Austria, October 10, 2016
3. Abcam meeting on Recombination mechanisms, Alicante, Spain, May 19-23, 2016
4. GRC meeting on Meiosis, New London, NH, USA. June 26-July 1, 2016
5. International RecA and chromosome dynamics meeting, Taipei, Taiwan, September 16-17, 2015
6. Seminar at IISER, Thiruvananthapuram, India, July 8, 2015
7. Chromosome stability meeting, Bangalore, India, December 13-15, 2014.
8. GRC meeting on Genomic Instability, Hong Kong, China. July 6-11, 2014
9. GRC meeting on Meiosis, New London, NH, USA. June 3-8, 2014
10. Abcam meeting on Recombination mechanisms, Alicante, Spain, May 19-23, 2014
11. EMBO workshop on Meiosis, Dresden, Germany, September 16-23, 2013
12. FASEB meeting on recombination and genome arrangement, Steamboat, USA, July 21-26, 2013
13. Seminar at Academia Sinica, Taipei, Taiwan, April 13-14, 2013
14. Keystone Symposia on DNA replication and recombination, Keystone, CO, USA Feb 26-Mar. 4, 2013
15. GRC meeting on Meiosis, New London, NH, USA. June 3-8, 2012
16. FASEB meeting on recombination and genome arrangement, Steamboat, USA, August 2-8, 2011
17. Keystone Symposia on DNA replication and recombination, Keystone, CO, USA Feb 26-Mar. 4, 2011

##### 【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)】

2016年度 口頭発表件数:2件、ポスター発表件数:3件  
2015年度 口頭発表件数:7件、ポスター発表件数:3件  
2014年度 口頭発表件数:5件、ポスター発表件数:3件  
2013年度 口頭発表件数:8件、ポスター発表件数:5件  
2012年度 口頭発表件数:6件、ポスター発表件数:2件  
2011年度 口頭発表件数:11件、ポスター発表件数:8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】(過去5年間 11-16年)

なし

#### 【6:研究費】(過去5年間 11-16年)

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

### 3-1 教授

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の理解
7. 基盤研究(A) H23-H25 代表 2つのRecAホモログRad51, Dmc1の集合反応の分子レベルでの統括的理解
8. 基盤研究(B) H20-H22 代表、染色体運動、染色体構造形成を介した減数分裂期組換えの制御メカニズム

それ以外の助成金

なし

### 教育活動 -篠原 彰-

#### 【7-1:現在指導している学生数 (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)

学部卒研：1名 (うち外国人留学生 0名)

#### 【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2016年度 博士課程：3名 (うち外国人留学生 3名)、修士課程：3名 (うち外国人留学生 3名)

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

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

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

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

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

#### 【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 3名)、修士号：4名 (うち外国人留学生 0名)

#### 【7-4:過去5年間の博士研究員の数】

2016年度 1名

2015年度 2名

2014年度 3名

2013年度 4名

2012年度 4名

2011年度 4名

#### 【8:担当授業】(過去5年間 10-15年)

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

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

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

#### 【9:学外での教育活動(出張講義など)】

大阪府立住吉高校 出張講義 (2016年10月18日)

京都府立嵯峨野高校 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)



### 3-1 教授

大阪府立生野高校 出張講義 (2014 年 10 月)  
大阪府立住吉高校 出張講義 (2014 年 10 月)  
大阪府立春日丘高校 出張講義 (2013 年 9 月)  
京都府立嵯峨野高校 出張講義 (2013 年 11 月)  
大阪府立生野高校 出張講義 (2013 年 11 月)  
サイエンスカフェ講演-大阪大学学術機構会議、大阪科学館 (2013 年 10 月)  
大阪府立住吉高校 出張講義 (2013 年 9 月)  
神戸海星女子高校 出張講義 (2013 年 6 月)  
大阪府立枚方高校 出張講義 (2013 年 6 月の 2 回)  
大阪府立高等学校生物教育研究総会講演(2013年6月)  
茨城県高等学校教頭、副校長会 講演(2013年5月)  
大阪府立住吉高校 出張講義 (2012 年 12 月)  
茨城県立水戸第一高等学校 出張講演 (2012 年 10 月)  
神戸大学理学部非常勤講師、2012 年度特別講義(集中)  
私立和歌山信愛女子学院(2012 年 5,6,7 月の 3 回)  
茨城県立水戸第一高等学校 出張講演 (2011 年 11 月)  
東京知道会 (茨城県立水戸第一高校同窓会講演 (2011 年 2 月))  
大阪府立住吉高校 出張講義 (2011 年 12 月)  
大阪女学院高等学校 出張講義 (2011 年 3 月)

## 社会貢献 -篠原 彰-

### 【10-1:論文査読】

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

### 【10-2:雑誌の編集者等】

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

### 【11-1:所属学会】

日本分子生物学会、日本遺伝学会

### 【11-2:学会の役員、委員】

日本分子生物学会 倫理委員 (13-15)、第 35 回日本分子生物学会年会プログラム委員長(11-12); 日本分子生物学会 理事(08-10, 12-16); 日本分子生物学会 広報幹事(11-12); 日本分子生物学会 論文調査ワーキング委員 (07-09); 日本分子生物学会 男女参画委員(副委員長、08-10); 日本分子生物学会 将来計画委員(09-11); 日本細胞生物学会男女参画、若手問題委員 (08-09)

### 【12:科研等の審査委員】

日本学術振興会審査員(基盤他) (09-)

### 【13:データベース等の運営】実績を含む (アクセス件数, 登録件数)

なし

### 【14-1:国際会議】

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

### 3-1 教授

#### 【14-2:国内会議】

1. 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
2. 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
3. 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-

#### 【15:学内、所内委員など】

国際交流委員(08-10)、遺伝子組換え DNA 委員(08-)、遺伝子組換え DNA 委員長 (12-14) , 評価委員(08-12)、みどり会理事(05-12)、大阪大学出版会委員(05-11)

#### 【16:その他、特筆すべき活動】

なし

### 3-1 教授

#### 3-1-5 高尾 敏文

職位：教授

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

【研究課題】 質量分析による蛋白質の構造解析法に関する研究

#### 【研究内容】

蛋白質の一次構造および翻訳後修飾を微量かつ高感度で解析するために、質量分析によるペプチド・蛋白質の一次構造解析のための化学/分析学的手法や装置の開発、そして質量スペクトルを確度よく解析するためのソフトウェアの開発、整備を行い、それらを用いて新規蛋白質の同定や種々の蛋白質翻訳後修飾の構造解析を行っている。また、尿や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うとともに、実際にそれらを応用して、疾患マーカー等の生体試料を用いた探索研究も進めている。

#### 【2015-16 年度の成果】

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

1. 次世代がん研究戦略推進プロジェクト「癌細胞が特異的に生成するシェディング産物の網羅的解析による癌の早期診断システムの開発」(～H27 年度)、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」(H26～)、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」(H28～)を推進した。  
共同研究機関：宮崎大学医学部、大阪大学医学研究科、長崎大学医学部、国立がん研究センター東病院、鳥取大学医学部、徳島大学医学部の6機関から種々のがん疾患の患者尿(1304 検体、2016 年 9 月 23 日)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なった。
2. 尿由来ペプチドの定量解析と応用。(文献 14, 16)
3. 血漿等の複雑な生体試料中から遊離のチオール基をもつ蛋白質を選択的に単離、同定する方法の開発と応用。(文献 5)
4. Wnt ファミリーにおける新規な糖鎖修飾様式の同定と機能解析。(文献 1, 8, 13)
5. 同位体判定、及び、価数判定(ESI-MS 法)と単一同位体質量値の算出が自動で行なえるソフトウェア”iSpec”の開発と応用。
6. 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との共同開発)

#### 【今後の展望と自己評価】

研究成果 1、2 では、尿に含まれるペプチドや蛋白質のプロファイリング法の開発を行い、様々な病態と関連して変動する蛋白質の同定と定量解析に応用し、各種がんのマーカー探索を行った。本法により、新規疾患マーカー候補を肺腺がん患者尿から複数見出した。研究成果 3 では、遊離チオール基含有蛋白質の特異的単離・検出法を開発し、血液中に存在するチオール蛋白質の網羅的検出に応用した。その結果、主要な蛋白質としてトランスサイレチンを同定した。現在、チオール蛋白質と生体内酸化ストレスの有用なバイオマーカーになるものと予想し、様々な病態との関連を調べている。研究成果 4 では、細胞増殖や分化、運動、極性等、多彩な細胞応答を制御する Wnt 蛋白質(Wnt11、Wnt3a、Wnt5a、Wnt5b)の機能発現に重要な複数の糖鎖

### 3-1 教授

修飾様式を新たに見出した。その結果、糖鎖修飾の違いにより細胞内での輸送、分泌経路が制御されている可能性が示唆された。研究成果5のソフトウェアは、質量分析データの解析効率と精度の向上のみならず、安定同位体標識の有無の自動判定を可能とし、成果1の解析において不可欠なツールとなっている。研究成果6のソフトウェアは、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、特に、蛋白質複合体を構成する各コンポーネントの化学量論の解析に応用できる。現在、生理的条件下での蛋白質と他の物質との相互作用解析に利用している。また、2006年度よりHP上から公開し、教育・研究に広く供している。

## 研究活動 -高尾 敏文-

【論文】 (過去5年間 11-16年)

【1-1: 英文論文】

1. 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.** 2016 Oct 20. doi: 10.1111/cas.13109.
2. 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**, 2016 Oct 17;3(5): 0110-16.
3. Kaimori JY, Machara 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 (2016) doi: 10.1038/srep24318
4. 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 (2016) doi: 10.1002/pro.2842.
5. Pereira D.C, Minamino N, Takao T: Free Thiol of Transthyretin in Human Plasma Most Accessible to Modification/Oxidation. **Anal. Chem.** Published online: October 16, 2015
6. 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**, Published online: October 5, 2015
7. Asahina Y, Komiyama S, Ohagi A, Fujimoto R, Tamagaki H, Nakagawa K, Sato T, Akira S, Takao T, Ishii A, Nakahara Y, Hojo H (2015) Chemical Synthesis of O-Glycosylated Human Interleukin-2 by the Reverse Polarity Protection Strategy. **Angewandte Chemie, International Edition in English**, 54, 8226-8230
8. Yamamoto H, Awada C, Matsumoto S, Kaneiwa T, Sugimoto T, Takao T, and Kikuchi A (2015) Basolateral secretion of Wnt5a in polarized epithelial cells is required for apical lumen formation. **Journal of Cell Science**, 129, 1051-1063
9. Iwasa C, Tonoizuka 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
10. 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
11. 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.
12. Kimura M, Okumura N, Kose S, Takao T, Imamoto N (2013) Identification of cargo proteins specific for importin- $\beta$  with importin- $\alpha$  applying a stable isotope labeling by amino acids in cell culture (SILAC)-based in vitro transport system. **J Biol Chem** 288:24540-24549
13. 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
14. 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
15. 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.

16. Aoki M, Suto K, Komatsu M, Kamimura A, Morishita K, Yamasaki M, Takao T. (2012) Increasing effect of an oral intake of L-hydroxyproline on the soluble collagen content of skin and collagen fragments in rat serum. **Biosci Biotechnol Biochem.** 76, 1242-1244
17. Fukuda M, Takao T (2012) Quantitative Analysis of Deamidation and Isomerization in  $\beta$ 2-Microglobulin by  $^{18}\text{O}$  Labeling. **Anal. Chem.** 84, 10388-10394
18. Lahiri S, Takao T, Devi PG, Ghosh S, Ghosh A, Dasgupta A, Dasgupta D. (2012) Association of aureolic acid antibiotic, chromomycin A3 with  $\text{Cu}(2+)$  and its negative effect upon DNA binding property of the antibiotic. **Biomaterials.** 25, 435-450
19. Kim C, Aono S, Marubashi S, Wada H, Kobayashi S, Eguchi H, Takeda Y, Tanemura M, Okumura N, Takao T, Doki Y, Mori M, Nagano H. (2012) Significance of Alanine Aminopeptidase N (APN) in Bile in the Diagnosis of Acute Cellular Rejection After Liver Transplantation. **J Surg Res.** 175, 138-148.
20. Betancourt LH, Sánchez A, Pérez Y, Fernandez de Cossio J, Gil J, Toledo P, Iguchi S, Aimoto S, González LJ, Padrón G, Takao T, Besada V. (2011) Charge state-selective separation of peptides by reversible modification of amino groups and strong cation-exchange chromatography: evaluation in proteomic studies using peptide-centric database searches. **J. Proteomics.** 74(10): 2210-3.
21. Hanke GT, Satomi Y, Shinmura K, Takao T, Hase T. (2011) A screen for potential ferredoxin electron transfer partners uncovers new, redox dependent interactions. **Biochim Biophys Acta.** 1814(2):366-74.

#### 【1-2:代表的な論文】 (5報程度, 年関係無し)

1. Takada R, Satomi Y, Kurata T, Ueno N, Norioka S, Kondoh H, Takao T, and Takada S. Mono-unsaturated Fatty Acid Modification of Wnt Protein: Its Role in Wnt Secretion. **Dev. Cell**, 11, 791-801, 2006.
2. Ichimura, Y., Kirisako, T., Takao T, Satomi, Y., Shimonishi, Y., Ishihara, N., Mizushima, N., Ishii, T., Ohsumi, M., Noda, T., and Ohsumi, Y. Ubiquitination-like system mediates novel protein-lipidation. **Nature** 408, 488-492, 2000.
3. Shimizu, T., Hozumi, K., Horiike, S., Nunomura, K., Ikegami, S., Takao T, and Shimonishi, Y.: A Covalently Cross-Linked Histone Heterodimer in Starfish. **Nature** 380, 32, 1996.
4. Kokame, K., Fukada, Y., Yoshizawa, T., Takao T, and Shimonishi, Y.: Lipid Modification at the N Terminus of Photoreceptor G-Protein  $\alpha$ -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  $^{18}\text{O}$ -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  $\gamma$ -Subunit of Photoreceptor G Protein Indispensable for GTP-Binding. **Nature** 346, 658-660, 1990.

#### 【1-3:英文総説】 (過去5年間 11-16年)

なし

#### 【1-4:邦文総説】 (過去5年間 11-16年)

なし

#### 【1-5:著書】 (過去5年間 11-16年)

なし

#### 【2:受賞歴】 (年度関係無し)

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

#### 【招待講演】 (過去5年間 11-16年)

##### 【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. 5th International Symposium on OMICS and Bioinformatics, Oct. 27-30, 2015, Varadero, Cuba, "Analysis of posttranslational modifications by mass spectrometry"
2. Lecture at Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Nov. 2, 2015, Havana, Cuba, "What can MS give us on peptides and proteins?"
3. HUPO2013 Pre-congress Training Course: "Modern Techniques for Proteomics" Yokohama, Sep. 12, 2013.
4. 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

### 3-1 教授

#### 【3-2: 講演・国内の学会, シンポ、WS など】

1. プロテオミクスによるバイオマーカー探索、平成 23 年度文部科学省 私立大学戦略的基盤研究形成事業「生物分子システムに基づく創薬科学フロンティア研究」、2012 年 2 月、京都
2. プロテオミクスによるバイオマーカー探索、平成 22 年度文部科学省 私立大学戦略的研究基盤形成事業「新たなバイオマーカー探索を指向した先端的薬学研究」、2011 年 1 月、東京

#### 【3-3: その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

- 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  
2012 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 2 件  
2011 年度 口頭発表件数: 3 件、ポスター発表件数: 2 件

#### 【4: 新聞報道】

#### 【5: 特許】(過去 5 年間 11-16 年まで)

1. 発明の名称: アミノ末端修飾ペプチドの分離方法および分離用組成物  
発明者: 三上寿幸、高尾敏文  
特願 2008-028091  
特許第 5415000 号 (2013 年)

#### 【6: 研究費】(過去 5 年間 11-16 年まで)

##### 科研費

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

##### 受託研究費

1. 次世代がん医療創生研究事業 (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) H28-
2. 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-
3. 次世代がん研究戦略推進プロジェクト (癌細胞が特異的に生成するシェディング産物の網羅的解析による癌の早期診断システムの開発) H23-H27

##### 企業との共同研究

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

### 教育活動 -高尾 敏文-

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

#### 【7-2: 過去 5 年間の在籍学生数】

- 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)

### 3-1 教授

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

#### 【7-3:過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：8 名（うち外国人留学生 2 名）、修士号：4 名（うち外国人留学生 0 名）

#### 【7-4:過去 5 年間の博士研究員の数】

2016 年度 1 名

2015 年度 2 名

2014 年度 1 名

2013 年度 1 名

2012 年度 1 名

#### 【8:担当授業】（過去 5 年間 11-16 年）

蛋白質分子化学、毎年（理学研究科）

生物科学特論 VII、毎年（理学研究科）

生化学 I、毎年（理学部）

基礎化学 I、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 年度（生命を担う物質—蛋白質—、全学共通教育）

基礎セミナー、毎年（蛋白質科学入門 I、II、全学共通教育）

先端的研究法（質量分析）毎年（理学研究科）

#### 【9:学外での教育活動(出張講義など)】

山形大学医学部 平成 25 年度非常勤講師

近畿大学農学部 生命情報科学、平成 23、24 年度 I セメスター

## 社会貢献 -高尾 敏文-

#### 【10-1:論文査読】

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

#### 【10-2:雑誌の編集者等】

J. Mass Spec. Soc. Japan (Editor-in-Chief 2009～2013)

生化学（企画委員 2011 年 3 月まで）

J. Mass Spectrom. 編集委員（2001 年 3 月まで）

#### 【11-1:所属学会】

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

#### 【11-2:学会の役員、委員】

日本生化学会評議員・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)

#### 【12:科研等の審査委員】

日本学術振興会審査員(基盤研究) (2008-2009)、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」書面レビューアー (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)

### 3-1 教授

#### 【13:データベース等の運営】実績を含む（アクセス件数，登録件数）

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

利用件数： 5776 件（H22）、11,415 件（H23）、7,586 件（H24）、セキュリティーに問題発生→年度初めより shutdown（H25）、7,333 件（H26）、2,838 件（H27～H28. 2）

#### 【14-1:国際会議】

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. 19<sup>th</sup> 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）

#### 【14-2:国内会議】

1. 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）
2. 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）
3. 日本ヒトプロテオーム機構（JHUP0）第6回大会、大会委員長、主催：日本ヒトプロテオーム機構、2008年7月29-30日（吹田）

### 学内、所内活動 -高尾 敏文-

#### 【15:学内，所内委員など】

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

#### 【16:その他、特筆すべき活動】

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

「MALDI、ESI、MS/MS、ナノLC、データ解析」（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~)、生命機能研究科(兼任)、理学研究科・生物科学専攻(兼任)

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

#### 【研究内容】

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

#### 【2015-16 年度の成果】

骨粗鬆症や免疫難病における重要な分子プレキシシン B1 に対する環状ペプチドインヒビターを東京大学の菅裕明教授と共同で取得し、そのプレキシシンとの複合体の結晶化と構造決定を通して、アロステリックな阻害モードであることを突き止め、Cell Chemical Biology 誌に発表した。また、プレキシシン A1 の細胞外領域の構造を電子顕微鏡イメージングで可視化し、中外製薬との共同研究によって同社が取得したアゴニスト抗体との複合体の構造解析もおこなった(PlosOne 2016)。がんの悪性化や創傷治癒に関与する細胞外増殖因子 HGF については、東北大、金沢大と共同で活性阻害能や構造変化検出能を持つ高付加価値抗体の作製に成功し(Sci. Rep. 2016)、さらにこらら抗体を結晶化シャペロンとして利用して、難結晶性である HGF のプレキシシン領域の結晶化と構造解析に成功した（未発表）。また、幹細胞増殖因子である Wnt 蛋白質が血清中のアフアミンと結合することを発見し、これを利用した Wnt 蛋白質の高品質生産方法を開発した(eLife 2016)。その他の技術開発として、すでに市販もされるようになった PA タグを、タンパク質内部に挿入する方法を考案し(J.Cell Sci 2016)、同タグを結晶化およびドメイン可視化のためのポータブルタグとして利用する共同研究を国内外の研究者と開始した。このように抗体を用いる研究が非常に増えてきたことから、ここ数年抗体のエンジニアリングに本格的に着手してきたが、その大きな成功例として全く新しい抗体フラグメントのデザイン (Fv-clasp) 創出を果たし、しかもその応用例として過去 10 年にわたって難航してきたラミニン結合性インテグリンの結晶化と構造決定を達成するなど、開発した技術を自らの基礎研究に応用して新たな発明発見につなげるというサイクルを回すことができている。

#### 【今後の展望と自己評価】

昨年度に課題として認識していた「成果の迅速な論文化」については、若手スタッフ、ポスドクのプロモーションを意識してこれに優先的に取り組んだことにより幸い多くの論文発表が達成できた。また前記の多くの研究成果・技術の多くは広い社会的有用性があり、本年度だけで 3 件の特許出願を果たした（さらに一件準備中）。また、文科省/AMED の創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業を通して多くの外部研究者の支援をおこなった結果、それらの成果もここへ来て数多く論文化されている。最新鋭のクライオ電子顕微鏡の導入やそれを用いた共同研究体制の構築の達成にも努力し、学内外の様々な委員会、講演、社会貢献活動なども数多くおこなっていることから、本研究所の蛋白質科学コミュニティに寄与する共同利用拠点としてのミッションに合致する活動ができていると自己評価する。

## 研究活動 -高木 淳-

## 【論文】

## 【1-1: 英文論文】

1. 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.
2. Ushioda R, Miyamoto A, Inoue M, Watanabe S, Okumura M, Maegawa K, Uegaki K, Fujii S, Fukuda Y, Umitsu M, Takagi J, Inaba K, Mikoshiba K, and Nagata K. (2016) Redox-assisted regulation of Ca<sup>2+</sup> homeostasis in the endoplasmic reticulum by ERdj5. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 113, E6055-E6063.
3. 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.
4. 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.
5. Ozawa A, Sato Y, Imabayashi T, Uemura T, Takagi J, and Sekiguchi K. (2016) Molecular Basis of the Ligand Binding Specificity of  $\alpha\text{v}\beta 8$  Integrin. *J Biol Chem.* 291(22):11551-65.
6. 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.
7. 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.
8. 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/ $\alpha$ -albumin. *eLife*;5:e11621.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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- $\beta$  by the SORLA receptor is impaired by a familial Alzheimer's disease mutation. *Science Transl. Med.*, 6, 223ra20.
15. Hizukuri Y, T, Tabata S, Tamura-Kawakami K, Oda T, Sato M, Takagi J, Akiyama Y, and Nogi T. (2014) A structure-based model of substrate discrimination by a non-canonical PDZ tandem in the intramembrane-cleaving protease RseP. *Structure*, 22, 326-336.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Kato K, Nishimasu H, Okudaira S, Mihara E, Ishitani R, Takagi J, Aoki J, Nureki O. (2012) Crystal structure of Enpp1, an extracellular glycoprotein involved in bone mineralization and insulin signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 109, 16876-16881.
20. McKee, K.K., Yang, D.H., Patel, R., Chen, Z.L., Strickland, S., Takagi, J., Sekiguchi, K., and Yurchenco, P.D. (2012) Schwann Cell Myelination Requires Integration of Laminin Activities. *J. Cell Sci.*, 125, 4609-4619.
21. Tanaka, H., Miyazaki, N., Matoba, K., Nogi, T., Iwasaki, K., and Takagi, J. (2012) Higher-order architecture of cell adhesion mediated by polymorphic synaptic adhesion molecules neuexin and neuroligin. *Cell Reports*, 2, 101-110.

### 3-1 教授

22. Kato K, Nishimasu H, Mihara E, Ishitani R, Takagi J, Aoki J, and Nureki O. (2012) Expression, purification, crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of Enpp1. **Acta Crystallogr. F**, 68, 778-782.
23. Matoba K, Takagi J, Yasunaga T, Jinnai H, Iwasaki K. (2012) Tilt-angle measurement of a sample stage using a capacitive liquid-based inclinometer. **J Electron Microsc** (Tokyo). 61, 193-198.
24. 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.
25. Hayashi, I., Takatori, S., Urano, Y., Takagi, J., Sakata-Yanagimoto, M., Iwanari, H., Osawa, S., Morohashi, Y. Li, T., Wong, P.C., Chiba, S. Kodama, T., Hamakubo, T., Tomita, T. and Iwatsubo, T. (2012) Neutralization of the  $\gamma$ -secretase activity by monoclonal antibody against extracellular domain of nicastrin. **Oncogene**, 31, 787-798.
26. Yasui, N., Kitago, Y., Beppu, A., Kohno, T., Morishita, S., Gomi, H., Nagae, M., Hattori, M. and Takagi, J. (2011) Functional importance of covalent homodimer of reelin protein linked via its central region. **J. Biol. Chem.**, 286, 35247-35256.
27. Tanaka, H., Nogi, T., Yasui, N., Iwasaki, K. and Takagi, J. (2011) Structural Basis for Variant-Specific Neuroligin-Binding by  $\alpha$ -Neurexin. **PLoS One**, 6, e19411
28. Nishimasu, H., Okudaira, S., Hama, K., Mihara, M., Dohmae, N., Ishitani, R., Takagi, J., Aoki, J., Nureki, O. (2011) Crystal structure of Autotaxin, a secreted lysophospholipase D that generates GPCR-signaling lipid mediator. **Nature Struct. Mol. Biol.** 18, 205-212.
29. Nakata, Z., Nagae, M., Yasui, N., Bujo, H., Nogi, T., and Takagi, J. (2011) Crystallization and preliminary crystallographic analysis of human LR11 Vps10p domain. **Acta Crystallographica.**, F67, 129-132.

#### 【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. (2015) Structural basis for amyloidogenic peptide recognition by sorLA. **Nature Struct. Mol. Biol.** 22, 199-206.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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. 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.
2. 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.
3. 北郷 悠、高木淳一 (2015) 巨大受容体 sorLA によるアミロイド  $\beta$  分解の促進、医学のあゆみ、252(9), 963-964.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 北郷 悠、高木淳一 (2012) LDL 受容体ファミリーの構造と蛋白質間相互作用、The Lipid、23(4), 56-62.
9. 禾 晃和、高木淳一 (2011) 神経軸索の伸長を司るガイダンス因子セマフォリンのシグナル伝達における過渡的複合体形成、生化学、83, 938-948.
10. 高木淳一 (2011) 動物細胞を用いる高難度タンパク質生産と迅速精製技術、BIO INDUSTRY、28 (3), 7-13.

#### 【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.

### 3-1 教授

3. (分担執筆) 寒川 剛、高木淳一 (2011) タンパク質間相互作用の検出-表面プラズモン共鳴法、「タンパク質実験ノート (下)」(岡田雅人、三木裕明、宮崎 香 編) 羊土社, pp 132-137.

#### 【2: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

#### 【招待講演】

##### 【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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.
10. 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
11. 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
12. 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
13. Multi-faceted approach to analyze structure and function of integrins. Gordon Research Conference (Fibronectin, Integrins, & Related molecules), 2013.2.14, Ventura, USA
14. Correlation technology to fill the gap between X-ray crystallography and microscopic imaging. "International Integrin Signaling Meeting", 2012. 9. 16, Universitätszentrum Obergurgl, Tirol - Austria
15. Structural basis for peptide ligand recognition by LR11/sorLA Vps10p domain. Keystone Symposia "ApoE, Alzheimer's and Lipoprotein Biology". 2012.2.28, Keystone Resort, USA
16. Structural basis for semaphorin signaling through the plexin receptor. The 9th Taiwan-Japan Joint Seminar on Crystallography. 2011.11.7, Taipei, Taiwan
17. Structural basis for semaphorin signaling through the plexin receptor. Faculty Seminar, University of Torino, IRCC., 2011.5.6, Torino, Italy
18. Structural analyses of  $\beta 1$  integrins by means of electron microscopy and X-ray crystallography. Gordon Research Conference (Fibronectin, Integrins & Related Molecules), 2011.5.1, Il Ciocco, Italy

##### 【3-2:講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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

### 3-1 教授

- 薬ターゲットとしてのセマフォリン」、2016.3.9、横浜
5. 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
  6. 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
  7. 抗ペプチド抗体を用いたカスタムアフィニティータグシステムの開発とその応用、第 25 回 WS フォーラム「蛋白質・ペプチド研究の現状と展望」、2015.11.21、福岡
  8. 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
  9. 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
  10. 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
  11. ヒト疾患関連受容体の構造生物学研究における高品質タンパク質生産技術の重要性ー「技術開発」と「基礎研究」は車の両輪ー、創薬等 PF 特別セミナー、2015. 1. 16、仙台
  12. 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
  13. 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
  14. 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
  15. 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
  16. 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
  17. 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
  18. 組み換えタンパク質生産技術の最前線ー動物細胞を最大限に利用するー、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、2013. 12. 4、神戸ポートピアホテル
  19. 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
  20. 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
  21. 創薬等プラットフォームー「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
  22. Higher-order Architecture of Cell Adhesion Mediated by Polymorphic Synaptic Adhesion Molecules Neurexin and Neuroligin、第 35 回日本分子生物学会大会 シンポジウム“Structure and Function of Signaling Molecules in Neural Development. -Do structural studies tell biological stories?-”2012.12.13 福岡国際会議場
  23. 免疫学研究における構造生物学のインパクト、第 41 回日本免疫学会学術集会 「関連分野セミナー」2012. 12. 7 神戸ポートアイランド
  24. “構造神経科学”のすすめー立体構造情報を使いこなすクールなニューロサイエンティストになろうー、第 35 回日本神経科学会大会、教育講演 2012. 9. 21 名古屋国際会議場
  25. 蛋白質の立体構造から理解する細胞外シグナル授受のしくみ、第 12 回日本抗加齢医学会シンポジウム「朱に交われば赤くなるー細胞外環境が引き起こす器官形成と再生機構」、2012.6.24、横浜
  26. PPI 阻害物質探索のための protein-based screening、第 12 回日本蛋白質科学会年会ワークショップ“タンパク質ー薬物相互作用の構造科学を展望するー理論・実験・予測 ” 2012. 6. 22、名古屋
  27. 高難度タンパク質生産と解析を加速するタギング技術開発、創薬セミナー、2012. 3. 22、長崎
  28. 電子顕微鏡イメージングを核とした次世代構造生物学、バイオマテリアルセミナー、2012. 3. 8、つくば
  29. 生命科学・先端技術との異分野連携をどう達成するか？、日本学術会議シンポジウム「先端敵意分野融合を核とした構造生命科学の飛躍に向けて」、2012. 1. 9、東京
  30. 高難度タンパク質生産と解析を加速するタギング技術開発 第 14 回生命化学研究会～In-cell interaction を調べる・動かす・組み上げる～ 2011. 12. 2、和歌山
  31. ソーティング受容体 LR11 の持つ“弱くて特異性の低い”相互作用の秘密 第 2 回 「神経科学と構造生物学の融合」セミナー 2011. 11. 21 岡崎
  32. 糖蛋白質の動物細胞発現と新規アフィニティータグシステムを用いた 1 段階精製～バイオリジー研究におけるタギング技術開発の重要性～ 理化学研究所 第 32 回ケミカルバイオリジー領域勉強会 2011. 9. 28、

### 3-1 教授

埼玉

33. フィブロネクチン受容体（インテグリン $\alpha 5 \beta 1$ ）の立体構造 第 84 回日本生化学会大会 シンポジウム“蛋白質の高分解能構造と細胞機能発現のメカニズム” 2011. 9. 22、京都
34. 神経シナプスにおける接着複合体の準安定な二次元クラスター形成，新学術領域「過渡的複合体」公開シンポジウム 2011. 7. 21、東京
35. 創薬に向けた高難度タンパク質の生産と解析を加速するタギング技術の開発 第 96 回彩都バイオサイエンスセミナー 2011. 7. 11、大阪
36. Multi-method imaging of synaptic adhesion structure. 第 11 回日本蛋白質科学会年会、シンポジウム“生命機能を原子分子レベルで探るー細胞システムレベルでの蛋白質科学をめざしてー” 2011. 6. 7、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）】

- 2016 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：12 件  
2015 年度 口頭発表件数：4 件、ポスター発表件数：10 件  
2014 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：11 件  
2013 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：9 件  
2012 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：12 件  
2011 年度 口頭発表件数：3 件、ポスター発表件数：8 件

#### 【4:新聞報道】

1. 「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 $\beta$ ペプチド複合体の立体構造決定について紹介
2. 「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 $\beta$ ペプチドの除去効果について紹介
3. 光学・電子顕微鏡を連動」北海道新聞、2012 年 10 月 1 日、CLEM 法を用いた神経シナプスの相関構造解析の紹介
4. 「がん転移関与酵素 構造解明」読売新聞、2011 年 1 月 17 日、オートタキシン構造解明の紹介
5. 「刺激伝達たんぱく質、構造解明」朝日新聞、2010 年 10 月 19 日、セマフォリン-プレキシシン複合体結晶構造解明の紹介

#### 【5:特許】

1. 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 1 月 9 日、出願国：日本
2. 特許名「プレキシシンの結合調節剤」、発明者：菅裕明、バシルディン・ナセル、高木淳一、松永幸子、特願 2016-120226、出願日：平成 28 年 6 月 16 日、出願国：日本
3. 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
4. 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 1 月 24 日、出願国：日本
5. 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
6. 「タグペプチド及びその利用」、高木淳一、PCT/JP2008/073069, 2008（国際特許）
7. 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
8. 特許名「プロテアーゼ認識配列を有するタグペプチドおよびその利用」、発明者：高木淳一、登録番号：2423218 号、登録日：2014 年 6 月 11 日、出願国：欧州

#### 【6:研究費】

科研費

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

### 3-1 教授

4. 新学術領域研究(公募研究)「神経シナプスにおける接着複合体の準安定な二次元クラスター形成」、代表、平成 22～23 年
5. 特定領域研究(計画研究)「細胞外リガンドと受容体の相互作用を“見る”-そのシグナリングにおける構造的側面-」、代表、平成 17～21 年、

それ以外の助成金

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

## 教育活動 -高木 淳一-

### 【7-1:現在指導している学生数(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)

研究生：0 名(うち外国人留学生 0 名)

### 【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

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

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

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

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

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

### 【7-3:2016 年度および過去 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：4 名(うち外国人留学生 0 名)

### 【7-4:2016 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2016 年度 3 名

2015 年度 3 名

2014 年度 3 名

2013 年度 5 名

2012 年度 2 名

2011 年度 6 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、11,13,15)

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、08,12,14,16)、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-)

【9:学外での教育活動】

新潟大学医学部医学科、生化学特別講義 (2013 年 10 月 8 日)  
東京大学大学院農学生命科学研究科、特別講義 (2011 年 6 月)  
名古屋市立大学大学院薬学研究科、特別講義 (2011 年 4 月)  
京都大学大学院薬学研究科、特別講義 (2010 年 6 月)  
高校生のための蛋白研セミナー (2010 年 3 月)

社会貢献 -高木 淳一-

【10-1:論文査読】

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

【10-2:雑誌の編集者等】

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)

【11-1:所属学会】

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

【11-2:学会の役員、委員】

日本蛋白質科学会 理事(07-) ; 日本血栓止血学会 評議員 (04-)

【12:科研等の審査委員】

日本学術振興会審査員(DC1, DC2) (08-)、日本学術振興会審査員(特別推進) (09)、日本学術振興会審査員(外国人特別研究員) (10)、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-)、井上科学振興財団学術賞選考委員 (13-)、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-)

【13:データベース等の運営】

なし

【14-1:国際会議】

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

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

【14-2:国内会議】

1. 国内会議、蛋白質研究所セミナー「抗体創薬の最前線：バイオ医薬品開発の鍵となる分子設計技術」、オーガナイザー、2016 年 11 月 1 日
2. 国内会議、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



### 3-1 教授

3. 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
4. セミナー、第14回日本蛋白質科学会年会 ランチョンセミナー「創薬ターゲット蛋白質の生産におけるカスタムアフィニティータグシステム利用の威力」、講師、2014年6月26日
5. 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
6. 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
7. 企業向けセミナー、第15回「プロテイン・モール関西」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
8. 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ー動物細胞を最大限に活用するー」、講師、2013年12月4日
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 国内会議、日本学術会議シンポジウム「先端敵意分野融合を核とした構造生命科学の飛躍に向けて」、オーガナイザー、2012年1月9日
15. 国内会議、第11回日本蛋白質科学会年会、実行組織委員・プログラム委員長、2011年6月7-9日
16. 企業向けセミナー、産学懇談会 先端技術情報部会セミナー「ターゲットタンパク質の構造解析最前線と今後の展望」、講師、2010年1月12日
17. 国内会議、第10回日本蛋白質科学会年会ワークショップ「構造解析を目指した高難度組換え蛋白質生産の最前線」、オーガナイザー、2010年6月18日

### 学内、所内活動 -高木 淳-

#### 【15: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-)

#### 【16:その他、特筆すべき活動】

なし

### 3-1 教授

#### 3-1-7 中川 敦史

職位：教授

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

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

#### 【研究内容】

複雑な生命現象も様々な分子間の相互作用や反応の積み重ねによって成り立っている。蛋白質や生体超分子複合体などの詳細な原子構造を決定し、その分子機構の解明を目指している。インフルエンザ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、創薬等支援技術基盤プラットフォームに参画し、生体超分子複合体を中心とした構造解析の支援を行っている。

#### 【2015-2016年度の成果】

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

インフルエンザウイルス（RDV）について、内部構造も含めた全立体構造決定に向けた試料調製・結晶化、高分解能回折強度データ収集、各コンポーネント蛋白質単独での発現・精製を進めた。さらに、電子顕微鏡法を利用して、ウイルスの感染機構の解明に向けた研究を進めた（J. Biochem., 2015, 2016）。非構造蛋白質の構造解析を目指した発現・精製系の構築、結晶化・構造解析を進めた（基盤研究A）。

K<sup>+</sup>チャネルに代表される従来から知られている電位依存性イオンチャネルと相同の電位センサードメインを持ちながら、イオンポアドメインを持たない新しい電位センサーファミリー蛋白質である電位依存性プロトンチャンネル（VSOP/Hv1）および電位依存性フォスファターゼ（VSP）の構造生物学研究を進めている（CREST）。VSOPの静止状態の立体構造を世界に先駆けて決定することに成功した（Nat. Struct. Mol. Biol., 2014）。

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

SPRING-8の生体超分子複合体構造解析ビームライン（蛋白研ビームライン）の高度化、維持・運営を行い、研究室独自の研究を進めるとともに、国内外の研究者への共同利用を進めた（AIP Conf. Proc., 2016）。ビームラインは安定して運転を続けている。文部科学省創薬等支援技術基盤プラットフォーム「解析領域」の分担機関として、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。高感度・大面積二次元検出器と専用のカメラステージを利用することで、格子定数が2000Åの結晶から3.7Å分解能のデータ収集が可能である。H26～27年度には、縦集光ミラーを導入してこれまでの10倍の輝度のX線を得ることができるようになった他、結晶自動マウント装置SPACEの大容量化などの高度化を進めた。また、台湾国立放射光研究センターとの間での放射光利用の高度化に関する共同研究を継続して進めている。

X線自由電子レーザーを利用し、結晶を使わないでウイルスなどの球状構造体の高分解能構造解析を目指した方法論の開発を、ウプサラ大学と共同で進めた（JSPS 二国間交流事業）（Sci. Data, 2016）。

#### 【今後の展望と自己評価】

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

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

## 【論文】

## 【1-1:英文論文】

1. 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.
2. 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
3. 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.
4. 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).
5. Fujiwara, Y., Kondo, H.X., Shirota, M., Kobayashi, M., Takeshita, K., Nakagawa, A., Okamura, Y., Kinoshita, K. Structural basis for the membrane association of ankyrinG via palmitoylation, **Sci. Rep.**, 6, 23981, 2016.
6. 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).
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
  19. 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.
  20. 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.
  21. Berkuyrek, 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.
  22. Inanobe, A., Nakagawa, A., Kurachi, Y. Conformational changes underlying pore dilation in the cytoplasmic domain of mammalian inward rectifier K<sup>+</sup> channels. **PLOS ONE**, 8, 11, e79844, 2013.
  23. 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.
  24. 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.
  25. 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.
  26. 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.
  27. Miyazaki, N., Nakagawa, A., Iwasaki, K. Life cycle of phytoreoviruses visualized by electron microscopy and tomography. **Front. Microbiol.**, 4, Article 306, 1-9, 2013.
  28. 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.
  29. 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.
  30. Fujiwara, Y., Takeshita, K., Nakagawa, A., Okamura, Y. Structural Characteristics of the Redox-sensing Coiled Coil in the Voltage-gated H<sup>+</sup> Channel. **J. Biol. Chem.**, 288, 17968-17975, 2013.
  31. 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.
  32. Inanobe, A., Nakagawa, A., Kurachi, Y., Structural Elements in the Cytoplasmic Domain of Mammalian Inward Rectifier K<sup>+</sup> Channels Responsible for Gating. **Biphs. J.**, 104, suppl. 1, p624a, 2013.
  33. Yamamoto K., Higashiura A., Suzuki M., Aritake K., Urade Y., Uodome N., Nakagawa A. Crystal structure of a *Bombyx mori* Sigma-1 class glutathione transferase exhibiting prostaglandin E synthase activity. **BBA-Gen. Subjects** 1830, 3711-3718, 2013.
  34. 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.
  35. 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.
  36. Fujiwara Y., Kurokawa T., Takeshita K., Nakagawa A., Larsson H.P., Okamura Y. Gating of the designed trimeric/tetrameric voltage-gated H<sup>+</sup> channel. **J Physiol.** 591, 627-640, 2013.
  37. Zhao H., Konishi A., Fujita Y., Yagi M., Ohata K., Aoshi T., Itagaki S., Sato S., Narita H., Abdelgelil N.H., Inoue M., Culleton R., Kaneko O., Nakagawa A., Horii T., Akira S., Ishii K.J., Coban C. Lipocalin 2 Bolsters Innate and Adaptive Immune Responses to Blood-Stage Malaria Infection by Reinforcing Host Iron Metabolism. **Cell Host Microbe** 12, 705-716, 2012.
  38. Yamamoto K., Usuda K., Kakuta Y., Kimura M., Higashiura, A., Nakagawa A., Aso Y., Suzuki M. Structural basis for catalytic activity of a silkworm Delta-class glutathione transferase. **BBA-Gen. Subjects** 1820, 1469-1474, 2012.
  39. Takeshita K., Tezuka T., Isozaki Y., Yamashita E., Suzuki M., Kim M., Yamanashi Y., Yamamoto T., Nakagawa A. Structural flexibility regulates phosphopeptide-binding activity of the tyrosine kinase binding domain of Cbl-c. **J. Biochem.** 152, 487-495, 2012.
  40. Sasaki H., Kubota K., Lee W.C., Ohtsuka J., Kojima M., Iwata S., Nakagawa A., Takahashi K., Tanokura M. The

- crystal structure of an intermediate dimer of aspergilloglutamic peptidase that mimics the enzyme-activation product complex produced upon autoproteolysis. **J. Biochem.** 152, 45-52, 2012.
41. Kinjo A.R., Suzuki H., Yamashita R., Ikegawa Y., Kudou T., Igarashi R., Kengaku Y., Cho H., Standley D.M., Nakagawa A., Nakamura H. Protein Data Bank Japan (PDBj): maintaining a structural data archive and resource description framework format. **Nucleic Acids Res.** 40, D453-D460, 2012.
  42. Kihira K., Shimizu Y., Shomura Y., Shibata N., Kitamura M., Nakagawa A., Ueda T., Ochi K., Higuchi Y. Crystal structure analysis of the translation factor RF3 (release factor 3). **FEBS Lett.** 586, 3705-3709, 2012.
  43. Fujiwara Y., Kurokawa T., Takeshita K., Kobayashi M., Okochi Y., Nakagawa A., Okamura Y. The cytoplasmic coiled-coil mediates cooperative gating temperature sensitivity in the voltage-gated H<sup>+</sup> channel Hv1. **Nat. Commun.** 3, 816, 2012.
  44. Fujihashi M., Hiraki M., Ueno G., Baba S., Murakami H., Suzuki M., Watanabe N., Tanaka I., Nakagawa A., Wakatsuki S., Yamamoto M., Miki K. Crystal sample pins and a storage cassette system compatible with the protein crystallography beamlines at both the Photon Factory and SPring-8. **J. Appl. Cryst.** 45, 1156-1161, 2012.
  45. Akita, F., Higashiura, A., Shimizu, T., Pu, Y., Suzuki, M., Uehara-Ichiki, T., Sasaya, T., Kanamaru, S., Arisaka, F., Tsukihara, T., Nakagawa, A., Omura, T. Crystallographic Analysis Reveals Octamerization of Viroplasm Matrix Protein P9-1 of Rice Black Streaked Dwarf Virus. **J. Virol.** 86, 746-756, 2012.
  46. Yamashita, E., Nakagawa, A., Takahashi, J., Tsunoda, K., Yamada, S., Takeda, S. The host-binding domain of the P2 phage tail spike reveals a trimeric iron-binding structure. **Acta Cryst. sect. F**, 67, 837-841, 2011.
  47. Taoka, K., Ohki, I., Tsuji, H., Furuita, K., Hayashi, K., Yanase, T., Yamaguchi, M., Nakashima, C., Purwestri, Y. A., Tamaki, S., Ogaki, Y., Shimada, C., Nakagawa, A., Kojima, C., Shimamoto, K. 14-3-3 proteins act as intracellular receptors for rice Hd3a florigen. **Nature** 476, 332-335, 2011.
  48. 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.
  49. Narita, H., Yamamoto, Y., Suzuki, M., Miyazaki, N., Yoshida, A., Kawai, K., Iwasaki, K., Nakagawa, A., Takai, Y., Sakisaka, T. Crystal Structure of the cis-Dimer of Nectin-1 – Implications for The Architecture of Cell-Cell Junctions. **J. Biol. Chem.** 286, 12659-12669, 2011.
  50. Narita, H., Nakagawa, A., Yamamoto, Y., Sakisaka, T., Takai, Y., Suzuki, M. Refolding, crystallization and preliminary X-ray crystallographic study of the whole extracellular regions of nectins. **Acta Cryst. sect. F**, 67, 344-348, 2011.
  51. Matsuda, M., Takeshita, K., Kurokawa, T., Sakata, S., Suzuki, M., Yamashita, E., Okamura, Y., Nakagawa, A. Crystal Structure of the Cytoplasmic Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN)-like Region of *Ciona intestinalis* Voltage-sensing Phosphatase Provides Insight into Substrate Specificity and Redox Regulation. **J. Biol. Chem.** 286, 23368-23377, 2011.
  52. Kinjo, A. R., Suzuki, H., Yamashita, R., Ikegawa, Y., Kudou, T., Igarashi, R., Kengaku, Y., Cho, H., Standley, D. M., Nakagawa, A., Nakamura, H. Protein Data Bank Japan (PDBj): maintaining a structural data archive and resource description framework format. **Nucleic Acids Res.** 40, D453-D460, 2011.
  53. Inanobe, A., Nakagawa, A., Kurachi, Y. Interactions of Cations with the Cytoplasmic Pores of Inward Rectifier K<sup>+</sup> Channels in the Closed State. **J. Biol. Chem.** 286, 41801-41811, 2011.
  54. Inanobe, A., Matsuura, T., Nakagawa, A., Kurachi, Y. Inverse agonist-like action of calcium on G-protein-gated inward-rectifier K<sup>+</sup> channels. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 407, 366-371, 2011.
  55. Akita, F., Miyazaki, N., Hibino, H., Shimizu, T., Higashiura, A., Uehara-Ichiki, T., Sasaya, T., Tsukihara, T., Nakagawa, A., Iwasaki, K., Omura, T. Viroplasm matrix protein Pns9 from rice gall dwarf virus forms an octameric cylindrical structure. **J. Gen. Virol.** 92, 2214-2221, 2011.
  56. Akita, F., Higashiura, A., Shimizu, T., Pu, Y., Suzuki, M., Uehara-Ichiki, T., Sasaya, T., Kanamaru, S., Arisaka, F., Tsukihara, T., Nakagawa, A., Omura, T. Crystallographic Analysis Reveals Octamerization of Viroplasm Matrix Protein P9-1 of Rice Black Streaked Dwarf Virus. **J. Virol.** 86, 746-756, 2011.
  57. Narita H., Nakagawa A., Yamamoto Y., Sakisaka T., Takai Y., Suzuki M. Refolding, crystallization and preliminary X-ray crystallographic study of the whole extracellular regions of nectins. **Acta Cryst. Sect. F**, 67, 344-348, 2011.

### 【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**

### 3-1 教授

**Cryst. Sect. D**, 66, 698-708, 2010.

5. Akama H., Matsuura T., Kashiwagi S., Yoneyama H., Narita S., Tsukihara T., Nakagawa A., Nakae T. Crystal structure of the membrane fusion protein, MexA, of the multidrug transporter in *Pseudomonas aeruginosa*, **J. Biol. Chem.**, 279, 25939-25942, 2004.
6. Nakagawa A., Miyazaki, N., Taka, J., Naitow, H., Ogawa, A., Fujimoto, Z., Mizuno, H., Higashi, T., Watanabe, Y., Omura, T., Cheng, R.H., Tsukihara, T. The atomic structure of Rice dwarf virus reveals the self-assembly mechanism of component proteins. **Structure** 11, 1227-1238, 2003.
7. Kondo T., Yoshida, K., Nakagawa, A., Kawai, T., Tamura, H., Goto, T. Structural basis of blue-colour development in flower petals from *Commelina communis*. **Nature** 358, 515-518, 1992.

#### 【1-3:英文総説】

なし

#### 【1-4:邦文総説】

1. 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
2. 電位依存性プロトンチャネル (VSOP) の結晶構造から考察するプロトン漏洩制御機構、竹下浩平、岡村康司、中川敦史 (2015) ; 生化学 87, 625-628
3. 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
4. 微小重力環境を利用した蛋白質結晶の高品質化 -小さな蛋白質からウイルスまで-. 東浦彰史、中川敦史 (2012) ; 日本マイクログラビティ応用学会誌 29, 132-137
5. Bovine 由来 H-protein の 0.88Å 分解能での高分解能 X 線結晶構造解析. 東浦彰史、中川敦史 (2011) ; 日本結晶学会 53, 332-338

#### 【1-5:著書】

1. Domain Structure of the Dnmt1, Dnmt3a, and Dnmt3b DNA Methyltransferases. Shoji Tajima, Isao Suetake, Kohei Takeshita, Atsushi Nakagawa, Hironobu Kimura (2016) ; DNA Methyltransferases - Role and Function, Volume 945 of the series Advances in Experimental Medicine and Biology, eds. by Albert Jeltsch, Renata Z. Jurkowska, Springer International Publishing, pp. 63-86
2. 放射光を利用した X 線結晶構造解析. 中川敦史 (2014) ; 超分子材料の設計と応用展開 (Design of Supramolecular Structures and Development for the Application)、監修: 原田明、シーエムシー出版
3. アトキンス 生命科学のための物理化学 第二版 (2014); 稲葉章、中川敦史 訳、ATKINS, DE PAULA 著、東京化学同人
4. 放射光を利用したウイルス粒子の構造解析. 中川敦史 (2014) ; 進化を続ける構造生物学 新たなタンパク質機能の解明と創出、松島正明、伊中浩治、化学同人
5. タンパク質の構造解析 (Structure Determination of Proteins). 中川敦史 (2014) ; 放射光が拓く化学の現在と未来 -物質科学にイノベーションをもたらす光-CSJ カレントレビュー 14、日本化学会編、化学同人
6. 構造機能生物学 現代生物科学入門 3 (2011) ; 藤吉好則、中川敦史、前田雄一郎、小田俊郎、嶋田一夫、西田紀貴、谷一寿、加藤博章 著、岩波書店
7. 験法 2 タンパク質をみる-構造と挙動、長谷俊治、高尾敏文、高木淳一編 121-165、化学同人

#### 【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

#### 【招待講演】

##### 【3-1:講演-国際学会、外国でのセミナー】

1. 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
2. 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
3. Structural studies of voltage-sensing protein family, Taiwan-Japan Symposium of Crystallography, Frontier of Protein Crystallography, June 23-24, 2016, Sapporo, Japan

### 3-1 教授

4. 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.
5. 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
6. Structure Biology Using Synchrotron Radiation. Molecular and Cellular Life Sciences: Infectious Diseases, Biochemistry & Structural Biology (MCLS2015), May 7-9, 2015, Surabaya, Indonesia
7. Structure Biology Using Synchrotron Radiation. The First Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies, Peking University, April 23-25, 2015, Beijing, P.R.China
8. Structure Determination of Biological Macromolecules by X-ray. Workshop on Innovation and Pioneering Technology (WINTech2015), March 12, Kobe, Japan
9. 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
10. Crystal Structure of Voltage-gated Proton Channel, Hv1/VSOP, The 4th Asia Pacific Protein Association (APPA) conference, May 17-20, 2014, Jeju, South Korea
11. 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
12. Coherent Diffraction Imaging for Spherical Biological Particles, The 28th European Crystallography Meeting (ECM28), August 25-29, 2013, Coventry, UK
13. 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
14. Structural Studies of the New Voltage-Sensing Protein Family, The 3rd Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins, July 6, 2012, Seoul, South Korea

### 【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 高品質蛋白質結晶構造解析のための技術開発、第12回日本蛋白質科学会年会、2012年6月20-22日、名古屋
8. 新規電位センサータンパク質 Voltage-Sensing Phosphatase (VSP) 細胞質領域の構造、第2回神経科学と構造生物学の融合、2011年11月21-22日、岡崎
9. 放射光を利用した生体超分子複合体の構造解析、H23年度生物学若手研究者の集い 夏のセミナー、2011年7月16-17日、笛吹

### 【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

- 2016年度 口頭発表件数：3件、ポスター発表件数：11件  
2015年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：19件  
2014年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：5件  
2013年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：9件  
2012年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：10件  
2011年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：30件

### 【4:新聞報道】

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

### 3-1 教授

#### 【5:特許】

なし

#### 【6:研究費】

科研費

1. 新学術領域研究(研究領域提案型)「膜の疎水領域でのリポクオリティ認識機構とナノ膜ドメインの解明」、分担、平成27年度～31年度
2. 基盤研究(A)「レオウイルスの感染・増殖機構の理解を目指した原子構造と分子間ネットワークの解明」、代表、平成25年度～27年度
3. 基盤研究(A)「電位センサータンパクにおけるモジュール間モジュール間共役機構の解明」、分担、平成25年度～27年度
4. 基盤研究(B)「薬剤耐性緑膿菌の2つの生体膜を貫く異物排出タンパク質複合体システムの構造基盤」、分担、平成25年度～27年度
5. 基盤研究(S)「電位センサードメイン蛋白群を基盤とする新たな膜電位シグナルの解明」、分担、平成24年度～25年度
6. 基盤研究(B)「ゲノムDNAのメチル化形成と維持機構に関する研究」、分担、平成22年度～24年度

それ以外の助成金

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 研究開発施設共用等促進費補助金(創薬等支援技術基盤プラットフォーム)(科学技術振興機構)、「高難度タンパク質をターゲットとした放射光X線結晶構造解析技術の開発(微小結晶からのデータ収集のためのデータ処理技術の開発)」、分担、平成23年度
9. ターゲットタンパク質研究プログラム(文部科学省)、「自然免疫システムにおける病原体認識に関わる分子群の構造解析」、分担、平成19年度～23年度
10. ターゲットタンパク質研究プログラム(文部科学省)、「新規膜電位センサー蛋白群の構造と機能の解明」、分担、平成19年度～23年度
11. ターゲットタンパク質研究プログラム(文部科学省)、「高難度タンパク質をターゲットとした放射光X線結晶構造解析技術の開発」、分担、平成19年度～23年度

### 教育活動 -中川 敦史-

#### 【7-1:現在指導している学生数 (2016年度)】

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

#### 【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2015年度 博士課程：3名(外国人留学生1名)、修士課程：8名(外国人留学生0名)  
2014年度 博士課程：4名(外国人留学生1名)、修士課程：7名(外国人留学生0名)  
2013年度 博士課程：3名(外国人留学生1名)、修士課程：8名(外国人留学生0名)、学部生：1名



### 3-1 教授

2012 年度 博士課程：6 名（外国人留学生 1 名）、修士課程：6 名（外国人留学生 0 名）

2011 年度 博士課程：5 名（外国人留学生 0 名）、修士課程：2 名（外国人留学生 0 名）

#### 【7-3: 2016 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：6 名（うち外国人留学生 1 名）、修士号：11 名（うち外国人留学生 0 名）

#### 【7-4: 2016 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2016 年度 4 名

2015 年度 4 名

2014 年度 5 名

2013 年度 4 名

2012 年度 5 名

2011 年度 7 名

#### 【8:担当授業】

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

理学研究科高分子科学専攻：情報高分子科学（分担：06-）

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

生命機能研究科：基礎化学 I、II（分担、毎年）、基礎生物学（分担、毎年）、基礎化学実習（分担、毎年）

生体統御プログラム：基本プログラム 2（分担、毎年）

#### 【9:学外での教育活動】

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

### 蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -中川 敦史-

#### 【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2016 年度 10 課題

2015 年度 4 課題

#### 【10-2:国際共同研究の実施】

2016 年度 8 課題（台湾、韓国、スウェーデン、インド）

2015 年度 5 課題（台湾、韓国、スウェーデン）

#### 【10-3:蛋白研セミナーの実施】

1. 国際蛋白質研究所セミナー、Taiwan-Japan Symposium of Crystallography, Frontier of Protein Crystallography、2016 年 6 月 23-24 日
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 蛋白質研究所セミナー、生体超分子構造解析ビームラインワークショップ、2015 年 5 月 11-13 日

#### 【10-4:大型機器の共同利用の実施】

1. 生体超分子構造解析ビームライン（大阪大学）の運営 (99-)  
・利用課題数 2015 年（実施数）46 件（うち海外 10 件）、2016 年（課題数）61 件（うち海外 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）

なし

## 社会貢献 -中川 敦史-

### 【11-1:論文査読】

Science, Protein Science, J. Mol. Biol. Biosci. Biotech. Biochem. Proteins, J. Appl. Cryst. J. Biochem., Acta Cryst. Sect. D, Int. J. Pharm., J. Synchrotron Rad., Biochim. Biophys. Res. Comm., Biochim. Biophys. Acta: Proteins Proteomics, J. Biotech., Scientific Rep., J. Struct. Biol. Math. Biosci., J. Bacteriol., Nat. Commun.

### 【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-、会長、15-）、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）、Sub-committee on the Union Calendar of the International Union of Crystallography（委員、16-）

### 【13:科研等の審査委員】

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

その他

SPRING-8 選定委員会委員（07-）、SPRING-8 利用研究課題審査委員会委員（08-09）、SPRING-8 専用施設審査委員会委員（09-11）、プロテイン・モールド関西（幹事、11-）、SPRING-8 利用研究課題審査委員会副委員長（13-15）、生命科学分科会主査および L1 小分科会小分科会主査（13-15）、SPRING-8 利用研究課題審査委員会委員長（15-）、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-）、

### 【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】

1. 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
2. 国際会議、5th International Symposium on Diffraction Structural Biology 2016 (ISDSB2016), August 7-10, 2016, Knoxville, USA. 組織委員
3. 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
4. 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
5. 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
6. 国際会議、4th International Symposium on Diffraction Structural Biology 2013 (ISDSB2013), May 26-29, 2013, Nagoya, Japan. 組織委員
7. 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

### 3-1 教授

#### 【15-2:国内会議】

1. 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
2. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 生体超分子構造解析ビームラインワークショップ、2016年5月9-11日、オーガナイザー
3. 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
4. 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
5. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 生体超分子構造解析ビームラインワークショップ、2015年5月11-13日、オーガナイザー
6. 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
7. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 生体超分子構造解析ビームラインワークショップ、2014年5月12-14日、オーガナイザー
8. 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
9. 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
10. 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
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、2013年5月13-15日、オーガナイザー
12. 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
13. 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
14. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 生体超分子構造解析ビームラインワークショップ、2012年5月14-15日、オーガナイザー
15. 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
16. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 生体超分子構造解析ビームラインワークショップ、2011年2月14-15日、オーガナイザー
17. 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
18. 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
19. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 蛋白質の機能-構造相関解明のための精密構造解析とその方法-水素原子から細胞まで、2010年10月6-7日、オーガナイザー

### 学内、所内活動 -中川 敦史-

#### 【16:学内、所内委員など】

附属蛋白質解析先端研究センター長 (16-現在) ; 施設マネジメント委員会委員 (16-) ; 共通施設運営委員会副委員長 (16-) ; 筆頭副所長 (14-15) ; 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)

専門委員会委員 (-14)

運営協議会委員 ((

#### 【17:その他、特筆すべき活動】

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

### 3-1 教授

#### 3-1-8 中村 春木

職位：教授

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

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

#### 【研究内容】

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

#### 【2015-2016 年度の成果】

1. 蛋白質立体構造データベース(PDB)の構築と運営：日本蛋白質構造データバンク (PDBj) を継続的に運営し、サービスの高度化と巨大な超分子複合体に対する表示を新たに行った。また、JST のバイオサイエンスデータベースセンター(NBDC)および情報・システム研究機構の DDBJ、DBCLS と連携し、All-in-one 講習会を行うなど、統合データベースの活動を進めた。
2. バイオインフォマティクス研究：配列から構造を通じた機能推定の仕組みを高度化し、蛋白質機能部位の網羅的比較研究により蛋白質機能の分類・予測を行った。PDB の新たなフォーマット (PDBx/mmCIF) によってのみ記述される巨大な超分子複合体（原子数 10 万以上）に対し、分子表面上の静電ポテンシャルを計算して表示する eF-site for large structures を開発・公開した。
3. 蛋白質の分子シミュレーション計算による構造・機能研究：マルチカノニカル分子動力学計算によって自由エネルギー地形を精度良く計算し、リン酸化による天然変性ドメインの Coupled Folding and Binding の機構を解析した。また、長距離相互作用である静電相互作用を短距離の相互作用に繰り込む手法を GPGPU 上で稼働させ、マルチカノニカル法や adaptive umbrella sampling (AUS)法に応用し、蛋白質間相互作用の解析を行った。

#### 【今後の展望と自己評価】

PDBj の活動については、wwPDB のメンバーとしての国際協力と、DBCLS, DDBJ との連携をさらに進める。今後ますます重要となるマルチスケール構造生命科学を推進するため、巨大な超分子複合体の構造・機能・ダイナミクスを、情報・計算科学のアプローチによって解析する手法を開発し、サービスとして web 上で公開する。分子シミュレーション計算では、低分子と蛋白質および蛋白質同士の結合自由エネルギー計算手法を確立し、分子間相互作用の定量化を図る。特に、天然変成ドメインがリン酸化などの翻訳後修飾により構造変化を起こして活性化するしくみを、構造面から明らかにする。また、研究者の人材育成の面から、アジアを中心とする海外や若手の研究者の育成も継続的に進める。

## 【1:論文】

## 【1-1:英文論文】

1. Dasgupta B., Nakamura H., Higo J., Flexible binding simulation by a novel and improved version of virtual-system coupled adaptive umbrella sampling. **Chem. Phys. Lett.** 662, 327-332, 2016.
2. Shimba N., Kamiya N., Nakamura H., Model Building of Antibody-Antigen Complex Structures Using GBSA Scores. **J. Chem. Inf. Model.** 56, 2005-2012, 2016.
3. Iida S., Mashimo T., Kurosawa T., Hojo H., Muta H., Goto Y., Fukunishi Y., Nakamura H., Higo H., Variation of Free-Energy Landscape of the p53 C-terminal Domain Induced by Acetylation: Enhanced Conformational Sampling. **J. Comput. Chem.** 37, 2687-2700, 2016.
4. Nishigami H., Kamiya N., Nakamura H., Revisiting Antibody Modeling Assessment for CDR-H3 loop. **Protein Engineering, Design and Selection** 29, 477-184, 2016.
5. Bekker G.-J., Nakamura H., Kinjo A. R., Molmil: a molecular viewer for the PDB and beyond. **J. Cheminform.** 8, ID:42, 2016.
6. Kasahara K., Ma B., Goto K., Dasgupta B., Higo J., Fukuda I., Mashimo T., Akiyama Y., Nakamura H., myPresto/omegagene: a GPU-accelerated molecular dynamics simulator tailored for enhanced conformational sampling methods with a non-Ewald electrostatic scheme. **Biophys. Physicobiol.** 13, 209-216, 2016.
7. Kamiya N., Mashimo T., Takano Y., Kon T., Kurisu G., Nakamura H., Elastic properties of dynein motor domain obtained from all-atom molecular dynamics simulations. **Protein Engineering, Design and Selection** 29, 317-325, 2016.
8. Yokochi M., Kobayashi N., Ulrich E. L., Kinjo A. R., Iwata T., Ioannidis Y. E., Livny M., Markley J. L., Nakamura H., Kojima C., Fujiwara T., Publication of nuclear magnetic resonance experimental data with semantic web technology and the application thereof to biomedical research of proteins. **J. Biomed. Semantics** 7, ID:16, 2016.
9. Kasahara K., Mohan N., Fukuda I., Nakamura H., mDCC\_tools: Characterizing Multi-modal Atomic Motions in Molecular Dynamics Trajectories. **Bioinformatics** 32, 2531-2533, 2016.
10. Wang H., Nakamura H., Fukuda I., A critical appraisal of the zero-multipole method: Structural, thermodynamic, dielectric, and dynamical properties of a water system. **J. Chem. Phys.** 144, 114503, 2016.
11. Takano Y., Nakata K., Yonezawa Y., Nakamura H., Development of Massive Multilevel Molecular Dynamics Simulation Program, Platypus (PLATform for dYnamic Protein Unified Simulation), for the Elucidation of Protein. **J. Comput. Chem.** 37, 1125-1132, 2016.
12. Takano Y., Kusaka A., Nakamura H., Density functional study of molecular interactions in secondary structures of proteins. **Biophys. Physicobiol.** 13, 27-35, 2016.
13. Suzuki H., Kawabata T., Nakamura H., Omokage search: shape similarity search service for biomolecular structures in both the PDB and EMDB. **Bioinformatics** 32, 619-620, 2016.
14. Nguyen H., Tran T., Fukunishi Y., Higo J., Nakamura H., Le L., Computational Study of Drug Binding Affinity to Influenza A Neuraminidase Using Smooth Reaction Path Generation (SRPG) Method. **J. Chem. Inform. Model.** 55, 1936-1943, 2015.
15. Higo J., Dasgupta B., Mashimo T., Kasahara K., Fukunishi Y., Nakamura H., Virtual-system coupled adaptive umbrella sampling to compute free-energy landscape for flexible molecular docking. **J. Comput. Chem.** 36, 1489-1501, 2015.
16. Suzuki K., Mizushima H., Abe H., Iwamoto R., Nakamura H., Mekada E., Identification of diphtheria toxin R domain mutants with enhanced inhibitory activity against HB-EGF. **J Biochem.** 157, 331-343, 2015.
17. Fukunishi Y., Kurosawa T., Mikami Y., Nakamura H., Prediction of synthetic accessibility based on commercially available compound databases. **J Chem Inf Model.** 54, 3259-3267, 2014.
18. Kasahara K., Fukuda I., Nakamura H., A Novel Approach of Dynamic Cross Correlation Analysis on Molecular Dynamics Simulations and its Application to Ets1 dimer-DNA Complex. **PLoS One** 9, e112419, 2014.
19. Berman H. M., Burley S. K., Kleywegt G. J., Nakamura H., Markley J. L., Response to On prompt update of literature references in the Protein Data Bank. **Acta Crystallogr D Biol Crystallogr** D70, 2779, 2014.
20. Mitsuta Y., Yamanaka S., Yamaguchi K., Okumura M., Nakamura H., Theoretical investigation on nearsightedness of finite model and molecular systems based on linear response function analysis. **Molecules** 19, 13358-13373, 2014.
21. Yamashita K., Ikeda K., Amada K., Liang A., Tsuchiya Y., Nakamura H., Shirai H., Standley S. M., Kotai Antibody Builder: Automated, high-resolution structural modeling of antibodies. **Bioinformatics** 30, 3279-3280, 2014.
22. 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.
23. Kawabata, T., Nakamura H., 3D flexible alignment using 2D maximum common substructure: dependence of prediction accuracy on target-reference chemical similarity. **J. Chem. Inform. Model.** 54, 1850-1863, 2014.
24. Fukuda I., Kamiya N., Nakamura H., The Zero-multipole summation method for estimating electrostatic interactions in molecular dynamics: analysis of the accuracy and application to liquid systems. **J. Chem. Phys.** 140, 194307, 2014.
25. Shirai H., Ikeda K., Yamashita K., Tsuchiya Y., Sarmiento J., Liang S., Morokata T., Mizuguchi K., Higo J.,

- Standley D. M., Nakamura H., High-resolution modeling of antibody structures by a combination of bioinformatics, expert knowledge, and molecular simulations. **PROTEINS** 82, 1624-1635, 2014.
26. Dasgupta B., Kasahara K., Kamiya N., Nakamura H., Kinjo A. R., Specific non-local interactions are not necessary for recovering native protein dynamics. **PLoS One** 9, e91347, 2014.
27. Lensink M. F., Moal I. H., Bates P. A., Kastiris P. L., Melquiond A. S. J., Karaca E., Schmitz C., van Dijk M., Bonvin A. M. J. J., Eisenstein M., Jiménez-García B., Grosdidier S., Solernou A., Pérez-Cano L., Pallara C., Fernández-Recio J., Xu J., Muthu P., Kilambi K. P., Gray J. J., Grudinin S., Derevyanko G., Mitchell J. C., Wieting J., Kanamori E., Tsuchiya Y., Murakami Y., Sarmiento J., Standley D. M., Shirota M., Kinoshita K., Nakamura H., Chavent M., Ritchie D. W., Park H., Ko J., Lee H., Seok C., Shen Y., Kozakov D., Vajda S., Kundrotas P. J., Vakser I. A., Pierce B. G., Hwang H., Vreven T., Weng Z., Buch I., Farkash E., Wolfson H. J., Zacharias M., Qin S., Zhou H.-Z., Huang S.-Y., Zou X., Wojdyla J. A., Kleanthous C., Wodak S. J., Blind prediction of interfacial water positions in CAPRI. **PROTEINS** 82, 620-632, 2014.
28. Dasgupta B., Nakamura H., Kinjo A. R., Rigid-body motions of interacting proteins dominate multi-specific binding of Ubiquitin in a shape-dependent manner. **PROTEINS** 82, 77-89, 2014.
29. Kita M., Nakamura H., Takano Y., Density functional study of the phosphate diester hydrolysis of RNA in RNA/DNA hybrid by RNase HI. **Molecular Physics** 112, 355-364, 2014.
30. Mashimo T., Fukunishi Y., Kamiya N., Takano Y., Fukuda I., Nakamura H., Molecular dynamics simulations accelerated by GPGPU for biological macromolecules with a non-Ewald scheme for electrostatic interactions. **J. Chem. Theory Comput.** 9, 5599-5609, 2013.
31. Moretti R., Fleishman S. J., Agius R., Torchala M., Bates P. A., Kastiris P. L., Rodrigues J. P. G. K. M., Trellet M., Bonvin A. M. J. J., Cui M., Rooman M., Gillis D., Dehouck Y., Moal I., Romero-Durana M., Perez-Cano L., Pallara C., Jimenez B., Fernandez-Recio J., Flores S., Pacella M., Kilambi K. P., Gray J. J., Popov P., Grudinin S., Esquivel-Rodríguez J., Kihara D., Zhao N., Korkin D., Zhu X., Demerdash O. N. A., Mitchell J. C., Kanamori E., Tsuchiya Y., Nakamura H., Lee H., Park H., Seok C., Sarmiento J., Liang S., Teraguchi S., Standley D. M., Shimoyama H., Terashi G., Takeda-Shitaka M., Iwadate M., Umeyama U., Beglov D., Hall D. R., Kozakov D., Vajda S., Pierce B. G., Hwang H., Vreven T., Weng Z., Huang Y., Li H., Yang X., Ji X., Liu S., Xiao Y., Zacharias M., Qin S., Zhou H.-X., Huang S.-Y., Zou X., Velankar S., Janin J., Wodak S. J., Baker D., Community-wide evaluation of methods for predicting the effect of mutations on protein-protein interactions. **PROTEINS** 81, 1980-1987, 2013.
32. Arakawa T., Kamiya N., Nakamura H., Fukuda I., Molecular dynamics simulations of a double-stranded DNA in an explicit solvent model with zero-dipole summation method. **PLoS One** 8, e76606, 2013.
33. Murakami Y., Kinoshita K., Kinjo A. R., Nakamura H., Exhaustive comparison and classification of ligand-binding surfaces in proteins. **Protein Science** 22, 1379-1391, 2013.
34. Sato J., Kozaki K., Handa S., Ikeda T., Saka R., Tomizuka K., Nishiyama Y., Okumura T., Hirai S., Ohno T., Ohta M., Date S., Nakamura H., Protein Experimental Information Management System (PREIMS) Based on Ontology: Development and Applications. **IPSJ Trans. Bioinfo.** 6, 9-17, 2013.
35. Higo J., Umezawa K., Nakamura H., A virtual-system coupled multicanonical molecular dynamics simulation: Principles and applications to free-energy landscape of protein-protein interaction with an all-atom model in explicit solvent. **J. Chem. Phys.** 138, 184106, 2013.
36. Fukunishi Y., Nakamura H., Improved estimation of protein-ligand binding free energy by using ligand-entropy and mobility of water molecules. **Pharmaceuticals** 6, 604-622, 2013.
37. Kamioka T., Sohya S., Wu N., Maki T., Matsuda T., Ikegami T., Nakamura H., Kuroda Y., Extraction of Recombinant Protein from *Escherichia coli* by Using a Novel Cell Autolysis Activity of VanX. **Analytical Biochemistry** 439, 212-217, 2013.
38. Kamiya N., Fukuda I., Nakamura H., Application of zero-dipole summation method to molecular dynamics simulations of amembrane protein system. **Chem. Phys. Lett.** 568-569, 26-32, 2013 (Editor's Choice).
39. Ueda K., Yamanaka S., Nakata K., Ehara M., Okumura M., Yamaguchi K., Nakamura H., Linear Response Function Approach for the Boundary Problem of QM/MM Methods. **Int. J. Quant. Chem.** 113, 336-341, 2013.
40. Dasgupta B., Nakamura H., Kinjo A. R., Counterbalance of ligand- and self-coupled motions characterizes multispecificity of ubiquitin. **Protein Science** 22, 168-178, 2012.
41. Fukunishi Y., Nakamura H., Statistical Estimation of the Protein-Ligand Binding Free Energy Based On Direct Protein-Ligand Interaction Obtained by Molecular Dynamics Simulation. **Pharmaceuticals** 5, 1063-1078, 2012.
42. Fukuda I., Kamiya N., Yonezawa Y., Nakamura H., Simple and Accurate Scheme to Compute Electrostatic Interactions: Zero-dipole Summation Technique for Molecular System and Application to Bulk Water. **J. Chem. Phys.** 137, 054314, 2012.
43. Kinjo A. R., Nakamura H., GIRAF: a method for fast search and flexible alignment of ligand binding interfaces in proteins at atomic resolution. **Biophysics** 8, 79-94, 2012.
44. Yamasaki H., Nakamura H., Electron density based interaction energy estimation of the special pair in the photosynthetic reaction center. **Chem. Phys. Lett.** 536, 129-135, 2012.
45. Koizumi K., Shigeta Y., Okuyama O., Nakamura H., Takano Y., Coordination effects on the electronic structure of the Cu<sub>A</sub> site of cytochrome *c* oxidase. **Chem. Phys. Lett.** 531, 197-201, 2012.
46. Kinjo A. R., Nakamura H., Composite Structural Motifs of Binding Sites for Delineating Biological Functions of Proteins. **PLoS ONE** 7, e31437, 2012.
47. Umezawa K., Ikebe J., Takano M., Nakamura H., Higo J., Conformational Ensembles of An Intrinsically Disordered

- Protein pKID with and without a KIX Domain in Explicit Solvent Investigated by All-Atom Multicanonical Molecular Dynamics. **Biomolecules**, 2, 104-121, 2012.
48. Yamanaka S., Kanda K., Saito T., Kitagawa K., Kawakami T., Ehara M., Okumura M., Nakamura H., Yamaguchi K. Does B3LYP correctly describe magnetism of manganese complexes with various oxidation numbers and various structural motifs? **Chem. Phys. Lett.** 519-520, 134-140, 2012.
  49. Kinjo A. R., Suzuki H., Yamashita R., Ikegawa Y., Kudou T., Igarashi R., Kengaku Y., Cho H., Standley D. M., Nakagawa A., Nakamura H., Protein Data Bank Japan (PDBj): maintaining a structural data archive and resource description framework format. **Nucleic Acids Research** 40, D453-D460, 2012.
  50. Fleishman S. J., Whitehead T. A., Strauch E.-M., Corn J. E., Qin S., Zhou H.-X., Mitchell J. C., Demerdash O. N. A., Takeda-Shitaka M., Terashi G., Moal I. H., Li X., Bates P. A., Zacharias M., Park H., Ko J.-S., Lee H., Seok C., Bourquard T., Bernauer J., Poupon A., Azé J., Soner S., Ovalı S. K., Ozbek P., Tal N. B., Haliloglu T., Hwang H., Vreven T., Pierce B. G., Weng Z., Pérez-Cano L., Pons C., Fernández-Recio J., Jiang F., Yang F., Gong X., Cao L., Xu X., Liu B., Wang P., Li C., Wang C., Robert C. H., Guharoy M., Liu S., Huang Y., Li L., Guo D., Chen Y., Xiao Y., London N., Itzhaki Z., Schueler-Furman O., Inbar Y., Potapov V., Cohen M., Schreiber G., Tsuchiya Y., Kanamori E., Standley D. M., Nakamura H., Kinoshita K., Driggers C. M., Hall R. G., Morgan J. L., Hsu V. L., Zhan J., Yang Y., Zhou Y., Kastiris P. L., Bonvin A. M. J. J., Zhang W., Camacho C. J., Kilambi K. P., Sircar A., Gray J. J., Ohue M., Uchikoga N., Matsuzaki Y., Ishida T., Akiyama Y., Khashan R., Bush S., Fouches D., Tropsha A., Esquivel-Rodríguez J., Kihara D., Stranges P. B., Jacak R., Kuhlman B., Huang S.-Y., Zou X., Wodak S. J., Janin J., Baker D., Community-wide assessment of protein-interface modeling suggests improvements to design methodology. **J. Mol. Biol.**, 414, 289-302, 2011.
  51. Wada M., Kanamori E., Nakamura H., Fukunishi Y., Selection of in-silico drug screening results for G-protein-coupled receptors by using universal active probe. **J. Chem. Inf. Model.**, 51, 2398-2407, 2011.
  52. Takano Y., Shigeta Y., Koizumi K., Nakamura H., Electronic Structures of the Cu<sub>2</sub>S<sub>2</sub> Core of the CuA Site in Cytochrome c Oxidase and Nitronous Oxide Reductase. **Int. J. Quantum Chem.**, 112, 208-218, 2011.
  53. Fukunishi Y., Mizukoshi Y., Takeuchi K., Shimada I., Takahashi H., Nakamura H., Protein-ligand docking guided by ligand pharmacophore-mapping experiment by NMR. **J. Mol. Graph. Model.**, 31, 20-27, 2011.
  54. Dasgupta B., Nakamura H., Kinjo A. R., Distinct Roles of Overlapping and Non-overlapping Regions of Hub Protein Interfaces in Recognition of Multiple Partners. **J. Mol. Biol.** 411, 713-727, 2011.
  55. Higo J., Nishimura Y., Nakamura H., A Free-Energy Landscape for Coupled Folding and Binding of an Intrinsically Disordered Protein in Explicit Solvent from Detailed All-Atom Computations. **J. Ame. Chem. Soc.**, 133, 10448-10458, 2011.
  56. Fukunishi Y., Nakamura H., Definition of drug-likeness for compound affinity. **J. Chem. Inf. Model.**, 51, 1012-1016, 2011.
  57. Fukuda I., Yonezawa Y., Nakamura H., Molecular dynamics scheme for precise estimation of electrostatic interaction via zero-dipole summation principle. **J. Chem. Phys.**, 134, 164107, 2011.
  58. Lis M., Kim T., Sarmiento J. J., Kuroda D., Dinh H. V., Kinjo A. R., Amada K., Devadas S., Nakamura H., Standley D. M., Bridging the gap between single-template and fragment based protein structure modeling using Spanner. **Immunome Res.**, 7, 1-8, 2011.
  59. Yonezawa Y., Fukuda I., Kamiya N., Shimoyama H., Nakamura H., Free Energy Landscapes of Alanine Dipeptide in Explicit Water Reproduced by the Force-Switching Wolf Method. **J. Chem. Theory Comput.**, 7, 1484-1493, 2011.
  60. Kanda K., Yamanaka S., Saito T., Umeda Y., Kawakami K., Shen J.-R., Kamiya N., Okumura M., Nakamura H., Yamaguchi K., Labile electronic and spin states of the CaMn<sub>4</sub>O<sub>5</sub> cluster in the PSII system refined to the 1.9 Å X-ray resolution. UB3LYP computational results. **Chem. Phys. Lett.**, 506, 98-103, 2011.
  61. Ikebe J., Umezawa K., Kamiya K., Sugihara T., Yonezawa Y., Takano Y., Nakamura H., Higo J., Theory for trivial trajectory parallelization of multicanonical molecular dynamics and application to a polypeptide in water. **J. Comput. Chem.** 32, 1286-1297, 2011.
  62. Yonezawa Y., Standley D. M., Nakamura H., Degree of Pyramidality Governs the Height and Peak position of the Free-Energy-Barrier for the cis-trans Isomerization of N-Methylacetamide. **Chem. Phys. Lett.** 503, 139-144, 2011.
  63. Takano Y., Yonezawa Y., Fujita Y., Kurisu G., Nakamura H., Intrinsic Electronic Structures of the Novel [4Fe-4S] Cluster Found in Dark-operative Protochlorophyllide Oxidoreductase (DPOR). **Chem. Phys. Lett.** 503, 296-300, 2011.
  64. Shimoyama H., Nakamura H., Yonezawa Y. Simple and effective application of the Wang-Landau method for multicanonical molecular dynamics simulation. **J. Chem. Phys.** 134, 024109, 2011.
  65. Yonezawa Y., Shimoyama H., Nakamura H., Multicanonical Molecular Dynamics Simulations Combined with MetaDynamics for the Free Energy Landscape of a Biomolecular System with High Energy Barriers. **Chem. Phys. Lett.** 501, 598-602, 2011.
  66. Patil A., Nakai K., Nakamura H., HitPredict: a database of quality assessed protein-protein interactions in 9 species. **Nucleic Acids Research** 39, D744-D749, 2011.
  67. Kanamori E., Igarashi S., Osawa M., Fukunishi Y., Shimada I., Nakamura H., Structure determination of a protein assembly by amino acid selective cross-saturation. **PROTEINS** 79, 179-190, 2011.
  68. Ikebe J., Standley D. M., Nakamura H., Higo J., Ab initio simulation of a 57-residue protein in explicit solvent reproduces the native conformation in the lowest free-energy cluster. **Protein Science**, 20, 187-196, 2011.

### 3-1 教授

#### 【1-2:代表的な論文】

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

#### 【1-3:英文総説】

1. Berman H. M., Burley S. K., Kleywegt G. J., Markley J. L., Nakamura H., Velankar S., The archiving and dissemination of biological structure data. **Curr Opin Struct Biol.** 40, 17-22, 2016.
2. Iida S., Nakamura H., Higo J., Enhanced conformational sampling to visualize a free-energy landscape of protein complex formation. **Biochemical J.** 473, 1651-1662, 2016.
3. Sali A., Berman H.M., Schwede T., Trewhella J., Kleywegt G., Burley S. K., Markley J. L., Nakamura H., Adams P., Bonvin A. M., Chiu W., Peraro M. D., Di Maio F., Ferrin T. E., Grunewald K., Gutmanas A., Henderson R., Hummer G., Iwasaki K., Johnson G., Lawson C. L., Meiler J., Marti-Renom M. A., Montelione G. T., Nilges M., Nussinov R., Patwardhan A., Rappsilber J., Read R. J., Saibil H., Schröder G. F., Schwieters C. D., Seidel C. A., Svergun D., Topf M., Ulrich E. L., Velankar S., Westbrook J. D., Outcome of the First wwPDB Hybrid/Integrative Methods Task Force Workshop. **Structure** 23, 1156-1167, 2015.
4. Berman H. M., Kleywegt G. J., Nakamura H., Markley J.L., The Protein Data Bank archive as an open data resource. **J Comput Aided Mol Des.** 28, 1009-1014, 2014.
5. Berman H. M., Kleywegt G. J., Nakamura H., Markley J. L., How community has shaped the Protein Data Bank. **Structure** 21, 1485-1491, 2013.
6. Hagiwara Y., Ohno K., Kamohara M., Takasaki J., Watanabe T., Fukunishi Y., Nakamura H., Orita M., Molecular modeling of vasopressin receptor and in silico screening of V1b receptor antagonists. **Expert Opin Drug Discov.** 8, 951-964, 2013.
7. Mashimo T., Kochi T., Fukunishi Y., Kamiya N., Takano Y., Fukuda I., Nakamura H., Molecular Dynamics Simulation Accelerated by GPU for GPCR with a non-Ewald Algorithm. **TSUBAME e-Science Journal** 10, 25-29, 2013.
8. Berman H. M., Kleywegt G. J., Nakamura H., Markley J. L., The future of the protein data bank. **Biopolymers**, 99, 218-222, 2012.
9. Fukuda I., Nakamura H., Non-Ewald methods: Theory and Applications to Molecular Systems. **Biophysical Reviews**, 4, 161-170, 2012.
10. Kuroda D., Shirai H., Jacobson M. P., Nakamura H., Computer-aided antibody design. **Protein Engineering, Design & Selection**, 25, 507-522, 2012.
11. Berman H. M., Kleywegt G. J., Nakamura H., Markley J. L., The Protein Data Bank at 40: Reflecting on the Past to Prepare for the Future. **Structure**, 20, 391-396, 2012.
12. Higo J., Ikebe J., Kamiya N., Nakamura H., Enhanced and effective conformational sampling of protein molecular systems for their free energy landscapes. **Biophysical Reviews**, 4, 27-44, 2012.

#### 【1-4:邦文総説】

1. タンパク質構造データベース(PDBj)とバイオインフォマティクス, 中村春木, 実験医学 32, 56-59, 2014.
2. タンパク質構造データベースの進展, 中村春木, ファルマシア, 50, 438-441, 2014.
3. タンパク質計算科学の進展, 鷹野優, 中村春木, パリティ, 29, 63-64, 2014.
4. 非エバルト法に基づく GPU で加速された G 蛋白質共役型受容体の分子動力学計算, 真下忠彰, 河内隆行, 福西快文, 神谷成敏, 鷹野優, 福田育夫, 中村春木, TSUBAME e-Science Journal, 10, 8-12, 2013.
5. ビッグデータ時代に向けた Protein Data Bank (PDB)の取り組み, 中村春木, 生物物理, 53, 44-46, 2013.
6. 蛋白質計算科学のさらなる発展を目指して: 次世代スーパーコンピュータによるヘテロでダイナミックな蛋白質の電子構造解, 米澤康滋, 山中秀介, 中村春木, 生産と技術, 62, 89-91, 2010.
7. 創薬バリューチェーンのインシリコ技術を利用した阻害剤開発の試み, 井上豪, 松村浩由, 安達宏昭, 森勇介, 高野和文, 村上聡, 福西快文, 中村春木, 木下誉富, 仲西功, 南方聖司, 三上義明, 佐久間俊広, 北島正人, 福岡良忠, 高田俊和, 坂田恒昭 日本結晶学会誌, 52, 89-94, 2010.



### 3-1 教授

#### 【1-5:著書】

1. (監訳)「生命のメカニズム - 美しいイメージで学ぶ構造生命科学入門」工藤高裕、西川建、中村春木 (訳), シナジー, 2015.
2. (分担執筆)「生命科学から創薬へのイノベーション」米田悦啓、堤康央、石井健 (編)、中村春木他 45 名, 南山堂, 2014.
3. (編集)「見てわかる構造生命科学: 生命科学研究へのタンパク質構造の利用」, 化学同人, 2014
4. (分担執筆) Biomolecular Forms and Functions: A Celebration of 50 years of the Ramachandran Map (Eds. Manju Bansal & N. Srinivasan) "Prediction of Protein-Protein Complex Structures" Kanamori E., Murakami Y., Sarmiento J., Liang S., Standley D. M., Shiota M., Kinoshita K., Tsuchiya Y., Higo J., Nakamura H., pp. 160-172, World Scientific Publishing, 2013.
5. (編集)「計算と生命」講座計算科学, 岩波書店, 2012.

#### 【2:受賞歴】

平成 26 年大阪大学総長顕彰 (研究部門)  
平成 25 年大阪大学総長顕彰 (研究部門)  
平成 24 年大阪大学総長顕彰 (社会・国際貢献部門)

#### 【3:招待講演】

##### 【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Computational Approaches to Protein Interactions (Plenary Lecture), Japan-Slovenia JSPS Bilateral scientific exchange, Univ. Primorska, Koper, Slovenia, August 17, 2016.
2. Computational Approaches to Coupled Folding and Binding in Protein-Protein Interactions (Keynote Lecture), The 11<sup>th</sup> International Symposium of the Protein Society of Thailand, Convention Center, Chulabhorn Research Institute, Bangkok, Thailand, August 3, 2016.
3. Activities of Protein Data Bank: wwPDB and PDBj (Invited Lecture), National Synchrotron Radiation Research Center, Taiwan (NSRRC), Hsinchu, Taiwan, May 21, 2016.
4. Computational Approaches to Coupled Folding and Binding in Protein-Protein Interactions (Plenary Lecture), 21st Biophysics Conference, National Tsing Hua University (NTHU), Hsinchu, Taiwan, May 21, 2016.
5. Computational approach to find a specific interaction among many IDR relating fuzzy complexes (Plenary Lecture), International Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins, Seoul National University, Seoul, Korea, December 4, 2015.
6. A specific interaction among many fuzzy complexes regulated by phosphorylation: Molecular simulation approach (Invited Lecture), RSC/IPR Joint Symposium "Protein Structure and Function", Australian National University, Canberra, Australia, November 14, 2015.
7. Computational Approaches to Coupled Folding and Binding in Protein-Protein Interactions (Plenary Lecture), 19<sup>th</sup> KPPS (Korean Peptide Protein Symposium) Symposium, Resom Ocean Castle Resort, Taean, Korea, July 7, 2015.
8. Prediction of protein-protein and protein-ligand interactions, and application to drug discovery (Invited Lecture), 9<sup>th</sup> Asian Biophysics Association Symposium (ABA2015), Hangzhou, China, May 10, 2015.
9. Computational analysis on electrostatic properties of proteins and their assembly. The first trilateral workshop for frontier protein studies, Peking Univ., Beijing, April 23, 2015.
10. A new non-Ewald scheme for molecular dynamics simulation and its application to a free energy landscape for protein-protein interaction. 2nd International Conference on Computational Science and Engineering (ICCSE 2014), Ho Chi Minh, Vietnam, August 23, 2014.
11. New Non-Ewald Scheme for Molecular Dynamics Simulation and Application to Free Energy Calculation, Bioinformatics in Torun 2014 (BIT14), Torun, Poland, June 12, 2014.
12. New Approach to Electrostatic Properties of Proteins and Protein-Protein Interactions (Plenary Lecture), The 4<sup>th</sup> Asia Pacific Protein Association (APPA 2014), ICC Jeju, Korea, May 18, 2014.
13. Computational Prediction and Analysis of Protein-Protein Interactions: Qualitative and Quantitative Approaches, Special Seminar at Academia Sinica, Shanghai, Jan 18, 2013.
14. A new non-Ewald scheme: The zero-dipole summation method and its applications to molecular dynamics simulations for homogeneous and inhomogeneous biomolecular systems, National Symposium on Frontiers of Biophysics, Biotechnology & Bioinformatics and 37<sup>th</sup> Annual Meeting of Indian Biophysical Society, University of Mumbai, India, Jan 14, 2013.
15. Prediction of protein-protein complex structures, International Conference on Biomolecular Forms and Functions, Indian Institute of Science, Bangalore, India, Jan 10, 2013.
16. Intrinsically Disordered Proteins and Development of Corresponding Drugs (Plenary Lecture), Computer Aided Drug Design 2011, Penang-Malaysia, December 5, 2011.

### 3-1 教授

#### 【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. シンポジウム「生命科学におけるデータサイエンスの課題と PDB (招待講演)」, トーゴーの日シンポジウム 2016, 2016 年 10 月 5 日, 東大弥生講堂, 東京本郷
2. フォーラム「ライフサイエンス分野のデータ科学推進における PDB の役割 (招待講演)」, 日本生化学会 フォーラム, 2016 年 9 月 27 日, 仙台国際センター, 仙台
3. ワークショップ「Activities of wwPDB and PDBj towards multiscale structural biology (Plenary Lecture)」, Nii Shonan Meeting, 2016 年 9 月 6 日, 湘南村, 神奈川
4. シンポジウム「蛋白質構造に関するデータ科学と天然変性状態 (招待講演)」 ソフトな物工の未来を考える会, 2016 年 7 月 9 日, 湘南村, 神奈川
5. シンポジウム「Computational analysis on electrostatic properties of protein and Protein-Protein Interactions (Invited lecture)」, Asia Pacific Protein Association (APPA), IPR International Seminar, IPR, 2016 年 6 月 6 日, 大阪大学、大阪吹田
6. セミナー「New Methods for Structure Guided Drug Development (招待講演)」, JCUP VII, 2016 年 5 月 20 日, 大手町サンスカイルーム, 朝日生命大手町ビル, 東京
7. シンポジウム「ビッグデータから知識へ、そして知恵へ (招待講演)」 シンポジウム: 科学の発展への起爆剤〜データ駆動型科学の推進に向けて〜, 2016 年 2 月 29 日, 一橋講堂、東京
8. シンポジウム「Computational approaches to analyze and predict protein-protein interactions (招待講演)」, IPR International Seminar, IPR, 2016 年 2 月 2 日, 大阪大学、大阪吹田
9. シンポジウム「HPCI とバイオスーパーコンピュータの展望」バイオグリッド研究会 2014, 2014 年 5 月 31 日, グランフロント大阪, 大阪梅田
10. シンポジウム「ゲノム情報 (1D) から蛋白質の動的構造情報 (4D) へ」日本学術会議公開シンポジウム, 2013 年 9 月 17 日, 日本学術会議講堂, 東京
11. シンポジウム「蛋白質計算科学の進展」第 3 回ソフトな物工の未来を考える会, 2013 年 7 月 6 日, かずさアカデミアホール, 千葉
12. シンポジウム「Prediction of Protein-Protein Interactions: Structural Approaches」 The 2nd HD Physiology International Symposium, 2013 年 6 月 28 日: 丸の内 MY PLAZA ホール, 東京
13. シンポジウム「SGDD による GPCR に対する非ペプチド性アゴニストの開発」第 12 回 プロテインモールド関西情報交流セミナー, 2013 年 3 月 5 日, 千里ライフサイエンスセンター, 大阪
14. シンポジウム「生命科学における情報科学・計算科学」第 6 回三大学連携シンポジウム, 2013 年 2 月 22 日, 神戸大学統合研究拠点, 神戸
15. シンポジウム「Drug Development for a GPCR with in-silico screening」Nagoya symposium, 2013 年 1 月 24 日, 名古屋大学豊田講堂, 名古屋
16. ワークショップ「蛋白質の自由エネルギー地形」スーパーコンピューターWS2012, 2012 年 1 月 25 日, 分子科学研究所、岡崎
17. シンポジウム「高速計算機シミュレーションによる生体機能解析へのアプローチ」主催、第 49 回日本生物物理学会年会、2011 年 9 月 16 日、兵庫県立大学、姫路
18. シンポジウム「大量データと大規模計算機による蛋白質の分子シミュレーション」第 8 回大阪大学医工学情報連携シンポジウム、2011 年 7 月 6 日、大阪大学銀杏会館、大阪

#### 【3-3:その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2016 年度 口頭発表件数: 2 件、ポスター発表件数: 10 件  
2015 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 16 件  
2014 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 15 件  
2013 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 14 件  
2012 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 21 件  
2011 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】

1. 「ネットが開く科学研究」、日本経済新聞、2014 年 7 月 1 日、蛋白質構造データバンクの紹介
2. 「新薬候補 IT で発見」、読売新聞、2012 年 9 月 3 日、創薬加速プログラム研究におけるペプチド・ミメティックスの紹介
3. 「NEDO、医薬品候補探索を効率化する「IT 創薬」の基盤技術を開発・実証「IT 創薬」実用化へ」、日本経済新聞電子版、2012 年 5 月 21 日、創薬加速プログラム研究成果の紹介

### 3-1 教授

#### 【5:特許】

1. 特許名「複数の分布を同時に生成する決定論的方式によるサンプリングシミュレーション装置」、  
発明者：福田育夫、中村春木、登録番号：4654385 号、登録日：2010 年 1 月 7 日、出願国：日本

#### 【6:取得研究費】

##### 科研費

1. 科学研究費補助金（挑戦的萌芽研究）「翻訳後修飾された蛋白質天然変性領域におけるマルチステリーの計算科学研究」代表、平成 2016-2017 年度
2. 科学研究費補助金（新学術領域研究（研究領域提案型）計画研究班）「計算・情報科学による転写サイクルにおける情報変換機構の解明」代表、平成 2012-2016 年度
3. 科学研究費助成事業（基盤研究（B））「動的構造に基づく定量的な蛋白質間相互作用システムの計算・情報科学研究」代表、平成 2011-2013 年度
4. 科学研究費助成事業（挑戦的萌芽研究）「蛋白質の分子動力学計算のための高次構造に依存する新規力場関数の開発と検証」代表、平成 2011-2012 年度
5. 科学研究費補助金（基盤研究（B））「構造インタラクトームの計算・情報科学による研究」代表、平成 2008-2010 年度
6. 科学研究費補助金（特定領域研究）公募研究「分子シミュレーション支援による生体超分子複合体の構造機能相関の理論的研究」分担、2006-2010 年度

##### 委託研究

1. 研究題目：蛋白質構造データバンクの高度化と統合的運用、代表者：中村春木、学内分担者：藤原敏道、相手先機関：科学技術振興機構・バイオサイエンスデータベースセンター、ライフサイエンスデータベース統合推進事業「統合化推進プログラム」、2014～2016 年度
2. 研究題目：蛋白質構造データバンクの国際的な構築と統合化、代表者：中村春木、学内分担者：藤原敏道、相手先機関：科学技術振興機構・バイオサイエンスデータベースセンター、ライフサイエンスデータベース統合推進事業「統合化推進プログラム」、2011～2013 年度
3. 研究題目：情報プラットフォームの構築運用、代表者：菅原秀明（国立遺伝学研究所）、学内分担者：中村春木、相手先機関：文部科学省「ターゲットタンパク研究」、2007～2011 年度
4. 研究題目：生体高分子生化学的機能解析のための分子計算技術の開発、代表者：茅 幸二（理化学研究所）、学内分担者：中村春木、相手先機関：文部科学省「次世代生命体統合シミュレーションソフトウェアの研究開発」、2007～2012 年度
5. 研究題目：蛋白質立体構造解析 NEDO 特別講座・蛋白質計算科学講座、代表者：嶋田一夫（東京大学大学院薬学研究科）、学内分担者：中村春木、相手先機関：新エネルギー・産業技術総合開発機構「NEDO プロジェクトを核とした人材育成、産学連携等の総合的展開」、2007～2013 年度

##### その他民間等との共同研究

1. 研究題目：VHH 抗体の複合体構造予測法の研究、学内分担者：中村春木、土屋裕子、相手先機関：パナソニック株式会社、2016 年度
2. 研究題目：IT を活用したタンパク質の構造情報に基づく創薬基盤ツールの開発、代表者：嶋田一夫（東京大学大学院薬学研究科教授）、分担課題名：革新的 *in silico* シミュレーション／スクリーニングソフトウェアの開発、学内分担者：中村春木、相手先機関：次世代天然物化学技術研究組合、2013-2017 年度  
研究題目：抗体創薬基盤技術としての合理的抗体設計手法の開発、学内分担者：中村春木、相手先機関：アステラス製薬株式会社、2012-2015 年度
3. 研究題目：蛋白質間相互作用構造予測技術に関する研究、学内分担者：中村春木、相手先機関：パナソニック株式会社、2009-2012 年度
4. 研究題目：創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発、代表者：嶋田一夫（東京大学大学院薬学研究科教授）、分担課題名：高精度 *in silico* スクリーニング等のシミュレーション技術開発、学内分担者：中村春木、相手先機関：バイオ産業情報化コンソーシアム（JBIC）、2007-2012 年度
5. 研究題目：Antibody Informatics による抗体医薬品創製手法の開発、学内分担者：中村春木、相手先機関：アステラス製薬株式会社、2007-2012 年度
6. 研究題目：G 蛋白質共役型受容体（GPCR）モデルによるバーチャルスクリーニングと構造最適化のための方法論の開発、学内分担者：中村春木、相手先機関：日本臓器製薬株式会社、2010 年度

教育活動 -中村 春木-

【7-1:現在指導している学生数 (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)

研究生：0 名 (うち外国人留学生 0 名)

【7-2: 2015 年度および過去 5 年間の在籍学生数】

2015 年度 博士課程：3 名 (うち外国人留学生 1 名)、修士課程：4 名 (うち外国人留学生 0 名)

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

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

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

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

【7-3: 2015 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：5 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士号：6 名 (うち外国人留学生 2 名)

【7-4: 2016 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】

2016 年度 8 名

2015 年度 8 名

2014 年度 9 名

2013 年度 9 名

2012 年度 9 名

2011 年度 7 名

【8:担当授業】

共通教育：基礎セミ(04-, 分担), 現代生命科学の基礎「生命と蛋白質」(04-, 3 名で分担, 2 年毎)

学部 (理学部生物科学科)：生物情報科学 (04-, 2 名で分担), 蛋白質情報科学 (16-)

大学院 (理学研究科生物科学専攻)：基礎生物情報科学 (04-, 2 名で分担), 生物科学特論 IV (04-, 分担, 2 年毎), 蛋白質情報科学 (16-)

大学院 (理学研究科化学専攻)：生体分子動的解析学 (04-, 4 名で分担, 毎年)

大学院 (生命機能研究科)：基礎化学 (04-, 分担), 基礎化学実習 (04-, 分担)

大学院 (基礎工学研究科)：蛋白質計算科学 (08-, 3~4 名で分担)

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. 情報・システム研究機構、2007 年 1 月～2014 年度 (ライフサイエンス統合データベースセンター客員教授)
2. 国立遺伝学研究所、2013 年度 10 月～ (特任教授)
3. 理化学研究所和光研究所、2013 年 11 月～ (客員研究員)

その他の学外での教育活動

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

### 3-1 教授

9. セミナー：日本生物物理学会第 52 回年会ランチョンセミナー、主催者、2014 年 9 月 27 日、札幌コンベンションセンター
10. セミナー：日本蛋白質科学会第 14 回年会ランチョンセミナー、講演者、2014 年 6 月 27 日、ワークピア横浜
11. セミナー：日本生物物理学会第 51 回年会ランチョンセミナー、講演者、2013 年 10 月 28 日、京都国際会議場
12. セミナー：日本結晶学会 2013 年日本結晶学会年会ランチョンセミナー、講演者、2013 年 10 月 13 日、熊本大学
13. セミナー：日本蛋白質科学会第 13 回年会ランチョンセミナー、講演者、2013 年 6 月 12 日、鳥取大学
14. セミナー：日本結晶学会 2012 年日本結晶学会年会ランチョンセミナー、講演者、2012 年 10 月 26 日、東北大学
15. セミナー：日本生物物理学会第 50 回年会ランチョンセミナー、講演者、2012 年 9 月 20 日、名古屋大学
16. セミナー：日本蛋白質科学会第 12 回年会ランチョンセミナー、講演者、2012 年 6 月 20 日、名古屋大学
17. セミナー：名古屋大学集中講義「インシリコ創薬概論」、講演者、2012 年 6 月 12 日、名古屋大学
18. セミナー：平成 23 年度日本結晶学会年会ランチョンセミナー、講演者、2011 年 11 月 25 日、北海道大学
19. セミナー：日本生物物理学会第 49 回年会ランチョンセミナー、講演者、2011 年 9 月 16 日、兵庫県立大学
20. セミナー：日本蛋白質科学会第 11 回年会ランチョンセミナー、講演者、2011 年 6 月 7 日、千里万博
21. 公開講座：日本蛋白質科学会第 11 回年会 PDBj 講習会、主催者、2011 年 6 月 6 日、大阪大学銀杏会館

## 蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -中村 春木-

### 【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2016 年度 8 課題

2015 年度 6 課題

### 【10-2:国際共同研究の実施】

2016 年度 2 課題 (ベトナム)

2015 年度 2 課題 (ベトナム、ポーランド)

### 【10-3:蛋白研セミナーの実施】

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

### 【10-4:大型機器の共同利用の実施】

該当なし

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

1. PDBj (<http://www.pdbj.org/>) の運営 (01-)
  - ・データ登録数：累積 27,914 件(2016 年 10 月末: wwPDB 総計では 126,880 件)、年間登録数 2015 年 2100 件、2016 年 1801 件 (2016 年は 10 月末)
  - ・データファイルのダウンロード数：2015 年度 71,731,333 件
2. CSD ケンブリッジ結晶構造データベースの配布支援 (99-) (<http://www.protein.osaka-u.ac.jp/csd/>)
  - ・データ蓄積量：858,627 件
  - ・契約ライセンス数、Campus License：52 件、Group License：6 件、Researcher License：52 件 (国内のアカデミア研究者の窓口となり、データベース利用を支援)

## 社会貢献 -中村 春木-

### 【11-1:論文査読】

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

### 【11-2:雑誌の編集者等】

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

### 3-1 教授

#### 【12-1:所属学会】

日本生物物理学会、日本物理学会、日本蛋白質科学会、日本分子生物学会、高分子学会、Protein Society

#### 【12-2:学会の役員、委員】

日本蛋白質科学会理事(07-10)、会長 (12-13) ; Protein Research Communication 委員(PRC : 蛋白質研究者および一般社会人を結ぶメーリングリスト) (事務局長 01-05) ; 日本生物物理学会 (会長、15-) (委員、08-09, 11-13) (会誌編集委員長、12-13) ; バイオスーパーコンピューティング研究会 (会長(09-12) ; Protein Society (Council member(12-14)) ; APPA (Asia Pasific Protein Science Association) (Steering Committee (11-15))

#### 【13:科研等の審査委員】

日本学術振興会審査員 (科研費 1 段委員, DC1, DC2, PD) (04-)  
独立行政法人科学技術振興機構 (CREST「代謝調節機構解析に基づく細胞機能制御基盤技術」研究領域評価委員) (05-12)  
独立行政法人科学技術振興機構・さがけ「構造生命科学」研究領域アドバイザー (12-)  
文部科学省次世代スーパーコンピュータ戦略委員会委員 (08-10)  
文部科学省 HPCI 戦略プログラム推進委員会委員 (10-15)  
独立行政法人医薬基盤研究所・基礎的研究評価委員会専門委員 (06-)

その他

日本学術会議 (連携会員 15-) ; 情報・システム研究機構 (ライフサイエンス統合データベース) ; 情報・システム研究機構国立遺伝学研究所 (運営委員 04-12) ; 情報・システム研究機構国立遺伝学研究所 (DNA データ研究利用委員会委員、03-11) ; 九州大学生体防御医学研究所多階層生体防御システム研究拠点運営委員会 (委員、10-13) ; 特定非営利活動法人バイオグリッドセンター関西 (副理事長、04-) ; 加藤記念研究助成 (候補者選考委員) (09-12)

#### 【14:データベース等の運営】実績を含む

1. myPresto ページ(<http://presto.protein.osaka-u.ac.jp/myPresto4/>)の運営(08-)
  - ・ NEDO「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発」および経済産業省「IT を活用した革新的医薬品創出基盤技術開発」にて開発した薬物ドッキングおよび分子動力学計算用ソフトウェア myPresto のダウンロード・サービスを運営
  - ・ 上記プロジェクトに関連し、ドッキングを実施する低分子化合物の立体構造原子モデルの比較・検索・ダウンロードを行う myPresto/LigandBOX の web site を運営

#### 【15-1:国際会議の開催】

1. Nii Shonan Meeting “Web-based Molecular Graphics”, 2016 年 9 月 5-8 日, 湘南村, 神奈川, オーガナイザ
2. The wwPDB Foundation 主催国際シンポジウム “Integrative Structural Biology with Hybrid Methods”, 2015 年 10 月 3 日, 大阪大学会館 (豊中キャンパス), 大阪, オーガナイザ
3. 蛋白質研究所セミナー "Analysis and Prediction of Protein Assembly Structures by Bioinformatics", 2015 年 3 月 6 日, 蛋白質研究所、大阪大学、オーガナイザ
4. 蛋白質研究所セミナー "Antibody Design, Modeling and Applications", 2014 年 1 月 14-15 日, 蛋白質研究所、大阪大学、オーガナイザ
5. IFReC・蛋白研合同国際セミナー "Multilevel Systems Biology: Genomes, Structures, and Networks"、2011 年 11 月 16-17 日, 免疫学フロンティア研究センター、大阪大学、オーガナイザ

#### 【15-2:国内会議の開催】

1. 第 53 回日本生物物理学会年会総会ワークショップ「生物物理が解明する生命のメカニズム」、2015 年 9 月 14 日、金沢大学、オーガナイザ
2. 第 52 回日本生物物理学会年会シンポジウム「Prediction and analysis of protein functions from structural bioinformatics」、2014 年 9 月 26 日、札幌コンベンションセンター、オーガナイザ
3. 蛋白質研究所セミナー「ビッグデータ時代に向けた医療データベース・医療と生命科学データベースの連携」、2013 年 3 月 8 日、大阪大学中之島センター、世話人
4. 一般講演会 : PDB データバンク : 蛋白質のかたちが支える生命科学と創薬への応用、2012 年 10 月 13 日、大阪梅田ハーptonホール、主催者・講演者
5. 第 49 回日本生物物理学会年会シンポジウム「高速計算機シミュレーションによる生体機能解析へのアプロー

### 3-1 教授

チ」、第49回日本生物物理学会年会、2011年9月16日、兵庫県立大学、オーガナイザ

6. 第10回日本蛋白質科学会年会ワークショップ「蛋白質間相互作用の計算・情報科学」2010年6月16日、札幌コンベンションセンター、札幌、オーガナイザ

## 学内、所内活動 -中村 春木-

### 【16:学内、所内委員など】

所長(14-); 筆頭副所長(12-13); 附属プロテオミクス総合研究センター(センター長、06-11); 理事補佐(12-13); 総合計画室(室員、10-11); 中ノ島センター公開講座運営委員(08-11); 総合学術博物館運営委員会(委員、06-11); サイバーメディアセンター高性能計算機システム委員会(委員、02-11); 臨床医工学融合研究教育センター運営委員会(委員、08-11); 情報システム推進委員会(委員、06-11); 先端科学イノベーションセンター運営委員会(委員、10-); 所内情報ネットワーク運用管理委員会(委員長、10-11); 所内「共同利用・共同研究」委員会(委員長、10-11)

### 【17:その他、特筆すべき活動】

1. 文部科学省次世代スーパーコンピュータ戦略委員会委員(08-10)、文部科学省 HPCI 戦略プログラム推進委員会委員(10-15)、および文部科学省 HPCI 戦略プログラム分野1分野マネージャ(11-15)として、主に戦略機関分野1(生命系)の京コンピュータ利用について施策案のとりまとめに協力。
2. 文部科学 HPCI 計画推進委員会・今後の HPCI 計画推進のあり方に関する検討ワーキンググループ(12-15)および文部科学省 HPCI プログラム推進委員会委員(12-15)として、国内の次々世代(ポスト「京」)スーパーコンピュータ利用のありかたとその方針について議論し、施策案のとりまとめに協力。
3. 独立行政法人産業技術総合研究所(AIST) 臨海副都心センター・バイオメディシナル情報研究センター(BIRC)タンパク質構造情報解析チーム・チームリーダー(07-13)として、NEDOによる創薬創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発を推進。
4. 独立行政法人理化学研究所次世代計算科学研究開発プログラム運営委員会委員(06-12)および同研究所計算科学研究機構設立準備・研究主幹(非常勤)(09-10)として、同研究所が開発中の次世代スーパーコンピュータの運営に協力。

### 3-1 教授

#### 3-1-9 原田 慶恵

職位：教授

所属：蛋白質研究所蛋白質ナノ科学研究室、理学研究科生物科学専攻（兼任）

#### 【研究課題】

高感度光学顕微鏡観察法による生体分子の機能解析

#### 【研究内容】

1. 蛍光ダイヤモンドを用いた超高感度磁気検出法の開発：ダイヤモンド基板内の窒素－空孔中心 (Nitrogen-Vacancy Center, NVC) が発する蛍光は、NVC の電子スピン状態の情報を含む。したがって、光検出磁気共鳴 (Optically detected magnetic resonance, ODMR) 分光法と組み合わせることで、NVC 近傍の磁場を計測することが可能である。そこで、この ODMR 測定手法を最適化し、核スピンの検出感度を大幅に向上させることで、単一電子スピンを検出することができるような電子スピン共鳴 (Electron Spin Resonance, ESR) 観察系の構築を目指す。
2. ナノ開口を使った生体分子間相互作用の解析：ナノ開口は従来の全反射照明法では難しい、数十 nM 以上の濃度の蛍光色素存在下において、1 分子蛍光観察を行うことができる技術である。我々はナノ開口を自作し、全反射顕微鏡では観察することができなかった DNA の転写や組換えに関係するタンパク質と DNA の相互作用の解析を行い、その分子機構を明らかにする。
3. 細胞内外における局所温度の最先端計測技術の開発：高感度蛍光性ポリマー温度センサーを用いた単一細胞内温度計測によって見出された細胞内における局所的な温度（とその変化）が細胞機能やそれにより構成される高次の生命現象に与える意義を明らかにする。

#### 【2015-2016 年度の成果】

1. 蛍光ダイヤモンドを用いた超高感度磁気検出法の開発：ダイヤモンド基板中の NV<sup>-</sup> が感じる磁場ベクトルを ODMR スペクトルから三次元的に決定するための解析プログラムの開発を行った。作成したプログラムと磁気センサナノアレイデバイスを用いたベクトル磁場計測システムの動作検証のため、ダイヤモンド基板上に磁性粒子を散布した試料を準備し光検出磁気共鳴顕微鏡を用いて ODMR 測定を行った。照射する振動磁場の周波数を掃引しながら電子増幅型高感度 CCD カメラを用いて検出し、NV<sup>-</sup> 状態の発する蛍光強度の二次元分布画像データとして収集した。
2. ナノ開口を使った生体分子間相互作用の解析：ナノ開口はガラス基板上の厚さ 100 nm 程度のアルミフィロムに作製した直径 80~100 nm の穴である。ガラス基板上にナノメートルサイズの加工を施す技術は確立されておらず、ナノ開口の作製は容易ではなかった。そこで我々は Metal Lift-off 法を用い条件検討を繰り返し、直径 4 インチの石英ウェハを使って、1 回の作業で 60 枚のナノ開口を作製する方法を確立した。このナノ開口を用いて、DNA 相同組換え中間体である Holliday 構造の分岐点移動をおこす、RuvB タンパク質の Holliday 構造への複合体形成の解析を行った。
3. 細胞内外における局所温度の最先端計測技術の開発：細胞内温度の定量的測定および局所加熱システムの構築を行った。これまでに開発したアクリルアミド性ポリマー温度センサーを生細胞内にマイクロインジェクション法により導入する方法に加え、多数の細胞の温度を網羅的に計測するために、細胞膜透過型温度センサーを導入し、細胞内温度を検出する方法を確立した。また、神経細胞における色素を温度計測法確立に向けて、モデル神経細胞である PC12 の培養系および分化誘導系にマイクロインジェクションにより温度センサーを導入する実験系を確立した。開発した方法により、分化前後の PC12 細胞内の温度分布をイメージングすることに成功した。

#### 【今後の展望と自己評価】

2016 年 7 月 1 日に着任し、現在研究室の立ち上げを行っている。2016 年度中に研究室の立ち上げを完了する予定である。これまでの研究を継続、発展させるとともに、我々の研究室が有している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特殊な顕微鏡や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】

- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- Yoshinari Y, Kalay Z, Harada Y. "Observing the rotational diffusion of nanodiamonds with arbitrary nitrogen vacancy center configurations." **Physical Review B** 88, 235206 (2013)
- 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)
- Han YW, Kashiwazaki G, Morinaga H, Matsumoto T, Hashiya K, Bando T, Harada Y, Sugiyama H. "Effect of single pyrrole replacement with  $\beta$ -alanine on DNA binding affinity and sequence specificity of hairpin pyrrole/imidazole polyamides targeting 5'-GCGC-3'." **Bioorganic & Medicinal Chemistry** 21, 5436-5441 (2013)
- Hwang LC, Vecchiarelli AG, Han YW, Mizuuchi M, Harada Y, Funnell BE, Mizuuchi K. "ParA-mediated plasmid partition driven by protein pattern self-organization." **The EMBO Journal** 32, 1238-1249 (2013)
- 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)
- 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)
- Han YW, Matsumoto T, Yokota H, Kashiwazaki G, Morinaga H, Hashiya K, Bando T, Harada Y, Sugiyama H. Binding of hairpin pyrrole and imidazole polyamides to DNA: relationship between torsion angle and association rate constants. **Nucleic Acids Research** 40, 11510-11517 (2012)
- Endo M, Tatsumi K, Terushima K, Katsuda Y, Hidaka K, Harada Y, Sugiyama H. "Direct visualization of the movement of a single T7 RNA polymerase and transcription on a DNA nanostructure." **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.** 51, 8778-8782 (2012)
- Yogo K, Ogawa T, Hayashi M, Harada Y, Nishizaka T, Kinoshita K Jr. "Direct observation of strand passage by DNA-topoisomerase and its micrometre processivity" **PLoS One** 7, e34920 (2012)
- Okabe K, Inada N, Gota C, Harada Y, Funatsu T, Uchiyama S. "Intracellular temperature mapping with a fluorescent polymeric thermometer and fluorescence lifetime imaging microscopy." **Nature Communications** 3, 705 (2012)

### 3-1 教授

22. Nomura M, Nagai T, Harada Y, Tani T. "Facilitated Intracellular Transport of TrkA by an Interaction with Nerve Growth Factor." **Developmental Neurobiology** 71, 634-649 (2011)
23. Okabe K, Harada Y, Zhang J, Tadakuma H, Tani T, Funatsu T. "Real time monitoring of endogenous cytoplasmic mRNA using linear antisense 2'-O-methyl RNA probes in living cells." **Nucleic Acids Research** 39, e20 (2011)

#### 【1-2:代表的な論文】

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

#### 【1-3:英文総説】

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

#### 【1-4:邦文総説】

1. 科学を愛するあなたのための研究費があります, 基礎研究を追求する日本発の国際グラント HFSP, 原田慶恵, 実験医学 33,1817-1823 (2015)
2. 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)
3. ナノ開口基板を用いた DNA メチル化パターン維持機構に關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)
4. 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)
5. ダイヤモンドナノ粒子を使った新しい生体分子蛍光イメージング法の開発, 原田慶恵 現代化学 511, 42-46 (2013)

#### 【1-5:著書】

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

#### 【3:招待講演】

##### 【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. "Development of a new fluorescence imaging technique using nanodiamonds" (Invited Lecture) E-MRS (European Materials Research Society) 2016 Spring Meeting, Lille Grand Palais, France, May 3 (2016)
2. "Development of a new fluorescence imaging technique using diamond nanoparticles" (Invited Lecture) International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015, Pacificchem 2015, the Hawaii Convention Center, Honolulu, Hawaii, USA, December 16 (2015)
3. "Intracellular thermometry" (Invited Lecture) Asian Chemical Biology Initiative 2014 Hangzhou Meeting, Hangzhou, China November 23 (2014)
4. "Studies on biomolecules using single-molecule imaging techniques" (Plenary Lecture) The 19th Annual Conference of the Biophysical Society of ROC, Taipei, Taiwan, May 8 (2014)
5. "Studies on biomolecules using single-molecule imaging techniques" (Invited Lecture) NTU Chemistry Department Seminar, Taipei, Taiwan, May 7 (2014)
6. "Studies on biomolecules using single-molecule imaging techniques" (Invited Lecture) Crossdisciplinarity research meeting 2014, Taipei, Taiwan, May 6 (2014)

### 3-1 教授

7. "Characterization of Protein-DNA complexes dynamics using Single-Molecule Imaging Techniques" (Invited Lecture) Asian Chemical Biology Initiative 2014 Manila Meeting, Manila, Phillipine January 26 (2014)
8. "Development of a new single-molecule imaging technique using fluorescent diamond nanoparticles" (Invited Lecture) COLD SPRING HARBOR ASIA, New Advances In Optical Imaging Of Live Cells And Organisms Suzhou, China, August 21 (2013)
9. "Development of a novel single-molecule imaging technique using fluorescent diamond nanoparticles" (Invited Lecture) The 8th Asian Biophysics Association (ABA) Symposium, Jeju, Korea May 27 (2013)
10. "Development of a novel single-molecule imaging technique using fluorescent diamond nanoparticles and its application to biomolecule observation" (Invited Lecture) Asian Chemical Biology Initiative 2013 Bangkok Meeting, Bangkok, Thailand, January 27 (2013)
11. "Development of a novel single-molecule imaging technique using fluorescent diamond nanoparticles" (Invited Lecture) CLS-iCeMS Joint Symposium "Crossing Boundaries: Stem cells, Materials, Mesoscopic Sciences and Beyond" Beijing, China, April 20 (2012)
12. "Studies on biomolecules using single-molecule imaging and manipulation techniques" (Invited Lecture) Asian Chemical Biology Initiative 2012 Hanoi Meeting, Hanoi, Vietnam, February 26 (2012)
13. "Development of a novel single-molecule imaging technique using fluorescent diamond nanoparticles and its application to biomolecule observation" (Invited Lecture) The 17th International Biophysics Congress (IUPAB), Beijing, China, November 2 (2011)
14. "Diamond particle probe for cell function analysis" (Invited Lecture) Heidelberg-Kyoto Joint Symposium Crossing Boundaries: Stem Cells, Materials, and Mesoscopic Sciences DFKZ, Heidelberg University, Germany July 23 (2011)

### 【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. "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
2. "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
3. "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
4. "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
5. "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
6. "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
7. "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
8. "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
9. "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
10. "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
11. "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
12. "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
13. "ナノダイヤモンドで細胞機能を見る・操作する" (招待講演) バイオイメージング学会第 23 回 学術集会 公開講座プログラム, 2014 年 9 月 6 日 大阪大学 銀杏会館 大阪府吹田市
14. "Development of a new fluorescence imaging technique using diamond nanoperticles "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
15. "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
16. "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 $\pi$  Holographic AFM, 2014 年 1 月 10 日 京都大学 京都府京都市

### 3-1 教授

17. “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
18. “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
19. "Development of a new fluorescence imaging technique using diamond nanoparticles"（招待講演）The 14th International Membrane Research Forum, 2013 年 3 月 17 日 京都大学 京都府京都市
20. “生体分子 1 個が働く様子を光学顕微鏡で見る”（招待講演）東北大学多元物質科学研究所セミナー，2012 年 12 月 3 日 東北大学 宮城県仙台市
21. “蛍光ダイヤモンドナノ粒子を使った新規 1 分子イメージング法の開発”（招待講演）日本顕微鏡学会第 68 回学術講演会，2012 年 5 月 15 日 つくば国際会議場 茨城県つくば市
22. “1 分子イメージング技術を使った生体分子機能解析”（招待講演）第 3 回 ナノバイオ創薬研究シンポジウム，2012 年 3 月 14 日 京都大学 京都府京都市
23. "Fluorescent nanodiamonds for cell function analysis"（招待講演）The 5th International Workshop on Cell Regulations in Division and Arrest, 2011 年 10 月 24 日 Okinawa Institute of Science and Technology Graduate University (OIST) 沖縄県国頭郡
24. “1 分子イメージング顕微鏡の開発開始から 20 年”（招待講演）第 51 回 生物物理若手の会 夏の学校，2011 年 8 月 27 日 関西セミナーハウス 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）】

- 2016 年度 口頭発表件数：3 件、ポスター発表件数：6 件  
2015 年度 口頭発表件数：5 件、ポスター発表件数：7 件  
2014 年度 口頭発表件数：7 件、ポスター発表件数：4 件  
2013 年度 口頭発表件数：4 件、ポスター発表件数：12 件  
2012 年度 口頭発表件数：10 件、ポスター発表件数：12 件  
2011 年度 口頭発表件数：8 件、ポスター発表件数：1 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、登録日 2016.10.11）、日本、欧州、中国審査中

#### 【6:取得研究費】

##### 科研費

1. 科学研究費補助金 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、平成 2015-2019 年度
2. 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、平成 2014-2018 年度
3. 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、平成 2014-2016 年度

##### 委託研究

1. 先端研究助成基金助成金（最先端・次世代研究開発支援プログラム）  
研究題目：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  
代表者：原田慶恵、2011～2013 年度
2. 科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業 CREST  
研究領域：素材・デバイス・システム融合による革新的ナノエレクトロニクス創成  
研究課題名：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  
研究代表者：東京工業大学 教授 波多野睦子、研究分担者  
研究題目：超高感度磁気センサナノアレイデバイスをを使った生物試料への応用  
研究期間：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（2016 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）

【7-2: 2015 年度および過去 5 年間の在籍学生数】

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

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

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

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

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

【7-3: 2015 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士号：5 名（うち外国人留学生 1 名）

【7-4: 2016 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】

2016 年度 5 名

2015 年度 4 名

2014 年度 3 名

2013 年度 2 名

2012 年度 2 名

2011 年度 2 名

【8:担当授業】

学部（理学部生物科学科）： 生物科学の最前線（16 年, 12 名で分担）

学部（理学部生物学科生命理学コース） 生命理学基礎演習（16 年, 分担）

【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』 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】

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 -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 (08-); Cell Structure and Function (05-)

### 3-1 教授

#### 【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】

日本細胞生物学会評議委員 (06-) 日本生物物理学会運営委員 (11-12) 日本生物物理学会編集委員 (12-13)  
日本細胞生物学会会計幹事 (12-13) 日本生物物理学会編集委員長 (14-15)

#### 【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) (12-13)  
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 (14)  
独立行政法人科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 個人型研究 さきがけ  
研究領域「ナノシステムと機能創発」 領域アドバイザー (08-14)  
独立行政法人科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 個人型研究 さきがけ  
研究領域「ライフサイエンスの革新を目指した構造生命科学と先端的基盤技術」 領域アドバイザー (12-18)  
独立行政法人科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 CREST「新たな光機能や光物性の発現・利活用を  
基軸とする次世代ファトニクス」 領域アドバイザー (15-22)  
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 (11-18)  
独立行政法人科学技術振興機構 専門評価会委員 (14-15)  
独立行政法人科学技術振興機構 「東山ライブホロニクスプロジェクト」事後評価 (最終評価) 委員 (16-17)  
独立行政法人科学技術振興機構 ICORP 追跡評価委員 (16-17)  
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ン技術の構築」評価委員 (15-16)  
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 (16-17)  
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) (16)  
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 (16)

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

学内、所内活動 -原田 慶恵-

【16:学内、所内委員など】

なし

【17:その他、特筆すべき活動】

1. 日本学術会議連携会員 (06-)
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 (16-17)
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 (16-17)
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 (16-18)
5. 公益財団法人新世代研究所 評議員 (12-20)
6. 公益財団法人新世代研究所 バイオ単分子研究会委員 (12-15)
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 (16-17)
8. 京都大学物質-細胞統合システム拠点 客員教授 (16-17)
9. 大阪大学蛋白質研究所専門委員会委員 (14-16)

### 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 pHtrII やユビキチンなど調製法が確立している膜蛋白質を対象に、新しい実験法、解析法、同位体標識法を開発しながら構造解析を行っている。試料調製では、細胞内で蛋白質構造を調べるために、細胞部位特異的な常磁性試薬による細胞局在情報の取得や細胞内での特定蛋白質の同位体標識法を開発した。また、複雑な膜タンパク質に応用するために、NMR バイオインフォマティクス、分子動力学法など計算機化学的な方法を組み合わせて、スペクトルをシミュレーションに基づいて信号帰属と主鎖構造解析を行う方法を開発している。この方法により、NMR に関する高度な専門知識を持たなくても NMR 構造解析が容易にできるようにしている。さらに、固体 NMR 法により原子分解能で複雑な膜蛋白質や蛋白質間相互作用を明らかにするためには、その分解能と感度を革命的に向上させる必要がある。この超高感度化のために強力なテラヘルツ波と極低温技術を必要とする高磁場 DNP 法を実現する装置の開発を行っている。これにより室温 NMR より核スピン分極は 1000 倍以上大きくできる。これら固体 NMR 法の特徴を生かして、細胞内の特定の場所選択的に蛋白質など生体分子の構造を原子分解能で解析している。

#### 【2015-2016 年度の成果】

7 回膜貫通蛋白質 Na<sup>+</sup>ポンプなどについて、機能に関連する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 法とスペクトル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 500 倍以上増強して高分解能多次元固体 NMR を応用できるようになった。これを解析するスピン動力学シミュレーション法も確立し、最適な超偏極試薬と実験法を短期に作り出せることを実験的に実証した。これにより、超高感度 NMR 法を蛋白質や細胞内の蛋白質での構造解析法として応用する段階に達した。

#### 【今後の展望と自己評価】

現在の NMR 法の感度・分解能で、効率的に膜蛋白質の機能に関わる構造を解析する方法を確立しつつある。効率的迅速な構造解析のために、化学シフト以外に距離解析するため NMR 生物情報学を利用したスペクトル解析法を整備してきた。さらに、原子分解能で膜蛋白質や相互作用を解明するためには、その NMR 感度を革命的に向上させる必要がある。この目的で高磁場 DNP 法を行える装置を開発した。これではテラヘルツ波や極低温技術の研究者や装置メーカーと共同して新しい原理の装置や実験法を開発し、その成果を共同利用や製品などとして社会にも還元する。今後、数年間はこの領域で、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、コンピュータシミュレーション、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。



【論文】 (過去 5 年間 11-16 年)

【1-1: 英文論文】

- Ikeda, K., Kameda, T., Harada, E., Akutsu, H. and Fujiwara, T. Combined use of replica-exchange molecular dynamics and magic-angle-spinning solid-state NMR spectral simulations for determining the structure and orientation of membrane-bound peptide. **J. Phys. Chem. B**, 115, 9327-9336, 2011.
- Matsuki, Y., Konuma, T., Fujiwara, T. and Sugase, K. Boosting Protein Dynamics Studies Using Quantitative Non-Uniform Sampling NMR Spectroscopy. **J. Phys. Chem. B**, 115, 13740-13745, 2011.
- Yumen, I., Iwasaki, I., Suzuki, T., Todokoro, Y., Tanaka, K., Okada, O., Fujiwara, T., Yoshidab, M. and Akutsu, H. Purification, Characterization and Reconstitution into Membranes of the Oligomeric *c*-Subunit Ring of Thermophilic FoF<sub>1</sub>-ATP Synthase Expressed in *E. coli*. **Protein Expression and Purification**, 82, 396-401, 2012.
- Matsuki, Y., Ueda, K., Idehara, T., Ikeda, R., Kosuga, K., Ogawa, I., Nakamura, S., Toda, M., Anai, T. and Fujiwara, T. Application of Continuously Frequency-Tunable 0.4 THz Gyrotron to Dynamic Nuclear Polarization for 600 MHz Solid-State NMR. **J. Infrared Millim. Terahz. Waves**, 33 (7) 745-755, 2012.
- Idehara, T., Mudiganti, J. C., Agus, L., Kanemaki, T., Ogawa, I., Fujiwara, T., Matsuki, Y. and Ueda, K. Development of a compact sub-THz gyrotron FU CW CI for application to high power THz technologies. **J. Infrared Millim. Terahz. Waves**, 33 (7) 724-744, 2012.
- Kobayashi, N., Harano, Y., Tochio, N., Nakatani, E., Kigawa, T., Yokoyama, S., Mading, S., Ulrich, E. L., Markley, J. L., Akutsu, H. and Fujiwara, T. An automated system designed for large scale NMR data deposition and annotation: Application to over 600 assigned chemical shift data entries to the BioMagResBank from the RIKEN Structural Genomics/Proteomics Initiative internal database. **J. Biomol. NMR**, 53(4), 311-320, 2012.
- 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.
- Hattori, Y., Furuita, K., Ohki, I., Ikegami, T., Fukada, H., Shirakawa, M., Fujiwara, T. and Kojima, C. Utilization of lysine <sup>13</sup>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 <sup>13</sup>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 FoF<sub>1</sub>-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. <sup>1</sup>H, <sup>15</sup>N and <sup>13</sup>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-Aruga, Y., Katahira, R., Kawakami, T., Fujiwara, T., Hase, T., Sirat, H. M., and Puspansih, N.N.T., Design and Synthesis of Chalcone Derivatives as Inhibitors of the Ferredoxin — Ferredoxin-NADP+ Reductase Interaction of *Plasmodium falciparum*: Pursuing New Antimalarial Agents, **Molecules**, 19(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).

### 3-1 教授

19. 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).
20. 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).
21. 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).
22. 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).
23. Tamaki, H., Egawa, A., Kido, K., Kameda, T., Kamiya, M., Kikukawa, T., Aizawa, T., Fujiwara, T. and Demura, M., Structure determination of uniformly  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  labeled protein using qualitative distance restraints from MAS solid-state  $^{13}\text{C}$ -NMR observed paramagnetic relaxation enhancement, **J. Biomol. NMR**, 64, 87-101 (2016).
24. 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
25. 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.
26. Alsanousi, N., Sugiki, T., Furuita, K., So, M., Lee, Y.-H., Fujiwara, T., and Kojima, C., Solution NMR structure and inhibitory effect against amyloid- $\beta$  fibrillation of Humanin containing a D-isomerized serine residue, **Biochemical and Biophysical Research Communications**, 477, 647-653 (2016)
27. 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.**, (2016), in press, DOI: 10.1039/C6MB00730A

#### 【1-2: 代表的な論文】（5 報程度，年関係無し）

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  $^{13}\text{C}$ -NMR Spectroscopy: Observation of  $^2\text{H}/^3\text{P}$ -Selective  $^1\text{H}$ -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.  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$  and  $^{13}\text{C}$ - $^{15}\text{N}$  Dipolar Correlation NMR of Uniformly Labeled Organic Solids for the Complete Assignment of Their  $^{13}\text{C}$  and  $^{15}\text{N}$  Signals. **J. Am. Chem. Soc.**, 117, 11351–11352, 1995

#### 【1-3: 英文総説】（過去 5 年間 10-15 年）

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.,  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$  Distance Measurements by Polarization Transfer Matrix Analysis of  $^{13}\text{C}$  Spin Diffusion in Uniformly  $^{13}\text{C}$ -labeled Molecular Complex under Magic-angle Spinning” in "Advances in Biological Solid State NMR", pp. 36-52, Eds F. Separovic and A. Naito, RSC Publishing, 2014.
3. Sugiki, T., Fujiwara, T., and Kojima, C., Latest approaches for efficient protein production in drug discovery, **Expert Opinion on Drug Discovery**, 9(10) 1-16 (2014).

#### 【1-4: 邦文総説】（過去 5 年間 11-16 年）

1. 藤原敏道 “DNP高感度固体NMRによる膜蛋白質構造解明” in 「広がるNMRの世界」朝倉哲朗 編 pp. 162-165, コロナ社 (2011).
2. 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).

### 3-1 教授

3. 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).
4. 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).

#### 【1-5: 著書】(過去 5 年間 11-16 年)

なし

#### 【2: 受賞歴】(年度関係無し)

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。

#### 【招待講演】(過去 5 年間 11-16 年)

##### 【3-1: 講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Dynamic nuclear polarization using ESR at 14.1 T for biological solid-state NMR spectroscopy, Advanced ESR Studies for New Frontiers in Biofunctional Spin Science and Technology, AEBST 2011, Takigawa Memorial Hall, Kobe University, Nov 13-14, 2011.
2. Application of Continuously Frequency-Tunable Sub-MMW Gyrotron to Dynamic Nuclear Polarization at 14.1 T and 30 K for NMR, IRMMW-THz 2011, Hyatt Regency Houston, TX USA, Oct 2-7, 2011.
3. High-Field Dynamic Nuclear Polarization and Structural Analysis of Membrane Protein, The 4th Asia-Pacific NMR Symposium, Central Garden Hotel, Beijing, China, Oct 16-18, 2011.
4. Solid-State NMR Structural Analysis of Membrane Protein and Sensitivity Enhancement by Dynamic Nuclear Polarization, 9th Japan-Korea Bilateral Symposium on Biological NMR, Conference Center, Hokkaido University, March 16, 2012.
5. Signal Enhancement by DNP and Solid-State NMR of Proteins, 43rd Korea Magnetic Resonance Society Symposium, Muchangpo, Chunbuk, Korea, July 2, 2013.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Development of High-Field DNP Instrumentation for Magic-Angle Spinning  $^{13}\text{C}$ -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
10. Development of high-field DNP instrumentation for magic-angle spinning  $^{13}\text{C}$ -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
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Development of high-field DNP instrumentation for magic-angle spinning  $^{13}\text{C}$ -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.

##### 【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 固体NMRによる膜タンパク質構造解析とNMR高感度化, 岡崎統合バイオサイエンスセンター10周年記念シンポジウム, 岡崎コンファレンスセンター, 2011 年 2 月 10 日.

### 3-1 教授

2. Solid-state NMR for structural analysis of biomolecules, International Symposium on Encounters and Leaps in Science, ANA Crowne Plaza Hotel Grand Court Nagoya, March 15, 2011.
3. Application of solid-state NMR to biological systems and the sensitivity enhancement by high-field DNP for hyperpolarization, Workshop10: Magnetic resonance method pioneering in vivo protein measurement and its sensitivity enhancement, 11th Annual Meeting of the Protein Science Society of Japan, Hotel Hankyu Expopark, June 9, 2011.
4. 変性構造転移による膜蛋白質シグナル伝達機構の固体NMRによる解明, 天然変性タンパク質の分子認識機構と機能発現, 第2回領域会議, 青島パームビーチホテル B1 ブーゲンビリア、宮崎市, 2011年6月30日.
5. 先端的な NMR 研究と共同利用, 役割、利用, 蛋白研セミナー「先端的 NMR 拠点から生まれる新たな潮流: 最新成果」大阪大学 蛋白質研究所、2011年7月28日.
6. 蛋白研 NMR の産業利用, 第50回 固体NMR・材料フォーラム, 京都平安ホテル, 2011年10月25日
7. 高磁場電子スピン共鳴を利用した低温での動的核分極 NMR, 第50回電子スピンサイエンス学会年会 (SEST2011), 仙台国際センター, 仙台, 2011年11月18日.
8. Structural Analysis of Membrane Protein by Biophysical Techniques for Magnetic Resonance, IPR Retreat 2011, Awaji Yumebutai, Awaji-shima, Nov 28-29, 2011.
9. NMR 分光法の進歩と生体分子系への応用, 味の素(株), イノベーション研究所, 2012年3月1日.
10. Application of Continuously Frequency-Tunable Sub-MMW Gyrotron to Dynamic Nuclear Polarization for NMR Spectroscopy at 14.1 T and 30 K, 4th International Workshop on Far-Infrared Technologies 2012, Research Center for Development of Far-IR Region, Univ. of Fukui, Mar 7-9, 2012.
11. 超高感度テラヘルツ波NMR装置の活用・普及促進, JASIS2012, 幕張メッセ国際会議場 2階国際会議室, 研究成果展開事業 成果発表会「先端計測分析技術・機器開発プログラム 開発成果の活用・普及促進」, 2012年9月6日.
12. 蛋白研の NMR とその利用, 第52回 固体NMR・材料フォーラム, 阪大吹田キャンパス銀杏会館, 2012年10月17日.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. PDBj と PDBj-BMRB における生体高分子の構造とダイナミクス情報, トーゴの日シンポジウム, 時事通信ホール 東京 2014年10月5日
22. Developments of NMR Facilities at Institute for Protein Research, IPR Seminar, Institute for Protein Research, Osaka Univ., Dec. 19, 2014
23. 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
24. 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
25. Sensitivity enhancement by DNP and solid-state NMR of proteins, IPR Seminar: Protein NMR Beyond, Institute for Protein Research, Osaka Univ., June 3, 2016.
26. 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.
27. 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.
28. 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.

### 3-1 教授

【3-2a:海外、国内の学会等（セミナーも含む）自身のポスター発表】  
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）】

2016年度 口頭発表件数：4件、ポスター発表件数：7件  
2015年度 口頭発表件数：5件、ポスター発表件数：11件  
2014年度 口頭発表件数：5件、ポスター発表件数：11件  
2013年度 口頭発表件数：6件、ポスター発表件数：12件  
2012年度 口頭発表件数：5件、ポスター発表件数：11件  
2011年度 口頭発表件数：5件、ポスター発表件数：9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】（過去5年間 11-16年まで）

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

#### 【6:研究費】（過去5年間 11-16年まで）

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）
7. 変性構造転移による膜蛋白質シグナル伝達機構の固体 NMR による解明，科学研究費補助金（新学術領域研究）[2010-2011]（9,600 千円，総額，直接経費）

分担者として

1. 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

### 3-1 教授

- 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))
2. 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. 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))
  4. 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))
  5. 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))
  6. 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))
  7. 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 (16 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)  
研究生：1 名 (うち外国人留学生 1 名)

#### 【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

2016 年度 博士課程 5 名 修士課程：2 名  
2015 年度 博士課程 4 名 修士課程：2 名  
2014 年度 博士課程 6 名 修士課程：0 名  
2013 年度 博士課程 6 名 修士課程：2 名  
2012 年度 博士課程 3 名 修士課程：3 名  
2011 年度 博士課程 3 名 修士課程：4 名

#### 【7-3:過去 5 年間の学位取得者数】

博士号 5 名 修士号：4 名

#### 【7-4:過去 5 年間の博士研究員の数】

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

#### 【8:担当授業】(過去 5 年間 11-16 年)

共通教育：基礎セミ (分担, 04-16 年)、先端教養科目「生命を担う物質」(分担, 09 年, 11 年, 13 年, 16 年)  
学部：化学概論 (07-、3 年毎)  
大学院：生物科学特論 VIII (分担、2 年に 1 度)、生物科学特論 XI (蛋白質構造学、分担、2 年に 1 度)、生体分子動的解析学 (04-、毎年)

#### 【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. 講義「生命分子情報システム学」 横浜国立大学 環境情報学府 (2002 年).
2. 大阪府立市岡高校、「理科系の進路」、(2002 年) .

### 3-1 教授

3. Lecturer on Biological Solid-State NMR at Winter School on NMR Spectroscopy at the Frontier of Progress in the Life Sciences, Institute for Protein Research, Osaka, (2004).
4. Lecture on Biological Solid-State NMR at Workshop, Recent Trends in Solid State NMR in Biological Systems. Indian Institute of Science, Bangalore, India, (2005).
5. 日本分光学会第41回夏期セミナー「NMR分光法ー原理から応用までー」幕張メッセ (2005年).
6. 集中講義「固体NMRを用いた生体超分子系構造解析」福井大学 工学研究科 (2006年)
7. 集中講義「蛋白質の固体NMRによる解析」北海道大学 理学研究科 (2006年).
8. 固体NMRの方法,第48回NMR討論会、チュートリアルコース,2009年11月9日.
9. 固体NMR 固体NMRを用いた生体超分子系構造解析, NEDO 特別講座: 分子認識解析講座, 東京大学 薬学部講堂(総合研究棟2階), 2010年11月11日.
10. 固体NMRによるタンパク質構造解析とNMR高感度化, 第12回 若手NMR研究会,琵琶湖リゾートクラブ,2011年6月25日.

## 蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -藤原 敏道-

### 【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2016年度 11 課題

2015年度 11 課題

### 【10-2:国際共同研究の実施】

2016年度 4 課題 (アメリカ、韓国、オーストラリア、シンガポール)

2015年度 3 課題 (アメリカ2課題、マレーシア)

### 【10-3:蛋白研セミナーの実施】

1. 蛋白質研究所国際セミナー、Protein NMR beyond、2016年6月3日
2. 蛋白質研究所セミナー、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

### 【10-4:大型機器の共同利用の実施】

1. 超高磁場 NMR 共同研究

2016年度 12 課題

2015年度 9 課題

2. NMR 共用プラットフォーム

2016年度 20 課題

2015年度 22 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

2016年度 93 件

2015年度 77 件

## 社会貢献 -藤原 敏道-

### 【11-1:論文査読】

J. Am. Chem. Soc., J. Phys. Chem., Biochemistry, J. Magn. Reson., J. Biochemistry, Chem. Lett., Bull. Chem. Soc. Jap., Biochimica et Biophysica Acta., J. Mol. Struct., BBA Biomembrane. Review for Chemical Science, Bioorganic & Medicinal Chemistry, Plos One, J. Chem. Phys.

### 【11-2:雑誌の編集者等】

### 3-1 教授

#### 【12-1:所属学会】

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

#### 【12-2:学会の役員、委員】

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

#### 【13:科研等の審査委員】

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

#### 【14:データベース等の運営】実績を含む（アクセス件数、登録件数）

PDBj-BioMagResoBank

2010 年 14,506; 278

2011 年 6,441,688; 62（アクセス件数；登録件数）

2012 年 5,961,707; 67

2013 年 15,260; 68

2014 年 267,606; 52

2015 年 326,792; 93

2016 年 223,394; 77

#### 【15-1:国際会議】

1. 国際会議、03-Winter School on NMR Spectroscopy at the Frontier of Progress in the Life Sciences, 2004, Osaka, 実行委員。
2. 国際会議、The Fourth Korea-Japan Bilateral Symposium on Biological NMR.,2006, Osaka. 組織委員。
3. 国際会議、International Workshop on Perspectives on Stable Isotope Aided NMR Methods for Protein Structural Analysis, 2007, Osaka, 組織委員。
4. 国際会議、NMR Symposium: Molecular Soft Interactions in Biological Systems, Osaka University, 2007, Osaka, 組織委員。
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

#### 【15-2:国内会議】

1. 蛋白質研究所セミナー「先端磁気共鳴がもたらす生体系研究の新展開」、2008 年、世話人。
2. 蛋白研セミナー「実験と計算機科学で解明する蛋白質機能構造」、2009 年、世話人。
3. Symposium in 47th Biophysical Society of Japan, Frontiers in analysis of 3-D dynamic structures of membrane proteins, Asty Tokushima, Nov 1, 2009, 世話人。
4. ワークショップ「膜蛋白質の機能構造研究の最前線」,第 10 回 蛋白質科学会、札幌コンベンションセン



### 3-1 教授

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】

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

#### 【17: その他、特筆すべき活動】

なし

### 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枢神経系の発生と神経機能発現を誘導し制御するのかというバイオプランの解明は、神経科学分野だけでなく生命科学全体においても非常に重要な問題である。本研究は網膜をモデル系として、中枢神経系の発生と機能発現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。

【2015-2016 年度の成果】

我々は、中枢神経系の一部である網膜の神経細胞の発生と維持の遺伝子制御機構の解明や網膜神経回路形成の分子機構、さらには網膜変性疾患などの発症機構の解析を行っている。網膜の抑制性介在ニューロンであるアマクリン細胞は網膜回路の情報処理に必須であるが、その発生機構解明はほとんど未解明である。我々は視細胞とアマクリン細胞の発生と生存の遺伝子制御機構の解明を進めた。我々は、心筋細胞の発生に関わる転写因子 Med2d が網膜視細胞と双極細胞に強く発現すること、転写抑制因子の Prdm13 がアマクリン細胞に強く発現することを見出した。Mef2d ノックアウトマウス網膜の解析を通じて、転写因子 Mef2d が視細胞の成熟に関わる遺伝子群の転写活性化を通じて視細胞の発生を制御することが明らかとなった。さらに、Prdm13 ノックアウトマウスの解析から、Prdm13 がアマクリン細胞の分化に必須であり、かつその分化を促進する因子であることを見出した。Prdm13 ノックアウトマウスの視覚機能を測定したところ、空間周波数、時間周波数、コントラスト感度が野生型に比べ上昇しており、Prdm13 は正常な視覚機能に重要であることを見出して報告した。

脳の中で神経細胞はそれぞれ多数のシナプスを形成し、巧緻な神経回路を作り上げている。神経回路において、シナプスのサイズや伝達効率は経験や刺激によって変化するが、シナプスが形成される「場所」は一定であり一生維持される。なぜ一定の場所でシナプスが正確に形成されるのか、その分子機構や生理的意義についてはほとんど未知であった。我々は、シナプス形成に関わる遺伝子のスクリーニングを行い、4.1G 足場蛋白質を同定した。4.1G 遺伝子の欠損マウスを作製し網膜における機能を解析したところ、視細胞層内に視細胞と双極細胞・水平細胞からなる異所性シナプスが形成されていた。4.1G 欠損マウスで視覚機能検査を行ったところ、4.1G 欠損マウスでは野生型に比べて空間周波数感度、時間周波数感度、コントラスト感度の全てが減少していた。本研究から、我々はシナプスが一定の決まった位置に形成されることが、網膜の正常な回路機能と視覚に必須であることを見出して報告した。本研究によって、シナプス形成の位置という中枢神経系発生の基本的原理の解明が進んだ。

【今後の展望と自己評価】

本研究成果は、基礎神経科学の理解を進めた知見であるとともに、網膜変性症や黄斑変性を含む、失明にいたる網膜疾患の視覚再生研究の基盤となると期待される。本研究を含め我々が開発・作製した遺伝子組換えモデル動物や同定した遺伝子は毎年全世界から数多くのリクエストを受けている。こ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、蛋白質研究所内で蛋白質構造に関する共同研究を複数行っており、さらに積極的に共同研究を進めたいと考えている。

## 【1：論文】

## 【1-1：英文論文】

- 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.** in press, 2017.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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<sup>2+</sup> Extrusion via CNNM4 Mediates Transcellular Mg<sup>2+</sup> Transport across Epithelia: A Mouse Model. **PLOS Gene.** 9, e1003983, 2013.
- Sugita Y., Miura K., Araki F., Furukawa T., Kawano K., Contributions of retinal direction-selective

### 3-1 教授

- ganglion cells to optokinetic responses in mice. **Eur. J. Neurosci.** 38, 2823-2831, 2013.
21. 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.
22. 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.
23. Katoh K., Yamazaki R., Onishi A., Sanuki R., Furukawa T., G9a histone methyltransferase activity in retinal progenitors is essential for proper differentiation and survival of mouse retinal cells. **J. Neurosci.** 32, 17658-17670, 2012.
24. Muranishi Y., Furukawa T., BAC-Dkk3-EGFP Transgenic Mouse: An In Vivo Analytical Tool for Dkk3 Expression. **J. Biomed. Biotechnol.** 2012, 973140, 2012.
25. Peachey NS., Pearrington JN., Bojang P Jr., Hirschtritt ME., Sturgill-Short G., Ray TA., Furukawa T., Koike C., Goldberg AF., Shen Y., McCall MA., Nawy S., Nishina PM., Gregg RG., Depolarizing Bipolar Cell Dysfunction due to a Trpm1 Point Mutation. **J. Neurophysiol.** 108, 2442-2451, 2012.
26. Ochocinska MJ., Muñoz EM., Veleri S., Weller JL., Coon SL., Pozdeyev N., Michael Iuvone P., Goebbels S., Furukawa T., Klein DC., NeuroD1 is required for survival of photoreceptors but not pinealocytes: Results from targeted gene deletion studies. **J. Neurochem.** 123, 44-59, 2012.
27. Omori Y., Araki F., Chaya T., Kajimura N., Irie S., Terada K., Muranishi Y., Tsujii T., Ueno S., Koyasu T., Tamaki Y., Kondo M., Amano Sh., Furukawa T., Presynaptic dystroglycan-pikachurin complex regulates the proper synaptic connection between retinal photoreceptor and bipolar cells. **J. Neurosci.** 32, 6126-6137, 2012.
28. Mizuhashi K., Kanamoto T., Ito M., Moriishi T., Muranishi Y., Omori Y., Terada K., Komori T., Furukawa T., OBIF, an osteoblast induction factor, plays an essential role in bone formation in association with osteoblastogenesis. **Dev. Growth. Differ.** 54, 478-480, 2012.
29. Ueta T., Inoue T., Furukawa T., Tamaki Y., Nakagawa Y., Imai H., Yanagi Y., Glutathione Peroxidase 4 is Required for Maturation of Photoreceptor Cells. **J. Biol. Chem.** 287, 7675-7682, 2012.
30. Xu Y., Dhingra A., Fina M., Koike C., Furukawa T., Vardi N., mGluR6 Deletion Renders the TRPM1 Channel in Retina Inactive. **J. Neurophysiol.** 107, 948-957, 2012.
31. Muranishi Y., Terada K., Inoue T., Katoh K., Tsujii T., Sanuki R., Kurokawa D., Aizawa S., Tamaki Y., Furukawa T., An essential role for RAX homeoprotein and NOTCH-HES signaling in Otx2 expression in embryonic retinal photoreceptor cell fate determination. **J. Neurosci.** 31, 16792-16807, 2011.
32. 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.
33. Ogata-Iwao M., Inatani M., Iwao K., Takihara Y., Nakaishi-Fukuchi Y., Irie F., Sato S., Furukawa T., Yamaguchi Y., Tanihara H., Heparan sulfate regulates intraretinal axon pathfinding by retinal ganglion cells. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** 52, 6671-6679, 2011.
34. Pearrington J., Bojang Jr P., Shen Y., Koike C., Furukawa T., Nawy S., Gregg R., A Role for Nyctalopin, a Small Leucine-Rich Repeat Protein, in Localizing the TRP Melastatin 1 Channel to Retinal Depolarizing Bipolar Cell Dendrites. **J. Neurosci.** 31, 10060-10066, 2011.
35. Omori Y., Katoh K., Sato S., Muranishi Y., Chaya T., Onishi A., Minami T., Fujikado T., Furukawa T., Analysis of transcriptional regulatory pathways of photoreceptor genes by expression profiling of the Otx2-deficient retina. **PLoS ONE** 6, e19685, 2011.
36. Kondo M., Sanuki R., Ueno S., Nishizawa Y., Hashimoto N., Ohguro H., Yamamoto S., Machida S., Terasaki H., Adamus G., Furukawa T., Identification of autoantibodies against TRPM1 in patients with paraneoplastic retinopathy associated with ON bipolar cell dysfunction. **PLoS ONE** 6, e19911, 2011.
37. Okada I., Hamanoue H., Terada K., Tohma T., Megarbane A., Chouery E., Abou Ghoch J., Jalkh N., Cogulu O., Ozkinay F., Horie K., Takeda J., Furuichi T., Ikegawa S., Nishiyama K., Miyatake S., Nishimura A., Mizuguchi T., Niikawa N., Hirahara F., Kaname T., Yoshiura K., Tsurusaki Y., Doi H., Miyake N., Furukawa T., Matsumoto N., Saitsu H., SMOC1 is essential for ocular and limb development in humans and mice. **Am. J. Hum. Genet.** 88, 30-41, 2011.

### 【1-2：代表的な論文】

1. 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.
2. 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.
3. 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

### 3-1 教授

- required for hippocampal axogenesis and retinal cone survival through Lhx2 suppression. **Nature Neurosci.** 14, 1125-1134, 2011.
4. 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.
  5. 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.
  6. Sato S., Omori Y., Katoh K., Kondo M., Kanagawa M., Miyata K., Funabiki K., Koyasu T., Kajimura N., Miyoshi T., Sawai H., Kobayashi K., Tani A., Toda T., Usukura J., Tano Y., Fujikado T., Furukawa T., Pikachurin, a dystroglycan ligand, is essential for photoreceptor ribbon synapse formation. **Nature Neurosci.** 11, 923-931, 2008.
  7. 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】

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

#### 【1-4：邦文総説】

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.
6. 様々な疾患とその治療におけるマイクロ RNA の役割, 古川貴久, 佐貫理佳子, 医事新報, 4594, 94-99, 2012.
7. 中枢神経系特異的に発現するマイクロ RNA-124a は神経細胞成熟に必須である, 佐貫理佳子, 古川貴久, 実験医学, 30, 79-83, 2012.
8. 視細胞における繊毛の長さの制御以上は網膜変性を引き起こす-繊毛の長さを調節するキナーゼ Mak-, 茶屋太郎, 佐藤茂, 古川貴久, 眼科医のための先端医療, 28, 665- 666, 2011.
9. 繊毛キナーゼ Mak と微小管結合タンパク質 RP1 による繊毛の長さ調節機構：網膜における視細胞変性を引き起こす新規なメカニズム, 大森義裕, 古川貴久, 細胞工学, 30, 536-537, 2011.
10. 網膜視細胞の機能構築－細胞運命・シナプスと繊毛の形成・ヒト疾患, 加藤君子, 荒木章之, 大森義裕, 古川貴久, 実験医学, 29, 514-520, 2011.

#### 【1-5：著書】

1. (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.
2. (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.
3. (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.
4. (編集) Vertebrate Photoreceptors: Functional Molecular Bases, Springer, 2014.
5. (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.
6. (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.
7. (分担執筆) MicroRNA let-7: Role in Human Diseases and Drug Discovery (Eds. Dahiya N) “Roles of let-7 family miRNAs in development and differentiation” Sanuki R., Furukawa T., pp. 125-144, Nova

### 3-1 教授

Science Publishers, 2012.

8. (分担執筆) 網膜視細胞形成 モデル動物利用マニュアル 「網膜視細胞形成」, 村西由紀, 辻井寿典, 古川貴久, pp.147-161, エル・アイ・シー, 2011.

#### 【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

#### 【3: 招待講演】

##### 【3-1: 講演・国際学会、外国でのセミナー】

1. Role of TRPM1 Channel in Retinal Circuit Development, ISER2016, Keio Plaza Hotel, Tokyo, September 27, 2016.
2. Transcriptional Regulation of Photoreceptor Cell Development and Maturation, ISER2016, Keio Plaza Hotel, Tokyo, September 26, 2016.
3. 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
4. Molecular control of photoreceptor development, Asia ARVO2015, パシフィコ横浜, February 17, 2015
5. 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.
6. Molecular control of vertebrate retinal development, Seminar at INRA, UNH, Genes-Nutriments, Saint Genes Champanelle, France, September 11, 2013.
7. Molecular control of vertebrate retinal development, Seminar at Division of Molecular Therapy, UCL Institute of Ophthalmology, London, UK, September 9, 2013.
8. Molecular control of vertebrate retinal development, Seminar at School of Medical Sciences, University of Aberdeen, Aberdeen, UK, September 2, 2013.
9. Molecular control of photoreceptor synapse development, GRC Visual System Development meeting 2012, Colby-Sawyer College, New Hampshire, USA, August 19-24, 2012,
10. Molecular control of vertebrate retinal development, Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics seminar, Dresden, Germany, July 26, 2012.
11. A functional role of TRPM1 retinal on-bipolar transduction Channel in relation with human diseases, ISER2012, Berlin, Germany, July 22-25, 2012.
12. Regulation of cilia formation by ciliary kinases, 14th Vision Research Conference, Retina Ciliopathies From genes to mechanisms and treatment, Florida, USA, May 4-5, 2012.
13. A functional role and human diseases of TRPM1 retinal ON-bipolar transduction channel, The autumn annual meeting for the Korean Physiology Society, Yonsei University Health System, Seoul, South Korea, October 13-14, 2011.
14. Molecular control of vertebrate retinal development and function, Regular seminar of Department of Biological Sciences, Seminar at KAIST, Deajeon, South Korea, October 11, 2011.
15. A functional role of TRPM1-L retinal bipolar transduction channel, CNS2011, Zhengzhou International Convention Center, Zhengzhou, China, July 29- August 1, 2011.
16. Molecular development and function of the photoreceptor synapse, FASEB2011, Carefree Resort, Arizona, USA, June 19-24, 2011.

##### 【3-2: 講演・国内の学会、シンポ、WS など】

1. 水平細胞は網膜神経回路において多様な機能を有する, 第39回日本生理学会大会, 2017年3月29日, アクトシティ浜松, 静岡
2. 網膜の発生と機能発現の分子機構の解析, 第43回薬効解析学研究室セミナー, 2016年1月13日, 岐阜薬科大学本部, 岐阜
3. 網膜の発生と機能発現の分子機構の解析, 慶應義塾大学医学部眼科学教室セミナー, 2015年6月4日, 慶應義塾大学医学部眼科学教室, 東京

### 3-1 教授

4. 網膜視細胞シナプスの位置形成のメカニズムと生理的意義、第 55 回組織細胞化学会総会・学術総会シンポジウム, 2014 年 9 月 27 日, 松本市中央公民館, 長野
5. 網膜におけるシナプス形成因子の探索、CREST「脳神経回路」研究領域/シナプス関連研究チーム合同ワークショップ「シナプス形成の分子メカニズムとその異常による病態」, 2014 年 9 月 15 日 JST 東京本部別館, 東京
6. 網膜視細胞発生の分子機構、新適塾特別版“山村雄一記念ライフホール解説講演会”, 千里ライフサイエンスセンター, 2014 年 4 月 23 日, 大阪
7. 網膜視細胞の発生研究から目指す視細胞変性・細胞死の克服と遺伝子治療、第 118 回日本眼科学会総会, 東京国際フォーラム帝国ホテル, 2014 年 4 月 6 日, 東京
8. 中枢神経系特異的マイクロ RNA-124a による精神神経機能制御、千里ライフサイエンスセミナー E5-生命科学・医薬研究を拓くマイクロ RNA の研究最前線, 千里ライフサイエンスセンター, 2014 年 2 月 21 日, 大阪
9. 網膜研究による中枢神経系構築メカニズムの解明～シナプス形成、マイクロ RNA～, 日本医科大学特別セミナー, 日本医科大学, 2014 年 1 月 10 日, 東京
10. 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
11. Functional roles of ciliary kinases for cilia formation and retinal degeneration associated with cilia dysfunction, 第 61 回日本臨床視覚電気生理学会, 2013 年 10 月 5 日, 大阪
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 網膜の発生と機能の基礎研究 - 失明克服にむけて -, 第 30 回大阪科学賞表彰式・記念講演, 2012 年 11 月 29 日, 大阪
17. 中枢神経系特異的マイクロ RNA-124a の機能解析, 福岡大学医学部小児科セミナー, 2012 年 9 月 3 日, 福岡
18. 網膜視細胞を救うために, JRPS 長野県支部医療講演会, 2012 年 6 月 24 日, 長野
19. 網膜視細胞を救うために, JRPS 群馬県支部医療講演会, 2012 年 6 月 23 日, 群馬
20. 網膜色素変性を引き起こす視細胞の繊毛の長さ調節機構の解明, 第 15 回 JRPS 研究助成金授与式, 2011 年 9 月 24 日, 埼玉
21. 網膜基礎研究から眼科疾患の解明へ～繊毛病、停止性夜盲、腫瘍関連網膜症～, 北摂眼科勉強会, 2011 年 6 月 8 日, 大阪
22. 網膜の細胞運命決定、シナプスと繊毛の形成の分子制御、東京大学大学院医学系研究科「医学共通講義Ⅲ機能生物学」, 2011 年 2 月 14 日, 東京

### 【3-3：その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

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：3 件、ポスター発表件数：4 件  
2014 年度 口頭発表件数：8 件、ポスター発表件数：14 件  
2013 年度 口頭発表件数：7 件、ポスター発表件数：10 件  
2012 年度 口頭発表件数：9 件、ポスター発表件数：4 件  
2011 年度 口頭発表件数：7 件、ポスター発表件数：16 件

### 【4：新聞報道】

1. 「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
2. 「動体視力の低下解明 阪大 維持するたんぱく質確認」、讀賣新聞、2015 年 2 月 6 日
3. 「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
4. 「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
5. 「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）
6. 「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
7. 「網膜色素変性症遺伝子治療成功」毎日新聞、2013 年 1 月 16 日
8. 「大阪科学賞に古川・望月教授」朝日新聞他、2012 年 10 月 17 日
9. 「神経形成 遺伝物質が調節」讀賣新聞他、2011 年 8 月 22 日朝刊

### 3-1 教授

#### 【5：特許】

無し

#### 【6：取得研究費】

受託研究費

1. CREST「腸内細菌叢制御による代謝・免疫・脳異常惹起メカニズムの解明と治療応用」分担、2014年度～2019年度
2. CREST「網膜神経回路のシナプス形成と生理機能発現の解析」代表、2009年度～2014年度
3. A-STEP「骨芽細胞の機能低下による骨粗鬆症モデルマウスの開発」代表、2011年度

科研費

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

## 教育活動 -古川 貴久-

#### 【7-1：現在指導している学生数（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）

学部生：2名（うち外国人留学生0名）

研究生：1名（うち外国人留学生1名）

#### 【7-2：過去5年間の在籍学生数】

2015年度 博士課程：3名（うち外国人留学生1名）、修士課程：7名（うち外国人留学生0名）

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

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

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

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

#### 【7-3：2016年度および過去5年間の学位取得者数】

博士号：0名（うち外国人留学生0名）、修士号：9名（うち外国人留学生0名）

#### 【7-4：2016年度および過去5年間の博士研究員の数】

2016年度 1名

2015年度 2名

2014年度 3名

2013年度 3名

2012年度 0名

2011年度 0名

#### 【8：担当授業】

共通教育：基礎セミナー「蛋白質科学入門Ⅰ／Ⅱ」（分担, 12-）、

生物学実験（分担, 13-）、現代生命科学の基礎（分担 2年毎, 14-）

学 部（理学部生物科学科）：生物科学の最前線（分担, 13-）、生物学基礎実験（分担, 13-）

学 部（医学部医学科）：発生再生医学（分担, 15）

学 部（基礎工学部生物工学コース）：生物工学特論（分担, 15）

大 学 院（理学研究科生物科学専攻）：生物科学特論（分担, 13-）

大 学 院（医学系研究科医科学専攻）：人体形態機能学概論（分担, 13-）

#### 【9：学外での教育活動】

1. 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



### 3-1 教授

2. 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
3. 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
4. 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
5. セミナー：奈良先端科学技術大学院特別講義、講演者、2013年11月15日、奈良先端科学技術大学
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. セミナー：北摂眼科勉強会、講演者、2011年6月8日、千里阪急ホテル

## 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】

2016年度 3課題

2015年度 3課題

### 【10-2：国際共同研究の実施】

2016年度 5課題 (アメリカ、イギリス、カナダ)

2015年度 4課題 (アメリカ、カナダ)

### 【10-3：蛋白研セミナーの実施】

1. 蛋白質研究所セミナー、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、視覚科学フォーラム第19回研究会、2015年8月19-20日
3. 蛋白質研究所セミナー、第38回日本神経科学大会サテライトシンポジウム「初期視覚系の神経回路・発達・可塑性」"Neural circuit, development and plasticity of the early visual system"、2015年7月27日

### 【10-4：大型機器の共同利用の実施】

該当なし

## 社会貢献 -古川 貴久-

### 【11-1：論文査読】

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

### 【11-2：雑誌の編集者等】

なし

### 【12-1：所属学会】

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

### 3-1 教授

#### 【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

#### 【15-1：国際会議】

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

#### 【15-2：国内会議】

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 蛋白質研究所セミナー「中枢神経を拓く新しい潮流」2013 年 3 月 8 日-9 日、世話人
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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

23. 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
24. 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）、大阪大学医療組織工学フォーラム運営委員（13-）、大阪大学図書委員（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-）、大阪大学倫理委員会審査委員（16-）

#### 【17：その他、特筆すべき活動】

なし

### 3-1 教授

#### 3-1-1 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。

#### 【2015-2016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。化学合成途上、たとえ可溶性タンパク質であっても、それを構成する一部のセグメントの溶解性が低く、精製、セグメント縮合を行うことができない場合がしばしば見られる。IL-2はこのようなタンパク質の一つであり、4つに分割したセグメントのうち、一番C末端(セグメント4)はトリフルオロ酢酸以外の溶媒に溶けないという極めて溶解性の悪いセグメントであった。そこで、セグメント4に存在する4つのグルタミン酸残基の側鎖カルボキシ基をピコリルエステルとして保護し、酸性から塩基性に極性反転させる方法を開発し、コア1型糖鎖を持つIL-2の全合成に成功した。

現在この方法と溶解性の向上に効果のあるO-アシルイソペプチド法を組み合わせることにより、4回膜貫通型タンパク質の化学合成を試みている。さらに、細胞膜のエンドサイトーシスの一つ、カベオラエンドサイトーシスに重要な働きをする膜タンパク質、カベオリンの全合成も試みている。カベオリンは、複数のリン酸化部位、脂質結合部位等を持ち、それらがカベオリンの機能に重要な働きを担っている。その詳細を調べるためには、部位特異的にこれらの修飾を持つタンパク質の調製が必要であり、化学合成はその有用な供給手段となる。

##### (2) 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。すなわちシアル酸の切断された糖タンパク質は、肝臓においてアシアロ糖タンパク質受容体の働きにより速やかに血中から排除される。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 $\alpha$ -シアリル結合をいかにして形成するかという点である。 $\alpha$ -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。現在、保護基を検討することによりその問題点の解決を試みている。

#### 【今後の展望と自己評価】

(1)、(2)で開発した方法は、種々のサイトカイン、ケモカインの合成にも適用可能であり、今後、化学合成によりこれらの糖タンパク質のグリコシル化の意義を調べて行きたいと考えている。また、今後、上記の可溶化法を用いて、さらに疎水性の高いG-タンパク質共役受容体の全合成を行い、その機能解明を進めてゆきたいと考えている。

## 【1 : 論文】

## 【1-1 : 英文論文】

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Katayama H., Nozawa K., Nureki O., Nakahara Y., and Hojo H. Pyrrolysine Analogs as substrates for bacterial pyrrolysyl-tRNA synthetase in vitro and in vivo. **Biosci. Biotechnol. Biochem.** 76, 205-208, 2012.
19. Hojo H., Tanaka H., Hagiwara M., Asahina Y., Ueki A., Katayama H., Nakahara Y., Yoneshige A., Matsuda J., Ito Y., and Nakahara Y. Chemoenzymatic synthesis of hydrophobic glycoprotein: Synthesis of saposin C carrying

### 3-1 教授

- complex-type carbohydrate. **J. Org. Chem.** 77, 9437-9446, 2012.
20. Hojo H., Katayama H., Tano C., Nakahara Y., Yoneshige A., Matsuda J., Sohma Y., and Kiso Y., Nakahara Y. Synthesis of the sphingolipid activator protein, saposin C, using an azido-protected O-acyl isopeptide as an aggregation-disrupting element. **Tetrahedron Lett.** 52, 635-639, 2011.
  21. Yoshida S., Kumakura F., Komatsu I., Arai K., Onuma Y., Hojo H., Singh B.G., Priyadarsini I., and Iwaoka M. Antioxidative Glutathione Peroxidase Activity of Selenoglutathione. **Angew. Chem. Int. Ed.** 50, 2125-2128, 2011.
  22. Katayama H., Nakahara Y., and Hojo H. N-Methyl-phenacyloxycarbamidomethyl (Pocam) group: a novel thiol protecting group for solid-phase peptide synthesis and peptide condensation reactions. **Org. Biomol. Chem.** 9, 4653-4661, 2011.
  23. Hagiwara M., Dohi M., Nakahara Y., Komatsu K., Asahina Y., Ueki A., Hojo H., Nakahara Y., and Ito Y. Synthesis of Biantennary Complex-Type Nonasaccharyl Asn Building Blocks for Solid-Phase Glycopeptide Synthesis. **J. Org. Chem.** 76, 5229-5239, 2011.
  24. Hojo H., Kobayashi H., Ubagai R., Asahina Y., Nakahara Y., Katayama H., Ito Y., and Nakahara Y. Efficient preparation of Fmoc-aminoacyl-N-ethylcysteine unit, a key device for the synthesis of peptide thioesters. **Org. Biomol. Chem.** 9, 6807-6813, 2011.
  25. Kawakami T., Sameshima T., Hojo H., Koga K., Nakahara Y., Toole B.P., Suzumiya J., Okada Y., Iwasaki A., and Nabeshima K. Synthetic emmprin peptides with chitobiose substitution stimulate MMP-2 production by fibroblasts. **BMC Cancer** 11, 300, 2011.
  26. Katayama H., Asahina Y., and Hojo H. Chemical synthesis of the S-linked glycopeptide, *sublancin*. **J. Pept. Sci.** 17, 818-821, 2011.
  27. Sohma Y., Kitamura H., Kawashima H., Hojo H., Yamashita M., Akaji K., and Kiso Y. Synthesis of an O-acyl isopeptide by using native chemical ligation to efficiently construct a hydrophobic polypeptide. **Tetrahedron Lett.** 52, 7146-7148, 2011.

#### 【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)-NH<sub>2</sub>. **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.
- Hojo H. Recent progress in the chemical synthesis of proteins. **Curr. Opin. Struct. Biol.**, 26, 16-23, 2014.

#### 【1-4 : 邦文総説】

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

#### 【1-5 : 著書】

1. 糖タンパク質の化学酵素合成. 北條裕信 (2014): 次世代ペプチド医薬創製、赤路健一編 p23-29、メディ

### 3-1 教授

カルドゥ。

2. ペプチドチオエステルを用いるペプチド縮合法. 北條裕信、川上徹(2014): クリックケミストリー、高田十志和、小山靖人、深瀬浩一編 p214-223、シーエムシー出版。
3. 疎水性糖タンパク質の化学-酵素合成. 北條裕信(2012): 最新ペプチド合成技術とその創薬研究への応用、木曾良明編 p93-98、メディカルドゥ。
4. 糖タンパク質の合成とその糖鎖機能解明への応用. 北條裕信、松田純子(2012): ペプチド医薬の最前線、木曾良明、向井秀仁監修 p95-99、シーエムシー出版。

### 【2: 受賞歴】

2000 年度 日本ペプチド学会奨励賞

### 【3: 招待講演】

#### 【3-1: 講演・国際学会、外国でのセミナー】

1. Chemical synthesis of hydrophobic glycoprotein, Asahina Y., Nakahara Y., Akira S. Hojo H., The 16<sup>th</sup> Akabori Conference, May 24<sup>th</sup>-25<sup>th</sup> 2016, Kobe.
2. Synthesis of hydrophobic glycoprotein, Hojo H., Simposio Internacional de Química 2016, June 7<sup>th</sup>-10<sup>th</sup>, 2016, Cayo Santa Maria, Cuba.
3. Synthesis of glycoprotein by the ligation method. Hojo H. Synthetic Peptides 2015, 7<sup>th</sup>-10<sup>th</sup>, April, 2015, Varadero, Cuba.
4. Synthesis of glycoprotein by ligation method. Hojo H. 15<sup>th</sup> Korean Peptide-Protein Symposium, December 1<sup>st</sup>, 2011, Ochang, Korea.

#### 【3-2: 講演・国内の学会、シンポ、WS など】

1. 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。
2. Chemical synthesis of interleukin-2, Hojo H. The 10<sup>th</sup> international Symposium of the Institute Network, July 23<sup>rd</sup>-24<sup>th</sup>, 2015, Sapporo.
2. 化学合成を利用した糖タンパク質の機能解明研究. 北條裕信、第 15 回関西グライコサイエンスフォーラム、大阪、5 月 24 日、2014。

#### 【3-3: その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2016 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 3 件  
2015 年度 口頭発表件数: 3 件、ポスター発表件数: 3 件  
2014 年度 口頭発表件数: 2 件、ポスター発表件数: 1 件  
2013 年度 口頭発表件数: 2 件、ポスター発表件数: 4 件  
2012 年度 口頭発表件数: 4 件、ポスター発表件数: 7 件  
2011 年度 口頭発表件数: 3 件、ポスター発表件数: 5 件

### 【4: 新聞報道】

なし

### 【5: 特許】

なし

### 【6: 取得研究費】

科研費

1. 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

### 3-1 教授

度～30 年度

2. 基盤研究 (B)「特異な構造を持つ複合型糖鎖の合成とその糖タンパク質合成への応用」、代表、平成 23 年度～25 年度
3. 新学術領域研究(研究領域提案型)「プラズマ照射による糖鎖誘導体の構造変化解析とプラズマ医療への応用」、分担、平成 25 年度～26 年度

それ以外の助成金

1. 文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業『糖鎖科学による免疫・脳神経・膜機能解析への新たな展開』(分担)(平成 21 年度から平成 25 年度、研究代表者:東海大学糖鎖科学研究所 鈴木明身)

### 教育活動 -北條 裕信-

#### 【7-1: 現在指導している学生数 (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)

研究生: 0 名 (うち外国人留学生 0 名)

#### 【7-2: 2015 年度および過去 5 年間の在籍学生数】

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)

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)

#### 【7-3: 2015 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

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

#### 【7-4: 2015 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2015 年度 0 名

#### 【8: 担当授業】

学部 (歯学部): 分子化学 B (14-, 4 名で分担)

大学院 (理学研究科化学専攻): 蛋白質分子化学 (14-, 4 名で分担)

#### 【9: 学外での教育活動】

なし。

### 社会貢献 -北條 裕信-

#### 【10-1: 論文査読】

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

#### 【10-2: 雑誌の編集者等】

Protein and Peptide Letters (Editorial board member)

#### 【11-1: 所属学会】

日本ペプチド学会、日本農芸化学会、日本糖質学会

#### 【11-2: 学会の役員、委員】

日本ペプチド学会理事 (14-)、日本糖質学会評議員 (10-14)



### 3-1 教授

#### 【12：科研の審査委員など】

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

#### 【13：データベース等の運営】

なし

#### 【14-01：国際会議】

IPR International Seminar “Frontiers of Peptide and Glycoscience”, organizer May 27<sup>th</sup> Osaka

#### 【14-2：国内会議】

1. 蛋白質研究所セミナー「生体膜上の生物化学」、世話人、2016年3月3日-4日吹田市
2. 52<sup>nd</sup> 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-

#### 【15：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

#### 【16：その他、特筆すべき活動】

なし

### 蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -北條 裕信-

#### 【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2016年度 1 課題

2015年度 1 課題

#### 【10-2:国際共同研究の実施】

2016年度 1 課題 (インド)

2015年度 2 課題 (韓国、キューバ)

#### 【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、Frontiers of Peptide and Glycoscience”, 2016年5月27日
2. 蛋白質研究所セミナー、生体膜上の生物化学、2016年3月3日-4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 -北條 裕信-

#### 【11-1:論文査読】

Angewandte Chem. Int. Ed., Bioorg. Med. Chem., J. Pept. Sci., Chem. Lett., Mater. Chem. Front.

#### 【11-2:雑誌の編集者等】

Protein and Peptide Letters (Editorial board member)

### 3-1 教授

#### 【12-1:所属学会】

日本ペプチド学会、日本農芸化学会、日本糖質学会

#### 【12-2:学会の役員、委員】

日本ペプチド学会理事(14-)、日本糖質学会評議員(10-14)

#### 【13:科研等の審査委員】

農林水産業・食品産業科学技術研究推進事業審査専門評価委員(15-)

#### 【14:データベース等の運営】実績を含む

該当なし

#### 【15-1:国際会議の開催】

蛋白質研究所国際セミナー、Frontiers of Peptide and Glycoscience”、2016 年 5 月 27 日

#### 【15-2:国内会議の開催】

1. 蛋白質研究所セミナー「生体膜上の生物化学」、世話人、2016 年 3 月 3 日-4 日吹田市
2. 52<sup>nd</sup> 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】

該当なし

### 3. 常勤教員の活動 （平成 27 年度在籍者）

#### 3-2 准教授・講師



## 3-2 准教授

### 3-2-1 岩崎 憲治

職位：准教授

所属：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】 透過型電子顕微鏡を中心とした Integrative Structural Modeling

#### 【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、その中間では光学顕微鏡等によって進んでいる。しかし、原子構造情報と細胞レベルの情報をつなぐナノメートル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。本研究を強く推し進めるTEM技術の革命がここ1、2年の出来事として起こった。電子カウント機能を備えた電子直接検出器の登場と、解析プログラムの急激な進歩である。これによって、近原子分解能解析の報告があいつでなされ、ついに海外では、2.2Å分解能解析による水分子、イオンの密度図までが可視化されるようになった。本研究所においても2013年度末にこの検出器が導入され、さらに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月より稼働を始めた。その撮影技術・解析方法の確立、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メインに研究を行っている。

#### 【2015-2016年度の成果】

(1) 2Dハイブリッド解析法を用いたRNA依存性インフルエンザRNAポリメラーゼの構造変化の解析  
粗視化モデル、Elastic Network Model、基準振動解析の三者を用いた電子顕微鏡二次元像にみられる蛋白質の多様なコンフォメーションの解析(2Dハイブリッド解析技術)を日本量子科学技術研究開発機構と共同で開発してきた。どの手法を用いても、全ての三次元構造を得るのが困難な、多様なコンフォメーションを示す分子について、その構造を予測する手法の開発である。ある溶液条件下、もしくはリガンド等との複合体形成時に、結晶構造とは異なるコンフォメーションを示す分子が多く存在し、その場合、コンフォメーション変化は機能と相関があると考えられる。そこで、結晶構造と、それとは異なるコンフォメーションのネガティブ染色像をデータとして、コンフォメーション変化を原子構造レベルで予測していく方法である。その応用として、RNA依存性インフルエンザRNAポリメラーゼの転写機構解析に用いた。この解析の際に2Dハイブリッド解析のさらなる改善を行った。これまで構造は違うのだが、投影像であるために区別できなかった像が存在した。ネガティブ染色における染色剤の不均一性を考慮してより現実に近い染色像のシミュレートが可能にし、これを利用してその区別ができるようになった。さらに、次の問題を克服した。2Dの単粒子解析では、必ず、本来は異なる形状が写っている画像、あるいはミスアライメントの画像がクラスに分類される。これらを結晶構造を使い、デコンボリューションする方法を開発した。これらの改善により、RNA依存性インフルエンザRNAポリメラーゼが転写時に起こすコンフォメーション変化を示すことができた。

#### (2) 新型カメラを備えたクライオ電子顕微鏡による高分解能解析

当研究所共同利用設備であるクライオ電子顕微鏡の導入を2013年度末に行い、2014年度に本格的なクライオ撮影が安定してできるようになった。さらに、2015年度末にAMEDのプロジェクトとして導入された世界最高性能を誇るクライオ電子顕微鏡Titan Kriosが2016年4月から稼働を始め、わずか1ヶ月以内に一晚で自動撮影されたデータから3.4Å分解能の構造を得ることに成功した。それ以来、多くの支援依頼試料のデータ撮影をこなし、12月時点で22件にのぼった。分子量の小さい試料のクライオ電子顕微鏡による構造解析は大きな課題だが、新型の位相板、ボルタ位相板を用いて、分子量15万Daを下回るような小さな分子に対して、自

### 3-2 准教授

動でデータ取得することに成功した。位相板を導入してもこのような自動撮影に成功している場所は、世界的にみても少ないと予想される。我々は、正二十面体試料では、このデータを用いて、既に近原子分解能に到達している。本機の運用は、国内では特に注目され、企業からも多くの依頼を頂いている。

#### 【今後の展望と自己評価】

最高性能のクライオ電子顕微鏡の導入と、非常に短いスパンでの多量のデータ取得成功により、国内では非常に注目を得ており、解析依頼の相談も鰻登りに増えており、特に共同利用・共同研究拠点として産学からの本研究所 TEM に対する期待は大きい。安定稼働が実現できた今、より効率のよい3D構造解析システムの構築が急務である。1ショットで10Gサイズのデータが何百枚と転送される新型のカメラでは、データの処理システムが死活問題になってくる。また、大規模なデータが処理できるようになれば、より高分解能、また、多様なコンフォメーションの構造解析が原理的に可能になってくる。これらのシステム構築を今後の課題として急ピッチで処理する。これら一連の装置の導入から実績作り、年間17件の招待講演を通じてのクライオ電顕革新技術の啓蒙活動、ワークショップの開催等、本年度の個人の活動は十分であると判断できる。

## 【1 : 論文】

## 【1-1 : 英文論文】

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Hirabayashi, K., Yuda, E., Tanaka, N., Katayama, S., Iwasaki, K., Matsumoto, T., Kurisu, G., Outten, F.W., Fukuyama, K., Takahashi, Y., and Wada, K.. (2015). Functional Dynamics Revealed by the Structure of the SufBCD Complex, a Novel ATP-binding Cassette (ABC) Protein That Serves as a Scaffold for Iron-Sulfur Cluster Biogenesis. *J.B.C.*, 290, 29717-31. doi: 10.1074/jbc.M115.680934.
6. Sali, A., Berman, H.M., Schwede, T., Trewthella, J., Kleywegt, G., Burley, S.K., Markley, J., Nakamura, H., Adams, P., Bonvin, A. M.J.J., Chiu, W., Peraro, M.D., Maio, F.D., Ferrin, T.E., Grunewald, K., Gutmanas, A., Henderson, R., Hummer, G., Iwasaki, K., Johnson, G., Lawson, C.L., Meiler, J., Marti-Renom, M.A., Montelione, G.T., Nilges, M., Nussinov, R., Patwardhan, A., Rappasilber, 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.
7. Miyazaki, N., Salaipeth, L., Kanematsu, S., Iwasaki, K., Suzuki, N. (2015). Megabimavirus 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.
8. 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.
9. Tsukasaki, Y., Miyazaki, N., Matsumoto, A., Nagae, S., Yonemura, S., Tanoue, T., Iwasaki, K., and Takeichi, M. (2014). Giant cadherins Fat and Dachous self-bend to organize properly spaced intercellular junctions. *PNAS*, 111(45), 16011-16016. doi: 10.1073 /pnas.1418990111.
10. Takase, H., Furuchi, H., Tanaka, M., Yamada, T., Matoba, K., Iwasaki, K., Kawakami, T. and Mukai, T. Characterization of reconstituted high-density lipoprotein particles formed by lipid interactions with human serum amyloid A. *Biochim. Biophys. Acta*. 8141, 1467-1474, 2014.
11. 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.
12. 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.
13. Miyazaki N, Nakagawa A, Iwasaki K. Life cycle of phytoreoviruses visualized by electron microscopy and tomography. *Front. Microbiol.* 4, 1-9, 2013.
14. Tanaka H., Miyazaki N., Matoba K., Nogi T., Iwasaki K. and Takagi J. Higher-order architecture of cell adhesion mediated by polymorphic synaptic adhesion molecules neuroligin and neuroligin. *Cell Rep.*, 2, 101-110, 2012.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Tanaka H., Nogi T., Yasui N., Iwasaki K. and Takagi J. Structural Basis for Variant-Specific Neuroligin-Binding by  $\alpha$ -Neurexin. *PLoS One*. 6, e19411, 2011.

20. 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.
21. 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<sup>2+</sup>-dependent Neurotransmitter Release through Its N-terminal WD40 Repeats. **J. B. C.** 285, 40943-40955, 2010.
22. 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.
23. 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.
24. Miranda F.F., Iwasaki K., Akashi S., Sumitomo K., Kobayashi M., Yamashita I., Tame J.R.H. and Heddl J.G. A self-assembled protein nanotube with high aspect ratio. **Small.** 5, 2077-2084, 2009.
25. 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 SufC<sub>2</sub>-SufD<sub>2</sub> complex. **J. Mol. Biol.** 387, 245-258, 2009.

### 【1-2：代表的な論文】

1. 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.
2. Iwasaki K. and Omura, T. Electron tomography of the supramolecular structure of virus-infected cells. **Curr.Opin.Struct.Biol.** 50,632-639, 2010.
3. 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.
4. Iwasaki K., Mitsuka, 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. 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. 「ここまで進んだ3-D電顕」(Adavanced 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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. 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)
2. 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)
3. 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)
4. 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)
5. 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)
6. 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.
7. Electron microscopy imaging: from cryo-EM to CLEM, Iwasaki, K., Dec 21, 2011, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan. (招待講演)
8. 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)
9. 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)
10. 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, 「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)
2. 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. 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)
4. 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)
5. 岩崎憲治, 「クライオ電子顕微鏡の現状と今後」, 構造生命領域 CREST・さきがけ合同会議, 国立京都国際会館, Dec 14, 2016. (招待講演)
6. 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)
7. 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)
8. 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)
9. 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)

### 3-2 准教授

10. ○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)
11. ○岩崎憲治, 「阪大・蛋白研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)
12. ○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)
13. ○岩崎憲治, 「ハイブリッド解析法による電顕データからの蛋白質構造構築」, 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)
14. ○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)
15. ○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)
16. ○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)
17. 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)
18. ○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)
19. ○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)
20. ○Kenji Iwasaki, “Integrative Modeling of Macromolecular Structures” Young Scientists Satellite Meeting in EAMC2, Awaji Yumebutai, November 27-28, 2015. (招待講演)
21. ○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)
22. ○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)
23. ○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)
24. ○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)
25. ○岩崎憲治, 「急速な高分解能クライオ電子顕微鏡の進歩による原子座標データベースの増加, Rapid advancement of high-resolution cryo-EM intrudes a database of atomic coordinates.」, 第53回日本生物物理学会年会, PDBjランチョンセミナー, 金沢大学角間キャンパス, Sep 13-15, 2015. (招待講演)
26. ○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)
27. ○岩崎憲治, 宮崎直幸, 伊関峰生, 長谷川浩司, 成田哲博, 廣瀬末果, 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 蛋白質学会年会, あわぎんホール, 徳島市, Jun 24-26, 2015. (招待講演)
28. ○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)
29. ○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)
30. ○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)
31. ○岩崎憲治, 「クライオ電顕を用いた「その場観察」による生体分子の3D構造イメージング」 KRIワークショップ5, 京都リサーチパーク内会議室, 京都, Oct 24, 2014. (招待講演)

### 3-2 准教授

32. ○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)
33. ○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)
34. 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)
35. ○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)
36. 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)
37. 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)
38. 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)
39. 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)
40. 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)
41. 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)
42. 3Dイメージングの最先端, 岩崎憲治, 生理研究学会「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)
43. 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)
44. 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)
45. 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)
46. 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)
47. 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, 渡辺正勝, 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)
48. 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)
49. 電子顕微鏡イメージング—細胞・組織における分子分解能観察を目指して—, グローバルCOE「細胞運命決定」主催 第5回構造生物学・先端技術講演会, 九州大学馬出病院キャンパス総合研究棟2階204号室, Sep 29, 2010. (招待講演)
50. 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)
51. 電子顕微鏡イメージングによる分子分解能観察, 岩崎憲治, 第57回トキシシン (毒素) シンポジウム ~長浜カンファレンス~, 2010年7月14-16日, 長浜ロイヤルホテル, 長浜 (招待講演)
52. 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)
53. 表題なし, 岩崎憲治, 電顕技術開発若手研究部会第一回ワーキングショップ, 2009年9月19日, 財団法人ファインセラミックスセンター (JFCC), 名古屋

### 3-2 准教授

54. 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）
55. CEMOVISの評価とクライオ電子線トモグラフィ、岩崎憲治、日本顕微鏡学会第65回学術講演会、2009年5月26-29日、仙台国際センター、仙台（指定講演）
56. 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）
57. 表題なし、岩崎憲治、ターゲットタンパク研究プログラム基本生命の解明分野ワーキンググループ班会議、2009年5月18-19日、熱海ホテルニューアカオ、熱海。

#### 【3-3：その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2016年度：口頭発表件数：17件、ポスター発表件数：2件  
2015年度：口頭発表件数：14件、ポスター発表件数：3件  
2014年度：口頭発表件数：3件、ポスター発表件数：10件  
2013年度：口頭発表件数：6件、ポスター発表件数：9件  
2012年度：口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：7件  
2011年度：口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：11件  
2010年度：口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：8件  
2009年度：口頭発表件数：6件、ポスター発表件数：13件

#### 【4：新聞報道等】

「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関連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

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」解析拠点関連構造解析業務、「電顕イメージングを主軸とした関連解析技術の開発と応用」、代表、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」、分担、2006年10月～2011年9月

その他民間等との共同研究費

1. 大日本住友製薬 2015年8月31日～2016年8月30日
2. 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（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）

研究生：0 名（うち外国人留学生 0 名）

### 【7-2：2015 年度および過去 5 年間の在籍学生数】

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

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

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

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

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

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

### 【7-3：2016 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

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

### 【7-4：2016 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2016 年度 1 名

2015 年度 1 名

2014 年度 0 名

2013 年度 0 名

2012 年度 0 名

2011 年度 1 名

### 【8：担当授業】

共通教育：化学概論（11-12, 15-）基礎ゼミ（11-）

大学院：基礎化学 I、II（07-）、基礎化学実習（07-）、基礎生物学 II(07-)

### 【9：学外での教育活動】

1. ナノ高度学際教育研究訓練プログラム 2013~2016 年度「社会人教育プログラム」コース 4. ナノ構造・機能計測解析学, 「画像解析・電子線トモグラフィーの基礎」, 大阪大学中之島センター, Jun 27, 2013, Jul 3, 2014., Jun 9, 2015, Jun 2, 2016.

2. 京都大学大学院理学研究科化学教室 特別講義, 「透過型電子顕微鏡の基礎と生体試料への応用」, 京都大学 6 号館 5 階セミ室, Jun 25 & Jul 2, 2013.

3. 特別講義, 「電顕イメージングで追うタンパク質の姿」, 横浜市立大学, 鶴見キャンパス, Dec 19, 2012.

4. 出身高等学校訪問：山口県立徳山高等学校における授業「魁講座 III」2 コマ, Mar 16, 2012.

5. 平成 21 年度神戸大学大学院医学研究科 先端医学シリーズ「分子イメージングに関する最近の話題」「電子顕微鏡を使用した分子分解能での蛋白質・細胞・組織のイメージング」, Jul 1, 2009.

6. 京都大学・蛋白質立体構造解析 NEDO 特別講座, 構造生物学講座「電子顕微鏡による単粒子解析の実習」, Jul 10, 2009.

## 社会貢献 一岩崎 憲治一

### 【10-1：論文査読】（年度制限なし、雑誌名）

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

### 【10-2：雑誌の編集者等】

「生物物理」誌編集委員 2011 年 1 月～2012 年 12 月

### 【11-1：所属学会】

日本生物物理学会、日本顕微鏡学会、日本生化学会

### 【11-2：学会での役員、委員など】

|     |          |                      |                                 |
|-----|----------|----------------------|---------------------------------|
| 1.  | 日本顕微鏡学会  | 理事                   | 2015 年 7 月 11 日～2017 年 5 月 29 日 |
| 2.  | 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                 |
| 3.  | 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          |
| 4.  | 日本顕微鏡学会  | 代議員                  | 2012 年 4 月～2015 年 3 月, 2015 年   |
| 5.  | 日本顕微鏡学会  | 評議委員                 | 2009 年 4 月～2011 年 3 月           |
| 6.  | 日本顕微鏡学会  | 関西支部 幹事              | 2008 年 4 月～2011 年 3 月           |
| 7.  | 日本顕微鏡学会  | 生体構造解析分科会 幹事         | 2005 年～                         |
| 8.  | 日本顕微鏡学会  | 微生物研究部会 幹事           | 2005 年～2015 年 3 月 31 日          |
| 9.  | 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                   |
| 10. | 日本学術振興会  | 第 141 委員会委員          | 2004 年～2009 年                   |

### 【12：科研の審査委員など】

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)

### 【13：データベースの運営】

なし

### 【14-1：国際会議】（主催、共催別、会議名、場所、期間）

2009～2016 年度は該当なし

### 【14-2：国内会議】（主催、共催別、会議名、場所、期間）

- 第 54 回日本生物物理学会年会（つくば国際会議場） シンポジウムオーガナイザー「電子顕微鏡が捉える生物アーキテクチャーの解明-高分解能化と多様な情報の融合」, Biological architecture elucidated by electron microscopy - Integration of highly-resolved structure and other various information -, 開催期間 2016 年 11 月 25-27 日
- 第 53 回日本生物物理学会年会（金沢大学角間キャンパス） シンポジウムオーガナイザー「最新ハイブリッドアプローチによる機能構造解析, State-of-the-art hybrid methods for structural analysis of macromolecular complexes at functional state」, 開催期間 2015 年 9 月 13-15 日
- 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
- 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
- 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
- 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

【15：学内、所内委員など】

(学内)

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

(所内)

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

【16：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・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。

#### 【2015-2016 年度の成果】

網膜と脳における神経細胞のシナプス及び繊毛の形成・維持に関わる分子メカニズムの解析の各テーマについて、以下のような成果が得られた。

- (1) 網膜におけるシナプス形成・発達を制御する因子を同定する目的で、ロイシンリッチリピート蛋白質の遺伝子欠損マウスを作成し、網膜における表現型の解析を行った。シナプスに局在する足場蛋白質が相互作用することを見出した。
- (2) 視細胞に発現する SAM ドメイン蛋白質 Smad7 の遺伝子欠損マウスの解析から Samd7 が青色錐体オプシンの発現を杆体視細胞において抑制していることを見出した。また、生化学的な実験から Samd7 がポリコーム抑制複合体と相互作用し H3K27me3 を制御することで転写の抑制を行っていることを明らかにした。
- (3) ゼブラフィッシュの繊毛形成変異体の表現型解析を行った。ゼブラフィッシュ IFT122 変異体においてオプシン輸送のメカニズムの解析を行い IFT 複合体 A がオプシンの効率的な輸送に重要であることを見出し、論文を発表した。
- (4) 網膜視細胞において優位に発現する転写因子 Mef2d の遺伝子欠損マウスを用いて機能解析を行った。Mef2d は視細胞外節蛋白質や視細胞-双極細胞シナプス局在蛋白質の発現を制御し、視細胞の生存に必須であることを見出し論文を発表した。
- (5) 繊毛に局在する GPCR のスクリーニングを行い、複数の繊毛局在型 GPCR を同定した。その一つである Npy2r 発現細胞特異的に繊毛を欠損するマウスを作製し解析を行い、Npy2r が繊毛に局在することが体重制御に重要であることを解明し論文を発表した。

#### 【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、ロイシンリッチリピート蛋白質の機能解析をさらに進める。これらのコンプレックスは視細胞リボンシナプスの中でもこれまでに報告のない特殊なコンパートメントに局在していることを見出しており、このコンパートメントが視細胞シナプスと双極細胞樹状突起先端との正常な接続の形成に果たす役割を解明したい。繊毛形成の分子メカニズムについては、新たに見出した中心体構成要素のゼブラフィッシュ変異体の解析をすすめることで、中心体の異常が引き起こす繊毛形成のメカニズムの解明を目指す。一方、キンカチョウをモデルにした中心窩の形成メカニズムの解明も進める。今後も、モデル動物を使った網膜の研究を軸にしながら生命現象の本質に迫る研究を進めて行きたい。



## 研究活動 -大森 義裕-

## 【1 : 論文】

## 【1-1 : 英文論文】

1. 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.** 2016 in press
2. Mizuhashi K., Omori Y., Furukawa T., Obif, a transmembrane protein, is required for bone mineralization and spermatogenesis in mice, **PLoS One** 10, e0133704, 2015.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Omori Y., Araki F., Chaya T., Kajimura N., Irie S., Terada K., Muranishi Y., Tsujii T., Ueno S., Koyasu T., Tamaki Y., Kondo M., Amano S., Furukawa T., Presynaptic dystroglycan-pikachurin complex regulates the proper synaptic connection between retinal photoreceptor and bipolar cells. **J. Neurosci.** 32, 6126-6137, 2012.
9. Zhao C., Omori Y., Brodowska K., Kovach P., Malicki J., Kinesin-2 family in vertebrate ciliogenesis. **Proc Natl Acad. Sci. USA** 109, 2388-2393, 2012.
10. Mizuhashi K., Kanamoto T., Ito M., Moriishi T., Muranishi Y., Omori Y., Terada K., Tsujii T., Tani A., Komori T., Furukawa T., OBIF, an osteoblast induction factor, plays an essential role for bone formation in association with reduced osteoblastogenesis. **Dev. Growth. Differ.** 54, 474-480, 2012.
11. Omori Y., Katoh K., Sato S., Muranishi Y., Chaya T., Onishi A., Minami T., Fujikado T., Furukawa T., Analysis of transcriptional regulatory pathways of photoreceptor genes by expression profiling of the Otx2-deficient retina. **PLoS One** 6, e19685, 2011.

## 【1-2 : 代表的な論文】

1. Omori Y., Araki F., Chaya T., Kajimura N., Irie S., Terada K., Muranishi Y., Tsujii T., Ueno S., Koyasu T., Tamaki Y., Kondo M., Amano S., Furukawa T., Presynaptic dystroglycan-pikachurin complex regulates the proper synaptic connection between retinal photoreceptor and bipolar cells. **J. Neurosci.** 32, 6126-6137, 2012.
2. Omori Y., Chaya T., Katoh K., Kajimura N., Sato S., Muraoka K., Ueno S., Koyasu T., Kondo M., Furukawa T., Negative regulation of ciliary length by ciliary male germ cell-associated kinase (Mak) is required for retinal photoreceptor survival. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 107, 22671-22676, 2010.
3. Omori Y., Zhao C., Saras A., Mukhopadhyay S., Kim W., Furukawa T., Sengupta P., Veraksa A., Malicki J., Elipsa is an early determinant of ciliogenesis that links the IFT particle to membrane-associated small GTPase Rab8. **Nat. Cell Biol.** 10, 437-444, 2008.
4. Sato S., Omori Y., Katoh K., Kondo M., Kanagawa M., Miyata M., Funabiki K., Koyasu T., Kajimura N., Miyoshi T., Sawai H., Kobayashi K., Tani A., Toda T., Usukura J., Tano Y., Fujikado T., Furukawa T., Pikachurin, a dystroglycan ligand, is essential for photoreceptor ribbon synapse formation. **Nat. Neurosci.** 11, 923-931, 2008.
5. Omori Y., Malicki J., oko meduzy and related crumbs genes are determinants of apical cell features in the vertebrate embryo. **Curr. Biol.** 16, 945-957, 2006.

## 【1-3 : 英文総説】

なし

## 【1-4 : 邦文総説】

1. 蛋白質リン酸化による繊毛先端部における輸送方向切り替えの制御, 茶屋太郎, 大森義裕, 古川貴久, 化学と生物 2016, 54(7)451-453.
2. マウス胚発生における細胞系譜に特異的な一次繊毛の形成, 大森義裕, 細胞工学別冊 最新バイオ論文解説総集編, 秀潤社 2015, 52-53.
3. 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

### 3-2 准教授

裕, 古川貴久, 実験医学, 32, 2612-2615, 2014.

4. 網膜の発生研究と再生医療への応用, 渡邊哲史, 大森義裕, 古川貴久, 体の科学, 65, 220-225, 2014.
5. 古くて新しいオルガネラ, 「繊毛」研究の広がり, 大森義裕, 生物工学会誌, 92, 117, 2014.
6. 一枚の写真館-ニューロンに生える繊毛: 細胞のアンテナとしての機能, 大森義裕, 細胞工学, 31, 399, 2012.
7. 繊毛キナーゼ Mak と微小管結合タンパク質 RP1 による繊毛の長さ調節機構, 大森義裕, 古川貴久, 細胞工学, 30, 536-537, 2011.
8. 網膜視細胞の機能構築, 加藤君子, 荒木章之, 大森義裕, 古川貴久, 実験医学, 29, 514-520, 2011.

#### 【1-5: 著書】

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

#### 【2: 受賞歴】

平成 26 年大阪大学総長奨励賞 (研究部門)

平成 27 年大阪大学総長奨励賞 (研究部門)

#### 【3: 招待講演】

##### 【3-1: 講演・国際学会、外国でのセミナー】

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

##### 【3-2: 講演・国内の学会、シンポ、WS など】

1. ワークショップ「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
2. 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
3. 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
4. ワークショップ「A ciliary kinase Mak and a microtubule-associated protein RP1 antagonistically regulate ciliary length in retinal photoreceptor cells」日本発生生物学会, 2011 年 5 月 20 日, 沖縄コンベンションセンター, オーガナイザー

##### 【3-3: その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2016 年度 口頭発表件数: 2 件、ポスター発表件数: 2 件

2015 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 2 件

2014 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 5 件

2013 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 3 件

2012 年度 口頭発表件数: 3 件、ポスター発表件数: 2 件

2011 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. 「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、繊毛輸送機構と ICK の研究内容の紹介

#### 【5: 特許】

なし

### 3-2 准教授

#### 【6：取得研究費】

##### 科研費

1. 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
2. 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
3. 挑戦的萌芽研究「デメキンをモデルとした眼球サイズを制御するメカニズムの解析」代表、2013-2015 年度
4. 新学術領域研究「シリア・中心体系による生体情報フローの制御：視細胞におけるシリア・中心体を介した光情報感知システム形成機構の解明」代表、2011-2012 年度
5. 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
6. 若手研究 (B)「明暗順応における視細胞繊毛でのタンパク質輸送機構の解析」代表、2011-2012 年度
7. 新学術領域研究「細胞内ロジスティクス」公募研究「脊椎動物の網膜色素変性症モデルにおける繊毛を介したオプシン輸送機構の解析」代表、2011-2012 年度

##### それ以外の助成金

1. 住友財団 基礎科学研究助成 「デメキンを用いた眼球の大きさを制御するメカニズムの理解」代表、2016 年度
2. 国立遺伝学研究所 共同研究 (B)「デメキン原因遺伝子の同定」代表、2016 年度
3. 伊藤忠兵衛基金 「デメキンをモデルとした眼球サイズ制御メカニズムの解明に関する研究」代表、2016 年度
4. 武田科学振興財団「繊毛キナーゼの異常による脳・神経疾患の発症メカニズム解明と遺伝子治療への展開」代表、2013 年度
5. 鈴木謙三記念医学応用研究財団「繊毛異常が引き起こす肥満・糖尿病をターゲットとしたと発症メカニズム解析と動物モデルの開発」代表、2012 年度

### 教育活動 -大森 義裕-

#### 【7-1：現在指導している学生数（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）

学部生：2 名（うち外国人留学生 0 名）

研究生：1 名（うち外国人留学生 1 名）

#### 【7-2：過去 5 年間の在籍学生数】

2015 年度 博士課程：3 名（うち外国人留学生 1 名）、修士課程：7 名（うち外国人留学生 0 名）

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

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

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

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

#### 【7-3：2016 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士号：9 名（うち外国人留学生 0 名）

#### 【7-4：2016 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2016 年度 1 名

2015 年度 2 名

2014 年度 3 名

2013 年度 3 名

2012 年度 0 名

2011 年度 0 名

### 3-2 准教授

#### 【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）  
学 部（理学部生物科学科）：生物学実習（13-, 分担）  
大 学 院（理学研究科生物科学専攻）：生物科学特論 C7（13-, 分担）

#### 【9：学外での教育活動】

1. 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】

2016 年度 4 課題

2015 年度 3 課題

#### 【10-2:国際共同研究の実施】

2016 年度 3 課題（英国、米国）

2015 年度 2 課題（英国、米国）

#### 【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 –大森 義裕–

#### 【11-1：論文査読】

Cytoskeleton, Vision Research, BMC physiology review

#### 【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、北米神経科学会

#### 【12-2：学会の役員、委員】

なし

#### 【13：科研の審査委員など】

なし

#### 【14：データベース等の運営】

なし

#### 【15-01：国際会議】

なし

#### 【15-2：国内会議】

なし

### 3-2 准教授

#### 学内、所内活動 -大森 義裕-

##### 【16：学内、所内委員など】

図書委員（2013-）、さわらび委員（2012-）、ラジオアイソトープ総合センター専門委員（2014-）、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：蛋白研・蛋白質高次機能学研究部門・体内環境統合蛋白質研究グループ  
理学研究科・生物科学専攻（兼任）

#### 【研究課題】哺乳類の体内恒常性維持の分子機構

#### 【研究内容】

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

#### 【2015-2016 年度の成果】

- 1、CN2 の非共有結合複合体を ESI-TOF-MS を用いて検出し、金属の結合、ダイマーの形成等について解析を行った。ダイマー形成に関しては、ホモダイマーの形成、ダイマー交換反応を質量分析でモニターする方法を確立し、これを用いて CN2 の酵素反応機構の解析を行い、ダイマーの相互作用が酵素反応機構に必須であることを明らかにした。また、酵素と金属の複合体のアフィニティーを解析し、CN2 の各種金属イオンとの相互作用について検討するとともに、金属イオンと CN2 の基質特異性との関連について解析を行った。これにより CN2 の基質特異性の新たな面が明らかになった。
- 2、尿中の蛋白質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、ヒト尿サンプルの比較解析を行った。また、共同研究においてマウス脊髄 PSD 画分の定量プロテオミクス解析を行った。

#### 【今後の展望と自己評価】

CN2 に関しては、もともとはカルノシンの分解活性に注目して解析を進めてきたが、最近カルノシン以外にも高い効率で分解されるペプチドがあることを見出し、その基質特異性を解析することで CN2 の機能、ならびにジペプチドの機能の一端を明らかにできるのではないかと考え、解析を進めている。さらに、CN2 以外のジペプチダーゼ、特に、CN2 と近縁の CN1 との比較を現在行っており、これらを通じてジペプチドとその代謝関連酵素の、ペプチド代謝、アミノ酸代謝、神経伝達物質合成などにおける機能の全体像を明らかにしたいと考えている。一方、非変性 ESI-MS による蛋白質複合体の解析に関しては、方法のさらなる高度化を検討するとともに、新たな応用範囲の開拓を行い、CN2 のオリゴマー形成や酵素反応機構の解析などに適用したいと考えている。

## 【論文】

## 【1-1: 英文論文】

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Kimura M., Okumura N., Kose S., Takao T., Imamoto N. Identification of Cargo Proteins Specific for Importin- $\beta$  with Importin- $\alpha$  Applying a Stable Isotope Labeling by Amino Acids in Cell Culture (SILAC)-based in Vitro Transport System. **J Biol Chem.** 288, 24540-24549, 2013.
6. 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.
7. Kim C., Aono S., Marubashi S., Wada H., Kobayashi S., Eguchi H., Takeda Y., Tanemura M., Okumura N., Takao T., Doki Y., Mori M. and Nagano H. Significance of alanine aminopeptidase N (APN) in bile in the diagnosis of acute cellular rejection after liver transplantation. **J. Surg. Res.** 175, 138-148, 2012.

## 【1-2: 代表的な論文】

1. Unno H., Yamashita T., Ujita S., Okumura N., Otani H., Okumura A., Nagai K., Kusunoki M. Structural basis for substrate recognition and hydrolysis by mouse carnosinase CN2. **J. Biol. Chem.**, 283, 27289-27299, 2008.
2. Otani H., Okumura A., Nagai K., Okumura N. Colocalization of a carnosine-splitting enzyme, tissue carnosinase (CN2) / cytosolic non-specific dipeptidase 2 (CNDP2), with histidine decarboxylase in the tuberomammillary nucleus of the hypothalamus. **Neurosci. Lett.** 445, 166-169, 2008.
3. Gotoh H., Okumura A., Nagai K., Okumura N. Localization of phosphotyrosine 489- $\beta$ -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  $\alpha$ 1-syntrophin with multiple isoforms of heterotrimeric G-protein  $\alpha$  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, beta-adducin. **J. Biol. Chem.** 276, 42233-42240, 2001.

## 【1-3: 英文総説】

1. Nagai K., Tanida M., Nijima A., Tsuruoka N., Kiso Y., Horii Y., Shen J., Okumura N. Role of L-carnosine in the control of blood glucose, blood pressure, thermogenesis, and lipolysis by autonomic nerves in rats: involvement of the circadian clock and histamine. **Amino Acids.** 43, 97-109, 2012.

## 【1-4: 邦文総説】

なし

## 【1-5: 著書】

1. Okumura N., Tanida M., Nijima A., Tsuruoka N., Kiso Y., Horii Y., Nagai K. Carnosine and the control of blood glucose. ; in Food and Nutritional Components in Focus, "Imidazole dipeptides", pp.257-276, RSC Publishing. 2015.
2. Okumura N. Carnosine dipeptidase II. ; in Handbook of Proteolytic Enzymes, pp. 1597-1600, 2013. Academic Press.
2. 蛋白質の定量法、奥村宣明 (2011) ; タンパク質実験ノート(上) 29-34、羊土社
3. 電気泳動による蛋白質の分離、同定、奥村宣明 (2011) ; タンパク質実験ノート(下) 17-55、羊土社

### 3-2 准教授

#### 【2:受賞歴】

#### 【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59回質量分析総合討論会 一般口頭発表 大阪、2011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）】

1. International congress on carnosine in exercise and disease、ポスター、Belgium、2011年7月

##### 【3-3a:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2016年度 口頭0、ポスター0  
2015年度 口頭0、ポスター0  
2014年度 口頭0、ポスター0  
2013年度 口頭0、ポスター2  
2012年度 口頭0、ポスター1  
2011年度 口頭0、ポスター1

#### 【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）「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（2014年度）】

0名

#### 【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2014年度 0名  
2013年度 0名  
2012年度 0名  
2011年度 0名  
2010年度 0名

#### 【7-3:過去5年間の学位取得者数】

0名



### 3-2 准教授

#### 【7-4:過去5年間の博士研究員の数】

0名

#### 【8:担当授業】

2016年度 大学院理学研究科・生物科学特論 J1

2014年度 大学院理学研究科・生物科学特論 J1

#### 【9:学外での教育活動(出張講義など)】

なし

### 蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -奥村 宣明-

#### 【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2016年度 0課題

2015年度 0課題

#### 【10-2:国際共同研究の実施】

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】

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)

なし

### 社会貢献 -奥村 宣明-

#### 【11-1:論文査読】

Proteomics, Proteomes, J. Biochem, Archives of Renal Disease and Management, Journal of Pharmacy and Pharmacology, Asian Journal of Medicine and Health

#### 【11-2:雑誌の編集者等】

"Proteomics - Concepts, Applications and Analysis Methods", iConcept Press, 査読

#### 【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】

なし

#### 【15-2:国内会議】

なし

### 学内、所内活動 -奥村 宣明-

#### 【16:学内、所内委員など】

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

#### 【17:その他、特筆すべき活動】

### 3-2 准教授

#### 3-2-4 加納 純子

職位：准教授

所属：蛋白質研究所・蛋白質高次機能学研究部門・細胞核ネットワーク研究室  
理学研究科・生物科学専攻（兼任）  
理学部・生物科学科（兼任）

#### 【研究課題】 生命維持シグナル伝達を制御する染色体機能ネットワーク

#### 【研究内容】

DNA や様々なタンパク質から構成される染色体は、生命活動の根本を担っている。当研究室では、染色体維持に関わる様々なタンパク質やシグナル伝達の有機的な結びつき（ネットワーク）を解明することにより、動的な生命情報の発現原理を明らかにすることを目指している。特に、染色体末端テロメア、テロメアに隣接するサブテロメアに局在するタンパク質の機能解析、それらと他の染色体ドメインとの機能ネットワーク、様々なストレスシグナル伝達のクロストークの研究を進めている。当研究室の研究は、染色体病、細胞癌化や糖尿病など様々な疾患の原因究明にむけて有効な情報を生み出すことが期待される。

#### 【2015-2016 年度の成果】

2015-2016 年度は、真核生物の線状染色体末端に存在する構造体であるテロメアやサブテロメアの新規機能、およびストレス応答タンパク質複合体の新規制御を明らかにすることを目指して以下の研究を行った。

1) 多くの真核生物の染色体には、テロメアに隣接してサブテロメアと呼ばれる特殊なクロマチン領域が存在するが、その機能はほとんど明らかにされていない。そこで、分裂酵母のサブテロメア共通配列 (*SH*) の完全欠失株を作製した。*SH* 配列欠失株では、*SH* 隣接領域約 50 kb に渡ってヘテロクロマチンが侵入しており、遺伝子発現に異常が生じていた。さらに、テロメア DNA 短小化後、野生株では *SH* に存在する相同 DNA を利用した染色体融合によって細胞が低頻度に生き残るのに対して、*SH* 欠失株では *SH* 以外の相同 DNA 配列を用いて大規模なサブテロメア領域の欠落、異染色体間融合を起こすことによって生き残る細胞が見られたことなどから、サブテロメアは遺伝子発現レベルの維持や染色体恒常性に重要であることがわかった。

2) テロメア結合蛋白質である Rap1 は、様々な蛋白質と相互作用することによって多様なテロメア機能を果たすことが知られている。Rap1 の新規機能を探るため、様々な解析を行った。Rap1 はカゼインキナーゼ 2 によってリン酸化され、そのリン酸化は Rap1 を中心としたテロメア結合タンパク質複合体形成に重要であることがわかった。また、Rap1 を欠損させると、細胞周期の S 期における染色体腕部（テロメアから遠い部分）の DNA 複製タイミングに異常が生じた。その原因を探った結果、テロメア DNA の長さが染色体腕部の複製タイミングに大きな影響を及ぼしていることがわかった。

3) ストレス応答タンパク質 Tel2 を中心としたタンパク質複合体の新規制御メカニズムを探った。他の生物種と同様に、Tel2 はカゼインキナーゼ 2 によってリン酸化されることがわかったが、そのリン酸化は Tel2 と他のストレス応答タンパク質との相互作用に必須ではなかった。したがって、カゼインキナーゼ 2 による制御は進化の過程で変化してきたことがわかった。

#### 【今後の展望と自己評価】

今後は、これまでに得られているデータを元にして、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。また、すべての PIKK ファミリータンパク質と相互作用する Tel2 タンパク質の研究については、Tel2 が PIKK の安定性維持において果たす役割に関する解析を進める予定である。

## 【1:論文】 (過去5年間 11-16年)

## 【1-1:英文論文】

1. 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**, in press.
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. 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.
4. 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.
5. Kanoh J. Release of chromosomes from the nuclear envelope: a universal mechanism for eukaryotic mitosis? **Nucleus**, 4, 100-104, 2013.
6. 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.
7. Fujita I., Tanaka M., and Kanoh J. Identification of the functional domains of the telomere protein Rap1 in *Schizosaccharomyces pombe*. **PLoS ONE**, 7, e49151, 2012.
8. 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.
9. 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.

## 【1-2:代表的な論文】 (5報程度, 年関係無し)

1. 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.
2. Fujita I., Tanaka M., and Kanoh J. Identification of the functional domains of the telomere protein Rap1 in *Schizosaccharomyces pombe*. **PLoS ONE**, 7, e49151, 2012.
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】 (過去5年間 11-16年)

該当なし

## 【1-4:邦文総説】 (過去5年間 11-16年)

1. 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】 (過去5年間 11-16年)

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

## 【2:受賞歴】 (年度関係無し)

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】(過去5年間 11-16年)

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Robustness of chromosomes revealed by the complete deletion of subtelomeres, 10<sup>th</sup> 3R symposium, Matsue, Japan, November, 2016.
2. Dissection of subtelomere functions, Forefront of Chromosome Biology, Kyoto, Japan, August, 2015.
3. Shugoshin forms a specialized chromatin domain at subtelomeres, repressing transcription and replication, The 8<sup>th</sup> international fission yeast meeting, Kobe, Japan, June, 2015.
4. Spindle assembly checkpoint protein Sgo2 regulates silenced chromatin formation and DNA replication timing at subtelomere, Telomeres & Telomerase, Cold Spring Harbor, US, May, 2015.
5. Roles of protein complexes at chromosome end, The 1<sup>st</sup> Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies, Peking, China, April, 2015.
6. Novel Functions of Shugoshin 2 (Sgo2) at telomere-adjacent region in interphase, The 9<sup>th</sup> 3R Symposium, Gotemba, Japan, November, 2014.
7. Structure and functions of subtelomere, Message from yeast to epigenetics ~Yeast clarifies the frontiers of life science~, Fukui, Japan, September, 2013.
8. Roles of *S. pombe* "sub"telomeres, The 7<sup>th</sup> international fission yeast meeting, London, UK, June, 2013.
9. Roles of telomere in closed mitosis, The 6<sup>th</sup> international fission yeast meeting, Boston, USA, June, 2011.
10. M phase-specific regulations of telomere, International symposium on the Physicochemical Field for Genetic Activities, Awaji, Japan, January, 2011.

【3-2:講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 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
2. 分裂酵母のサブテロメア全破壊から見てきた染色体維持システム、酵母研究ルネッサンス2016(東京) 2016年11月
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. テロメア結合タンパク質 Rap1 と DDK サブユニット Dfp1 との相互作用、第30回染色体ワークショップ(淡路夢舞台) 2012年12月
15. 核膜非崩壊分裂を保障するテロメア-核膜ネットワーク、東北大学生命科学研究科セミナー(仙台) 2012年1月
16. Genome-wide networks by telomere-associated proteins、第34回日本分子生物学会年会WS(横浜) 2011年12月
17. 分裂酵母 *Schizosaccharomyces pombe* を用いたゲノム機能研究、大阪大学寄附講座・酵母リソース工学開設記念講演会(大阪) 2011年11月
18. Closed mitosis におけるテロメアの役割、大阪大学生命機能研究科研究交流会(大阪) 2011年11月
19. Closed mitosis の進行を保障するテロメア-核膜ネットワーク、日本生化学会大会シンポジウム(京都) 2011年9月
20. 核膜非崩壊分裂における染色体末端テロメアの機能、酵母研究会(神戸) 2011年9月
21. 細胞分裂期においてテロメア-核膜ネットワークが果たす機能、染色体ワークショップ(加賀) 2011年1月

### 3-2 准教授

#### 【3-3:海外、国内の学会等のポスター発表】

1. Fission yeast without subtelomeres, EMBO conference “Telomeres, telomerase and disease” (Brussels, Belgium)  
2014 年 4 月
2. Rif3, a novel Rap1-interacting factor in *S. pombe*, Telomeres & Telomerase meeting (Cold Spring Harbor, USA)  
2013 年 4 月

#### 【3-4:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

- 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  
2012 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：3 件  
2011 年度 口頭発表件数：3 件、ポスター発表件数：2 件  
2010 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：2 件

#### 【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】（過去 5 年間 11-16 年まで）

該当なし

#### 【6:研究費】（過去 5 年間 11-16 年まで）

科研費

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 新学術領域研究（公募研究）H23 代表、Tel2-PIKK ネットワークによる DNA 修復反応と転写反応の統御メカニズム

それ以外の助成金

1. 大阪大学・ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ（牽引型）事業・特に優れた女性教員の研究支援  
H28 代表、哺乳類サブテロメアの制御メカニズムの解明 ～ヒトと大型類人猿の比較～
2. 三菱財団・自然科学研究助成 H28-H29 代表、シュゴシントタンパク質によるサブテロメアの転写および DNA 複製タイミング制御メカニズムの解明
3. 旭硝子財団・研究奨励 H26 代表、セントロメアおよびサブテロメアと相互作用する Sgo2 蛋白質による染色体機能ネットワークの解明
4. ノバルティス科学振興財団・ノバルティス研究奨励金 H23 代表、染色体末端テロメアによる細胞分裂期制御メカニズム
5. 大阪大学・チャレンジ支援プログラム H23 代表

### 教育活動 -加納 純子-

#### 【7-1:現在指導している学生数（2016 年度）】

博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）  
修士課程：5 名（うち外国人留学生 0 名）  
学部生：2 名（うち外国人留学生 0 名）  
研究生：0 名（うち外国人留学生 0 名）

#### 【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

2016 年度 博士課程：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）

### 3-2 准教授

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

#### 【7-3:過去 5 年間の学位取得者数】

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

#### 【7-4:過去 5 年間の博士研究員の数】

2016 年度 2 名  
2015 年度 1 名  
2014 年度 2 名  
2013 年度 2 名  
2012 年度 1 名  
2011 年度 1 名

#### 【8:担当授業】（過去 5 年間 11-16 年）

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

#### 【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. 文科省新学術領域主催・一般公開シンポジウム「生命科学の最前線-テニユアトラックサバイバル物語-」講師、2016 年 12 月
2. 文科省新学術領域主催・一般公開シンポジウム「遺伝子のすがた」講師、2016 年 8 月
3. 蛋白質研究所・第 9 回高校生のための特別公開講座セミナー「蛋白質-生命を担うこの身近で不思議な物質」講師、2016 年 8 月
4. 文科省新学術領域主催・高校生向け公開講座「ゲノムの調べ」講演、横浜、2015 年 2 月
5. 九州大学エクセレント・スチューデント・イン・サイエンス育成プログラム講師、九州大学、2011 年 10 月

## 蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -加納 純子-

#### 【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

該当なし

#### 【10-2:国際共同研究の実施】

2016 年度 2 課題（中国）  
2015 年度 2 課題（中国）

#### 【10-3:蛋白研セミナーの実施】

該当なし

#### 【10-4:大型機器の共同利用の実施】

該当なし

#### 【10-5:データベース等の運営】

該当なし

【11-1:論文査読】

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

【11-2:雑誌の編集者等】

該当なし

【12-1:所属学会】

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

【12-2:学会の役員、委員】

3R シンポジウム 運営委員 (2014~)  
酵母遺伝学フォーラム 運営委員 (2015~)

【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員及び国際事業委員会書面審査員 (2011, 2013~)

【14:データベース等の運営】

該当なし

【15-1:国際会議】

1. “Non-coding DNA and Chromosomal Integrity” (オーガナイザー) 2015 年 8 月
2. “Forefront of Chromosome Biology” (オーガナイザー) 2015 年 8 月
3. 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】

1. BMB2015 ワークショップ (オーガナイザー) 2015 年 12 月
2. 日本生化学会大会シンポジウム (オーガナイザー) 2011 年 9 月
3. BMB2010 ワークショップ (オーガナイザー) 2010 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~)
2. 生命科学図書館運営委員 (2014~)
3. 蛋白質研究所 専門委員 (2015~)
4. 蛋白質研究所 広報室委員 (2015~)
5. 蛋白質研究所 放射線安全委員会主任者補佐 (2015~)

【17:その他、特筆すべき活動】

2014 年度 大阪大学蛋白研リトリートパネルディスカッション企画および司会  
2012 年度 第 35 回日本分子生物学会年会 高校生ポスター発表ディスカッサー  
2010 年度 学振主催第 7 回日独先端科学シンポジウムにて参加研究者として議論に参加  
2010 年度 BMB2010 一般発表演題要旨査読

### 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】ライゲーシオンケミストリーの開発とそれに基づく蛋白質化学合成

#### 【研究内容】

ペプチドや蛋白質は生体内で情報伝達や物質変換などにおいて重要な役割を担っている。また、これらは様々な修飾を受けることでその機能調節がなされている。その機能を分子化学的に詳細に解明することは重要な課題であるが、そのためには十分量のペプチドや蛋白質を調製する必要がある。生化学的手法だけでは一般に困難であるため、化学合成および化学と生物学的手法を組み合わせた新しい調製法の開発が期待されている。化学合成では、任意の部位に翻訳後修飾に関わる修飾、安定同位体や蛍光団などの化学修飾を導入することが可能であり、蛋白質研究において重要な手法を提供することができる。そのため、自由自在なペプチド、蛋白質の化学合成法の開発を目指して研究に取り組んでいる。

ペプチドライゲーシオン（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。このライゲーシオ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。ライゲーシオ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のライブラリー構築に向けた合成法の開発、また、蛋白質の選択的修飾反応の開発への展開を進めている。

#### 【2015-2016 年度の成果】

##### 翻訳後修飾ヒストンライブラリーの構築を指向した組換えペプチドを合成ブロックとして用いたヒストンの合成法の開発

化学合成の利点として、任意の位置に修飾アミノ酸を導入できることがある。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。ヒストンの修飾が主に N 末端領域にあるため、組換えペプチドを C 端側合成ブロックとして用い、化学合成した修飾ペプチドと縮合、次いで脱硫反応することにより、簡便な修飾ヒストンの合成法を確立することができた。

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

翻訳後修飾の 1 つとして小型蛋白質であるユビキチンがリシン側鎖アミノ基にイソペプチド結合により結合するユビキチン化がある。今回は、非天然構造ではあるが、簡便にユビキチンを導入する方法として、チイランリンカーを用いる方法を開発した。これによって、N 末端部分ペプチドおよび全長のユビキチン化ヒストン H3 の合成を行った。現在、共同研究者によってその生化学的意味について検証中である。

#### 【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オン法の基盤となる方法を着実に開発することができていると考えている。これらのさらなる詳細な検討とともに、実際にヒストン蛋白質の合成によって長鎖ペプチドの合成例を示すことができつつある。引き続き、修飾ヒストン蛋白質の簡便な合成法の開発を進めていく。また非天然型構造ではあるが、ユビキチン化ヒストン蛋白質の合成にも成功したが、今後さらに天然型イソペプチド結合によるユビキチン化蛋白質の合成を進める。さらに組換えペプチドの利用も含み、所内外の研究者と協力し、日本発の修飾ヒストンライブラリー構築の基盤となる技術開発を進めていく。同時に、これまでに開発したアミドからチオエステルへの自動活性化型システムを応用し、生化学研究のツールとなる蛋白質の修飾法や薬剤導入法を開発したいと考えている。



## 【論文】 (11-16 年)

## 【1-1: 英文論文】

- Ozawa, D., Kaji, Y., Yagi, H., Sakurai, K., Kawakami, T., Naiki, H., and Goto, Y. Destruction of amyloid fibrils of keratopithelin peptides by laser irradiation coupled with amyloid-specific thiofravin T. **J. Biol. Chem.** 286, 10856-10863, 2011.
- Kitamura, A., Matsui, K., Konoki, K., Matsumori, N., Murata, M., Kawakami, T., and Aimoto, S. Lysine proximity significantly affects glycation of lysine-containing collagen model peptides. **Bioorg. Med. Chem.** 19, 2125-2129, 2011.
- Takechi, Y., Yoshii, H., Tanaka, M., Kawakami, T., Aimoto, S., and Saito, H. Physicochemical mechanism for the enhanced ability of lipid membrane penetration of polyarginine. **Langmuir** 27, 7099-7107, 2011.
- Miura, S., Kondo, J., Kawakami, T., Shukunami, C., Aimoto, S., Tanaka, H., and Hiraki, Y. Synthetic disulfide-bridged cyclic peptides mimic the anti-angiogenic actions of chondromodulin-I. **Cancer Sci.** 103, 1311-1318, 2012.
- Takechi, Y., Mizuguchi, C., Tanaka, M., Kawakami, T., Aimoto, S., Okamura, E., and Saito, H. Physicochemical mechanism for the lipid membrane binding of polyarginine: The favorable enthalpy change with structural transition from random coil to  $\alpha$ -helix. **Chem. Lett.** 41, 1374-1376, 2012.
- Teruya, K., Tanaka, T., Kawakami, T., Akaji, K., and Aimoto, S. Epimerization in peptide thioester condensation. **J. Pept. Sci.** 18, 669-677, 2012.
- 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 $\alpha$  Participate in Recognition of K9 Methylated Histone H3 in Nucleosomes. **J. Mol. Biol.** 425, 54-70, 2013.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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<sup>+</sup> reductase interaction of *Plasmodium falciparum*: Pursuing new antimalarial agents. **Molecules** 19, 21473-21488, 2014.
- 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  $\alpha$ -1, and p24: analysis and prevention of potential side reactions due to formic acid. **J. Pept. Sci.** 21, 61-70, 2015.
- 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.
- 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.
- 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 $\gamma$  binding to methylated H3K9. **Nucl. Acids Res.** 43, 10200-10212, 2015.
- 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.
- 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

### 3-2 准教授

- glycosaminoglycans promote cell membrane penetration of arginine peptides. **Biochim. Biophys. Acta** 1858, 1339-1349, 2016.
21. 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.
  22. 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.
  23. 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.

#### 【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  $\beta$ -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., Hasegawa, K., Teruya, K., Akaji, K., Horiuchi, M., Inagaki, F., Kurihara, Y., Uesugi, S., and Aimoto, S. Polypeptide synthesis using an expressed peptide as a building block for condensation with a peptide thioester: application to the synthesis of phosphorylated p21Max protein(1-101), **J. Pept. Sci.** 7, 474-487, 2001.
3. Kawakami, T., Akaji, K., and Aimoto, S. Peptide bond formation mediated by 4,5-dimethoxy-2-mercaptobenzylamine after periodate oxidation of the *N*-terminal serine residue, **Org. Lett.** 3, 1403-1405, 2001.
4. Kawakami, T. and Aimoto, S. Peptide ligation using a building block having a cysteinyl prolyl ester (CPE) autoactivating unit at the carboxy terminus. **Chem. Lett.** 36, 76-77, 2007.
5. Kawakami, T. and Aimoto, S. The use of a cysteinyl prolyl ester (CPE) autoactivating unit in peptide ligation reactions. **Tetrahedron** 65, 3871-3877, 2009.
6. 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).
7. Kawakami, T., Akai, Y., Fujimoto, H., Kita, C., Aoki, Y., Konishi, T., Waseda, M., Takemura, L., and Aimoto, S. Sequential peptide ligation by combining the Cys-Pro ester (CPE) and thioester methods and its application to the synthesis of histone H3 containing a trimethyl lysine residue. **Bull. Chem. Soc. Jpn.** 86, 690-697, 2013 (BCSJ award).
8. 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】(11-16 年)

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】(11-16 年)

1. *N-S* アシル基転位反応を用いるペプチドチオエステル合成法の開発. 川上 徹, 相本三郎, 有機合成化学協会誌 70, 166-176, 2012.

#### 【1-5: 著書】(11-16 年)

1. (分担執筆) システイン残基における *S*-ペプチド体を利用するペプチドライゲーショニング法の開発. 川上 徹, 相本三郎, 遺伝子医学 MOOK21 最新ペプチド合成技術とその創薬研究への応用. メディカルドゥ 76-82, 2012.
2. (分担執筆) ペプチドチオエステルを用いるペプチド縮合. 北條裕信, 川上 徹, ファインケミカルシリーズ クリックケミストリー - 基礎から実用まで - (編) 高田十志和, 小山靖人, 深瀬浩一, シーエムシー出版 214-223, 2014.

#### 【2: 受賞歴】

1. BCSJ 論文賞, 川上 徹, 大竹宏明, 荒川博章, 岡地隆弘, 今田泰嗣, 村橋俊一, 日本化学会, 2000.
2. JPS Travel Award (17th American Peptide Symposium, San Diego) 2001.
3. 日本ペプチド学会奨励賞, 2005.
4. 有機合成化学協会 味の素研究企画賞, 2008.
5. BCSJ 論文賞, 川上 徹, 赤井優一, 藤本久雄, 喜多千恵子, 青木優子, 小西岳彦, 早稲田真澄, 竹村梨沙, 相本三郎, 日本化学会, 2013.

### 3-2 准教授

#### 【招待講演】(11-16 年)

##### 【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:ライゲーション法による長鎖ペプチド合成: *N-S* アシル基転位反応を基盤とするペプチドチオエステル合成ブロックの合成法を中心に. 第 5 回プロセス化学ラウンジ, 近江舞子 (2011).
2. T. Kawakami, Peptide ligation via peptide thioester formation. 蛋白研セミナー, ペプチド・蛋白質合成の未来像. 吹田 (2012).
3. 川上 徹:自己活性化型 Cys-Pro エステルユニットを利用した細胞表面タンパク質の標識法の開発と軟骨前駆細胞の同定への応用. 平成 23 年度共同研究会, 京都大学再生研 (2012).
4. 川上 徹:ライゲーションケミストリーに基づく修飾ヒストンの化学合成. 蛋白研セミナー:エピゲノム解析の新技术とエピジェネティクス制御機構の新展開. 吹田 (2012).
5. 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: Synthesis of peptide thioesters by the use of an *N-S* acyl shift reaction for peptide ligation. 第 14 回ペプチドフォーラム, 鹿児島 (2011).
2. 川上 徹, 赤井優一, 藤本久雄, 喜多千恵子, 竹村梨沙, 青木裕子, 早稲田真澄, 相本三郎: Cys-Pro エステル法とチオエステル法の連続ライゲーション: ヒストン H3 の合成. 第 49 回ペプチド討論会, 鹿児島 (2012).
3. T. Kawakami, A. Kamauchi, S. Aimoto, Peptide thioester formation at a Cys residue via an *N-S* acyl shift reaction. The 14th Akabori Conference, Niseko, 2012.
4. 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).
5. 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.
6. 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.
7. 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).
8. 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.
9. T. Kawakami, Synthesis of modified histones by the use of CPE chemistry. The 15th Akabori Conference, Boppard, 2014.
10. 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, 船橋市 (2015).
11. Toru Kawakami, Synthesis of Modified Histone Proteins by CPE Ligation. The 16th Akabori Conference, Kobe, 2016.

##### 【3-2b:海外、国内の学会等】(セミナーも含む) 自身のポスター発表

1. T. Kawakami, S. Shimizu, S. Aimoto, Peptide diketopiperazine thioester formation at the Cys-Pro-Cys position. 31st European Peptide Symposium, Copenhagen, 2010.
2. 川上 徹, 相本三郎: システニルプロリンエステル (CPE) 法によるペプチドチオエステルの合成. 第 45 回ペプチド討論会, 東京 (2008).

### 3-2 准教授

3. 川上 徹, 清水咲子, 相本三郎: チオエステルライゲーション法による蛋白質合成: システイン残基での *N-S* アシル基転位反応を経由するペプチドチオエステル形成. 第 11 回日本蛋白質科学会年会, 吹田 (2011).
4. 川上 徹, 吉川 諒, 相本三郎, 田嶋正二, 末武 勲. ケミカルライゲーションによる修飾ヒストン合成法の開発: H4K20me の合成とテトラソームの再構成. エピジェネティクス研究会 第 7 回年会, 奈良 (2013).
5. T. Kawakami, Synthesis of Histone H3 by Chemical Ligation. The 8th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-8), Osaka, 2013.
6. 川上 徹, 吉川 諒, 藤吉佑樹, 北條裕信, 田嶋正二, 末武 勲: 組換えペプチドを C 末端側合成ブロックとして用いた Cys-Pro エステル (CPE) ライゲーション法によるヒストンの合成. エピジェネティクス研究会 第 8 回年会 東京 (2014).
7. 川上 徹, 北條裕信: 発現ペプチドをライゲーション法の合成ブロックとして用いるためのフェナシル基のチオール保護基としての可能性. 第 51 回ペプチド討論会, 徳島 (2014).
8. 川上 徹, 三島優一, 北條裕信, 田嶋正二, 末武 勲: 組換えペプチドを C 末端側合成ブロックとして用いたライゲーション法によるヒストン H3 の合成. エピジェネティクス研究会 第 9 回年会 東京 (2015).
9. T. Kawakami, I. Suetake, Total Chemical Synthesis and Semi-synthesis of Histone Proteins by Chemical Ligation. 第 40 回内藤コンファレンス: Epigenetics-From Histone Code to Therapeutic Strategy, Sapporo, 2015.
10. T. Kawakami, R. Yoshikawa, Y. Fujiyoshi, Y. Mishima, H. Hojo, S. Tajima, I. Suetake, Synthesis of Modified Histone Proteins by CPE Ligation Using a Recombinant Peptide. 7<sup>th</sup> International Peptide Symposium, Singapore, 2015.
11. 川上 徹, 三島優一, 木下 岬, 李 映昊, 末武 勲: ライゲーション法によるイソペプチド類似構造を介したヒストンペプチドのユビキチン化. エピジェネティクス研究会 第 10 回年会 豊中 (2016).
12. 川上 徹, 三島優一, 木下 岬, 李 映昊, 末武 勲: チイランリンカーを用いたペプチドライゲーション法によるイソペプチド類似体の合成. 第 10 回バイオ関連化学シンポジウム, 金沢 (2016).
13. 川上 徹, 三島優一, 木下 岬, 李 映昊, 末武 勲: チイランリンカーを用いるイソペプチド類似構造を介したヒストンペプチドのユビキチン化. 第 89 回日本生化学会大会 仙台 (2016).
14. T. Kawakami, Y. Mishima, M. Kinoshita, Y.-H. Lee, I. Suetake. Ubiquitination of Histone Peptides via Isopeptide Mimetics by Using a Thiirane Linker. 第 53 回ペプチド討論会, 京都 (2016).

#### 【3-3:その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2011 年度: 国内口頭 1, 国内ポスター 1, 国外口頭発表 0, 国外ポスター 0  
2012 年度: 国内口頭 1, 国内ポスター 0, 国外口頭発表 0, 国外ポスター 0  
2013 年度: 国内口頭 0, 国内ポスター 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  
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  
2016 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 0

#### 【4:新聞報道】

#### 【5:特許】(11-16 年)

#### 【6:研究費】(11-16 年まで)

##### 科研費

1. 基盤研究(C) 09-11 年度 代表 *N-S* アシル基転位反応を基盤とする新規ペプチドライゲーション法の開発
2. 基盤研究(C) 12-14 年度 代表 自発的チオエステル形成ユニットを用いる蛋白質の選択的標識反応の開発
3. 基盤研究(C) 15-17 年度 代表 翻訳後修飾ライブラリー構築を指向したヒストン合成法の開発
4. 挑戦的萌芽研究 15-17 年度 分担 多様な修飾ヒストンのライブラリー化に向けた基本技術の開発

##### それ以外の助成金

1. 研究助成金(財団法人 蓬庵社) 08-11 年度 新規ペプチドライゲーション法の開発とそれを用いる部位特異的修飾蛋白質の合成

教育活動 -川上 徹-

【7-1:現在指導している学生数】(16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】

2011年度，博士課程：4(1)，修士課程：1，学部生：0

2012年度，博士課程：2(1)，修士課程：0，学部生：0

2013年度，博士課程：2(1)，修士課程：0，学部生：0

2014年度，博士課程：1(1)，修士課程：0，学部生：0

2015年度，博士課程：2(1)，修士課程：3，学部生：0

2016年度，博士課程：2(1)，修士課程：9，学部生：1

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

【7-4:過去5年間の博士研究員の数】

【8:担当授業】(11-16年)

共通教育：分子化学B（分担09-15），蛋白質科学入門（分担12,15）

大学院：蛋白質分子化学（I）（分担08-15），生物科学特論H4（分担13,15），Current Topics I（ホスト13），  
化学アドバンスト実験（分担08-11）

【9 学外での教育活動(出張講義など)】

1. 奈良女子大学非常勤講師，有機反応化学特論（集中12）

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】

2015年度 3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.

【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

### 3-2 准教授

#### 【12-2:学会の役員、委員】

日本ペプチド学会評議員 (12-)

#### 【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】実績を含む（アクセス件数，登録件数）

### 会議の運営

#### 【15-1:国際会議】

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

#### 【15-2:国内会議】

1. 蛋白研セミナー「The New Trend of Peptide Science in Asia and Oceania」世話人 (2010.12.10,11)
2. 蛋白研セミナー「ペプチド・蛋白質合成の未来像」世話人 (2012.3.3)
3. 日本化学会第 93 春季年会 プログラム小委員会編成委員 (2013.3.22-25)
4. 第 52 回ペプチド討論会 組織委員 (2015.11.16-18)
5. BMB2015 (第 38 回日本分子生物学会年会、第 88 回日本生化学会大会 合同大会) (フォーラム) ヒストン修飾に関わるクロマチンテクノロジーの新展開 (川上 徹, 末武 勲) 神戸 (2015).

### 学内、所内活動 -川上 徹-

#### 【16:学内、所内委員など】

薬品集中管理システムの導入および管理運営にかかる WG 委員 (04 年 4 月～), 危険物保安監督者 (04 年 4 月～), 特別管理産業廃棄物管理責任者 (PCB) (04 年 4 月～), 有機廃液管理責任者 (07 年 4 月～) 無機廃液管理責任者 (07 年 4 月～)

#### 【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：蛋白質研究所附属プロテオミクス総合研究センター 蛋白質情報科学研究系（～2011年度）、附属蛋白質解析先端研究センター 蛋白質情報科学研究室、データベース開発研究室（兼任）（2012年度～）

【研究課題】 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(PDBj)で開発中の SIFTS を利用して繋げるための理論的研究と実装
2. ヒト蛋白質の俯瞰的解析：ヒト蛋白質の様々な側面(ホモログ、相互作用、薬、変異体、文献)を一挙にデータベースにまとめること。
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。

#### 【2015-2016 年度の成果】

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

ヒト蛋白質に関するホモログや立体構造の情報をまとめた「hGTOP」データベースを開発し、「構造生命科学データクラウド」の Vapros の一部として組み込んだ。そこで得られた結果を一つの表にまとめることによって、ヒトのプロテオーム解析のトレンド分析を行った。

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」を定式化し、実装した上で、幾つかの蛋白質の解析を行った。

#### 【今後の展望と自己評価】

引き続き、近年の新世代シーケンサーの発達によって生成された大量のゲノムおよびその変異のデータを蛋白質の立体構造を介した機能発現の解析に結びつけることを目標として、所内外の研究者と協力して研究を進める予定である。多重配列アラインメントの統計モデルは、より厳密な定式化と立体構造情報との融合を目指してさらに理論と実装を進めていきたい。

## 【論文】

## 【1-1: 英文論文】

1. A unified statistical model of protein multiple sequence alignment integrating direct coupling and insertions. Kinjo AR. Preprint [arXiv:1506.02076](https://arxiv.org/abs/1506.02076) (2015)
2. 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)
3. Cooperation between phenotypic plasticity and genetic mutations can account for the cumulative selection in evolution. Nishikawa K, Kinjo AR. *BIOPHYSICS* 10:99-108 (2014)
4. 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)
5. 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)
6. 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)
7. Counterbalance of ligand- and self-coupled motions characterizes multi-specificity of Ubiquitin. Dasgupta B, Nakamura H, Kinjo AR. *Protein Science* 22:168-178 (2013)
8. 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)
9. GIRAF: a method for fast search and flexible alignment of ligand binding interfaces in proteins at atomic resolution. Kinjo AR, Nakamura H. *BIOPHYSICS* 8:79-94 (2012)
10. Composite structural motifs of binding sites for delineating biological functions of proteins. Kinjo AR, Nakamura H. *PLoS One* 7:e31437 (2012)
11. Protein Data Bank Japan (PDBj): Maintaining a structural data archive and Resource Description Framework format. Kinjo AR, Suzuki H, Yamashita R, Ikegawa Y, Kudo T, Igarashi R, Kengaku Y, Cho H, Standley DM, Nakagawa A, Nakamura H. *Nucleic Acids Research* 40:D453-D460 (2012)
12. Functional characterization of protein domains common to animal viruses and mouse. Kinjo AR, Kumagai Y, Dinh H, Takeuchi O, Standley DM. *BMC Genomics* 12:S21 (2011)
13. The 2nd DBCLS BioHackathon: interoperable bioinformatics Web services for integrated applications. Katayama T, Wilkinson MD, Vos R, Kawashima T, Kawashima S, Nakao M, Yamamoto Y, Chun HW, Yamaguchi A, Kawano S, Aerts J, Aoki-Kinoshita KF, Arakawa K, Aranda B, Bonnal RJP, Fernandez JM, Fujisawa T, Gordon PMK, Goto N, Haider S, Harris T, Hatakeyama T, Ho I, Itoh M, Kasprzyk A, Kido N, Kim YJ, Kinjo AR, Konishi F, Kovarskaya Y, von Kuster G, Labarga A, Limviphuvadh V, McCarthy L, Nakamura Y, Nam Y, Nishida K, Nishimura K, Nishizawa T, Ogishima S, Oinn T, Okamoto S, Okuda S, Ono K, Oshita K, Park KJ, Putnam N, Senger M, Severin J, Shigemoto Y, Sugawara H, Taylor J, Trelles O, Yamasaki C, Yamashita R, Satoh N, Takagi T. *Journal of Biomedical Semantics* 2:4 (2011)
14. Distinct roles of overlapping and non-overlapping regions of hub protein interfaces in recognition of multiple partners. Dasgupta B, Nakamura H, Kinjo AR. *Journal of Molecular Biology* 411:713-727 (2011)
15. Bridging the gap between single-template and fragment based protein structure modeling using Spanner. Lis M, Kim T, Sarmiento J, Kuroda D, Dinh H, Kinjo AR, Amada K, Devadas S, Nakamura H, Standley DM. *Immunome Research* 7:1-8 (2011)



### 3-2 准教授

16. Kinjo AR, Yamashita R., Nakamura H. PDBj Mine: Design and implementation of relational database interface for Protein Data Bank Japan. Database, 2010:baq021 (2010)
17. Katayama T. et al. The DBCLS BioHackathon: standardization and interoperability for bioinformatics web services and workflows. J. Biomed. Semantics, 1:8 (2010)
18. Kinjo AR, Nakamura H. Geometric similarities of protein-protein interfaces at atomic resolution are only observed within homologous families: An exhaustive structural classification study. J. Mol. Biol., 399:526-540 (2010)

#### 【1-2: 代表的な論文】

1. Kinjo AR, Nakamura H. Similarity search for local protein structures at atomic resolution by exploiting a database management system. BIOPHYSICS, 3:75-84 (2007)
2. Kinjo AR, Nishikawa K. Predicting secondary structures, contact numbers, and residue-wise contact orders of native protein structure from amino acid sequence using critical random networks. BIOPHYSICS, 1:67-74 (2005)
3. Kinjo AR, Nishikawa K. Recoverable one-dimensional encoding of three-dimensional protein structures. Bioinformatics, 21:2167-2170 (2005)
4. Kinjo AR, Horimoto K, Nishikawa K. Predicting absolute contact numbers of native protein structure from amino acid sequence. Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics, 58:158-165 (2005)
5. Kinjo AR, Takada S. Competition between protein folding and aggregation with molecular chaperones in crowded solutions: Insight from mesoscopic simulations. Biophysical Journal, 85:3521-3531 (2003)

#### 【1-3: 英文総説】

なし

#### 【1-4: 邦文総説】

1. 金城玲 データを解釈する者は誰か 生物物理, 50:166-167 (2010)
2. 金城玲 蛋白質の高精度二次構造予測 蛋白質 核酸 酵素, 52(1):50-56 (2007)
3. 金城玲 タンパク質の立体構造情報はどのようにアミノ酸配列に埋め込まれているか? 生物物理, 46:37-40 (2006)

#### 【1-5: 著書】

#### 【2: 受賞歴】

平成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

#### 【招待講演】

##### 【3-1: 講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Korea-China-Japan Bioinformatics training course and symposium, Jeju, Korea, 2014/6
2. International Conference on Structural Genomics, Sapporo 2013/7
3. Recent advances in physical and chemical biology, Saha Institute of nuclear physics, Kolkata, India 2012/3
4. InCoB 2011, Kuala Lumpur, Malaysia 2011/12
5. Biological Data Evaluation Workshop, Asia-Pacific Bioinformatics Conference, Incheon, Korea 2011/1
6. ICSG, Oxford, 2008/9
7. Fudan University, 2008/5
8. Kolkata, 2009/3

##### 【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 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
2. 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
3. 第345回CBI学会研究講演会、東京大学山上会館 2014/1

### 3-2 准教授

4. 定量生物学の会第六回年会、大阪大学銀杏会館 2013/11
5. 計算タンパク質科学研究会、産総研 2013/3
6. バイオメディカル研究会、阪大中之島センター 2011/3
7. 数学の展開、東北大学 2010/11
8. 日本生物物理学会 2008/12
9. 日本バイオインフォマティクス学会創薬インフォマティクス研究会、産総研 CBRC 2009/12

中村研セミナー（多数） 蛋白研セミナー（多数）

#### 【3-2a】その他、海外、国内の学会等（セミナーも含む）自身の口頭発表

日本生物物理学会年会 2009, 2010, 2011, 2015 年

日本蛋白質科学会 2008, 2011 年

#### 【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

日本生物物理学会 2015 年

#### 【4:新聞報道】

なし

#### 【5:特許】

なし

#### 【6:研究費】

科研費若手(B) 代表研究者 H22-23

創薬等支援技術プラットフォーム事業 情報拠点 分担課題管理者 H24-H28

## 教育活動 —金城 玲—

#### 【7-1:現在指導している学生数】

5 名

#### 【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

不明

#### 【7-3:過去 5 年間の学位取得者数】

不明（1）

#### 【7-4:過去 5 年間の博士研究員の数】

#### 【8:担当授業】

基礎化学（生命機能研究科）

化学概論（共通科目）

### 3-2 准教授

#### 【9:学外での教育活動(出張講義など)】

PDBj 講習会

### 社会貢献 —金城 玲—

#### 【10-1:論文査読】

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

#### 【10-2:雑誌の編集者等】

なし

#### 【11-1:所属学会】

日本生物物理学会、日本蛋白質科学会

#### 【11-2:学会の役員、委員】

日本生物物理学会分野別専門委員

#### 【12:科研等の審査委員】

なし

#### 【13:データベース等の運営】

なし

### 会議の運営 (過去5年間)

#### 【14-1:国際会議】

InCoB 2010-2015 Program committee  
Data-intensive e-Science workshop 2010 Program committee

#### 【14-2:国内会議】

なし

### 学内、所内活動 —金城 玲—

#### 【15:学内、所内委員など】

蛋白研ネットワーク委員会委員長、蛋白研喫煙室ユーザー会会長

#### 【16:その他、特筆すべき活動】

Osaka Muslim Association 評議委員 (Shoura committee)

### 3-2 准教授

#### 3-2-7 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. 分子量約 1000 万の生体超分子複合体ボルトの X 線結晶構造解析

ボルトは 3 種類 (major vault protein (MVP)、vault poly(ADP-ribose)polymerase (VPARP)、telomerase-associated protein 1 (TEP1)) の蛋白質と 1 種類の非翻訳 RNA (141 塩基) によって構成されており、分子量約 1000 万でサイズが約 400×400×700Å という巨大な生体超分子複合体である。我々は、2008 年に粒子外殻の全体構造を 3.5Å 分解能で決定することに成功し、構造情報からボルトが脂質ラフトに結合する可能性を示した。現在は、粒子外殻の 2.8Å 分解能以上での高分解能構造決定と他の構成成分の構造決定に取り組んでおり、謎の巨大粒子ボルトの機能解明への道を大きく切り開く。

##### 2. 光化学系 I-フェレドキシン複合体の X 線結晶構造解析

光化学系 I(PSI)は三量体で約 1,000kDa の膜蛋白質複合体であり、PSI が光エネルギーを利用して作り出す酸化還元電位の低い電子はフェレドキシン(Fd)を介して炭素、窒素、硫黄の還元同化反応系などに分配されるが、PSI と Fd の電子伝達複合体は過渡的に弱い相互作用で形成されるため、複合体の結晶構造解析は困難であり、その反応機構の詳細は明らかになっていない。本研究では、好熱性ラン藻 *Thermosynechococcus elongatus* (*T. elongatus*) 由来の PSI-Fd 電子伝達複合体結晶を作製するにあたり、野生型 Fd が持つ[2Fe-2S]クラスターの鉄を電子伝達活性の無いガリウムに置換した Fd[Ga]を用いることで安定な PSI-Fd 複合体の結晶構造解析を目指す。

##### 3. カルレドキシンの X 線結晶構造解析

近年、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一つのタンパク質が検知して、抗酸化反応に寄与することが解明された。このタンパク質は、緑藻(*Chlamydomonas reinhardtii*)の葉緑体中に見いだされ、Calredoxin と名付けられた。Calredoxin 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、カルシウムイオンを結合し、カルシウムイオンを結合した時だけ酸化還元活性を発揮することという働きが報告されている。本研究では、Calredoxin 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 線結晶構造解析に取り組む。

#### 【2015-2016 年度の成果】

2015-2016 年度の主な成果は下記の 3 点である。

##### 1. 分子量約 1000 万の生体超分子複合体ボルトの X 線結晶構造解析

MVP の N 末端に酵母 GCN4 由来のロイシンジッパーを導入したボルト粒子 (LZ-ボルト) を用いて結晶構造解析に取り組んだ。結晶化条件や結晶凍結条件の最適化の結果、SPRING-8 のビームライン BL44XU において、2.8Å 分解能の回折像を得る事が可能となった。現在は複数の結晶を用いて高分解能回折強度データ収集に取り組んでいる。また、粒子内部に存在するマイナー成分の発現系構築にも取り組んでいる。

##### 2. 光化学系 I-フェレドキシン複合体の X 線結晶構造解析

*T. elongatus* 由来の PSI-Fd 電子伝達複合体の立体構造を 4.2Å 分解能で決定することに成功した。その結果、Fd は PSI の PsaC、PsaE および PsaA サブユニットと相互作用しており、PSI と Fd の酸化還元反応中心金属間の距離は約 8Å であることや、PSI-Fd 間の相互作用はイオン結合などの静電相互作用と疎水性相互作用であることが明らかになり、得られた構造情報から PSI-Fd の相互作用に重要なアミノ酸残基を特定し、投稿論文準備中である。

##### 3. カルレドキシンの X 線結晶構造解析

緑藻由来 Calredoxin は大腸菌により大量発現したものを精製、結晶化した。その結果、硫酸リチウムを沈殿剤として用いた条件でカルシウムイオン結合型の Calredoxin の結晶が得られ、ビームライン BL44XU にお

### 3-2 准教授

いて回折強度データを 1.60 Å 分解能で収集した。また、セレノメチオニン誘導体の SAD データについても 2.70 Å 分解能で収集した。初期位相は、セレンの異常散乱を利用した SAD 法により決定し、1.6 Å まで位相拡張して精密化を行った。得られた構造情報からは、分子内でカルシウム結合の情報と酸化還元の情報がつながり、抗酸化蛋白質（ペルオキシレドキシン）との分子間相互作用に適した形をとることが明らかとなり、Calredoxin がカルシウム濃度と酸化還元状態の二つのシグナルを伝えて、光合成の効率を調整する仕組みが明らかになった。

#### 【今後の展望と自己評価】

ボルトの研究については LZ-ボルトの結晶を複数用いて高分解能回折強度データの収集を行い、2015 年度中にフルデータセット収集を完了させたい。また、VPARP や TEPI などの成分についても発現系の構築を行っており、これらの X 線結晶構造解析にも取り組むことで、機能解明への道を切り開きたい。

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できており、三量体間の構造の違いからそれぞれの役割についても含めて考察を行った。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。

Calredoxin に関しては、X 線結晶構造解析によりカルシウム結合型の構造決定に成功した。しかし、カルシウムが結合していない状態での構造決定には至っていない。よって、X 線結晶構造解析および X 線小角散乱による解析を並行して行うことで構造を決定し、カルシウムの有無による構造の変化を明らかにしたい。

## 研究活動 -田中 秀明-

#### 【論文】

##### 【1-1:英文論文】(11-16 年)

1. Hochmal AK, Zinzus K, Charoenwattanasatien R, Gäbelein P, Mutoh R, Tanaka H, Schulze S, Liu G, Scholz M, Nordhues A, Offenborn JN, Petroutsos D, Finazzi G, Fufezan C, Huang K, Kurisu G, Hippler M. Calredoxin represents a novel type of calcium-dependent sensor-responder connected to redox regulation in the chloroplast. *Nat Commun.* **7**, 11847 (2016), CI=0
2. Charoenwattanasatien R, Pengthaisong S, Breen I, Mutoh R, Sansenya S, Hua Y, Tankrathok A, Wu L, Songsiriritthigul C, Tanaka H, Williams SJ, Davies GJ, Kurisu G, Cairns JR. Bacterial  $\beta$ -Glucosidase Reveals the Structural and Functional Basis of Genetic Defects in Human Glucocerebrosidase 2 (GBA2). *ACS Chem Biol.* **11**, 1891-1900 (2016), CI=1
3. Casanas A, Querol-Audí J, Guerra P, Pous J, Tanaka H, Tsukihara T, Verdager 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=6

##### 【1-2:代表的な論文】（5 報程度，年関係無し）

1. Tanaka H, Kato K, Yamashita E, Sumizawa T, Zhou Y, Yao M, Iwasaki K, Yoshimura M and Tsukihara T, The structure of rat liver vault at 3.5 Å resolution. *Science* **323**, 384-388(2009) CI=92.
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=13.
3. Yagi H, Kajiware 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=66.
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=48.
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=31.

### 3-2 准教授

#### 【1-3:英文総説】(11-16 年)

1. Tanaka H and Tsukihara T, Structural studies of large nucleoprotein particles, vaults. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B*, 88, 416-433(2012), CI=10.

#### 【1-4:邦文総説】(11-16 年)

1. 田中秀明、加藤公児、住澤知之、山下栄樹 ミニレビュー「全立体構造決定から切り開く謎の巨大粒子ボルトの機能解明」 *生化学* 83, 35-38 (2011)

#### 【1-5:著書】(11-16 年)

なし

#### 【2:受賞歴】

1. 大阪大学総長奨励賞 (2015.7.14)
2. 大阪大学総長奨励賞 (2014.7.8)
3. 大阪大学総長奨励賞 (2013.8.2)
4. 大阪科学技術センター 第1回ネイチャーインダストリーアワード特別賞 受賞 (2012.11.20)
5. 大阪大学・飛翔30研究フェロー (2010.10.6)
6. 文部科学大臣表彰・若手科学者賞 (2010.4.13)
7. 日本生物物理学会・若手奨励賞 (2008.12.4)

#### 【招待講演】

#### 【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】(11-16 年)

1. 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
2. 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
3. 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】(11-16 年)

1. 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
2. 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
3. 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】(11-16 年)

1. 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
2. 戸田暁之、田中秀明、西河洋祐、八木俊樹、栗栖源嗣、軸糸ダイニン軽鎖 1 の結晶構造と構造評価、平成 28 年度日本結晶学会年会、2016 年 11 月 17~18 日 茨城県水戸市
3. 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
4. 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
5. 久保田(河合)寿子、武藤梨沙、池上貴久、Marc Nowaczyk、Matthias Rogner、田中秀明、栗栖源嗣、光化学系 I とフェレドキシンが形成する電子伝達複合体の構造基盤、平成 26 年度日本結晶学会年会、2014 年 11 月 1 日 東京都
6. 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.

### 3-2 准教授

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

7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 田中秀明、生体粒子 vault の立体構造情報を基盤とした新規ドラッグデリバリーシステム（DDS）の戦略的開発、さきがけ第 7 回領域会議、京都府京都市、2012 年 3 月 7 日～9 日
15. 田中秀明、生体粒子 vault の立体構造情報を基盤とした新規ドラッグデリバリーシステム（DDS）の戦略的開発、さきがけ第 6 回領域会議、茨城県つくば市、2011 年 9 月 12 日～14 日
16. 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.
17. 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
18. 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
19. 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）】(11-16 年)

2016 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：4 件  
2015 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件  
2014 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件  
2013 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件  
2012 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：1 件  
2011 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】(11-16 年)

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】(11-16 年)

1. 特許名 : 「人工生体粒子およびその製造方法」  
発明者 : 田中秀明  
出願人 : 独立行政法人科学技術振興機構  
出願番号 : 特願 2012-253031（出願日：2012 年 11 月 19 日、出願国：日本）

\* 現在、国際特許申請中（PCT/JP2013/080219（出願日：2013 年 11 月 8 日、出願国：米国、英国、仏国、中国、韓国および台湾））

### 3-2 准教授

#### 【6:取得研究費】(11-16年)

##### 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・さきがけ H21-H24 代表、生体粒子 vault の立体構造情報を基盤とした新規 DDS の戦略的開発

##### それ以外の助成金

なし

### 教育活動 -田中 秀明-

#### 【7-1:現在指導している学生数 (16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）

研究生：0名（うち外国人留学生 0名）

#### 【7-2:過去5年間の在籍学生数】

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

2015年度 博士課程：1名（うち外国人留学生 0名）、修士課程：7名（うち外国人留学生 0名）

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

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

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

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

#### 【7-3:過去5年間の学位取得者数】

博士号：2名（うち外国人留学生 0名）、修士号：7名（うち外国人留学生 0名）

#### 【7-4:過去5年間の博士研究員の数】

2016年度 2名

2015年度 5名

2014年度 5名

2013年度 1名

2012年度 2名

2011年度 2名

#### 【8:担当授業】(11-16年)

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～）



### 3-2 准教授

#### 【9:学外での教育活動(出張講義など)】(11-16年)

なし

### 社会貢献 -田中 秀明-

#### 【10-1:論文査読】

Journal of Synchrotron Radiation

Advances in Medical Sciences

#### 【10-2:雑誌の編集者等】

なし

#### 【11-1:所属学会】

日本結晶学会、日本生物物理学会、日本蛋白質科学会、日本光合成学会、日本放射光学会

#### 【11-2:学会の役員、委員】

日本放射光学会 編集委員

#### 【12:科研等の審査委員】(11-16年)

なし

#### 【13:データベース等の運営】実績を含む(アクセス件数, 登録件数)

なし

#### 【14-1:国際会議】(11-16年)

1) Chair of Micro symposium (Areal, MS16, Hot Structures in Biology), 14th Conference of the Asian Crystallographic Association, 4-7 December 2016, Vietnam

#### 【14-2:国内会議】(11-16年)

### 学内、所内活動 -田中 秀明-

#### 【15:学内、所内委員など】

所内委員

安全委員会、委員(04-)、放射線安全委員会、委員(04-)、組換え DNA 実験安全委員会、委員(04-)、図書委員会、委員(04-)、情報ネットワーク拡大委員会、委員(04-)、ネットワーク運用管理委員会、委員(04-)、レクリエーション委員会、委員(04-)

#### 【16:その他、特筆すべき活動】(11-16年)

なし

### 3-2 准教授

#### 3-2-8 篠原 美紀

職位：准教授

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

#### 【研究課題】

1. DNA 二重鎖切断に起因するゲノム不安定化の分子メカニズムの解明
2. 減数分裂期組換えの制御における組換え蛋白質複合体の機能解析

#### 【研究内容】

1. DNA 二重鎖切断修復の正確性を保証するメカニズムの解明
2. 減数分裂期組換えの制御における染色体高次構造の機能関係
3. 新しいゲノム編集技術のための NHEJ 制御技術開発

#### 【2015-2016 年度の成果】

1. DNA 二重鎖切断修復の正確性を保証するメカニズムの解明：ヒトの高発がん性遺伝病は NBS1 の FHA ドメイン欠損によって引き起こされる。酵母 Xrs2 の FHA ドメインは Tel1 (ATM) の活性維持に必要で、その機能は NHEJ の正確性に必要であり、DSB 末端のプロセスの際に、単鎖 DNA 末端から Ku 蛋白質を取り除くために必要であることを明らかにした。さらに FHA はリン酸化蛋白質結合能を持つことから、Phosphoproteomics 解析によりリン酸化ターゲットの同定を試み、候補因子を同定した。また、Xrs2 と RPA70 との DSB 修復における遺伝的相互作用を見いだした。ヒト細胞において、ATM の DSB 修復における正確性への寄与について解析をおこない、出芽酵母と同様に NHEJ の正確性維持に必要であることを示した。また、M 期 DSB は G1 期への移行時期に不正確な末端結合によって修復されることを示した。
2. 減数分裂期組換えの制御における染色体高次構造の機能関係：減数分裂期交叉型組換えは DSB 導入を開始反応として、同一染色体上での数と配置において厳密な制御を受けている。組換え制御因子は正常ながら中央因子の伸長が起こらない *gmc2* 破壊株の解析を行い、DSB の Negative feedback には中央要素の伸長ではなく組換え部位に組換え制御因子 ZMM が局在することで充分であることを示した。また、DNA 損傷チェックポイントキナーゼ Mec1 が減数分裂期交叉型組換え形成に必要な一方、交叉型組換えの染色体上は位置の制御に必要である。一方、Mec1 キナーゼ特異的な脱リン酸化酵素 PP4 の機能は ZMM 因子の染色体上での安定化に必要であった。キナーゼと脱リン酸化酵素のバランスによって組換え制御が行われている可能性が示唆された。
3. 新しいゲノム編集技術のための NHEJ 制御技術開発：In/del 経路における deletion/insertion の大きさを制御する細胞内ファクターについて検索を行い、CRISPR/Cas9 導入後の遺伝子解析によりその変異プロファイルについて解析を行い、いくつかの因子および細胞環境要因を特定した。

#### 【今後の展望と自己評価】

DNA 二重鎖切断修復過程においてゲノム DNA 上の傷の状態を認識し、細胞の置かれた状況に応じて適切な修復機構を選択しなければゲノム不安定性を引き起こす。その制御機構を明らかにすることで体細胞のゲノム安定性維持機構とその破綻による発がんの分子メカニズムを明らかにする。また、減数分裂期においては、プログラムされた DNA 二重鎖切断による相同組換えが染色体分配に必須であることから交叉型組換えの数と空間的配置が厳密な制御が存在する。そこに関わる染色体および組換え因子の機能を明らかにし、その制御メカニズムを明らかにしたい。一方で、特にヒト細胞を用いての DSB 修復の不正確性が生じるメカニズムは細胞がん化、およびゲノム編集技術の向上に寄与することからその素過程と制御機構の解明を目指す。

## 【論文】

## 【1-1: 英文論文】

1. Seeber A., A. M. Hegnauer, N. Hustedt, I. Deshpande, J. Poli, J. Eglinger, P. Pasero, H. Gut, **M. Shinohara**, K-P. Hopfner, K. Shimada, \*S. M. Gasser, *RPA mediates recruitment of MRX to forks and double-strand breaks to hold sister chromatids together. Mol Cell*, **64**, 951-966 (2016)
2. Higashide, M., \***M. Shinohara**, *Budding Yeast SLX4 Contributes to the Appropriate Distribution of Crossovers and Meiotic Double-Strand Break Formation on Bivalents During Meiosis. G3*, **6**(7): p. 2033-42. (2016)
3. Iwasaki, D., K. Hayashihara, H. Shima, M. Higashide, M. Terasawa, S. M. Gasser, \***M. Shinohara**, *The MRX complex ensures NHEJ fidelity through multiple pathways including Xrs2-FHA-dependent Tel1 activation. PLoS Genet*, **12**(3): p. e1005942. (2016)
4. Kiran, C., M.-S. Lee, **M. Shinohara**, K.P. Kim, and \*A. Shinohara, *Rad61/Wpl1 (Wapl), a cohesin regulator, controls chromosome compaction during meiosis. Nucleic Acids Res*, **44**(7): p. 3190-203. (2016)
5. Subramanian, V.V., A.J. MacQueen, G. Vader, **M. Shinohara**, V. Borde, A. Shinohara, and \*A. Hochwagen, *Chromosome synapsis alleviates Mek1-dependent suppression of meiotic DNA repair. PLoS Biol.*, **14**(2): p. e1002369. (2016)
6. Gothwal, K.S., N.J. Patel, M.M. Colleti, H. Sasanuma, **M. Shinohara**, A. Hochwagen, and \*A. Shinohara, *The double-strand break landscape of meiotic chromosomes is shaped by the Paf1 transcription elongation complex in S. cerevisiae. Genetics*, **202**(2): p. 497-512. (2016)
7. \***Shinohara, M.**, K. Hayashihara, J.T. Grubb, D.K. Bishop, \*A. Shinohara, *DNA damage response clamp 9-1-1 promotes assembly of ZMM proteins for formation of crossovers and synaptonemal complex. J Cell Sci* **128**, 1494-506., 2015
8. Terasawa, M., Shinohara, A. & \***Shinohara, M.**, Canonical non-homologous end joining in mitosis induces genome instability and is suppressed by M-phase-specific phosphorylation of XRCC4. *PLoS Genet* **10**, e1004563., 2014.  
<Perspective に選ばれ Dr. Lees-Miller による Short Review と共に掲載>
9. Ismail, M.B., **Shinohara, M.** & \*Shinohara, A., *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* **9**, e96648., 2014.
10. Tsukamoto, Y., Katayama, C., **Shinohara, M.**, Shinohara, A., Maekawa, S. & \*Miyamoto, M., *The small GTPase Rab5 homologue Ypt5 regulates cell morphology, sexual development, ion-stress response and vacuolar formation in fission yeast. Biochem Biophys Res Commun* **441**, 867-872., 2013.
11. Sasanuma, H., Furihata, Y., **Shinohara, M.** & \*Shinohara, A., *Remodeling of the Rad51 DNA strand-exchange protein by the Srs2 helicase. Genetics* **194**, 859-872., 2013.
12. 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.
13. \***Shinohara, M.** & \*Shinohara, A., *Multiple Pathways Suppress Non-Allelic Homologous Recombination during Meiosis in Saccharomyces cerevisiae. PLoS One* **8**, e63144., 2013.
14. Matsuzaki, K., Terasawa, M., Iwasaki, D., Higashide, M. & \***Shinohara, M.**, *Cyclin-dependent kinase-dependent phosphorylation of Lif1 and Sae2 controls imprecise nonhomologous end joining accompanied by double-strand break resection. Genes Cells* **17**, 473-493., 2012.
15. Rao, H.B., **Shinohara, M.** & \*Shinohara, A., *Mps3 SUN domain is important for chromosome motion and juxtaposition of homologous chromosomes during meiosis. Genes Cells* **16**, 1081-1096., 2011

## 【1-2 : 代表的な論文】

1. **Shinohara, M.**, Oh, S.D., Hunter, N. & \*Shinohara, A., *Crossover assurance and crossover interference are distinctly regulated by the ZMM proteins during yeast meiosis. Nat Genet* **40**, 299-309. 2008
2. Shima, H., Suzuki, M. & \***Shinohara, M.**, *Isolation and characterization of novel xrs2 mutations in Saccharomyces cerevisiae. Genetics* **170**, 71-85. 2005
3. **Shinohara, M.**, Gasior, S.L., Bishop, D.K. & \*Shinohara, A., *Tid1/Rdh54 promotes colocalization of Rrad51 and Dmc1 during meiotic recombination. Proc Natl Acad Sci USA* **97**, 10814-10819. 2000
4. **Shinohara, M.**, Shita-Yamaguchi, E., Buerstedde, J.M., Shinagawa, H., Ogawa, H. & \*Shinohara, A., *Characterization of the roles of the Saccharomyces cerevisiae RAD54 gene and a homologue of RAD54, RDH54/TID1, in mitosis and meiosis. Genetics* **147**, 1545-1556. 1997
5. **Shinohara, M.** & \*Itoh, T., *Specificity determinants in interaction of the initiator (Rep) proteins with the origins in the plasmids ColE2-P9 and ColE3-CA38 identified by chimera analysis. J Mol Biol* **257**, 290-300. 1996

### 3-2 准教授

#### 【1-3：英文総説】

1. Terasawa, M., A. Shinohara, \***M. Shinohara**, Double-strand break repair-adox: Restoration of suppressed double-strand break repair during mitosis induces genomic instability. *Cancer Sci* **105**, 1519-25., 2014

#### 【1-4：和文総説等】

なし

#### 【1-5：著書等】

なし

#### 【2：受賞歴】

1. 平成 19 年度 日本遺伝学会奨励賞
2. 平成 20 年度 大阪大学教育・研究功績賞（研究部門）
3. 平成 27 年度 大阪大学総長顕彰（社会・国際貢献部門）

#### 【3：招待講演】

##### 【3-1:講演-国際学会、外国でのセミナー】

1. “Eviction of Ku from single-stranded DSB ends through Tel1/ATM activity is essential to ensure NHEJ fidelity.” 2016.11.13-17, The 10th International 3R Symposium, Matsue
2. “Double-strand break repair-adox: restoration of suppressed double-strand break repair during mitosis induces genomic instability in human cells”, International Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins, 2015.12.4-5, Seoul National University, Seoul, Republic of Korea
3. “The MRX/N complex ensures DSB repair fidelity through multiple pathways including Xrs2-FHA-dependent Tel1/ATM activation”, RSC-IPR joint Symposium, Protein Structure and Function, 2015.11.14-16, Australian National University, Canberra, Australia
4. “Double-strand break repair-adox: restoration of suppressed double-strand break repair during mitosis induces genomic instability”, The 15<sup>th</sup> International Congress of Radiation Research, 2015.5.25-29, Kyoto
5. “Canonical non-homologous end joining in mitosis induces genome instability and is suppressed by M-phase-specific phosphorylation of XRCC4 via CDK1 and PLK1, The 11<sup>th</sup> 3R symposium together with National Institute of Genetics 2014 international symposium, 2014.11.17-21, Gotenba
6. “DNA double-strand breaks chase”, Seminar in Academia Sinica, Taiwan, 2014.2.27, Taipei, Taiwan
7. “FHA domain of yeast Xrs2/Nbs1 controls Ku-dependent end joining through maintenance of Tel1/ATM activity”, 3R International symposium. 2012.11.25-28: Awaji Island.
8. “FHA domain of yeast Xrs2 controls NHEJ through Tel1/ATM activity”, Friedrich Miescher Institute seminar, 2012.10.16, Barsel, Switzerland

##### 【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 学会シンポジウム, “Eviction of Ku from single-stranded DSB ends through Tel1/ATM activity is essential to ensure NHEJ fidelity.” 第39回日本分子生物学会年会 シンポジウム「遺伝情報の維持と進化のトレードオフ」, 2016.11.30-12.2, パシフィコ横浜
2. 国内学会, “酵母Xrs2のFHAドメインはATM/Tel1の活性維持とKuのDSB単鎖末端からの解離に必要である”, 日本放射線影響学会第59回大会, 2016.10.26-28, JMSアステールプラザ広島
3. シンポジウム, 「日本におけるUnconscious bias –学会におけるvisibility調査の現状」 第14回男女共同参画学協会連絡会シンポジウム, 2016.10.8, お茶の水女子大学
4. 国内学会, “ヒト高発がん性遺伝病の分子病態解明を目指して-酵母モデルを用いたアプローチ”, 第49回酵母遺伝学フォーラム研究報告会, 2016.9.10-11, 舞子
5. 国内学会, “The MRX complex ensures NHEJ fidelity through Xrs2-FHA-dependent Tel1 activation”, 第88回日本遺伝学会大会, 2016.9.8-10, 三島
6. ワークショップ, “減数分裂期交叉型組換えの染色体サイズに応じた制御機構”, 第33回染色体ワークショップ, 第14回核ダイナミクス研究会, 2016.1.12-14, 松島
7. ワークショップ, “Xrs2のFHA domainはTel1の活性を介してNHEJの正確性を保証する”, 第23回DNA組換え・複製・修復WS, 2015.10.19-21, 焼津

### 3-2 准教授

8. 国内学会, “Analysis of suppression mechanism of imprecise DNA double-strand break repair to maintain genomic stability”, 第74回日本癌学会学術総会, 2015.10.10, 名古屋国際会議場
9. 国内学会, The MRX complex ensures NHEJ fidelity through multiple pathways including Xrs2-FHA-dependent Tel1 activation, 日本遺伝学会第87回大会, 2015.9.25, 東北大学
10. セミナー, 蛋白研セミナー “Nuclear Organization and actin-dependent mechanisms in genome stability” 2015.5.18-19
11. 学会シンポジウム, “不正確な末端結合におけるXrs2/Nbs1のFHAドメインとTel1/ATMの機能”, 日本放射線影響学会第57回大会, 2014.10.1-3, 鹿児島県民交流センター
12. 国内学会, M期染色体上でのDSB修復はゲノム不安定化を促進し, XRCC4のCDKおよびPLK1依存的なM期特異的リン酸化によって抑制される, 日本遺伝学会第86回大会ワークショップ「ゲノム再編とゲノム安定化維持機構の分子メカニズム」, 2014.9.18, 長浜バイオ大学
13. シンポジウム, “Canonical NHEJ on mitotic chromosome induces genome instability and is suppressed by XRCC4 through M-phase phosphorylation by CDK”, The 9th International Symposium of the Institute Network, “Molecular Targets for Diseases and Structural Life Science”, 2014.6.20, Osaka
14. 公開セミナー, 「減数分裂期組換え制御におけるATM/ATRキナーゼシグナルの機能」, 蛋白研セミナー“キナーゼ・シグナリング研究の進展”, 2014.3.14-15, 大阪大学蛋白質研究所
15. 国内学会, DNA末端の単鎖化と不正確な末端結合によるDNA二重鎖切断修復とその機能, 分子生物学会第36回年会ワークショップ, 「DNA二重鎖切断のend-resectionと修復機構の選択・制御」, 2013.12.5, 神戸国際会議場
16. 国際シンポジウム, “A coordination mechanism between chromosome segregation and regulations of DSB repair pathways during mitosis”, The 29th BRC-NIRS International Symposium, 2013.11.28-29, Kyoto
17. ワークショップ, “A coordination mechanism between chromosome segregation and regulations of DSB repair pathways during mitosis”, 第72回日本癌学会学術総会, 2013.10.2-5, パシフィコ横浜
18. シンポジウム, 「優れた科学の芽を皆でサポートするために〜日本遺伝学会におけるリーダーシップ活動の機会均等の調査報告」第11回男女共同参画学協会連絡会シンポジウム, 2013.10.7, 東洋大学白山キャンパス
19. 公開セミナー, 「染色体不安定性症候群の分子病態の解明を目指して」, 最先端酵素学セミナー, 2013.2.18, 徳島大学疾患酵素学研究センター
20. ワークショップ, 「シナプトネマ複合体形成における9-1-1DNA損傷チェックポイントクランプの機能」, 第30回染色体ワークショップ 第11回核ダイナミクス研究会, 2012.12.19-21, 兵庫県淡路夢舞台
21. ワークショップ, 「減数分裂期交叉型組換えホメオスタシス制御の分子メカニズム」, 分子生物学会第35回年会ワークショップ, 「ゲノムDNAのダイナミクスとホメオスタシス」. 2012.12.11-14: 福岡国際会議場.
22. 国内学会, 出芽酵母Xrs2のFHAドメインはTel1活性の維持機能を介して非相同末端結合を制御する, 日本遺伝学会第84回大会, 2012.9.24-26, 九州大学
23. ワークショップ, 「出芽酵母Xrs2のFHAドメインのTel1を介したNHEJ制御メカニズム」, 日本放射線影響学会第55回大会ワークショップ「生体の多様性とゲノム安定性の維持」, 2012.9.6-8, 東北大学
24. 国内学会, 「出芽酵母Xrs2のFHAドメインはTel1/ATMの活性を介してNHEJを制御する」, 第45回酵母遺伝学フォーラム研究報告会, 2012.9.5-7, 京都大学宇治キャンパス黄檗プラザ
25. シンポジウム, 「DNA損傷応答センサーとDNA二重鎖切断修復メカニズム」, 「細胞周期フロンティア増殖と分化相関」 公開シンポジウム, 2012.8.30-31, 東工大蔵前会館
26. 公開セミナー, 「ゲノム不安定性症候群の分子病態の解明を目指して〜酵母を用いたのアプローチ〜」, 第32回山口大学応用分子生命科学常盤台コロキウム, 2012.2.9, 山口大学先端教育棟セミナー室
27. ワークショップ, 「シナプトネマ複合体形成における 9-1-1 DNA 損傷チェックポイントクランプの機能」, 第29回染色体ワークショップ, 2012.1.25-27, 仙台北保温泉
28. ワークショップ, “Cyclin-dependent protein kinase (CDK) regulates the non-homologous end joining through the phosphorylation of Lif1 protein, a Ligase IV partner, in budding yeast”, 第34回日本分子生物学会ワークショップ, 2011.12.15, パシフィコ横浜
29. シンポジウム, 「DNA 二重鎖切断修復とその生理的機能」, 大阪大学寄付講座「酵母リソース工学」開設式記念講演会「阪大の酵母学、微生物学と酵母リソース工学」, 2011.11.25, 大阪大学銀杏会館
30. ワークショップ, 「シナプトネマ複合体形成における 9-1-1 DNA 損傷チェックポイントクランプの機能」, 第21回DNA複製・組換え・ゲノム安定制御ワークショップ, 2011.10.25, サンピア福岡
31. 国内学会, 「減数分裂期交叉型組換えの数と配置制御の分子メカニズム」, 第44回酵母遺伝学フォーラム, 2011.9.5-7, 九州大学

### 3-2 准教授

#### 【3-2a：海外、国内の学会等】自身のポスター発表

1. 東出望花, 篠原美紀, 「シナプトネマ複合体の伸長は交叉型組換えの染色体サイズ依存的バイアスに必要である」, 酵母遺伝学フォーラム, 2014. 9. 1-3, 東京大学弥生キャンパス
2. Daichi Iwasaki, Masahiro Terasawa and Miki Shinohara, “Molecular mechanism of DNA double-strand break repair by imprecise end joining accompanied by DSB end resection”, Gordon Research Conferences, "Mechanisms That Cause DNA Damage and Related Diseases", The Hong Kong University of Science and Technology, Hong Kong, 2014.7.6-11
3. Masahiro Terasawa, Akira Shinohara and Miki Shinohara, “Canonical NHEJ in mitosis induces genome instability and is suppressed by XRCC4 via CDKs”, Mechanisms of Recombination: 50th Anniversary Meeting of the Holliday Model, Melia Alicante, Spain, 2014.5.19-23
4. Kayoko Hayashihara, Gakushi Tsuji, Akira Shinohara and Miki Shinohara, “9-1-1 promotes the recruitment of ZMM/SIC through an interaction with Zip3 and regulates the formation of crossovers in budding yeast”, EMBO Meiosis, Dresden, Germany 2013.9.14-19
5. 篠原美紀, 林原加代子, 辻岳志, 「シナプトネマ複合体形成における 9-1-1 DNA 損傷チェックポイントクランプの機能」, 第 30 回染色体ワークショップ 第 11 回核ダイナミクス研究会, 2012. 12. 19-21, 兵庫県淡路夢舞台国際会議場
6. Daichi Iwasaki, Masahiro Terasawa and Miki Shinohara, “Forkhead-associated domain of Xrs2, a component of Mre11-Rad50-Xrs2 complex, suppresses imprecise nonhomologous end joining through Tel1 kinase activity”, EMBO workshop “Recombination Mechanisms and Genome Instability”, 2012.5.21-25, Jerez de la Frontena, Spain
7. Miki Shinohara and Akira Shinohara, DSB-dependent re-localization of the ZMM/SIC complex is promoted by the 9-1-1 checkpoint clamp, EMBO workshop “Meiosis”, 2011.9.17-21, Capaccio-Paestum, Italy

#### 【3-3：共同研究者の発表】（口頭、ポスターにわけ年度毎に人数を記載）

|         |    |           |      |
|---------|----|-----------|------|
| 2016 年度 | 口頭 | 5 件、ポスター  | 2 件  |
| 2015 年度 | 口頭 | 5 件、ポスター  | 2 件  |
| 2014 年度 | 口頭 | 2 件、ポスター  | 2 件  |
| 2013 年度 | 口頭 | 10 件、ポスター | 9 件  |
| 2012 年度 | 口頭 | 14 件、ポスター | 13 件 |
| 2011 年度 | 口頭 | 11 件、ポスター | 6 件  |

#### 【4：新聞報道等】

1. 2016.4.29 科学新聞 『放射線による DNA 損傷修復分子メカニズムを解明』(Iwasaki D., et al., PLoS Genetics, 2015 の成果に関する記事の掲載)
2. 2014.8.29 テレビ大阪 夕刊 7 チャンネル (Terasawa M, et al., *PLoS Genetics*, 2014 の成果に関するインタビュー)
3. 2014.12 蜩雪時代 (Terasawa M, et al., 2014 の成果に関する記事の掲載)

#### 【5：特許】

なし

#### 【6：取得研究費】

1. AMED 革新的がん医療実用化研究事業、「ゲノム編集効率向上の為の細胞環境とゲノム編集ベクター改良のトータルパッケージ開発」、代表、2016-2017
2. 大阪大学 ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ 特に優れた女性教員研究支援、代表、2016
3. 新学術領域研究、計画分担、2016-2019
4. 放射線影響研究会研究奨励助成「Tel1/ATM 活性による DNA 二重鎖切断末端からの Ku タンパク質除去による DSB 修復のフィデリティ保証機構の解明」、代表、2016
5. 基盤研究 C、「M 期における特殊な DSB 修復制御によるゲノム安定性維持機構の解明」分担、2016-2018
6. 最先端・次世代研究開発支援プログラム「流産リスク管理に向けた配偶子異数体形成過程の基礎的研究」、代表、2010-2013

教育活動 -篠原 美紀-

【7-1：現在指導している学生数（2016 年度）】

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

【7-2：各年度の在籍学生数】

2015 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）  
2014 年度 博士課程：5 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）  
2013 年度 博士課程：6 名（うち外国人留学生 5 名）、修士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）  
2012 年度 博士課程：4 名（うち外国人留学生 4 名）、修士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）  
2011 年度 博士課程：3 名（うち外国人留学生 3 名）、修士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-3：学位取得者数】

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 0 名）

【7-4：過去 5 年間の博士研究員の数】

2015 年度 2 名（うち外国人 0 名）  
2014 年度 2 名（うち外国人 0 名）  
2013 年度 2 名（うち外国人 0 名）  
2012 年度 4 名（うち外国人 1 名）  
2011 年度 3 名（うち外国人 1 名）

【8：担当授業】

共通教育：蛋白質科学入門 II  
学部：生物科学実験、生物科学の最前線  
大学院：生物科学特論、蛋白質細胞生物学セミナー、蛋白質細胞生物学特別セミナー

【9：学外での教育活動】

1. Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research, Basel, Visiting professor, 2015.7.20-8.20
2. 茨城大学理学部非常勤講師、平成 24 年度、集中講義、2012.9.17-18

1. 福井大学生命医科学フューチャーグローバルサイエンティスト育成プログラム、実験講座、講義、2016.12.23-24
2. JST 女子中高生理系進路選択支援事業「第 11 回女子中高生のための関西科学塾」、実行委員、2016.7.26-2017.3.25-26、大阪大学ほか
3. 福井大学生命医科学フューチャーグローバルサイエンティスト育成プログラム、実験講座、講義、2015.12.26
4. JST 女子中高生理系進路選択支援事業「第 10 回女子中高生のための関西科学塾」、実行委員、実験講座担当、2015.7.23-2016.3.14-15、神戸大学ほか
5. JST 女子中高生理系進路選択支援事業「第 9 回女子中高生のための関西科学塾」、実行委員、保護者懇談会メンター、研究発表会審査委員、2015.3.14-15、大阪府立大学
6. JST 女子中高生理系進路選択支援事業「第 8 回女子中高生のための関西科学塾」、実行委員、保護者懇談会メンター、研究発表会審査委員、2014.3.15-16、京都大学理学部
7. 第 45 回大阪大学公開講座 大阪くひと・まち>未来、少子高齢化の「現在・未来」、講師、「子孫繁栄のために生物が選択した究極の手段とそのリスク」、2013.11.13、大阪大学中之島センター
8. JST 女子中高生理系進路選択支援事業「第 7 回女子中高生のための関西科学塾」、実行委員 実験講師、

### 3-2 准教授

2013. 10. 20、大阪大学蛋白質研究所

9. 第11回男女共同参画学協会連絡会シンポジウム分科会、「女性研究者のポテンシャルを最大限に：問題点と国際比較!」、講演「優れた科学の芽をサポートするために～日本遺伝学会におけるリーダーシップ活動の機会均等の調査報告」、2013. 10. 7、東洋大学白山キャンパス
10. JST 女子中高生理系進路選択支援事業「女子中高生のための関西科学塾 2012」、実行委員 実験担当、大阪大学講演会 (2011. 9.)、大阪大学実験及び発表会 (2012. 3)
11. 私立神戸海星女子学院高等学校、高校1、2年対象 模擬授業、2011. 12. 1.
12. JST 女子中高生理系進路選択支援事業「女子中高生のための関西科学塾 2011」、実行委員 実験担当、神戸大学 (2011. 3)、大阪大学 (2010. 11)
13. 文部科学省女子中高生理系進路選択支援事業「ジュニア科学塾 in 関西 2010」、企画委員、2010. 3、京都大学

### 蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -篠原 美紀-

#### 【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2016 年度 2 課題

2015 年度 2 課題

#### 【10-2:国際共同研究の実施】

2016 年度 3 課題 (スイス、韓国、オーストリア)

2015 年度 1 課題 (スイス)

#### 【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】

1. DeltaVision Elite を用いたマウス受精卵、酵母生細胞内タンパク質の局在ダイナミクス解析 (国内 2 件)
2. X 線照射装置を用いた DNA 損傷導入 (国内 1 件)
3. Innova44 を用いた酵母 DNA 損傷修復キネティクス解析 (国際 1 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 -篠原 美紀-

#### 【10-1 : 論文査読】 (年度制限なし、雑誌名)

FEBS J.、Molecular Genetics and Genomics、Genes to Cells、Genes & Genetic systems、DNA research

#### 【10-2 : 雑誌の編集者等】

なし

#### 【11-1 : 所属学会】

日本分子生物学会、日本遺伝学会、日本放射線影響学会、日本癌学会、日本ゲノム編集学会、日本生化学会、酵母遺伝学フォーラム

#### 【11-2 : 学会での役員、委員など】

1. 酵母遺伝資源運営委員会委員 2016～
2. 男女共同参画学協会連絡会「学会を含むリーダーシップ活動の機会均等 WG」世話人 2015～



### 3-2 准教授

3. 日本放射線影響学会 学術委員会委員 2015
4. 日本遺伝学会 幹事 2013～
5. 日本遺伝学会 男女共同参画特別委員会委員 2007～2012
6. 日本分子生物学会 男女共同参画委員会委員 2010～2012

#### 【12：科研の審査委員など】

1. 2015年度 日本学術振興会 科学研究費委員会審査委員
2. 2014年度 日本学術振興会 特別研究員等審査会専門委員
3. 2013年度 文部科学省 新学術領域研究専門委員会委員
4. 2013年度 日本学術振興会 特別研究員等審査会専門委員
5. 2012年度 文部科学省 新学術領域研究専門委員会委員
6. 2012年度 日本学術振興会 科学研究費委員会審査委員
7. 2011年度 文部科学省 新学術領域研究専門委員会委員
8. 2011年度 日本学術振興会 科学研究費委員会審査委員

#### 【13：データベースの運営】実績を含む（アクセス件数，登録件数）

なし

#### 会議の運営

##### 【14-1：国際会議主催、共催別，会議名、場所、期間】

なし

##### 【14-2：国内会議主催、共催別，会議名、場所、期間】

1. 日本分子生物学会第37回年会ワークショップ「ゲノムダイナミクスとゲノムホメオスタシスの分子機構」，パシフィコ横浜、2014.11.25，オーガナイザー
2. 日本遺伝学会第86回年会ワークショップ「ゲノム再編とゲノム安定化維持機構の分子メカニズム」長浜バイオ大学、2014.9.14、オーガナイザー
3. 日本分子生物学会第36回年会ワークショップ「DNA 二重鎖切断の end-resection と修復機構の選択・制御」，神戸国際会議場、2013.12.5，オーガナイザー
4. 第45回酵母遺伝学フォーラム研究報告界，京都大学宇治キャンパス，2012.9.4-6，世話人
5. 日本分子生物学会第35回年会ワークショップ「ゲノム DNA のダイナミクスとホメオスタシス」，2012.12.11-14，福岡国際会議場，オーガナイザー

### 学内、所内活動 ー篠原 美紀ー

#### 【15：学内各種委員名】（期間）

1. ハラスメント相談室 全学相談員 2011～
2. セクシュアル・ハラスメント相談室 全学相談員 2006～2011
3. セクシュアル・ハラスメント調査委員会委員(2008、2011、2013)
4. 大阪大学男女共同参画推進オフィス室員 2010～2014

#### その他

#### 【16：特筆すべき項目があれば】

### 3-2 准教授

#### 3-2-9 末武 勲

職位：准教授

所属：エピジェネティクス研究グループ

【研究課題】 エピジェネティックな遺伝子発現機構の分子機構の解析

#### 【研究内容】

遺伝子発現制御は、DNA 塩基配列を認識する転写因子に依存するだけでなく、塩基配列に依存しない様式もある。この塩基配列に依存しないエピジェネティックな遺伝子発現制御機構には、DNA の修飾（メチル化、ヒドロキシメチル化など）、ヒストン化学修飾、非翻訳 RNA などが関与する。本年度は、DNA ヒドロキシメチル化の新解析法の開発、および修飾ヒストンの調製に関する研究を中心に行った。

#### 【2015-2016 年度の成果】

塩基配列に依存しない遺伝の一つとして、DNA メチル化が関与するのは有名である。近年 DNA はメチル化だけでなく、酸化されヒドロキシメチル化、フォルミル化、カルボキシメチル化されることが報告されている。なかでも、DNA ヒドロキシメチル化は、メチル化が除去される“脱メチル化”に関与するといわれている。しかし DNA メチル化を 1 塩基レベルで同定する方法（バイサルファイト法）では、メチル化とヒドロキシメチル化を分離できないため、その機能研究は難航している。私は、昨年度、ヒドロキシメチル化を検出するのに、メチル化は変化させずに、ヒドロキシメチル化だけをフォルミル化させる酸化反応を報告した。これにより、酸化反応後、バイサルファイト法と組み合わせると、メチル化とヒドロキシメチル化を 1 塩基解像度で区別可能となった。しかし、報告した反応は短い DNA を用いて条件設定していたため、本年度にて、ゲノム DNA に適用できるように反応条件を至適化した。それにより、ES 細胞において、ヒドロキシメチル化の培養条件に依存した変化を追うことに成功した。一方、共同研究により、異なる手法も開発し、多様な解析方法を報告することに成功した。一方、1 塩基解像度ではないが、ヒドロキシメチル化は、DNA 脱メチル化のみならず、UV などによって誘導される DNA 修復や染色体分配にも関与しうることも、共同研究にて見出すことができ、新機能を提案することができた。

これまで、ヒストン修飾の認識機構は、修飾ペプチドを用いて研究されてきた。しかし、最近の私たちの研究により、より生理的条件下でヒストンが存在する状態であるヌクレオソームを基質にした研究が必要であることが分かってきた。具体的には、ノックアウトマウスではアイソフォーム特異的な表現型を示すヘテロクロマチンタンパク質 1（HP1）は、3 つのアイソフォームとも修飾ペプチドには同じ結合強度で結合する。しかし、再構成ヌクレオソームを基質に用いると、アイソフォーム特異的な結合を見出だすことが可能となった。本年度は、さらにヒストン修飾の機能解析を進めるため、HP1 が認識するリシンのメチル化修飾だけでなく、共同研究により他の修飾の導入についても成功した。

#### 【今後の展望と自己評価（自己点検）】

昨年度に続き、本年度は、新たな「DNA ヒドロキシメチル化の 1 塩基解像度の解析方法」を報告した。今後は、それらを利用して、ヒドロキシメチル化の生体内での生理的意義、他のエピジェネティックマークとの関連性について明らかにしようと考えている。その結果、エピジェネティックな遺伝子発現抑制の機構の包括的な理解につなげようと考えている。また、ヒストン修飾の研究については、より詳細な認識機構に関する研究を推進して、新認識機構を見出し、それに基づいた機能解析の推進を目指す。これまでの DNA メチル化研究と併せることで、統一的なエピジェネティック制御の理解に向けた研究を展開する。

## 【発表論文】

## 【1-1 : 英文査読付】 (11-16 年)

1. Kawasaki Y, Kuroda Y, Suetake I, Tajima S, Ishino F, Kohda T. A Novel method for the simultaneous identification of methylcytosine and hydroxymethylcytosine at single base resolution. **Nucl. Acids Res.** *in press*, 2016
2. Fukuzawa S, Takahashi S, Tachibana K, Tajima S, Suetake I. Simple and accurate single base resolution analysis of 5-hydroxymethylcytosine by catalytic oxidative bisulfite sequencing using micelle incarcerated oxidants **Bioorg. Med. Chem.** **24**, 4254-4262, 2016
3. Kawakami T, Mishima Y, Kinoshita M, Lee, Y.H, Suetake I A thirane linker for isopeptide mimetics by peptide ligation **Tetrahedron Letters**, **57**, 2112-2115, 2016
4. Kafer GR, Li X, Horii T, Suetake I, Tajima S, Hatada I, Carlton PM\*. 5-Hydroxymethylcytosine Marks Sites of DNA Damage and Promotes Genome Stability. **Cell Rep.** **14**, 1283-92, 2016
5. Equilibrina I, Krayukhina E, Inoue K, Ishikawa Y, Kawamoto A, Kato T, Suetake I, Tajima S, Takat H, Uchiyama S, Fukui K\*. The role of phosphorylation of histone H3 at serine 10 in chromatin condensation in vitro. **Chromosome Science** **18**, 9-14, 2015
6. Fukuzawa S, Tachibana K, Tajima S, Suetake I. (2015) Selective oxidation of 5-hydroxymethylcytosine with micelle incarcerated oxidants to determine it at single base resolution. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** **25**, 5667-5671.
7. Takahashi, S., Suetake, I., Engelhardt, J., Tajima, S. A novel method to analyze 5-hydroxymethylcytosine in the CpG sequence using maintenance DNA methyltransferase DNMT1. **FEBS Open Bio** **5**, 741-747, 2015.
8. Mihsima Y, Jayasinghe CD, Lu K, Otani J, Shirakawa M, kawakami T, Kimura H, Hojo H, Carlton P, Tajima S, \*Suetake I. Nucleosome compaction facilitates HP1 $\gamma$  binding to methylated H3K9. **Nucl. Acids Res** **43**, 10200-12, 2015
9. Garvilles RG, Hasegawa T, Kimura H, Sharif J, Muto M, Koseki H, Takahashi S, Suetake I, Tajima S. Dual functions of the RFTS domain of Dnmt1 in maintenance DNA methylation and in protection of the genome from aberrant methylation. **PLoS ONE** **10**:e0137509, 2015
10. Kawakami T, Yoshikawa R, Fujiyoshi Y, Mishima Y, Hojo H, Tajima S, Suetake I. Synthesis of Histone Proteins by CPE Ligation using a Recombinant Peptide as the C-Terminal Building Block **J. Biochem.** **158**, 403-11, 2015
11. Mizushima R, JK Kim, Suetake I, Tanaka H, Takai T, Kamiya N, Takano Y, Mishima Y, Tajima S, Goto Y, Fukui K, Lee YH. NMR Characterization of the Interaction of the Endonuclease Domain of MutL with Divalent Metal Ions and ATP **PLoS One.** e98554, 2014
12. Berkuyrek AC, 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
13. Horii T, Morita S, Kimura M, Kobayashi R, Tamura D, Takahashi R, Kimura H, Suetake I, Ohata H, Okamoto K, Tajima S, Ochiya T, Abe Y, and Hatada I. Genome engineering of mammalian haploid embryonic stem cells using the Cas9/RNA system. **PeerJ**, e230, 2013
14. Otani J, Arita K, Kato T, Kinoshita M, Kimura H, Suetake I, Tajima S, Ariyoshi M, Shirakawa M. Structural basis of the versatile DNA recognition ability of the methyl CpG binding domain of methyl-CpG binding domain protein 4. **J Biol Chem.** **288**, 6351-62, 2013
15. Mishima Y, Watanabe M, Kawakami T, Jayasinghe CD, Otani J, Kikugawa Y, Shirakawa M, Kimura H, Nishimura O, Aimoto S, Tajima S, and Suetake I. Hinge and chromoshadow of HP1 $\alpha$  participate in recognition of K9 methylated histone H3 in nucleosomes. **J. Mol. Biol.** **425**, 54-70, 2013
16. Horii T, Suetake I, Yanagisawa E, Morita S, Kimura M, Nagao Y, Imai H, Tajima S, and Hatada I. The Dnmt3b Splice Variant is Specifically Expressed in In Vitro-manipulated Blastocysts and Their Derivative ES Cells. **J Reprod Dev.** **57**, 579-585, 2011
17. Suetake I, Mishima Y, Kimura H, Lee Y, Goto Y, Takeshima H, Ikegami T, and Tajima S. Characterization of DNA-binding activity in the N-terminal domain of DNA methyltransferase Dnmt3a. **Biochem J.** **437**, 141-148, 2011

## 【1-2 : 代表的な論文】 (5 報)

1. Mihsima Y, Jayasinghe CD, Lu K, Otani J, Shirakawa M, kawakami T, Kimura H, Hojo H, Carlton P, Tajima S, \*Suetake I. Nucleosome compaction facilitates HP1 $\gamma$  binding to methylated H3K9. **Nucl. Acids Res** **43**, 10200-12, 2015
2. Mishima Y, Watanabe M, Kawakami T, Jayasinghe CD, Otani J, Kikugawa Y, Shirakawa M, Kimura H, Nishimura O, Aimoto S, Tajima S, and Suetake I. Hinge and chromoshadow of HP1 $\alpha$  participate in recognition of K9 methylated histone H3 in nucleosomes. **J. Mol. Biol.** **425**, 54-70, 2013
3. Sharif J, Muto M, Takebayashi S, Suetake I, Iwamatsu A, Endo TA, Shinga J, Mizutani-Koseki Y, Toyoda T, Okamura K, Tajima S, Mitsuya K, Okano M, and Koseki H. The SRA protein Np95 mediates epigenetic inheritance by recruiting

### 3-2 准教授

Dnmt1 to methylated DNA. **Nature** 450, 908-912, 2007

4. Suetake I, Shinozaki F, Miyagawa J, Takeshita H, Tajima S. DNMT3L stimulates the DNA methylation activity of Dnmt3a and Dnmt3b through a direct interaction. **J. Biol. Chem.** 279, 27816-27823, 2004
5. Aoki A, Suetake I, Miyagawa J, Fujio T, Chijiwa T, Sasaki H, and Tajima S. Enzymatic properties of de novo-type mouse DNA (cytosine-5) methyltransferases. **Nucl Acids Res.** 29, 3506-12, 2001

#### 【1-3：英文総説】 (11-16 年)

1. Tajima S, Suetake I, Takeshita K, Nakagawa A, Kimura H. Domain Structure of the Dnmt1, Dnmt3a, and Dnmt3b DNA Methyltransferases. **Adv Exp Med Biol.** 945, 63-86, 2016
2. Tajima S, Kimura H, Suetake I. Establishment and maintenance of DNA methylation. in DNA replication Recombination, and Repair. Fumio Hanaoka and Kaoru Sugawara eds. ISBN 978-4-431-55871-2, 489-516, 2016

#### 【1-4：和文総説等】 (11-16 年)

なし

#### 【1-5：著書等】 (11-16 年)

1. 末武勲 DNA メチル化、遺伝子医学 MOOK 25 号「エピジェネティクスと病気」、pp.24 -30、メディカルドゥ(2013)

#### 【2：受賞歴】 (年度の指定はなし)

なし

#### 【招待講演】 (11-16 年)

##### 【3-1:講演-国際学会、外国でのセミナー】

1. 末武勲(2016) Detailed analysis of HP1 binding to histone H3 of which K9 is methylated in reconstituted nucleosomes. 関西大学 ゲノム・エピゲノム研究討論会, 3 月 12 日, 2016
2. Suetake I, Mishima Y, Watanabe S, Shimizu M, Shoji Takada, Isoform-specific binding properties of Heterochromatin protein 1, The 4th Awaji International Workshop on Electron Spin Science & Technology: Biological and Materials Science Oriented, June 19 – 22, Awaji Yumebutai, 2016
3. 末武勲, Dnmt1 の新制御, 第 1 回 エピジェネティック修飾読み手分子の構造と生命機能をつなぐ会」九州大学 生体防御医学研究所, 9 月 13 日, 2016
4. Suetake I, Detailed analysis of HP1 binding to histone H3 of which K9 is methylated in reconstituted nucleosomes. International symposium on structure and folding of disease related proteins. –bilateral symposium between SNU and IPR–, Dec 4-5, Seoul national university pharmaceutical plant for education and research, 2015
5. Suetake I, Engelhardt J, Takahashi S, Kimura H, Tajima S. Relative positioning of 5-hydroxymethylcytosine to 5-methylcytosine at promoters correlates with gene expression level, 3rd Awaji International Workshop on “Electron Spin Science & Technology Biological and Materials Science Oriented Applications, 3rd AWEST 2015, June 14 - 17, at Awaji Yumebutai 2015
6. Mishima Y, Lu K, Otani J, Shirakawa M, Carlton P, Tajima S, Suetake I. Nucleosome compaction allows HP1 γ the H3K9 methylation binding, Keystone Resort, Keystone, Colorado, USA, Mar 29-Apr 3, 2015
7. Suetake I. Novel mechanism for reading an epigenetic mark. The 2nd Awaji International Workshop on Electron Spin Science and technology: Biological and Materials Science Oriented Applications, 2nd AWEST 2014, June 15-17, Awaji Yumebutai, 2014
8. Suetake I. Study of the molecular mechanisms underlying epigenetics, The 1st Awaji International Workshop on Electron Spin Science and technology: Biological and Materials Science Oriented Applications, 1st AWEST 2013, June 16-18, Awaji Yumebutai, 2013
9. Tajima S, Takeshita K, Suetake I, Nakagawa, A. Multi-step process of maintenance methylation. FASEB (Federation of American Societies for Experimental Biology) Science Research Conference. Biological methylation: From DNA and histone to disease, Aug 12-17, Colorado, 2012

##### 【3-2: 講演-国内の学会、シンポ、WS など】 (11-16 年)

1. 三島優一、末武勲, HP1 の新規結合様式、BMB2015 フォーラム 第 38 回日本分子生物学会年会、第 88 回日本生化学会大会 合同大会オーガナイザー: 川上 徹、末武勲 12 月 2 日、神戸ポートアイランド、

### 3-2 准教授

2015

2. 田嶋正二、末武勲、木村博信、DNA メチルトランスフェラーゼによる DNA メチル化模様の形成・維持、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 12 月 2 日、神戸ポートアイランド、2015
3. 末武勲ヘテロクロマチンタンパク質、HP1 アイソフォームによるヌクレオソーム内のヒストン H3K9me3 の認識、第 87 回日本生化学会大会 シンポジウム、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）】(11-16 年)

2016 年度：口頭発表件数 2、ポスター発表件数 8  
2015 年度：口頭発表件数 2、ポスター発表件数 11  
2014 年度：口頭発表件数 1、ポスター発表件数 10  
2013 年度：口頭発表件数 1、ポスター発表件数 10  
2012 年度：口頭発表件数 1、ポスター発表件数 5  
2011 年度：口頭発表件数 1、ポスター発表件数 12

#### 【4:新聞報道】(11-16 年)

なし

#### 【5:特許】(11-16 年)

なし

#### 【6:取得研究費】(11-16 年)

科研費

1. 科研費 挑戦的萌芽研究；2015～18 年；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
2. 科研費 基盤研究 C；2012-14 年；“維持型 DNA メチル化酵素の構造を基盤とした機能解析”
3. 科研費 基盤研究 C；2009～11 年；“DNA メチル化模様の形成に、ヒストン分子の翻訳後修飾が果たす役割の生化学的解析”
4. CREST「エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」（山本雅之研究総括）2011～16 年；代表 白川昌宏；「幹細胞における多分化能性維持の分機構とエピゲノム構造の 3 次元解析」に末武グループとして関与
5. 科研費 基盤研究 B；2010～12 年；代表 田嶋正二；ゲノム DNA のメチル模様維持機構に関する研究
6. 科研費 基盤研究 B；2013～15 年；代表 田嶋正二；ゲノム DNA のメチル化模様維持機構に関する研究
7. 科研費 挑戦的萌芽研究；2015 年；代表 田嶋正二；組換え DNMT1 を用いたヒドロキシメチル化シトシンの 1 塩基解像度の検出方法の開発

### 蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動—末武勲—

#### 【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2016 年度 6 課題

2015 年度 0 課題

#### 【10-2:国際共同研究の実施】

2016 年度 1 課題（ドイツ）

2015 年度 0 課題

#### 【10-3:蛋白研セミナーの実施】

蛋白質研究所セミナー、「生命システムを支配するエピジェネティクス」、2016 年 12 月 21 日

### 3-2 准教授

#### 【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】

なし

### 社会貢献 ー末武勲ー

#### 【11-1:論文査読】

J Biochem, BBA, Molecules, Scientific Reports 2015,2016, Clinical Epigenetics, Chemical Communications, Mol Cell Probes

#### 【11-2:雑誌の編集者等】

なし

#### 【12-1:所属学会】

日本蛋白質科学会、日本生化学会、日本分子生物学会、日本細胞生物学会、DNA methylation society、日本エピジェネティクス研究会

#### 【12-2:学会の役員、委員】

なし

#### 【13:科研等の審査委員】

科研費 科学研究費委員会専門委員 平成 27 年 12 月 1 日～平成 29 年 11 月 30 日

#### 【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 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、BMB2015 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」を所内川上先生と共に開催

### 学内、所内活動 ー末武勲ー

#### 【16:学内、所内委員など】

なし

#### 【17:その他、特筆すべき活動】

なし

### 3-2 准教授

#### 3-2-10 鈴木 守

職位：准教授

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

理学研究科・高分子科学専攻(兼任)

理学研究科・生物科学専攻(兼任)

生命機能研究科(兼任)

#### 【研究課題】

1. 細胞接着分子の構造生物学研究
2. 自由電子レーザーによるシリアルフェムト秒結晶構造解析

#### 【研究内容】

##### 1. 細胞接着分子の構造生物学研究

細胞接着は、組織や臓器の形成に必須であり、その異常はがんや他の多くの疾患の原因になっている。細胞接着を行う接着装置は、上皮細胞でよく発達しており、タイトジャンクション(TJ)とアドヘレンスジャンクション(AJ)と呼ばれている。AJではカドヘリンとネクチンが、TJではクローディンがそれぞれ主要な接着分子であり、それぞれにおいて、直接接着に関与する接着分子、その分子の機能を制御する分子、接着分子によって制御されているシグナル分子など数多くのタンパク質を含み、巨大な複合体を形成し、その複合体がさらに集合して細胞膜ドメインを形成し、最終的に細胞を接着させている。本プロジェクトでは、ネクチン-アフマディン系の接着装置に焦点を絞り、これらの装置を構成する分子、その複合体の構造をX線結晶構造解析法より解析し、細胞接着装置の構造と機能を明らかにすることを目的として研究を進めている。

##### 2. 自由電子レーザーによりシリアルフェムト秒結晶構造解析

コンパクトX線自由電子レーザー施設“SACLA”を用いたシリアルフェムト秒X線結晶構造解析法の確立を目指している。この方法では、液体ジェット方式によって多数の微結晶を噴出し、それにX線自由電子レーザーパルス照射し、蛋白結晶が損傷を受ける前にデータ測定を行う。本手法は蛋白質が本来活性をもつ室温の構造を、放射線損傷の無い状態で構造解析が可能になると期待される。

#### 【2015-2016年度の成果】

##### 1. 細胞接着分子の構造生物学研究

ネクチン-アフマディン系の接着装置に焦点を絞り、これらの装置を構成する分子、その複合体の構造をX線結晶構造解析法より解析し、細胞接着装置の構造と機能を明らかにすることを目的として研究を進めている。アドヘレンスジャンクション接着装置蛋白質の細胞外ドメインの構造解析を目指し、結晶化を行っている。

##### 2. 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。現在、回折イメージ処理のアルゴリズム開発を行っている。

#### 【今後の展望と自己評価】

X線結晶学に関する手法開発と種々の蛋白質の構造解析を行う。特に、疾病に関連する蛋白質の構造・機能の解明、細胞接着機構の解明に向けた構造解析に取り組んでいく。

## 【1.論文】

## 【1-1:英文論文】 (11-16 年)

1. 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.
2. Kohji Yamamoto, Akifumi Higashiura, Mamoru Suzuki, Takahiro Shiotsuki, Ryohei Sugahara, Takeshi Fujii, Atsushi Nakagawa. (2016) Structural characterization of an aldo-keto reductase (AKR2E5) from the silkworm *Bombyx mori*. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. 474,104-110.
3. 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.
4. Fukuda Y, Tse KM, Suzuki M, Diederichs K, Hirata K, Nakane T, Sugahara M, Nango E, Tono K, Joti Y, Kameshima T, Song C, Hatsui T, Yabashi M, Nureki O, Matsumura H, Inoue T, Iwata S, Mizohata E. (2016) Redox-coupled structural changes in nitrite reductase revealed by serial femtosecond and microfocus crystallography. **J. Biochem.** 159, 527-538.
5. 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.
6. Keitaro Yamashita, Dongqing Pan, Tomohiko Okuda, Michihiro Sugahara, Atsushi Kodan, Tomohiro Yamaguchi, Tomohiro Murai, Keiko Gomi, Naoki Kajiyama, Eiichi Mizohata, Mamoru Suzuki, Eriko Nango, Kensuke Tono, Yasumasa Joti, Takashi Kameshima, Jaehyun Park, Changyong Song, Takaki Hatsui, Makina Yabashi, So Iwata, Hiroaki Kato, Hideo Ago, Masaki Yamamoto & Toru Nakatsu (2015) An isomorphous replacement method for efficient de novo phasing for serial femtosecond crystallography. **Scientific Reports** 5, 14017.
7. Kensuke Tono, Eriko Nango, Michihiro Sugahara, Changyong Song, Jaehyun Park, Tomoyuki Tanaka, Rie Tanaka, Yasumasa Joti, Takashi Kameshima, Shun Ono, Takaki Hatsui, Eiichi Mizohata, Mamoru Suzuki, Tatsuro Shimamura, Yoshiaki Tanaka, So Iwata and Makina Yabashi. (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.
8. 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.
9. 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 Hel from *Herichium erinaceus* on inhibition of human leukemia cell line proliferation. **Biosci.Biotechnol.Biochem.** 79(2), 211-7.
10. 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.
11. 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.
12. 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 Pol That Exhibits Antitumor Activity. **Biol. Pharm. Bull.** 37, 968-978.
13. 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.
14. 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 O<sub>2</sub>-like Diatomic Molecules. **Acta Crystallographica Section D**, 69, 2483-94.
15. 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.
16. Sato, Y., Kojima, R., Okumura, M., Hagiwara, M., Masui, S., Maegawa, K., Saiki, M., Horibe, T., Suzuki, M.,



### 3-2 准教授

- Inaba, K.(2013) Synergistic cooperation of PDI family members in peroxiredoxin 4-driven oxidative protein folding. **Scientific Reports** 3, 2456.
17. Yamamoto, K., Suzuki, M., Higashiura, A., Nakagawa, A. (2013) Three-dimensional structure of a Bombyx mori Omega-class glutathione transferase. **Biochem Biophys Res Commun.**
  18. 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.
  19. Takeshita, K., Tezuka, T., Isozaki, Y., Yamashita, E., Suzuki, M., Kim, M., Yamanashi, Y., Yamamoto, T., Nakagawa, A. (2012) Structural flexibility regulates phosphopeptide-binding activity of the tyrosine kinase binding domain of Cbl-c. **J. Biochem.** 152, 487-495.
  20. Yamamoto, K., Usuda, K., Kakuta, Y., Makoto Kimura, M., Higashiura, A., Nakagawa, A., Suzuki, M. (2012) Structural basis for catalytic activity of a silkworm Delta-class glutathione transferase. **Biochim Biophys Acta.**, 1820, 1469-74.
  21. Chavas LM, Matsugaki N, Yamada Y, Hiraki M, Igarashi N, Suzuki M., Wakatsuki S. (2012) Beamline AR-NW12A: high-throughput beamline for macromolecular crystallography at the Photon Factory. **J Synchrotron Radiat.** 19, 450-4.
  22. Akita, F., Higashiura, A., Shimizu, T., Pu, Y., Suzuki, M., Uehara-Ichiki, T., Sasaya, T., Kanamaru, S., Arisaka, F., Tsukihara, T., Nakagawa, A. and Omura, T. (2012) Crystallographic Analysis Reveals Octamerization of Viropilasm Matrix Protein P9-1 of Rice Black Streaked Dwarf Virus. **Journal of Virology**, 86, 746-756.
  23. Hagiwara, M., Maegawa, K., Suzuki, M., Ushioda, R., Araki, K., Matsumoto, Y., Hoseki, J., Nagata, K., Inaba, K. (2011) Structural Basis of an ERAD Pathway Mediated by the ER-Resident Protein Disulfide Reductase ERdj5. **Mol. Cell.** 41, 432-444.
  24. Narita, H., Yamamoto, Y., Suzuki, M., Miyazaki, N., Yoshida, A., Kawai, K., Iwasaki, K., Nakagawa, A., Takai, Y., Sakisaka, T. (2011) Crystal structure of the cis-dimer of nectin-1: implications for the architecture of cell-cell junctions. **J. Biol. Chem.** 86, 12659-12669.
  25. Narita, H., Nakagawa, A., Yamamoto, Y., Sakisaka, T., Takai, Y. and Suzuki, M. (2011) Refolding, crystallization and preliminary X-ray crystallographic study of the whole extracellular regions of nectins. **Acta Cryst.**, F67, 344-348
  26. Matsuda, M., Takeshita, K., Kurokawa, T., Sakata, S., Suzuki, M., Yamashita, E., Okamura, Y., Nakagawa, A. (2011) Crystal structure of the cytoplasmic phosphatase and tensin homolog (PTEN)-like region of ciona intestinalis voltage-sensing phosphatase provides insight into substrate specificity and redox regulation of the phosphoinositide phosphatase activity. **J. Biol. Chem.** 286, 23368-23377.

#### 【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 $\alpha$  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.

#### 【1-3:英文総説】((10-15 年))

なし

#### 【1-4:邦文総説】(10-15 年)

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】(10-15 年)

1. ジスルフィド結合形成(DsbB)  
鈴木守(2014) 日本の結晶学(II) ーその輝かしい発展ー(日本結晶学会) 360

### 3-2 准教授

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

#### 【招待講演】

##### 【3-1:講演-国際学会，外国でのセミナー】(10-15 年)

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】(11-16 年)

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 (2016)
2. 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)
3. 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)
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 (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）】(11-16 年)

2016 年度：国内口頭 0、国内ポスター 6、国外口頭発表 0、国外ポスター 2  
2015 年度：国内口頭 0、国内ポスター 7、国外口頭発表 0、国外ポスター 4  
2014 年度：国内口頭 3、国内ポスター 12、国外口頭発表 1、国外ポスター 2  
2013 年度：国内口頭 1、国内ポスター 1、国外口頭発表 1、国外ポスター 6  
2012 年度：国内口頭 2、国内ポスター 9、国外口頭発表 0、国外ポスター 1  
2011 年度：国内口頭 0、国内ポスター 18、国外口頭発表 0、国外ポスター 3

#### 【4:新聞報道】(11-16 年)

##### ～プレスリリース～

1. 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)
2. 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)
3. 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)
4. 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)
5. 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】(10-15 年)

なし

#### 【6:取得研究費】(11-16 年)

科学研究補助金等

### 3-2 准教授

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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 (16 年度)】

博士課程: 0 名 (うち外国人留学生 0 名)

修士課程: 0 名 (うち外国人留学生 0 名)

#### 【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

2016 年度、学部学生: 0、大学院修士課程: 0 大学院博士課程: 0 (うち外国人留学生 0 名)

2015 年度、学部学生: 0、大学院修士課程: 0 大学院博士課程: 0 (うち外国人留学生 0 名)

2014 年度、学部学生: 0、大学院修士課程: 0 大学院博士課程: 0 (うち外国人留学生 0 名)

2013 年度、学部学生: 1、大学院修士課程: 7 大学院博士課程: 2 (うち外国人留学生 1 名)

2012 年度、学部学生: 0、大学院修士課程: 6 大学院博士課程: 6 (うち外国人留学生 1 名)

#### 【7-3:過去 5 年間の学位取得者数】

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

#### 【7-4:過去 5 年間の博士研究員の数】

2016 年度 1 名

2015 年度 1 名

2014 年度 1 名

#### 【8:担当授業】(11-16 年)

化学概論(単独、1 セメスタ、14 年)

大学院: 基礎化学 I (分担、05 年~、毎年)

基礎化学実習(分担、05 年~、13 年)

蛋白質構造基礎論 (分担、0.5 セメスタ、11 年、14 年)

生物学特論 G8 (単独、12 年、14 年、16 年)

Advanced Macromolecular Science (分担、11 年)

基礎セミナー「蛋白質科学入門 II (分子編)」(分担、15 年、16 年)

#### 【9:学外での教育活動(出張講義など)】(10-15 年)

KEK サマーチャレンジ 実習講師 (12 年、13 年)

### 蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -鈴木 守-

#### 【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2016 年度 6 課題

2015 年度 6 課題

#### 【10-2:国際共同研究の実施】

2016 年度 1 課題 (タイ)

2015 年度 1 課題 (インドネシア)

### 3-2 准教授

#### 【10-3:蛋白研セミナーの実施】

該当なし

#### 【10-4:大型機器の共同利用の実施】

該当なし

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

該当なし

### 社会貢献 -鈴木 守-

#### 【11-1:論文査読】

Acta Cryst. F、日本応用物理学会

#### 【11-2:雑誌の編集者等】

日本結晶学会編集委員（平成 10 年 4 月～ 12 年 3 月）

日本結晶学会編集幹事（平成 12 年 4 月～ 14 年 3 月）

#### 【12-1:所属学会】

日本結晶学会、日本蛋白質科学会、歯科基礎医学会、日本細菌学会

#### 【12-2:学会の役員、委員】

日本結晶学会編集委員（平成 10 年 4 月～ 12 年 3 月）

日本結晶学会行事委員（平成 10 年 4 月～ 12 年 3 月）

日本結晶学会編集幹事（平成 12 年 4 月～ 14 年 3 月）

日本結晶学会情報委員（平成 22 年 4 月～ 24 年 3 月）

日本結晶学会行事委員（平成 24 年 4 月～ 26 年 3 月）

日本結晶学会評議委員（平成 26 年 4 月～ 28 年 3 月）

ターゲットタンパク研究プログラム ビームタイム利用調整 WG 委員（平成 18 年～23）

タンパク 3000 プロジェクト 機材開発・技術ワーキンググループ委員（平成 16 年）

#### 【13:科研等の審査委員】(10-15 年)

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、2016 年 12 月 1 日(現在)までに 44,500 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、530,000 件を超えるページビューがあった。

#### 【15-1:国際会議】

なし

#### 【15-2:国内会議】

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】平成 27 年度

生体超分子複合体構造解析ビームライン共同利用・共同研究専門部会委員

教員任期制検討委員会、

RI 委員

さわらび委員会

### 3－2 准教授

所内レクリエーション委員会委員長

#### 【17:その他、特筆すべき活動】

なし

### 3-2 准教授

#### 3-2-1 1 中井 正人

職位：准教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質化学研究部門 生体反応統御研究室／オルガネラバイオロジー研究グループ（2016年度より）

理学研究科・生物科学専攻（兼任）

【研究課題】 葉緑体における蛋白質輸送と葉緑体バイオジェネシスの分子メカニズムの解析

#### 【研究内容】

葉緑体に代表される植物に特有のオルガネラ、プラスチドは、各組織で機能的にも形態的にも多様に分化し、さらに環境変化による制御を受けている。多様なプラスチドの機能維持には、各プラスチドの機能に適した蛋白質セットが、適時に発現し、適所に配置され、さらに機能発現のための活性中心の付加等、さまざまな段階で多くの補助因子の介在の下、複雑な制御を受けて機能しているからに他ならない。しかし、中でもプラスチドへの蛋白質輸送機構の中核を成す内包膜の蛋白質膜透過装置 TIC 複合体に関しては、その構成因子も制御メカニズムも不明の点が多い。また、TIC 複合体と協同的に働くと考えられる蛋白質膜透過を駆動する輸送モーター複合体についても、その実体は確定していない。そこで、TIC 複合体とそれに付随する輸送モーター複合体の構造と機能の全容の解明を進める。加えて、葉緑体バイオジェネシスにおいて、葉緑体包膜の蛋白質輸送の分子メカニズムと制御が、どのような役割を果たしているのか、また、それらは藻類や植物の進化に伴いどのように変化を遂げてきたか、その変化の与えた影響は何か等、統合的理解を目指す。

#### 【2015-2016 年度の成果】

我々のグループでは、植物葉緑体内包膜の蛋白質輸送装置に関して、およそ 1MDa の TIC 複合体こそが長年議論的であった葉緑体内包膜の蛋白質輸送装置の実体である事を証明している。一方で、この過程は ATP の加水分解エネルギーを要求する過程である事が知られているが、この TIC 複合体と共に働く 2MDa もの巨大な新奇輸送モーター複合体の同定にも成功している。この新奇輸送モーター複合体の構成因子は、AAA 型 ATPase ファミリーに属する 1 種類の葉緑体ゲノムコードの蛋白質と 5 種類の核コードの蛋白質、加えて大変興味深い各コードの小サブユニットから構成されている事が分かっている。そのすべてが、シロイヌナズナのノックアウト株の解析から葉緑体バイオジェネシスだけでなく植物の生育そのものに必須な因子であった。さらに、*in vitro* の蛋白質輸送実験系を用いて、輸送モーター複合体が、まさに葉緑体蛋白質の内包膜透過過程において、ATP 依存性のステップに働いている事の多数の実験的証拠を得た。また、小サブユニットの役割についても、暗所あるいは非光合成組織において輸送モーターに ATP を効果的に供給する可能性を示唆するデータを得た。これらのデータをトップジャーナルに発表すべく投稿しており、現在リバイス中である。

比較ゲノム解析により、TIC 複合体や新奇輸送モーター複合体は、緑藻やほとんどの陸上植物において高度に保存されているが、実は進化の過程の異なる灰色藻や紅藻では、まだこのような複雑な複合体は出来上がっておらず、より原始的な輸送装置が存在している事が予想されている。また、高等植物の中でも、比較的最近分岐した単子葉植物であるイネ科植物でも、葉緑体内包膜における蛋白質輸送の分子メカニズムに大きな変化が生じていると予想されている。このような進化的な見地から、分子生物学的手法が適応できるモデル生物として、紅藻の *Cyanidioschyzon*、緑藻の *Chlamydomonas*、イネ科の *Oryza* をターゲットして、解析を進めている。紅藻では、中核因子の解析に続き、生化学的解析に必須の *in vitro* 輸送系の構築が進行中である。緑藻については、海外研究者との共同研究として輸送に関わる全因子の同定が完了しつつある。イネ科については、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を蓄積中である。

#### 【今後の展望と自己評価】

われわれのグループが見いだした葉緑体内包膜の蛋白質輸送装置複合体 TIC と新奇輸送モーター複合体の発見は、葉緑体蛋白質輸送機構の分子モデルを大きく改定する事になった。一方で、旧来のモデルを信じている研究者もいる。論文発表だけでなく、国際会議での講演等を通して、輸送機構に関するコンセンサスを世界レベルの研究者間で作っていく必要がある。現在は、構成因子が決まった段階であり、今後は TIC 複合体と輸送モーターの電子顕微鏡観察の単粒子解析等による立体構造解析を進め、分子メカニズムに迫りたい。さらに、この葉緑体蛋白質輸送システム獲得の進化的変遷まで明らかにできれば、生体膜を隔てて蛋白質を輸送するという生命が長い年月で獲得してきた重要な細胞構築原理の一つの解明に貢献できると考えている。

## 研究活動 -中井 正人-

### 【論文】

#### 【1-1:英文論文】(11-16 年)

1. Kikuchi, S., Bédard, J., Hirano, M., Hirabayashi, Y., Oishi, M., Imai, M., Takase, M., Ide, T., and Nakai, M. Uncovering the Protein Translocon at the Chloroplast Inner Envelope Membrane. **Science**, 339(6119): 571-574, 2013.
2. Yamasaki K, Motomura Y, Yagi Y, Nomura H, Kikuchi S, Nakai M, and Shiina T. Chloroplast envelope localization of EDS5, an essential factor for salicylic acid biosynthesis in Arabidopsis thaliana. **Plant Signal Behav.** 8(4), e23603, 1-4, 2013.
3. Kong, S.G., Suetsugu, N., Kikuchi, S., Nakai, M., Nagatani, A., and Wada, M. Both phototropin 1 and 2 localize on the chloroplast outer membrane with distinct localization activity. **Plant Cell Physiol.** 54(1):80-92, 2013.
4. Nakai Y, Harada A, Hashiguchi Y, Nakai M, Hayashi H. Arabidopsis molybdopterin biosynthesis protein Cnx5 collaborates with the ubiquitin-like protein Urm11 in the thio-modification of tRNA. **J Biol Chem.** 287(36):30874-84, 2012.
5. Hirabayashi, Y., Kikuchi, S., Oishi, M., and Nakai, M. (2011) In vivo studies on the roles of two closely related Arabidopsis Tic20 proteins, AtTic20-I and AtTic20-IV. **Plant Cell Physiol.**, 52, 469-478.

#### 【1-2:代表的な論文】

1. Kikuchi, S., Bédard, J., Hirano, M., Hirabayashi, Y., Oishi, M., Imai, M., Takase, M., Ide, T., and Nakai, M. Uncovering the Protein Translocon at the Chloroplast Inner Envelope Membrane. **Science**, 339(6119): 571-574, 2013.
2. Kikuchi, S., Oishi, M., Hirabayashi, Y., Lee, D. W., Hwang, I., and Nakai M. A 1-megadalton translocation complex containing Tic20 and Tic21 mediates chloroplast protein import at the inner envelope membrane. **Plant Cell**, 21, 1781-1797, 2009.
3. Asakura, Y., Hirohashi, T., Kikuchi, S., Belcher, S., Osborne, E., Yano, S., Terashima, I., Barkan, A. and Nakai, M. Maize Mutants Lacking Chloroplast FtsY Exhibit Pleiotropic Defects in the Biogenesis of Thylakoid Membranes. **Plant Cell**, 16, 201-214, 2004.
4. Yabe, T., Morimoto, K., Kikuchi, S., Nishio, K., Terashima, I. and Nakai, M. The Arabidopsis chloroplastic NifU-like protein CnfU, which can act as an iron-sulfur cluster scaffold protein, is required for biogenesis of ferredoxin and photosystem I. **Plant Cell**, 16, 993-1007, 2004.
5. Nishio K, Nakai M. Transfer of iron-sulfur cluster from NifU to apoferrdoxin. **J Biol Chem.** 275(30):22615-8, 2000.

#### 【1-3:英文総説】(11-16 年)

1. Nakai, M. YCF1: A Green TIC (Commentary). **Plant Cell**, 27(7): 1834-1838, 2015.
2. 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】(11-16 年)

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】(11-16 年)

1. Kikuchi, S. Bedard, J., and Nakai, M. One- and two-dimensional blue native-PAGE and immunodetection of low-abundance chloroplast membrane protein complexes. In *Chloroplast Research in Arabidopsis: Methods and Protocols*, Vol.II, (Jarvis, P. ed), **Methods in Molecular Biology**, 775, 3-17, 2011.
2. タンパク質実験ノート (上) タンパク質の抽出法：酵母；中井由実、中井正人 53-57、羊土社, 2011.

### 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)

#### 【招待講演】

##### 【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】(11-16年)

1. Nakai, M. Chloroplast Protein Import System: Evolution and Mechanisms. 2016年9月2日、International Conference of "Nascent-Chain Biology, Lake Kawaguchi, Japan.
2. Nakai, M. Chloroplast Protein Import System: Evolution and Mechanisms. 2016年6月21日、Gordon Research Conference: Mitochondria and Chloroplasts, Mount Snow, USA.
3. Nakai, M. Evolution of the Chloroplast Protein Import System. 2015年10月2日、International Meeting of "Matryoshka-type Evolution", Tsukuba, Japan.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Nakai, M. New evolutionary insights into the chloroplast protein import system. 2013年9月13日、The 12<sup>th</sup> International Forum on Infection and Immunity, Yumebutai, Awaji, Japan.
13. 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.
14. Nakai, M. Uncovering the protein translocon at the chloroplast inner envelope. 2012年8月2日、Gordon Research Conference: Mitochondria and Chloroplasts, Smithfield, USA.
15. Nakai, M. Uncovering the protein translocon at the chloroplast inner envelope. 2012年3月14日、Gordon Research Conference: Protein Transport Across Cell Membranes, Galveston, Texas, USA.
16. Nakai, M. A novel TIC complex: Translocon at the inner envelope of chloroplasts. 2011年4月18日、EMBO Conference Series: Protein Transport Systems, Santa Margherita di Pula, Italy.

##### 【3-2:講演-国内の学会, シンポ、WS など】(11-16年)

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. Nakai, M. Uncovering the protein translocon at the chloroplast inner envelope. 第12回日本蛋白質科学会年会 シンポジウム: 細胞内の蛋白質動態と細胞機能、2012年6月12日、名古屋、国際会議場



### 3-2 准教授

#### 【3-2a:海外、国内の学会等（セミナーも含む）】自身のポスター発表（11-16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）】（11-16年）

|        |      |    |        |    |
|--------|------|----|--------|----|
| 2016年度 | 口頭発表 | 0人 | ポスター発表 | 3人 |
| 2015年度 | 口頭発表 | 1人 | ポスター発表 | 2人 |
| 2014年度 | 口頭発表 | 0人 | ポスター発表 | 2人 |
| 2013年度 | 口頭発表 | 0人 | ポスター発表 | 1人 |
| 2012年度 | 口頭発表 | 1人 | ポスター発表 | 2人 |
| 2011年度 | 口頭発表 | 1人 | ポスター発表 | 1人 |

#### 【4:新聞報道】（11-16年）

「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】（11-16年）

なし

#### 【6:研究費】（11-16年）

科研費

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 基盤研究（C）H21-23 研究代表者 葉緑体鉄硫黄クラスター供給システムの分子機構とその制御に関する解析

### 教育活動 -中井 正人-

#### 【7-1:現在指導している学生数】（16年度）

博士課程：0名（うち外国人留学生 0名）

修士課程：0名（うち外国人留学生 0名）

#### 【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2016年度 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）

### 3-2 准教授

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

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

#### 【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:過去 5 年間の博士研究員の数】

2016 年度 2 名

2015 年度 2 名

2014 年度 2 名

2013 年度 1 名

2012 年度 2 名

2011 年度 2 名

#### 【8:担当授業】(11-16 年)

大学院：生物科学特論（分担、2 年に 1 度）、蛋白質反応機構学セミナー、蛋白質反応機構学特別セミナー  
学部：生物学実習（分担）

#### 【9:学外での教育活動(出張講義など)】(11-16 年)

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】

2016 年度 2 課題

2015 年度 0 課題

#### 【10-2:国際共同研究の実施】

2016 年度 0 課題

2015 年度 0 課題

#### 【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

### 社会貢献 -中井 正人-

#### 【10-1: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.

#### 【10-2:雑誌の編集者等】

なし

### 3-2 准教授

#### 【11-1:所属学会】

日本分子生物学会 生化学会 植物生理学会

#### 【11-2:学会の役員、委員】

なし

#### 【12:科研等の審査委員】(11-16 年)

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)

#### 【13:データベース等の運営】実績を含む（アクセス件数，登録件数）

なし

#### 【14-1:国際会議】(11-16 年)

なし

#### 【14-2:国内会議】(11-16 年)

なし

### 学内、所内活動 -中井 正人-

#### 【15: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 (-16)、所内放射線安全委員会委員 (-16)、所内遺伝子組換え実験安全委員会委員 (-16)、所内ネットワーク運営委員会委員 (-16)

#### 【16:その他、特筆すべき活動】(11-16 年)

### 3-2 准教授

#### 3-2-12 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。

#### 【2015-2016 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た。(3) 小胞体 ER 膜網状構造形成に関与する GTP アーゼ Seylp を含む再構成プロテオリポソーム系を構築し解析した。(4) シナプス神経伝達に必須の SNARE ファミリータンパク質およびカルシウム結合タンパク質の大量発現・精製・機能解析系を確立した。(5) 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、そして Rab GTPase による細胞内膜交通のコンパートメント特異性の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. Sugiura S., Mima J., Physiological lipid composition is vital for homotypic ER membrane fusion mediated by the dynamin-related GTPase Sey1p. **Sci. Rep.** 6, 20407, 2016.
2. Tamura N., Mima J., Membrane-anchored human Rab GTPases directly mediate membrane tethering *in vitro*. **Biol. Open** 3, 1108-1115, 2014.
3. 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**).
4. 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.
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.

## 【1-2:代表的な論文】

1. Tamura N., Mima J., Membrane-anchored human Rab GTPases directly mediate membrane tethering *in vitro*. **Biol. Open** 3, 1108-1115, 2014.
2. 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**).
3. 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.
4. Mima J., Wickner W., Complex lipid requirements for SNARE- and SNARE chaperone-dependent membrane fusion. **J. Biol. Chem.** 284, 27114-27122, 2009.
5. 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.
6. 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**).
7. Mima J., Hayashida M., Fujii T., Narita Y., Hayashi R., Ueda M., Hata Y., Structure of the carboxypeptidase Y inhibitor I<sup>C</sup> in complex with the cognate proteinase reveals a novel mode of the proteinase-protein inhibitor interaction. **J. Mol. Biol.** 346, 1323-1334, 2005.
8. 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】

なし

## 【1-4:邦文総説】

1. SNARE による細胞内膜融合の分子機構：再構成アプローチからの発見, 三間穰治, 化学と生物, 53, 666-672, 2015.
2. 再構成プロテオリポソームとオルガネラ膜融合, 三間穰治, 生物工学会誌, 91, 211, 2013.
3. オルガネラ膜融合の *in vitro* 完全再構成：SNARE シャペロン複合体が膜融合の中心的な機構であることを証明, 三間穰治, 化学と生物, 50, 234-235, 2012.
4. 酵母液胞オルガネラ膜融合の *in vitro* 完全再構成, 三間穰治, 生化学, 83, 23-26, 2011.

## 【1-5:著書】

なし

## 【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. 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. 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
2. 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
3. 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
4. シンポジウム「Remodeling of lipid membrane for cellular organelles」第 65 回日本細胞生物学会大会, 2013 年 6 月 21 日, ウインクあいち (愛知県産業労働センター), 名古屋
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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)】

2016 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 0 件  
2015 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 2 件  
2014 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 0 件  
2013 年度 口頭発表件数: 2 件、ポスター発表件数: 3 件  
2012 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 1 件  
2011 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 3 件

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 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
2. 新学術領域研究 細胞内ロジスティクス「オルガネラ膜融合・膜分裂を制御する分子マシナリー」、代表、平成 23 年度～24 年度

その他助成金等

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 (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）

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】

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

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

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

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

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

【7-3: 2016 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

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

【7-4: 2016 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2016 年度 0 名

2015 年度 0 名

2014 年度 1 名

2013 年度 1 名

2012 年度 1 名

2011 年度 0 名

【8:担当授業】

共通教育：基礎セミナー「蛋白質科学入門 II」（分担、11 年、15 年、16 年）

学部：生物科学の最前線（分担、09-16 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】

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 -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】

なし

【15-2:国内会議】

1. 蛋白研セミナー「細胞表面受容体と細胞内輸送」オーガナイザー（10年）
2. 第11回日本蛋白質科学会年会 ワークショップ「生体膜ダイナミクス：*In vitro* 再構成系によるアプローチ」オーガナイザー（11年）
3. 第20回酵母合同シンポジウム「伝統から未来に伝える酵母研究とその仲間たち」実行委員（12年）

学内、所内活動 -三間 穰治-

【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 佐藤 毅

職位：講師

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、蛋白質化学研究部門蛋白質有機化学研究室（兼任）、理学研究科・化学専攻、生物科学専攻（兼任）

#### 【研究課題】 膜タンパク質の構造機能解析

#### 【研究内容】

生体膜中において、膜タンパク質はどのような構造で存在し、どのようにその形を変えることによって機能するのか、受容体型チロシンキナーゼの機能発現に注目して、その分子メカニズムの解明を目指した研究を行っている。合成化学的手法、または分子生物学的手法、さらにはそれらを組み合わせた半合成によって、研究対象とする膜タンパク質を調製し、その脂質二重膜における構造解析を、特に膜貫通-膜近傍部位に焦点を当て、固体 NMR や蛍光測定を中心とした分光学的手法で行っている。主な研究対象は上皮増殖因子受容体（EGFR）、線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)である。

#### 【2015-2016 年度の成果】

1. 受容体型チロシンキナーゼの膜貫通-膜近傍部位の構造機能解析：FGFR3 の膜貫通部位には常時活性型の変異が見出されている。細胞質内膜近傍部位に蛍光プローブを導入した試料に関して解析を行ったところ、細胞質内膜近傍部位は、野生型では酸性脂質二重膜に結合し、変異型では膜から解離することがわかった。さらに偏光 FT-IR を用いて膜貫通部位の脂質二重膜への配向と細胞質内膜近傍部位の脂質二重膜に対する結合・解離の相関を解析したところ、膜貫通ヘリックスが脂質二重膜に対して「立つ」ことによって、細胞質内膜近傍部位は膜から解離することが分かった。今年度は、野生型の配列において、膜貫通部位の脂質二重膜中における配向は、当該部位 N 末端に存在する高度に保存された二つの Tyr 残基と脂質二重膜との相互作用によって決定されていることを分光学的に明らかとした。

2. 「半合成受容体」を用いるリガンド結合に伴った膜貫通-膜近傍部位の構造変化の解析：分子生物学的に調製した細胞外領域と合成化学的に調製した膜貫通-膜近傍部位をライゲーションによって縮合し、そのようなタンパク質断片を用いて、細胞外領域におけるリガンド結合に伴った膜貫通-膜近傍部位の構造変化を捉えることを目指す研究である。動物細胞を用いることによって FGFR3 細胞外領域を獲得し、膜貫通部位との縮合に成功しており、今年はバイセルという可溶性脂質二重膜中における縮合に成功した。現在は、収量の改善を試みている。

#### 【今後の展望と自己評価】

受容体型チロシンキナーゼに関しては非常に多くの研究がなされている。構造生物学的研究においては、細胞外と細胞質内領域の結晶構造が複数報告されており、本研究分野における重要課題はリガンド結合に始まる細胞外領域の構造変化が、どのようにして膜貫通-膜近傍部位を介して細胞質内領域における機能発現となるのか、その連動性を明らかにすることである。自らの研究では、細胞外領域におけるリガンド結合に伴い、二量体を形成している受容体の膜貫通部位の会合様式に変化が生じ、それと連動して形質膜 inner leaflet に結合していた細胞質内膜近傍部位が膜から解離する可能性を示した。国外の他グループも全く異なる手法を用いることによって同様のモデルの提唱に至っており、このモデルは当該研究分野において、新たな展開を与えるものであると考えている。

今後は、これまでの膜貫通-膜近傍部位配列ペプチドの構造解析研究に加え、特異的標識を導入した半合成受容体を試料とし、細胞外領域におけるリガンド結合に伴った膜貫通-膜近傍部位の構造変化を捉えることを第一の目標とする。また、受容体分子の構造変化に加え、様々な機能性脂質との相互作用に関しても解析を進めていく。最終的には受容体型チロシンキナーゼの機能の制御を可能とする、すなわち、がん等の治療薬の開発へと発展し得る分子の創製にも挑戦すべく研究を行っていく。

## 研究活動 -佐藤 毅-

## 【1:論文】

## 【1-1:英文論文】

- 1) Leroy, E. Defour, J-P. Sato, T., Dass, S., Gryshkova, V., Marlar, S.M., Staerk, J., Constantinescu, S. N. and Smith, S.O. His499 regulates dimerization and prevents oncogenic activation by asparagine mutations of the human thrombopoietin receptor. **J.Biol.Chem.** 291, 2974-2987, 2016.
- 2) Takagi-Niidome, S. Sasaki, T. Osawa, S. Sato, T. Morishima, K. Cai, T. Iwatsubo, T. and Tomita, T. Cooperative roles of hydrophilic loop 1 and the C terminus of presenilin 1 in the substrate-gating mechanism of  $\gamma$ -secretase. **J. Neurosci.** 35, 2646-2656, 2015
- 3) Arai T., Sasaki D., Araya T., Sato T., Sohma Y. and Kanai M. A Cyclic KLVFF-Derived Peptide Aggregation Inhibitor Induces the Formation of Less Toxic Off-Pathway Amyloid- $\beta$  Oligomers. **ChemBioChem** 17, 2577-83, 2014
- 4) Tamagaki H., Furukawa Y., Yamaguchi R., Hojo H., Aimoto S., 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
- 5) Arai T., Araya T., Sasaki D., Taniguchi A., Sato T., Sohma Y. and Kanai M. Rational Design and Identification of Non-Peptidic Aggregation Inhibitor of Amyloid- $\beta$  Based on a Pharmacophore Motif Obtained from *cyclo*[-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-]. **Angew. Chem. Int. Ed.** 53, 8236-8239, 2014
- 6) Matsushita C., Tamagaki H., Miyazawa Y., Aimoto S., Smith S.O. and Sato T. Transmembrane helix orientation influences membrane binding of the intracellular juxtamembrane domain in Neu receptor peptides. **Proc.Natl.Acad.Sci.USA**, 110,1646-1651, 2013
- 7) Defour J.-P., Itaya M., Gryshkova V., Brett I.C., Pecquet C., Sato T., Smith S.O. and Constantinescu S.N. A Tryptophan at the Transmembrane-Cytosolic Junction Modulates Thrombopoietin Receptor Dimerization and Activation. **Proc.Natl.Acad.Sci.USA**, 110, 2540-2545, 2013

## 【1-2:代表的な論文】

- 1) Sato T., Pallavi P., Golebiewska U., McLaughlin S. and Smith S.O. Structure of the membrane reconstituted transmembrane-juxtamembrane peptide EGFR(622-660) and its interaction with  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin. **Biochemistry**, 45, 12704-12714, 2006
- 2) Sato T., Kienlen-Campard P., Ahmed M., Liu W., Li H., Elliott J.I., Aimoto S., Constantinescu S.N., Octave J.-N., and Smith S.O. Inhibitors of amyloid toxicity based on  $\beta$ -sheet packing of A $\beta$  40 and A $\beta$  42. **Biochemistry**, 45, 5503-5516, 2006
- 3) Sato T., Saito Y. and Aimoto S. Synthesis of the C-terminal Region of Opioid Receptor Like 1 in an SDS Micelle by the Native Chemical Ligation: Effect of Thiol Additive and SDS Concentration on Ligation Efficiency. **J.Peptide Sci.** 11, 410-416, 2005
- 4) Sato, T. and Aimoto, S. Use of thiosulfonate for the protection of thiol groups in peptide ligation by the thioester method. **Tetrahedron Letters**, 44, 8085-8087, 2003
- 5) Sato T., Kawakami T., Akaji K., Konishi H., Mochizuki K., Fujiwara T., Akutsu H. and Aimoto S.. Synthesis of a membrane protein with two transmembrane regions. **J.Peptide Sci.**, 8, 172-180. 2002.
- 6) Sato T., Tang T.-C., Reubins G., Fei J.Z., Fujimoto T., Kienlen-Campard P., Constantinescu S.N., Octave J.-N., Aimoto S. and Smith S.O. A Helix-to-Coil Transition at the  $\epsilon$ -Cut Site in the Transmembrane Dimer of the Amyloid Precursor Protein is Required for Proteolysis. **Proc.Natl.Acad.Sci.USA**, 106, 1421-1426. 2009

## 【1-3:英文総説】

- 1) Sato, T. Synthetic transmembrane-juxtamembrane peptide for the structure and function of ErbB receptor tyrosine kinase. *Biopolymers Peptide Science*. doi:10.1002/bip.22775, 2016.

## 【1-4:邦文総説】

1. 佐藤 毅 ペプチド化学を基礎とした受容体型チロシンキナーゼ膜貫通-膜近傍部位の構造解析. 化学工業 Vol.65, NO.11, 15-21, 2014
- 2 受容体型チロシンキナーゼにおける膜を介した情報伝達のしくみ. 佐藤 毅, 生物物理 313 号, 2014
- 3 .生体膜に存在する受容体活性化機構の解明～ペプチド化学によるアプローチ～, 佐藤 毅, 相本三郎. 膜 (MEMBRANE) 34(3), 110-116, 2009.

## 【1-5:著書】

なし

### 3-2 准教授

#### 【2:受賞歴】

2015 年 大阪大学総長奨励賞  
2013 年 大阪大学総長奨励賞  
2011 年度 日本ペプチド学会奨励賞

#### 【招待講演】

##### 【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Synthetic peptide for structure and function of membrane protein, IPR International Seminar: Frontiers of peptide and glycoscience, Osaka, 2016 年 5 月
2. Research on structure and function of membrane protein using synthetic transmembrane peptides, 19<sup>th</sup> Korean Peptide Protein Symposium, Choongchungnam, South Korea, July 2015
3. Mechanism for signaling through the membrane in activation of receptor tyrosine kinase; Molecular Targets for Diseases and Structural Life Science, The 9th International Symposium of the Institute Network; Organized by IPR and RIMD, Osaka University; Osaka, Japan, June 2014
4. Structural change in the transmembrane-juxtamembrane region of receptor tyrosine kinase for its activation; Membrane Protein Folding organized by the Biophysical Society (US) and the Korean Institute for Advanced Study; Seoul, South Korea, May 2013; 主催者: James Bowie (UCLA), Karen Fleming (John Hopkins), Jooyoung Lee (KIAS), Sanguk Kim (POSTECH)
5. Structural biology on membrane protein using synthetic transmembrane peptides; 4th Indian Peptide Symposium, Kolkata, India, February 2013; 主催者 Gautam Basu (Bose Institute)
6. Structure of the transmembrane-juxtamembrane region of the amyloid precursor protein; Pacificchem Honolulu, Hawaii, USA, 2010
7. Solid state NMR study on the dimer structure of the transmembrane region of amyloid precursor protein, 5th International Peptide Symposium, Kyoto Japan, 2010.

##### 【3-2: 講演-国内の学会, シンポ, WS など】

1. 受容体型チロシンキナーゼの膜貫通-膜近傍部位の構造機能解析; 大阪大学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」, 大阪, 2016 年 5 月.
2. 受容体型チロシンキナーゼの膜貫通-膜近傍部位の構造機能解析; 大阪大学蛋白質研究所セミナー「Mechanism of Biology on the Membrane: 生体膜上の生物化学」, 大阪, 2016 年 3 月.
3. 穀、合成ペプチドを用いた 1 回膜貫通型タンパク質の構造機能解析、第 15 回日本蛋白質科学会年会ワークショップ「生体膜上における事象の分子機構解明を目指すペプチド生命科学」、徳島、6 月、2015 年; ワークショップ主催者: 川村出 (横浜国大)、佐藤穀 (阪大蛋白研)
4. 佐藤 穀、合成ペプチドを用いた膜タンパク質の構造生物学、横浜国立大学工学研究院リサーチフォーラム; 横浜; 主催者: 川村出、内藤晶 (横浜国立大学)
5. 佐藤 穀, EGFR 膜貫通-膜近傍部位の構造機能解析, 第 87 回日本生化学会, 京都 2014. フォーラム「次世代脂質生物学を支える革新的テクノロジー」主催者: 小林俊秀, 佐甲靖志 (理化学研究所)
6. ペプチド化学を基盤とした受容体チロシンキナーゼ膜貫通-膜近傍部位の構造機能解析, 生命分子機能研究会セミナー2014; 主催者: 木曾良明
7. Research on the function of membrane proteins based on the peptide chemistry; Lecture for the young investigator's award, Japanese Peptide Symposium, Sapporo, 2011; 学会主催者: 坂口和靖 (北海道大学)
8. Structural study on the transmembrane region of amyloid precursor protein using solid state NMR; 大阪大学蛋白質研究所セミナー The New Trend of Peptide Science in Asia and Oceania ペプチド科学 -アジア・オセアニアの新潮流-, 大阪大学蛋白質研究所, 2010. シンポジウム主催者: 相本三郎 (大阪大学)

##### 【3-3:その他の発表 (共同研究者の口頭発表, ポスター発表)】

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: 1 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: 2 件  
2012 年度 口頭発表件数: 0 件, ポスター発表件数: 4 件  
2011 年度 口頭発表件数: 2 件, ポスター発表件数: 2 件

#### 【4:新聞報道】

なし

### 3-2 准教授

#### 【5:特許】

なし

#### 【6:研究費】

科研費

1. 挑戦的萌芽研究 「1 回膜貫通型蛋白質を一方向でリポソーム上に存在させる技術の開発」, 代表, 2014-2015 年度
2. 基盤研究 (B) 「複合的構造解析による膜内プロテアーゼ RseP の膜内・膜外での基質認識機構の解明」, 分担、2014-2016 年度
3. 若手研究(A) 「受容体型チロシンキナーゼの半合成と構造機能解析」, 代表, 2012-2015 年度

その他

1. 理化学研究所 Integrated Lipidology, 佐藤 毅 (分担) 2014-2018 年度
2. 住友財団研究助成金, 「1 回膜貫通型受容体活性化機構の解明に向けた膜貫通-膜近傍部位の構造解析」, 代表, 2012-2013 年度
3. 内藤記念科学奨励金, 「受容体型チロシンキナーゼ活性化メカニズムにおける膜貫通-膜近傍部位の機能構造解析」, 代表, 平成 22~23 年度.
4. Agency: National Institutes of Health (NIH)  
Grant Number: R01 GM 46732-14 (Smith)  
Title "Structure-function studies of single transmembrane helix receptors."  
Dates 7/1/08 - 6/30/12  
PI: Steven O. Smith; 分担

### 教育活動 -佐藤 毅-

#### 【7-1:現在指導している学生数 (2016 年度)】

博士課程: 2 (うち外国人留学生 1)

修士課程: 8 名 (うち外国人留学生 0 名)

#### 【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

2015 年度 博士課程: 2 名 (うち外国人留学生 1 名), 修士課程: 4 名  
2014 年度 博士課程: 1 名 (うち外国人留学生 0 名), 修士課程: 0 名  
2013 年度 博士課程: 2 名 (うち外国人留学生 1 名), 修士課程: 0 名  
2012 年度 博士課程: 2 名 (うち外国人留学生 1 名), 修士課程: 0 名  
2011 年度 博士課程: 4 名 (うち外国人留学生 1 名), 修士課程: 1 名

#### 【7-3:2016 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

博士号: 1 名

#### 【7-4:過去 5 年間の博士研究員の数】

2015 年度 0 名  
2014 年度 0 名  
2013 年度 0 名  
2012 年度 0 名  
2011 年度 0 名

#### 【8:担当授業】

学部 (共通教育) 分子化学 B (分担; 2010~)

大学院: 生物科学特論 (分担; 2010~); 蛋白質分子化学 (分担; 2012~)

#### 【9:学外での教育活動(出張講義など)】

近畿大学理工学部: 生命科学英語 (2013~)

神戸薬科大学大学院: 薬品物理化学分野特論 (2010 年)

### 3-2 准教授

#### 蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -佐藤 毅-

##### 【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2016 年度 0 課題

2015 年度 0 課題

##### 【10-2:国際共同研究の実施】

2016 年度 0 課題

2015 年度 1 課題

##### 【10-3:蛋白研セミナーの実施】

1.大阪大学蛋白質研究所セミナー「Mechanism of Biology on the Membrane : 生体膜上の生物化学 2016 年 3 月 3 日-4 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】

該当なし

#### 社会貢献 -佐藤 毅-

##### 【11-1:論文査読】

J. Biochem. , Bull. Chem. Soc. JPN, J. Pept. Sci., Bioorganic & Medicinal Chemistry、BBA Biomembrane

##### 【11-2:雑誌の編集者等】

なし

##### 【12-1:所属学会】

日本生化学会、日本ペプチド学会、日本蛋白質科学会、日本核磁気共鳴学会、日本化学会

##### 【12-2:学会の役員、委員】

日本化学会近畿支部幹事、代表正会員

##### 【13:科研等の審査委員】

日本学術振興会審査員（科研費 1 段委員、若手研究 B）（15-）

##### 【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:国内会議主催】

大阪大学蛋白質研究所セミナー「膜蛋白質の機能発現メカニズムに向けて-細胞膜上での事象の解析-,」 世話人, 大阪, 2009 年 9 月 24-25 日

#### 学内、所内活動 -佐藤 毅-

##### 【15:学内、所内委員など】

なし

##### 【16:その他、特筆すべき活動】

なし

### 3-2 准教授

#### 3-2-14 李 映昊

職位：講師

所属：蛋白質研究所 蛋白質解析先端研究センター 先端計測研究室(2012年度~2013年度)、  
蛋白質研究所 蛋白質構造生物科学研究部門 構造形成研究室(2014年度~)、理学研究科大学院  
高分子科学専攻(2014年度~)、理学研究科大学院生物科学専攻(2014年度~)（兼任）

【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。

#### 【2015-2016年度の成果】

（１）酵素の活性が、パートナー蛋白質との相互作用によって調節されることを、部位特異的変異、酵素活性測定、溶液 NMR 分光法、及び ITC を用いて調べた。Ferredoxin NADP<sup>+</sup> reductase と sulfite reductase は、パートナー蛋白質である ferredoxin から電子を受け取り、基質を還元させる。Fd と FNR 間、並びに Fd と SiR 間の静電・非静電相互作用が、両蛋白質の親和性と配向を微調整し、活性を制御することを提唱した。

（２）アミロイド線維は、アルツハイマー病やパーキンソン病、透析アミロイドーシスなどのアミロイド病で生体組織に沈着を呈する蛋白質の異常凝集体である。アミロイド線維の詳細な形成機構は分かっていない。ITC を用いて、β2m のアミロイド線維が溶媒や添加剤によって異なる反応熱を示し、異なる線維になることが分かった。阻害剤による線維形成の抑制効果も ITC を用いて明らかにした。

（３）αシヌクレイン（αSN）は、パーキンソン病の原因蛋白質として知られている。αSN 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。αSN アミロイド線維が形成される温度によって線維構造の安定性が変化することを見出した。線維形成温度が高くなるほど、高温及び低温に対する線維の構造安定性が高くなった。アミロイド線維の構造安定性は、線維特有的な高次構造と相関があることを提唱した。

（４）可溶性蛋白質が溶解度を超えると、蛋白質間の会合あるいは凝集反応が起こり、固体として析出する現象（相転移）が見られる。液相から固相への相転移の代表的な例として、三次元結晶、アミロイド線維、及び無定形凝集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。

#### 【今後の展望と自己評価】

蛋白質の折り畳み反応や天然構造の安定性は、蛋白質分子と水との相互作用に依存すると理解される。エネルギー論的な観点から考えると、熱力学的に最も安定な状態はエンタルピーとエントロピーといった熱力学的パラメータの微調整によって決まる。この微調整は、生体分子間の相互作用においても、基本原理として適用できる。しかし、誤った折り畳みや蛋白質の凝集によって形成されるアミロイド線維、及び無定形凝集体に関する系統的な熱力学的な研究はほとんど行われていない。蛋白質の凝集は極めて一般的な自然現象であり、40 種類以上の深刻な疾患に関わる原因分子であるにも関わらず、その熱力学的基盤は確立されていない。天然構造形成やその構造安定性の熱力学が確立されているように、蛋白質の異常凝集に関する熱力学の確立を目指す。さらに、複雑な蛋白質の相転移現象を分かりやすく説明できる相図を多様な蛋白質の凝集反応系に適用させていく。

## 【論文】

## 【1-1:英文論文】

1. 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<sup>+</sup> reductase at varying physiological conditions. (2016) **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 掲載予定。
2. 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.
3. Alsanousi N., Sugiki T., Furuita K., So M., Lee Y.-H., Fujiwara T. and Kojima C. Solution NMR Structure and Inhibitory Effect against Amyloid- $\beta$  Fibrillation of Humanin Containing a d-Isomerized Serine Residue. (2016) **Biochem. Biophys. Res. Commun.**
4. 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.** Sep;590(18):3133-43.
5. Kawakami T., Mishima Y., Kinoshita M., Lee Y.-H. and Suetake I. A thiirane linker for isopeptide mimetics by peptide ligation. (2016) **Tetrahedron Lett.**
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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<sup>+</sup> Reductase Activity through Its Interprotein Interactions with Ferredoxin. (2015) **Biochim. Biophys. Acta-Bioenergetics** 1847, 1200-1211.
10. 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.
11. Oktaviani N.A., Risør M.W., Lee Y.-H., Megens R.P., de Jong D.H., Otten R., Scheek R.M., Enghild J.J., Nielsen N.C., Ikegami T. and Mulder F.A.A. Optimized Co-Solute Paramagnetic Relaxation Enhancement for the Rapid NMR Analysis of a Highly Fibrillogenic Peptide. (2015) **J. Biomol. NMR** 62, 129-142.
12. 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  $\alpha$ -Synuclein Amyloid Fibrils. (2015) **Biochim. Biophys. Acta-Proteins and Proteomics** 1854, 209-217.
13. Terakawa M.S., Yagi H., Adachi M., Lee Y.-H. and Goto Y. Small Liposomes Accelerate the Fibrillation of Amyloid  $\beta$ (1-40). (2015) **J. Biol. Chem.** 290, 815-826.
14. 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.
15. 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)
16. 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.
17. 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.
18. 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)
19. 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)
20. 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)
21. 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.
22. 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  $\beta$ 2-microglobulin: Roles of Shear Flow, Hydrophobic Surfaces and  $\alpha$  Crystallin. **J. Biol. Chem.** 288, 30917-30930, 2013.
  23. 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<sup>+</sup> Reductase. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 434, 867-872, 2013.
  24. 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.
  25. Yoshimura Y., Lin Y., Yagi H., Lee Y.-H., Kitayama H., Sakurai K., So M., Ogi H., Naiki H., Goto Y., Distinguishing Crystal-like Amyloid Fibrils and Glass-like Amorphous Aggregates from Their Kinetics of Formation. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 109, 14446-14451, 2012.
  26. Konuma T., Lee Y.-H., Goto Y., Sakurai K., Principal Component Analysis of Chemical Shift Perturbation Data of a Multiple-ligand-binding System for Elucidation of Respective Binding Mechanism. **Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics** 81, 107-118, 2012.
  27. Suzuki M., Sakurai K., Lee Y.-H., Ikegami T., Kei-ichi Y., Goto Y., A Back Hydrogen Exchange Procedure via the Acid-unfolded State for Large Protein Molecules. **Biochemistry** 51, 5564-5570, 2012.
  28. Kume S., Lee Y.-H., Miyamoto Y., Fukada H., Goto Y., Inui T., Systematic Interaction Analysis of Human Lipocalin-type Prostaglandin D Synthase with Small Lipophilic Ligands. **Biochem. J.** 446, 279-289, 2012.
  29. Yanagi K., Sakurai K., Yoshimura Y., Konuma T., Lee Y.-H., Sugase K., Ikegami T., Naiki H., Goto Y., The Monomer-seed Interaction Mechanism in the Formation of the  $\beta$ 2-microglobulin Amyloid Fibril Clarified by Solution NMR Techniques. **J. Mol. Biol.** 422, 390-402, 2012.
  30. Tokuda N., Kawai K., Lee Y.-H., Ikegami T., Yamaguchi S., Yagisawa H., Fukui Y., Tuzi S., Membrane-induced Alteration of the Secondary Structure in the SWAP-70 Pleckstrin Homology Domain. **J. Biochem.** 151, 391-401, 2012.
  31. Fukuhara A., Nakajima H., Miyamoto Y., Inoue K., Kume S., Lee Y.-H., Noda M., Uchiyama S., Shimamoto S., Nishimura S., Ohkubo T., Goto Y., Takeuchi T., Inui T., Drug Delivery System for Poorly Water-Soluble Compounds Using Lipocalin-type Prostaglandin D Synthase. **J. Control. Release** 159, 143-50, 2012.
  32. Negoro S., Shibata N., Tanaka Y., Yasuhira K., Shibata H., Hashimoto H., Lee Y.-H., Oshima S., Santa R., Oshima S., Mochiji K., Goto Y., Ikegami T., Nagai K., Kato D.-i., Takeo M., Higuchi Y., The Three-dimensional Structure of Nylon Hydrolase and the Mechanism of Nylon-6 Hydrolysis. **J. Biol. Chem.** 50, 5079-5090, 2012.
  33. Suzuki M., Yokoyama K.-i., Lee Y.-H., Goto Y. A Two-step Refolding of Acid-denatured Microbial Transglutaminase Escaping from the Aggregation-prone Intermediate. **Biochemistry** 50, 10390-10398, 2011.
  34. Lee Y.-H., Ikegami T., Standley D.M., Sakurai K., Hase T., Goto Y., Binding Energetics of Ferredoxin-NADP<sup>(+)</sup> Reductase with Ferredoxin and its Relation to Function. **Chembiochem.** 12, 2062-2070, 2011.
  35. Yanagi K., Ashizaki M., Yagi H., Sakurai K., Lee Y.-H., Goto Y., Hexafluoroisopropanol Induces Amyloid Fibrils of Islet Amyloid Polypeptide by Enhancing both Hydrophobic and Electrostatic interactions. **J. Biol. Chem.** 286, 23959-23966, 2011.
  36. Suetake I., Mishima Y., Kimura H., Lee Y.-H., Goto Y., Takeshima H., Ikegami T., Tajima S., Characterization of DNA-binding Activity in the N-terminal domain of DNA methyltransferase Dnmt3a. **Biochem. J.** 437, 141-148, 2011.
  37. Kardos J., Micsonai A., Pál-Gábor H., Petrik É., Gráf L., Lee Y.-H., Naiki H., Goto Y., Reversible Heat-induced Dissociation of  $\beta$ 2-microglobulin Amyloid Fibrils. **Biochemistry** 50, 3211-3220, 2011.
  38. Ozawa D., Hasegawa K., Lee Y.-H., Sakurai K., Yanagi K., Ookoshi T., Goto Y., Naiki H., Inhibition of  $\beta$ 2-microglobulin Amyloid Fibril Formation by  $\alpha$ 2-macroglobulin. **J. Biol. Chem.** 286, 9668-9676, 2011.

### 【1-2:代表的な論文】

1. Ikenoue T.\*, Lee Y.-H.\*, Kardos J., Saiki M., Yagi H., Kawata Y., Goto Y., Cold Denaturation of Alpha-Synuclein Amyloid Fibrils. **Angewandte Chemie** 53, 7799-7804, 2014. (\*equal contribution)
2. Ikenoue T.\*, Lee Y.-H.\*, Kardos J., Yagi H., Ikegami T., Naiki H., Goto Y., Heat of Supersaturation-limited Amyloid Burst Directly Monitored by Isothermal Titration Calorimetry. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 111, 6654-6659, 2014. (\*equal contribution)
3. Lee Y.-H., Ikegami T., Standley D.M., Sakurai K., Hase T. and Goto Y. Binding Energetics of Ferredoxin-NADP<sup>(+)</sup> Reductase with Ferredoxin and its Relation to Function. **Chembiochem.** 12, 2062-2070, 2011.
4. Lee Y.-H., Chatani E., Sasahara K., Naiki H. and Goto Y. A Comprehensive Model for Packing and Hydration for Amyloid Fibrils of  $\beta$ 2-microglobulin. **J. Biol. Chem.** 284, 2169-2175, 2009.
5. Lee Y.-H., Tamura K., Maeda M., Hoshino M., Sakurai K., Takahashi S., Ikegami T., Hase T. and Goto Y. Cores and pH-dependent Dynamics of Ferredoxin-NADP<sup>+</sup> Reductase Revealed by Hydrogen/deuterium Exchange. **J.**



【1-3:英文総説】

1. Kinoshita M., Kim J.Y., Lin Y., Markova N. and Lee Y.-H. Practical Tips of Calorimetric Experiments using PEAQ-ITC. **Malvern Instruments Ltd.** 2016. 掲載予定。
2. 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.** 2016. 掲載予定。
3. Lee Y.-H., Goto Y., Kinetic Intermediates of Amyloid Fibrillation Studied by Hydrogen Exchange Methods with Nuclear Magnetic Resonance. **Biochim. Biophys. Acta.** 1824, 1307-1323, 2012.
4. Lee Y.-H., Kume S., Inui T., Goto Y., A Calorimetric Approach with Structure-based Thermodynamics for Molecular Interactions. **Netsu Sokutei** 38, 165-173, 2011.

【1-4:邦文総説】

1. タンパク質のアミロイド形成 後藤 祐児、李 映昊 Medical Bio., 10, 38-43, 2010
2. アミロイド科学の新世界 李 映昊、小澤 大作、後藤 祐児 生化学, 81, 677-687, 2009  
(2011 年までの実績のみを書くのであれば、上記の業績を削除して「該当なし」と表記していただけますと幸いです。)

【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)) 2016. 掲載予定。
2. (分担執筆) Lee Y.-H. and Sugiki T. Advanced Techniques to Detect Protein-Protein Interactions using Solution Nuclear Magnetic Resonance (Part I: Chemical Shift Perturbation and Residual Dipolar Coupling). Protein-Protein Interactions (PPIs): Types, Methods for Detection and Analysis (Nova Science Publishers, Inc. (NOVA)) 2016. 掲載予定。
3. (分担執筆) Ikenoue T., Lin Y., Kinoshita M., Sakurai K., Goto Y. and Lee Y.-H. Molecular Structure of Amyloid Fibrils Revealed by Thermodynamics. Protein-Protein Interactions (PPIs): Types, Methods for Detection and Analysis (Nova Science Publishers, Inc. (NOVA)) 2016. 掲載予定。
4. (分担執筆) Kim J.Y., Kinoshita M., Inui T., Kurisu G., Goto Y., Hase T., Ishimori K. and Lee Y.-H. Thermodynamics of Protein-Protein Interactions Examined by Isothermal Titration Calorimetry. Protein-Protein Interactions (PPIs): Types, Methods for Detection and Analysis (Nova Science Publishers, Inc. (NOVA)) 2016. 掲載予定。
5. (分担執筆) Kinoshita M., Kim J.Y., Lin Y., Markova N., Hase T. and Lee Y.-H. Biochemical and Biophysical Methods to Examine Effects of Site-directed Mutagenesis on Enzymatic Activities and Interprotein Interactions. Methods in Molecular Biology (In Vitro Mutagenesis: Methods and Protocol) (Springer) Methods Mol. Biol. 1498, 439-460, 2016. 掲載予定。
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】(年度関係無し)

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

【招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. 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
2. Toward Understanding of Thermodynamic Property of Protein Misfolding and Aggregation, The 5<sup>th</sup> Korean Society for Protein Science (KSPS) Annual symposium and the 5<sup>th</sup> Asia-Pacific symposium on Intrinsically Disordered Proteins, Daejeon, Korea, Oct 9, 2015

### 3-2 准教授

3. Finely-tuned Intermolecular Interactions for Protein Function, Korea-Japan Joint International seminar, Osaka, Japan, Jan 11, 2015
4. Finely-tuned intermolecular interactions for protein function. The 11<sup>th</sup> Japan-Korea Bilateral Symposium on Biological NMR symposium, Osaka, Japan, Dec 17-20, 2014.
5. 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.
6. Cold and Heat Denaturation of Amyloid Fibrils of Intrinsically Disordered  $\alpha$ -Synuclein. The 4th Asia-Pacific Symposium on Intrinsically Disordered Proteins, Daejeon, Korea, Nov 10, 2014.
7. 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.
8. 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.
9. Cold denaturation of  $\alpha$ -synuclein amyloid fibrils. Invited seminar at Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary, Aug 16, 2013.
10. Cold-denaturation of Amyloid Fibrils of  $\alpha$ -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
11. Supersaturation and Solubility of Proteins, Institute for Protein Research seminar on "Impacts of Supersaturation on Protein Science", Osaka, Japan, Jun 18, 2012
12. Binding energetics for protein complexes and temperature-dependence of protein aggregates. The 1st International and the 3rd KRIIB Asia-Pacific Symposium on Intrinsically Unfolded Protein, Daejeon, Korea, Jun 4-5, 2012.

#### 【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. Heat of Supersaturation-limited Amyloid Burst Directly Monitored by Isothermal Titration Calorimetry、The 14<sup>th</sup> Annual Meeting of the Protein Science Society of Japan, 2014年6月27日、横浜
8. 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
9. 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
10. シンポジウム「Cold-denaturation of amyloid fibrils of  $\alpha$ -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）】

2016年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：10件  
2015年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：7件  
2014年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：8件  
2013年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：2件  
2012年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：3件  
2011年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：5件

#### 【4:新聞報道】

該当なし

### 3-2 准教授

#### 【5:特許】

該当なし

#### 【6:研究費】

科研費

1. 科学研究費補助金（若手研究 B、代表）H27-H28、Study on cold and heat denaturation of amyloid fibrils of intrinsically disordered alpha-synuclein
2. 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
3. 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
4. 特別研究員奨励費（代表）H20-H21、アミロイド線維の構造とダイナミクスに関する研究

### 教育活動 -李 映昊-

#### 【7-1:現在指導している学生数（2016 年度）】

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

#### 【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

2015 年度 博士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）  
2014 年度 博士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）  
2013 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）  
2012 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）  
2011 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）

#### 【7-3: 2016 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

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

#### 【7-4: 2016 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】

2015 年度 0 名  
2014 年度 0 名  
2013 年度 1 名  
2012 年度 0 名  
2011 年度 0 名  
2010 年度 0 名

#### 【8:担当授業】

共通教育：基礎セミナー（14-, 分担）  
大学院（生命機能研究科）：基礎化学（14-, 分担）、基礎化学実習（14-, 分担）  
大学院（理学研究科）：蛋白質物理化学半期セミナー（15-, 分担）、情報高分子物性論半期セミナー（15-, 分担）

#### 【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. "The Interaction of Sulfite Reductase with Ferredoxin and Its Relation to Enzyme Activity"、2016 年 2 月 26 日、北海道大学（日本生物物理学会北海道支部支援）
2. "Challenging to Understand General Properties of Protein Misfolding and Aggregation"、2015 年 1 月 8 日、北海道大学（日本生物物理学会北海道支部支援）
3. "Thermodynamic Understanding on the Formation of Functional Complexes and Abnormal Aggregates"、2014 年 3 月 12 日、北海道大学（日本生物物理学会北海道支部支援）
4. "Intermolecular Electrostatic Interactions for Stability of Functional Protein Complexes and Amyloid Fibrils", invited lecture at Sookmyung Women's Univ., Seoul, Korea, Nov 8, 2012

### 3-2 准教授

#### 蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -李 映昊-

##### 【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

該当なし

##### 【10-2:国際共同研究の実施】

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）

2015 年度 5 課題（米国、英国、ハンガリー、）

##### 【10-3:蛋白研セミナーの実施】

該当なし

##### 【10-4:大型機器の共同利用の実施】

該当なし

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

該当なし

#### 社会貢献 -李 映昊-

##### 【11-1:論文査読】

ACS Omega, Amyloid, Biochemical Journal, Biochemistry, Biophysics and Phsycobiology, Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-*Molecular Basis of Disease*, BBA-*Proteins and Proteomics*, FEBS Letters, Innovative Food Science and Emerging Technologies, International Journal of Biological Macromolecules, Israel Journal of Chemistry, Journal of the American Chemical Society, Journal of Biochemistry, Journal of Luminescence, Langmuir, Physical Chemistry Chemical Physics, Phytochemistry, Scientific Reports

##### 【11-2:雑誌の編集者等】

該当なし

##### 【12-1:所属学会】

日本生化学会、日本蛋白質科学会、米国蛋白質科学会、韓国蛋白質科学会会員、日本生物物理学会会員

##### 【12-2:学会の役員、委員】

該当なし

##### 【13:科研等の審査委員】

該当なし

##### 【14:データベース等の運営】実績を含む（アクセス件数、登録件数）

該当なし

##### 【15-1:国際会議】

Korea-Japan Joint International seminar, Osaka Univ., Osaka, Japan, Jan 1, 2015, an organizer

##### 【15-2:国内会議】

蛋白質研究所セミナー「Exploring the New Horizons of Protein Folding and Misfolding Studies」、2013 年 6 月 19-20 日、蛋白質研究所、大阪大学、オーガナイザー

【16:学内、所内委員など】

IPR retreat (program 係り)

【17:その他、特筆すべき活動】

1. PDBj の韓国版の作成。
2. 高校生の見学（蛋白質研究所、NMR）の世話。
3. 「大学連携研究設備 NW : 800 MHz 溶液 NMR 装置（ブルカーバイオスピン(株) Avance I - 800)」世話人（2014 年度～）



### 3. 常勤教員の活動（平成 27 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】 均一な翻訳後修飾を有するタンパク質の効率的合成法の開発

#### 【研究内容】

1. 2 種類の直交型チオエステル前駆体を利用したワンポットペプチドライゲーション法の開発：当研究室で開発された cysteinylprolyl ester (CPE) 法と *N*-alkylcysteine (NAC) 法を組み合わせることで、効率の良いペプチドライゲーション法を実現する。
2. 簡便なペプチドチオエステル調製法の開発：ペプチドライゲーション法における鍵化合物であるペプチドチオエステルの前駆体を、固相上の操作のみで得られる簡便な方法を見出す。
3. イソペプチド構造安定化のための新規保護基の開発：ペプチド可溶化法であるイソペプチド構造の $\alpha$ -アミノ基の保護基を開発し、マイクロウェーブ合成法による迅速なペプチド合成法を確立する。

#### 【2015-2016 年度の成果】

1. 2 種類の直交型チオエステル前駆体を利用したワンポットペプチドライゲーション法の開発：CPE 法と NAC 法を組み合わせることで、3 つのペプチドセグメントをワンポットで連結する方法を確立した。これら 2 種類のチオエステル前駆体は、異なる pH 条件下で選択的に活性化され、続くライゲーション反応を連続的に進行することができた。その結果、習慣的に行われていた中間体ペプチドセグメントの精製工程を回避し、時間的効率、及び収率良く全長のポリペプチド鎖を得ることに成功した。この方法を利用することで、スクレオソーム形成の核となるヒストン H4 の化学合成に成功している。
2. 簡便なペプチドチオエステル調製法の開発：Ugi 4 成分反応を利用することで、ペプチドチオエステル調製素子である NAC を、固相担体上で調製する方法を検討している。今まで NAC 素子は、一般的な液相法により調製されていた。そのため、有機合成に馴染みのない分野外の研究者が利用することは困難であった。そこで、Ugi 4 成分反応を利用して、この問題の解決を試みている。この方法では、単純に 4 成分を混ぜるのみで、目的の *N*-アルキルジペプチドを簡便に調製することが可能である。この 4 成分の構造と反応条件を最適化すれば、決められた試薬を樹脂と共に混ぜるだけで、望む NAC 素子が導入されたペプチドを得ることが可能になると考えた。この方法が確立されれば、液相合成を経ること無く、決められたルーティンを行なうだけで、目的のペプチドチオエステル前駆体を得られるようになることが期待される。
3. イソペプチド構造安定化のための新規保護基の開発：イソペプチド構造を安定化させる $\alpha$ -アミノ基の保護基を開発している。イソペプチド法は、難溶性ペプチドを効果的に可溶化することができる有益な方法である。しかし、その構造は、しばしば不安定であり、高温中でペプチド伸長を行うマイクロウェーブ自動合成機を利用することはできなかった。このイソペプチドの安定性は、この構造中の $\alpha$ -アミノ基の保護基によって左右されていることが予想された。そこで、イソペプチド構造を安定化することのできる $\alpha$ -アミノ基の保護基を模索し、この問題を解決する試みを行っている。イソペプチド構造を持つペプチドセグメントを、マイクロウェーブを利用したペプチド合成機によって調製することができるようになれば、タンパク質合成を格段に加速することができる。

#### 【今後の展望と自己評価】

1 の研究で確立された方法により、複数回の連結反応を要するタンパク質であっても、効率よく目的タンパク質の全合成が可能になると期待している。現在、この成果をまとめた論文を作成中である。本研究で得られた H4 は、無修飾のものであったため、今後は、翻訳後修飾を持つ、特に糖鎖付加がなされた H4 の合成を行い、無修飾のものと、機能を比べていきたいと考えている。2 の研究では、現在、モデルアミノ酸を使用し、反応条件の検討を行っており、単純な *N*-アルキルジペプチドならば、短時間で効率良く目的化合物が得られている。今後は、システイン誘導体を用いた Ugi 反応の検討を進めていく予定である。3 の研究では、立体障害の大きいピコリン類縁体が、イソペプチド構造を安定化できることを見出しており、実用的なペプチド合成に利用できるかどうか検討中である。

## 研究活動 -朝比奈 雄也-

## 【1:論文】

## 【1-1:英文論文】

1. Asahina, Y., Komiya, S., Ohagi, A., Fujimoto, R., Tamagaki, H., Nakagawa, K., Sato, T., Akira, S., Takao, T., Ishii, A., Nakahara, Y., Hojo, H., Chemical synthesis of O-glycosylated human interleukin-2 by the reverse polarity protection strategy. **Angew. Chem., Int. Ed.** 54, 8226-8230, 2015.
2. 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.
3. 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.
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. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Hojo, H., Tanaka, H., Hagiwara, M., Asahina, Y., Ueki, A., Katayama, H., Nakahara, Y., Yoneshige, A., Matsuda, J., Ito, Y., Nakahara, Y., Chemoenzymatic Synthesis of Hydrophobic Glycoprotein: Synthesis of Saposin C Carrying Complex-type Carbohydrate. **J. Org. Chem.**, 77, 9437-46, 2012.
9. Katayama, H., Asahina, Y., Hojo, H., Chemical Synthesis of the S-Linked Glycopeptide, Sublancin. **J. Pept. Sci.**, 17, 818-821, 2011.
10. Hojo, H., Kobayashi, H., Ubagai, R., Asahina, Y., Nakahara, Y., Katayama, H., Ito, Y., Nakahara, Y., Efficient Preparation of Fmoc-aminoacyl-N-ethylcysteine Unit, a Key Device for the Synthesis of Peptide Thioesters. **Org. Biomol. Chem.**, 9, 6807-6813, 2011.
11. Hagiwara, M., Dohi, M., Nakahara, Y., Komatsu, K., Asahina, Y., Ueki, A., Hojo, H., Nakahara, Y., Ito, Y., Synthesis of Biantennary Complex-type Nonasaccharyl Asn Building Blocks for Solid-phase Glycopeptide Synthesis. **J. Org. Chem.**, 76, 5229-5239, 2011.

## 【1-2:代表的な論文】

1. Asahina, Y., Komiya, S., Ohagi, A., Fujimoto, R., Tamagaki, H., Nakagawa, K., Sato, T., Akira, S., Takao, T., Ishii, A., Nakahara, Y., Hojo, H., Chemical synthesis of O-glycosylated human interleukin-2 by the reverse polarity protection strategy. **Angew. Chem., Int. Ed.** 54, 8226-8230, 2015.
2. 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.
3. Asahina, Y., Fujimoto, R., Suzuki, A., Hojo, H., Synthesis of Fmoc-Thr Unit Carrying Core 1 O-Linked Sugar With Acid-Sensitive O-Protecting Group and Its Application to the Synthesis of Glycosylated Peptide Thioester. **J. Carbohydr. Chem.** 34, 12-27, 2015.
4. Asahina, Y., Kanda, M., Suzuki, A., Katayama, H., Nakahara, Y., Hojo, H., Fast Preparation of an N-Acetylglucosaminylated Peptide Segment for the Chemoenzymatic Synthesis of a Glycoprotein. **Org. Biomol. Chem.** 11, 7199-7207, 2013.
5. Asahina, Y., Kamitori, S., Takao, T., Nishi, N., Hojo, H., Chemoenzymatic Synthesis of the Immunoglobulin Domain of Tim-3 Carrying a Complex-Type N-Glycan by Using a One-pot Ligation. **Angew. Chem., Int. Ed.**, 52, 9733-9737, 2013.

## 【1-3:英文総説】

1. Asahina, Y., Chemoenzymatic Synthesis of Glycoprotein using the Peptide Ligation Chemistry. **Trends Glycosci. Glycotechnol.** 27, E15-E19, 2015.

### 3-3 助教

#### 【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。

#### 【1-5:著書】

なし

#### 【2:受賞歴】

2011 年 日本ペプチド学会 Travel Award

2016 年 第 53 回日本ペプチド学会 ポスター賞

#### 【3:招待講演】

##### 【3-1:講演-国際学会，外国でのセミナー】

なし

##### 【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

なし

#### 【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2016 年度 口頭発表件数：6 件、ポスター発表件数：4 件

2015 年度 口頭発表件数：3 件、ポスター発表件数：6 件

2014 年度 口頭発表件数：4 件、ポスター発表件数：2 件

2013 年度 口頭発表件数：5 件、ポスター発表件数：2 件

2012 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：2 件

2011 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】

1. 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

2. 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（2014 年度）】

博士課程：2 名（うち外国人留学生 1 名）

修士課程：8 名（うち外国人留学生 0 名）

研究生：0 名（うち外国人留学生 0 名）

#### 【7-2: 2016 年度および過去 5 年間の在籍学生数】

### 3-3 助教

2016 年度：1 名

#### 【7-3: 2016 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

なし

#### 【7-4: 2016 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】

### 3-3 助教

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】

なし

#### 【15-2:国内会議】

第52回日本ペプチド学会 2015年11月16-18日、平塚公民館、神奈川、運営委員

### 学内、所内活動 -朝比奈 雄也-

#### 【16:学内，所内委員など】

所内:図書委員会(委員)、レクリエーション委員会(委員)、リトリート委員会(委員)

#### 【17:その他、特筆すべき活動】

なし

### 3-3 助教

#### 3-3-2 天野 まゆみ

職位：助教

所属：蛋白質研究所 附属プロテオミクス総合研究センター超分子構造解析学研究系

(~2011 年度)、附属蛋白質解析先端研究センター 超分子構造解析学研究室 (2012 年度~)

【研究課題】 溶液 NMR による RNA の構造解析とモデリング。

#### 【研究内容】

RNA の 2 本鎖、及び、ヘアピンオリゴマーを溶液 NMR で構造を解析する。また、機能を有する RNA においては構造のモデリングを行い、機能と構造の関係を明らかにする。また、RNA のデータベースから塩基配列と立体構造の関連性を調べる。

#### 【2015 年度の成果】

ハンマーヘッドリボザイムを始め、その他リボザイムの構造解析とモデリングを行ってきた。これらの結果と今まで構造解析された RNA のデータから以下のことがわかった。HDV リボザイムのモデリングより、結晶構造解析は、活性に重要な塩基や残基を置換した構造であり、活性構造ではない。しかし、それらの構造を基に、モデリングを行った結果、RNA において、塩基のスタッキングは構造形成に重要で、置換により塩基対の相手が変わるとその近傍の構造が変わり、活性構造を形成しなくなる。それは塩基とのスタッキングの変化によるものである。まさに、このことは、活性と不活性の変化をもたらす。また、マグネシウム 2 価イオンは活性構造形成に寄与していることがわかった。しかし、NMR による RNA の構造解析において、重金属イオンの付加により、シグナルはブロード化し、解析が困難になる。また、NMR による部分構造の解析は必ずしも元の構造を反映しているとは限らず、あくまでサポートデータであることを頭に入れておかなければいけない。この様に、RNA の構造解析において、現時点では X 線結晶構造解析がメインで、NMR は動的構造解析に有用であることが分かった。

#### 【今後の展望と自己評価】

ここ数年、ひとゲノムが解読され蛋白質をコードしないノンコーディング RNA の研究が活発で、それは生命現象に関与し、重要性がわかってきた。その働きを解明するためには構造解析が必須である。しかし、RNA の構造解析はまだ少ない。RNA の構造解析には X 線結晶解析が一般であるが、その構造は反応を止めたアナログ構造であり、活性構造ではない。そのため、機能と構造の関係を明らかにすることは容易ではない。これは、RNA が柔軟な構造でいろんな構造を形成するためで、それ故に、結晶化においても難しく、特に、活性構造の結晶化は容易ではない。RNA は A, U, G, C と 4 つの塩基のみから成り、タンパク質と比べると種類は少なく、構造形成の法則は簡単のものと思われるがそう単純にはいかない。逆に、区別が付きにくく、どんな構造でもとりうる可能性がある。RNA の構造のモデリングをするためには、もっと多くの構造が解析され、特に重金属イオンを含んだ構造が多く解析され、構造形成の法則性をみいだせなければならない。また、今日まで、RNA の合成と構造解析の研究を行ってきたが、それによって得られた知識は RNA の構造のモデリングの研究に大いに役立つものと思う。

来年度は、今までの結晶構造を基に、活性構造へのモデリングの方法をまとめたい。

研究活動 -天野 まゆみ-

【論文】

【1-1: 英文論文】

【1-2: 代表的な論文】 (5 報程度, 年関係無し)

1. M. Amano and Y. Kyogoku, Nuclear magnetic resonance study of the codon-anticodon interaction in *Bombyx mori* tRNA<sup>Gly</sup><sub>GCC</sub>, Eur. J. Biochem. 217, 131-136 (1993)
2. M. Amano and M. Kawakami, Assignment of the magnetic resonances of the imino protons and methyl protons of *Bombyx mori* tRNA<sup>Gly</sup><sub>GCC</sub> and the effect of ion binding on its structure, Eur. J. Biochem. 210, 671-681 (1992)
3. Y. Kyogoku, M. Watanabe, M. Kainisho and T. Oshima, A N15-NMR study on ribonuclease T1-guanylic acid complex, J. Biochem. 91, 675-679 (1982)
4. Detection of proton-acceptor sites of hydrogen bonding in Adenine-Uracil base pairs by the use of N15 magnetic resonance. M. Watanabe, H. Sugeta, H. Iwahashi, Y. Kyogoku and M. Kainosho, Eur. J. Biochem. 117, 553-558 (1981)
5. Unambiguous assignments of the imino proton resonances of G-U wobble base pair. S. Uesugi, E. Nakagawa, E. Ohtsuka, M. Ikehara, M. Watanabe, Y. Kobayashi, Y. Kyogoku and M. Kainosho, J. Am. Chem. Soc., 104, 7340-7341 (1982)

【1-3: 英文総説】

【1-4: 邦文総説】

【1-5: 著書】

【2: 受賞歴】

【招待講演】

【3-1: 講演-国際学会, 外国でのセミナー】

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

【3-2a: 海外、国内の学会等 (セミナーも含む) 自身のポスター発表】  
2009 年度 第 48 回 NMR 討論会 (九州)

【3-3: その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

【4: 新聞報道】

【5: 特許】

【6: 研究費】

科研費  
それ以外の助成金

教育活動 -天野 まゆみ-

【8: 担当授業】

【9: 学外での教育活動(出張講義など)】

### 3-3 助教

#### 社会貢献 -天野 まゆみ-

【10-1:論文査読】

【10-2:雑誌の編集者等】

【11-1:所属学会】

RNA 学会, NMR 学会

【11-2:学会の役員、委員】

【12:科研等の審査委員】

【13:データベース等の運営】 実績を含む（アクセス件数, 登録件数）

【14-1:国際会議】

【14-2:国内会議】

#### 学内、所内活動 -天野 まゆみ-

【15:学内, 所内委員など】

【16:その他、特筆すべき活動】



### 3-3 助教

#### 3-3-3 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おり、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と言える、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sorLA/LR11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。

#### 【2015-2016年度の成果】

細胞内のAβレベルを恒常的に低く保つという新しい機能を提唱したsorLAについて、さらなるリガンド認識の詳細を明らかにするために、sorLA Vps10pドメインと特異抗体93201の複合体を取得し、複数のリガンドとの共結晶からの構造解明をスタートした。sorLA Vps10pドメインは、結晶化効率が極めて悪いという問題があり、それを特異抗体である93201の低分子フラグメント(当研究室で開発したフォーマットで、投稿論文準備中)との複合体にすることで、劇的に結晶化能を向上させることに成功した。この成功により、さまざまなリガンドに対する認識を結晶構造解析から解明していくことが可能になった。現在では、Vps10pドメイン単体との複合体結晶構造解析では分解能の低かったAβペプチド断片について、以前よりも高分解能データの取得に成功した。Vps10pドメインの構造解析とは別に取り組んでいたsorLAの細胞外領域全体の観察については、この実験を担当している修士学生の指導を通じて実施し、コンストラクトデザインおよび発現・精製条件の検討を行った結果、当初の数十倍という大きな容量での取得が可能になった。

sorLAに関するテーマとは別に、一部の脳腫瘍の診断に直接関与する抗体であるMsMab-1について、そのFabフラグメントとリガンドペプチドの複合体構造解析に成功し、そのリガンド認識機構を説明した論文が学術誌に掲載された。

#### 【今後の展望と自己評価】

特にsorLA Vps10pドメインのさらに詳細なリガンド認識機構の解明については、今年度で部分的なデータが出始めており、区切りの良い部分で投稿論文としてまとめる。sorLA研究の次段階として、N末端のVps10pドメインとそれに続く次のドメインを合わせた大きな単位(Vps10pYE)での構造生物学的研究を開始しており、現在、結晶構造解析に向けたサンプル調製法の最適化を行っている。2016年度後半において、これまで実験上致命的な問題であった、限外濾過による濃縮時に大部分の目的蛋白質が濾過膜に吸着して回収不能になってしまうという問題を解決するための方法の一端を発見し、結晶化に向けた大量調製を進めている。一方でsorLA分子全体としては、まだその機構の一端が明らかになったに過ぎず、これからもsorLAの生体における構造機能相関の解明を目指した研究を続ける。そのためにsorLAの細胞外領域全長や、膜貫通ドメインと膜内領域も含めた大きな構造単位に関しても構造学的研究を進めたいので、それに向けた予備的な実験を開始している。このsorLA分子全体での構造機能解明とは方向性が正反対になるが、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ういった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. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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- $\beta$  by the SORLA receptor is impaired by a familial alzheimer's disease mutation. **Sci. Trans. Med.** 6, 223ra20, 2014.
6. Yasui N, Kitago Y, Beppu A, Kohno T, Morishita S, Gomi H, Nagae M, Hattori M and Takagi J. Functional importance of covalent homodimer of reelin linked via its central region. **J. Biol. Chem.** 286, 35247-35256, 2011.

## 【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- $\beta$  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  $\beta$  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  $\beta$  分解の促進. 医学のあゆみ vol.252(9), 963-964. 2015 年
4. 北郷 悠, 高木 淳一: LDL 受容体ファミリーの構造と蛋白質間相互作用. The Lipid Vol.23(4), 56-62. 2012 年

## 【1-5 : 著書】

なし

### 3-3 助教

#### 【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：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 10<sup>th</sup> International Symposium of the Institute Network “Towards the next generation research for cancer and immunology” 2015.7.23 Sapporo, Japan

##### 【3-2：講演・国内の学会、シンポ、WS など】

動物細胞発現系により調製した蛋白質結晶のX線回折実験について：蛋白研セミナー「生体超分子複合体構造解析ビームラインの現状と将来展望」 2015.8.28 大阪

##### 【3-3：その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2016年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：1件  
2015年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：1件  
2014年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：0件  
2013年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：2件  
2012年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：1件  
2011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（若手研究B）「アルツハイマー病危険因子 SorLA 細胞外領域の構造解明」代表，2014-2016年度

それ以外の助成金  
なし

### 教育活動 –北郷 悠–

##### 【7-1：現在指導している学生数（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）  
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）

##### 【7-2：2016年度および過去5年間の在籍学生数】

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

### 3-3 助教

2015 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 1 名）、修士課程：4 名（うち外国人留学生 0 名）  
2014 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：3 名（うち外国人留学生 1 名）  
2013 年度 博士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：3 名（うち外国人留学生 1 名）  
2012 年度 博士課程：2 名（うち外国人留学生 1 名）、修士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）

#### 【7-3：2015 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

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）

#### 【7-4：2015 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2015 年度 3 名  
2014 年度 3 名  
2013 年度 5 名  
2012 年度 2 名

#### 【8：担当授業】

生物科学概論 E3

#### 【9：学外での教育活動】

なし

### 蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 –北郷 悠–

#### 【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2016 年度 0 課題  
2015 年度 0 課題

#### 【10-2:国際共同研究の実施】

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

### 3-3 助教

#### 【11-2：雑誌の編集者等】

なし

#### 【12-1：所属学会】

日本蛋白質科学会、日本結晶学会

#### 【12-2：学会の役員、委員】

なし

#### 【13：科研の審査委員など】

なし

#### 【14：データベース等の運営】

なし

#### 【15-01：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 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 $\beta_2$ 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。

#### 【2015-2016 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とともにできる不定形凝集の形成を競争的モデルを用いて解析し、蛋白質凝集に対する新たな知見を得た。また、超音波が蛋白質凝集に与える影響をや界面活性剤による凝集形成機構について明らかにした。
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様々な工夫として同位体希釈ラベル蛋白質の発現精製をおこない、そのアミロイド線維の NMR スペクトル測定をして、信号帰属を進めた。

#### 【今後の展望と自己評価】

アミロイド線維をはじめとする蛋白質凝集の形成機構とその構造について様々な手法を適用しながら新たな知見を得ていく。特に線維構造解析はコンピュータを用いた信号帰属や部位特異的同位体ラベルを用いて構造解析を発展させる。凝集形成機構の解明においては、溶液 NMR や CD スペクトルを用いて様々な添加物による反応の変化から、凝集反応を理解し、制御する。また、海外の研究者との学術交流や共同研究も継続的に進めていく。

## 【1:論文】

## 【1-1:英文論文】

1. 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.
2. Alsanousi N., Sugiki T., Furuita K., So M., Lee YH., Fujiwara T., Kojima C., Solution NMR structure and inhibitory effect against amyloid- $\beta$  fibrillation of Humanin containing a D-isomerized serine residue. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 477, 647-653, 2016.
3. 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.
4. 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.
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.
6. 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  $\alpha$ -synuclein amyloid fibrils. **Biochim. Biophys. Acta** 1854, 209-217, 2015.
7. 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.
8. 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.
9. Uesugi K., Ogi H., Fukushima M., So M., Yagi H., Goto Y., Hirao M., Mechanisms of Ultrasonically Induced Fibrillation of Amyloid  $\beta_{1-40}$  Peptides. **Jpn. J. Appl. Phys.** 52, 07HE10, 2013.
10. 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.
11. 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.
12. 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. 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.
2. 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.
3. 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.

## 【1-3:英文総説】

1. So M., Hall D., Goto Y., Revisiting supersaturation as a factor determining amyloid fibrillation. **Curr. Opin. Struct. Biol.** 36, 32-39, 2016.
2. Yoshimura Y., So M., Yagi H., Goto Y., Ultrasonication: An Efficient Agitation for Accelerating the Supersaturation-Limited Amyloid Fibrillation of Proteins. **Jpn. J. Appl. Phys.** 52, 07HA01, 2013.

## 【1-4:邦文総説】

1. 超音波による蛋白質のアミロイド線維形成・結晶化の促進, 宗正智, 八木寿梓, 後藤祐児, 生物物理 316, 54-56, 2014.
2. 超音波によるタンパク質のアミロイド線維形成反応の促進, 宗正智, 吉村優一, 八木寿梓, 後藤祐児, ケミカル・エンジニアリング, 58, 302-309, 2013.

## 【1-5:著書】

1. (分担執筆) Advances in Organic Crystal Chemistry (Eds. Tamura & Miyata) " Ultrasonication-Forced Amyloid

### 3-3 助教

Fibrillation of Proteins" So M., Yoshimura Y., Goto Y., pp. 15-29, Springer, 2015.

#### 【2:受賞歴】

該当なし

#### 【3:招待講演】

##### 【3-1:講演-国際学会、外国でのセミナー】

1. 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.
2. 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）】

2016年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：14件

2015年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：5件

#### 【4:新聞報道】

該当なし

#### 【5:特許】

1. 特許名「アミロイドアッセイ装置およびアミロイドアッセイ方法」、発明者：後藤祐児、櫻井一正、八木寿梓、宗正智、荻博次、志鷹裕司、井戸幸吉、笠井俊三、登録番号：5841945号、登録日：2015年11月20日、出願国：日本

#### 【6:取得研究費】

科研費

1. 科学研究費補助金（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2013-2014年度

## 教育活動 -宗 正智-

#### 【7-1:現在指導している学生数（2016年度）】

博士課程：4名（うち外国人留学生 1名）

修士課程：5名（うち外国人留学生 1名）

研究生：0名（うち外国人留学生 0名）

#### 【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2015年度 博士課程：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: 2016年度および過去5年間の学位取得者数】

博士号：3名（うち外国人留学生 1名）、修士号：4名（うち外国人留学生 0名）

#### 【7-4: 2016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】

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）



### 3-3 助教

#### 【9:学外での教育活動(出張講義など)】

該当なし

その他の学外での教育活動

1. セミナー：いざ、サントリーのワールドリサーチセンターへ EDGE CONNECT × SUNTORY、講演者、2016 年 12 月 16 日、サントリー ワールド リサーチセンター、けいはんな学研都市

### 蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -宗 正智-

#### 【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

該当なし

#### 【10-2:国際共同研究の実施】

該当なし

#### 【10-3:蛋白研セミナーの実施】

該当なし

#### 【10-4:大型機器の共同利用の実施】

該当なし

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

該当なし

### 社会貢献 -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】

該当なし

#### 【15-2:国内会議の開催】

該当なし

学内、所内活動 -宗 正智-

【16:学内，所内委員など】

遺伝子組換え実験安全委員会（委員、15-）

【17:その他、特筆すべき活動】

該当なし

### 3-3 助教

#### 3-3-5 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】 中枢神経系における繊毛の形成・機能メカニズムの解明

#### 【研究内容】

繊毛は細胞の表面に形成される微小管を軸とした突起状の構造であり、生物の発生過程や恒常性の維持に重要な役割を果たす。ヒトにおいて繊毛の機能異常は、網膜色素変性症、嚢胞腎、肥満、不妊、多指症、難聴などの「繊毛病」と呼ばれる一群の疾患を引き起こすことが知られている。しかしながら、その発症機構については未解明な部分が多い。近年、繊毛の形成に必要な因子が徐々に明らかとなってきたが、繊毛の形成・機能メカニズムに関しては未だに数多くの不明な点が残されている。私たちはこれまでセリン・スレオニンキナーゼ **Mak** が視細胞の生存維持と繊毛の長さの制御に必須であり、**Mak** と微小管結合たんぱく質 **Rp1** により繊毛の長さが拮抗的に制御されることを見出した。また、**Mak** と相同性の高いキナーゼ **ICK** は繊毛の先端に局在し、繊毛先端においてたんぱく質の輸送方向の切り替えを制御し、繊毛の形成と個体の正常な発生に必要であることを明らかにした。また、網膜色素変性症の患者において **MAK** 遺伝子の変異が高頻度で存在することや、ヒトにおいて **ICK** 遺伝子の変異は発達異常を伴った新生児致死との関連が報告されている。

上記のように私たちは **Mak** と **ICK** の機能解析を通して蛋白質リン酸化による繊毛の形成・機能メカニズムを明らかにすることにより繊毛病の発症機構を解明してきた。聴覚障害は新生児約 500 人に 1 人の割合で見られ、その大部分が遺伝性であり、難聴は繊毛病の 1 つとして知られている。内耳において有毛細胞は不動毛と呼ばれるアクチンにより構成される突起状の構造を形成し、不動毛により音の刺激は感知され、電気信号に変換される。不動毛は 1 つの有毛細胞において V 字型に束のようになって形成される。不動毛の V 字の頂点は蝸牛の側面方向で一定しており、細胞が整然と配列している。また、不動毛の V 字の頂点には微小管を軸とした動毛（繊毛）が形成される。繊毛の形成や機能に関わる遺伝子を欠損させることにより、蝸牛長が短縮し、動毛と不動毛の位置関係が乱れることが報告されている。しかしながら、どのようにして内耳有毛細胞の動毛（繊毛）の形成や機能が制御され、それが正常な不動毛の形成や聴覚の獲得に繋がるのかという分子的な基盤については不明な点が多い。本研究では蛋白質リン酸化に着目し、内耳有毛細胞における **ICK** の機能を解析することにより、繊毛の形成・機能異常に起因する聴覚障害が引き起こされる分子メカニズムを明らかにすることを目的とした。

#### 【2015-2016 年度の成果】

**ICK** 欠損マウスの内耳において、前庭では明らかな組織学的異常は観察されなかったが、蝸牛の長さが短縮していることが見出された。蝸牛有毛細胞を免疫染色や走査型電子顕微鏡により観察すると、**ICK** 欠損マウスにおいて、V 字型に配列した不動毛の頂点に動毛が存在しないものや、不動毛の配置の規則性が乱れているものが増加していた。また、**ICK** 欠損マウスでは蝸牛の有毛細胞や支持細胞においては繊毛内たんぱく質輸送関連因子 **Ift88** の局在が変化し、繊毛の先端に蓄積していた。次に **ICK** の欠損による聴力への影響を調べた。**ICK** 欠損マウスは新生児致死となり成体マウスでの解析が行えないため、**ICK flox** マウスと内耳において **Cre** を発現する **Pax2-Cre** トランスジェニックマウスを掛け合わせて、コンディショナルノックアウト（**CKO**）マウスを得た。この **ICK** を内耳において欠損させたマウスを用いて、聴性脳幹反応（**ABR**）や歪成分耳音響放射（**DPOAE**）を測定すると、**ICK CKO** マウスでは聴力の低下が認められた。以上より、**ICK** は内耳において平面内細胞極性の形成と正常な聴覚機能に必須であることが明らかとなった。

#### 【今後の展望と自己評価】

内耳有毛細胞の繊毛の形成・機能がどのように制御され、いかに整然とした不動毛の形成や正常な聴覚の獲得に結びつくのかという分子メカニズムは不明な点が多い。本研究は、この疑問を解決すべく蛋白質リン酸化に着目した初めてのものである。これまでの知見より、**Mak** や **ICK** の機能不全による表現型はマウスとヒトで酷似していることが明らかとなっている。このことからヒトにおける **ICK** の内耳における機能はマウスにおけるものと同様の可能性が高く、本課題は繊毛病発症の分子メカニズムの直接的な解明に繋がると考えられる。

## 【1:論文】

## 【1-1:英文論文】

1. 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.** pii: jbc.M116.738658, 2016
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. Omori Y, Araki F, Chaya T, Kajimura N, Irie S, Terada K, Muranishi Y, Tsujii T, Ueno S, Koyasu T, Tamaki Y, Kondo M, Amano S, Furukawa T. Presynaptic Dystroglycan-Pikachurin Complex Regulates the Proper Synaptic Connection between Retinal Photoreceptor and Bipolar Cells. **J. Neurosci.** 32(18):6126-37, 2012
10. Chaya T, Shibata S, Tokuhara Y, Yamaguchi W, Matsumoto H, Kawahara I, Kogo M, Ohoka Y, Inagaki S. Identification of a negative regulatory region for the exchange activity and characterization of T332I mutant of Rho guanine nucleotide exchange factor 10 (ARHGEF10). **J. Biol. Chem.**, 286(34):29511-20, 2011
11. Omori Y, Katoh K, Sato S, Muranishi Y, Chaya T, Onishi A, Minami T, Fujikado T, Furukawa T. Analysis of transcriptional regulatory pathways of photoreceptor genes by expression profiling of the Otx2-deficient retina. **PLoS One.** 6(5):e19685, 2011

## 【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
3. 茶屋太郎、佐藤茂、古川貴久 視細胞における繊毛の長さの制御異常は網膜変性を引き起こす -繊毛の長さを調節するキナーゼ Mak- あたらしい眼科、28: 665-666, 2011

## 【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

### 3-3 助教

#### 【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 網膜神経回路における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
2. Intestinal cell kinase (ICK)は神経前駆細胞における繊毛の形成とヘッジホッグシグナル伝達経路の構成因子の繊毛への局在を制御する  
第85回日本生化学会大会、福岡、2012年12月15日

#### 【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2016年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：6件  
2015年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：4件  
2014年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：8件  
2013年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：2件  
2012年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：5件  
2011年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：3件

#### 【4:新聞報道】

1. 「細胞の繊毛輸送機構を解明-大阪大学」、日本経済新聞朝刊、2014年5月6日

#### 【5:特許】

なし

#### 【6:取得研究費】

科研費

1. 若手研究 (B)「繊毛局在キナーゼによる繊毛形成機構とその生理学的意義の解明」、代表、平成 27-28 年度

それ以外の助成金

1. 千里ライフサイエンス振興財団 岸本基金研究助成  
網膜視細胞における繊毛内たんぱく質輸送の制御による明暗順応機構の解明、代表、平成 28-29 年度
2. かなえ医薬振興財団 研究助成金  
網膜視細胞の光感度調節メカニズムの解明、代表、平成 28-29 年度
3. 武田科学振興財団 医学系研究奨励  
内耳における繊毛の異常による聴覚障害発症メカニズムの解明、代表、平成 28 年度
4. 上原記念生命科学財団 研究奨励金  
神経細胞の繊毛異常が引き起こす繊毛病の発症機構解明、代表、平成 27 年度

### 教育活動 -茶屋 太郎-

#### 【7-1:現在指導している学生数（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）

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】

2015 年度 博士課程：1名（うち外国人留学生 0名）、修士課程：4名（うち外国人留学生 0名）  
2014 年度 博士課程：0名（うち外国人留学生 0名）、修士課程：0名（うち外国人留学生 0名）  
2013 年度 博士課程：0名（うち外国人留学生 0名）、修士課程：0名（うち外国人留学生 0名）  
2012 年度 博士課程：0名（うち外国人留学生 0名）、修士課程：0名（うち外国人留学生 0名）  
2011 年度 博士課程：0名（うち外国人留学生 0名）、修士課程：0名（うち外国人留学生 0名）

#### 【7-3: 2016 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

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

### 3-3 助教

#### 【7-4: 2016 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】

2016 年度 0 名  
2015 年度 0 名  
2014 年度 0 名  
2013 年度 0 名  
2012 年度 0 名  
2011 年度 0 名

#### 【8:担当授業】

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

#### 【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】

2016 年度 2 課題  
2015 年度 2 課題

#### 【10-2:国際共同研究の実施】

2016 年度 1 課題（イギリス）  
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 -茶屋 太郎-

#### 【11-1:論文査読】

なし

#### 【11-2:雑誌の編集者等】

なし

#### 【12-1:所属学会】

日本分子生物学会、日本生化学会、日本神経科学会、米国眼科視覚研究学会（ARVO）

#### 【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

### 3－3 助教

【14:データベース等の運営】実績を含む  
なし

【15-1:国際会議の開催】  
なし

【15-2:国内会議の開催】  
なし

### 学内、所内活動 -茶屋 太郎-

【16:学内，所内委員など】  
動物実験委員（2015 年-）、リトリート委員（2016 年）

【17:その他、特筆すべき活動】  
なし

### 3-3 助教

#### 3-3-6 土屋 裕子

職位：助教

所属：蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター 蛋白質情報科学研究室（2015年度～）、  
理学研究科化学専攻（兼任）、理学研究科生物科学専攻（兼任）、生命機能研究科生命理工学  
講座（兼任）

【研究課題】 構造バイオインフォマティクスによる蛋白質分子認識機構の解明

#### 【研究内容】

1. T細胞受容体による特異的および交差反応的な抗原認識機構の解明：T細胞受容体（TCR）による自己抗原ペプチドの認識、および、TCRの交差反応性が自己免疫疾患の発症に関与することが知られている。これまでに複数のTCRとペプチド、MHCの複合体構造が決定され、TCRによるウイルス等外来抗原と自己抗原の認識方法の違いや、特異的および交差反応的な認識方法の違い等が議論されているが、明確な解答は得られていない。本研究では詳細な相互作用解析と分子動力学（MD）シミュレーションによるダイナミクスの解析により、特異的および交差反応的なTCRによる抗原認識機構と、自己免疫疾患との関連の解明を行う。
2. 自然免疫系蛋白質 STING のシグナル伝達機構の解明：抗がん剤やワクチンの効果を高める免疫賦活化剤の有力な候補である Stimulator of interferon genes (STING) の活性化リガンドの同定を目的とし、まず初めに、シグナル伝達に関わる天然変性領域を含むSTINGのMDシミュレーションと生化学実験によるシミュレーション結果の検証を基に、STINGのリン酸化機構およびシグナル伝達機構の解明を行う。

#### 【2015-2016年度の成果】

1. T細胞受容体による特異的および交差反応的な抗原認識機構の解明：class II MHC 結合ペプチドと TCR の複合体に着目し、網羅的な相互作用解析を実施した。これらの複合体には、外来および自己ペプチドを認識する特異的および交差反応的である多様な TCR が含まれるが、TCR-MHC 残基間で保存される相互作用を見出した。これらは T 細胞活性化に最低限必要な相互作用であると考えられる。次に TCR によるペプチド認識の解明のため、特異的および交差反応的な TCR が同じペプチド-class II MHC を認識する 2 複合体に着目し、MD シミュレーション等による詳細な解析を行った。その結果、両 TCR は異なるダイナミクスでペプチドを認識し、相互作用の安定化を図っていることがわかった。
2. 自然免疫系蛋白質 STING のシグナル伝達機構の解明：STING の長時間 MD シミュレーションにより、天然の活性化リガンド結合型でのみ観察された天然変性領域の構造変化と、この構造変化が STING のみならず下流の転写因子のリン酸化をも導くことを見出し、生化学実験によりこれを確認した。得られた結果を基に STING のリン酸化機構を提唱した。
3. 生化学実験による分子認識機構の解明の支援：MD シミュレーションによる蛋白質と二糖化合物の結合状態の予測、および、構造バイオインフォマティクスによる細胞浸潤関連蛋白質の Rab 結合による構造変化と機能発現の機構の解明を行った。

#### 【今後の展望と自己評価】

TCR による抗原認識機構の解明については、交差反応性 TCR 複合体で観察された抗原認識機構が他の交差反応性 TCR や自己抗原認識 TCR でも観察されるか等の解析を継続し、自己抗原認識 TCR に特異的な特徴を見出す。STING のシグナル伝達機構の解明については、これまでに得られた知見を基に、化合物の STING に対する結合活性および IFN- $\beta$  活性を評価する仕組みを MD シミュレーションやバーチャルスクリーニングを組み合わせて構築する。構造バイオインフォマティクス解析に基づく生化学実験による分子認識機構の解明の支援も継続する。



## 【1:論文】

## 【1-1:英文論文】

1. Kinjo A. R., Bekker G.-J., Suzuki H., Tsuchiya Y., Kawabata T., Ikegawa Y., Nakamura H., Protein Data Bank Japan (PDBj): updated user interfaces, resource description framework, analysis tools for large structures. **NAR**, gkw962, 2016.
2. Sakane A., Yoshizawa S., Nishimura M., Tsuchiya Y., Matsushita N., Miyake K., Horikawa K., Imoto I., Mizuguchi C., Saito H., Ueno T., Matsushita S., Haga H., Deguchi S., Mizuguchi K., Yokota H., Sasaki T., Conformational plasticity of JRAB/MICAL-L2 provides 'law and order' in collective cell migration. **Mol Biol Cell**, 27, 3095-3108, 2016.
3. Nakamura T., Yonezawa Y., Tsuchiya Y., Niiyama M., Ida K., Oshima M., Morita J., Uegaki K., Substrate recognition of N,N'-diacetylchitobiose deacetylase from *Pyrococcus horikoshii*. **J Struct Biol**, 195, 286-293, 2016.
4. Tsuchiya Y., Jounai N., Takeshita F., Ishii K. J., Mizuguchi K., Ligand-induced Ordering of the C-terminal Tail Primes STING for Phosphorylation by TBK1. **EBioMedicine**, 9, 87-96, 2016.
5. Tsuchiya Y., Mizuguchi K., Sequence and structural determinants of antigen binding in antibody CDR loops. **Asia-Pacific Biotech News**, 20(8), 29-31, 2016.
6. Tsuchiya Y., Mizuguchi K., The diversity of H3 loops determines the antigen-binding tendencies of antibody CDR loops. **Protein Sci**, 25, 815-825, 2016.
7. Yamashita K., Ikeda K., Amada K., Liang S., Tsuchiya Y., Nakamura H., Shirai H., Standley D. M., Kotai Antibody Builder: automated high-resolution structural modeling of antibodies. **Bioinformatics**, 30, 3279-3280, 2014.
8. Shirai H., Ikeda K., Yamashita K., Tsuchiya Y., Sarmiento J., Liang S., Morokata T., Mizuguchi K., Higo J., Standley D. M., Nakamura H., High-resolution modeling of antibody structures by a combination of bioinformatics, expert knowledge, and molecular simulations. **Proteins**, 82, 1624-1635, 2014.
9. Fujita J., Maeda Y., Nagao C., Tsuchiya Y., Miyazaki Y., Hirose M., Mizohata E., Matsumoto Y., Inoue T., Mizuguchi K., Matsumura H., Crystal structure of FtsA from *Staphylococcus aureus*. **FEBS Lett**, 588, 1879-1885, 2014.
10. Lensink M. F., Moal I. H., Bates P. A., Kastiris P. L., Melquiond A. S., Karaca E., Schmitz C., van Dijk M., Bonvin A. M., Eisenstein M., Jiménez-García B., Grosdidier S., Solernou A., Pérez-Cano L., Pallara C., Fernández-Recio J., Xu J., Muthu P., Kilambi K. P., Gray J. J., Grudinin S., Derevyanko G., Mitchell J. C., Wieting J., Kanamori E., Tsuchiya Y., Murakami Y., Sarmiento J., Standley D. M., Shiota M., Kinoshita K., Nakamura H., Chavent M., Ritchie D. W., Park H., Ko J., Lee H., Seok C., Shen Y., Kozakov D., Vajda S., Kundrotas P. J., Vakser I. A., Pierce B. G., Hwang H., Vreven T., Weng Z., Buch I., Farkash E., Wolfson H. J., Zacharias M., Qin S., Zhou H. X., Huang S. Y., Zou X., Wojdyla J. A., Kleanthous C., Wodak S. J., Blind prediction of interfacial water positions in CAPRI. **Proteins**, 82, 620-632, 2014.
11. Moretti R., Fleishman S. J., Agius R., Torchala M., Bates P. A., Kastiris P. L., Rodrigues J. P., Trellet M., Bonvin A. M., Cui M., Rooman M., Gillis D., Dehouck Y., Moal I., Romero-Durana M., Perez-Cano L., Pallara C., Jimenez B., Fernandez-Recio J., Flores S., Pacella M., Kilambi K. P., Gray J. J., Popov P., Grudinin S., Esquivel-Rodríguez J., Kihara D., Zhao N., Korkin D., Zhu X., Demerdash O. N., Mitchell J. C., Kanamori E., Tsuchiya Y., Nakamura H., Lee H., Park H., Seok C., Sarmiento J., Liang S., Teraguchi S., Standley D. M., Shimoyama H., Terashi G., Takeda-Shitaka M., Iwade M., Umeyama H., Beglov D., Hall D. R., Kozakov D., Vajda S., Pierce B. G., Hwang H., Vreven T., Weng Z., Huang Y., Li H., Yang X., Ji X., Liu S., Xiao Y., Zacharias M., Qin S., Zhou H. X., Huang S. Y., Zou X., Velankar S., Janin J., Wodak S. J., Baker D., Community-wide evaluation of methods for predicting the effect of mutations on protein-protein interactions. **Proteins**, 81, 1980-1987, 2013.
12. Tsuchiya Y., Kinoshita K., Endo S., Wako H., Dynamic features of homodimer interfaces calculated by normal-mode analysis. **Protein Sci**, 21, 1503-1513, 2012.
13. Fleishman S. J., Whitehead T. A., Strauch E. M., Corn J. E., Qin S., Zhou H. X., Mitchell J. C., Demerdash O. N., Takeda-Shitaka M., Terashi G., Moal I. H., Li X., Bates P. A., Zacharias M., Park H., Ko J. S., Lee H., Seok C., Bourquard T., Bernauer J., Poupon A., Azé J., Soner S., Ovali S. K., Ozbek P., Tal N. B., Haliloglu T., Hwang H., Vreven T., Pierce B. G., Weng Z., Pérez-Cano L., Pons C., Fernández-Recio J., Jiang F., Yang F., Gong X., Cao L., Xu X., Liu B., Wang P., Li C., Wang C., Robert C. H., Guharoy M., Liu S., Huang Y., Li L., Guo D., Chen Y., Xiao Y., London N., Itzhaki Z., Schueler-Furman O., Inbar Y., Potapov V., Cohen M., Schreiber G., Tsuchiya Y., Kanamori E., Standley D. M., Nakamura H., Kinoshita K., Driggers C. M., Hall R. G., Morgan J. L., Hsu V. L., Zhan J., Yang Y., Zhou Y., Kastiris P. L., Bonvin A. M., Zhang W., Camacho C. J., Kilambi K. P., Sircar A., Gray J. J., Ohue M., Uchikoga N., Matsuzaki Y., Ishida T., Akiyama Y., Khashan R., Bush S., Fouches D., Tropsha A., Esquivel-Rodríguez J., Kihara D., Stranges P. B., Jacak R., Kuhlman B., Huang S. Y., Zou X., Wodak S. J., Janin J., Baker D., Community-wide assessment of protein-interface modeling suggests improvements to design methodology. **J Mol Biol**, 414, 289-302, 2011.

### 3-3 助教

#### 【1-2:代表的な論文】

1. Tsuchiya Y., Jounai N., Takeshita F., Ishii K. J., Mizuguchi K., Ligand-induced Ordering of the C-terminal Tail Primes STING for Phosphorylation by TBK1. **EBioMedicine**, 9, 87-96, 2016.
2. Tsuchiya Y., Mizuguchi K., The diversity of H3 loops determines the antigen-binding tendencies of antibody CDR loops. **Protein Sci**, 25, 815-825, 2016.
3. Tsuchiya Y., Kinoshita K., Endo S., Wako H., Dynamic features of homodimer interfaces calculated by normal-mode analysis. **Protein Sci**, 21, 1503-1513, 2012.

#### 【1-3:英文総説】

なし

#### 【1-4:邦文総説】

なし

#### 【1-5:著書】

1. (分担執筆) Biomolecular Forms and Functions: A Celebration of 50 years of the Ramachandran Map (Eds. Manju Bansal & N. Srinivasan) "Prediction of Protein-Protein Complex Structures" Kanamori E., Murakami Y., Sarmiento J., Liang S., Standley D. M., Shirota M., Kinoshita K., Tsuchiya Y., Higo J., Nakamura H., pp. 160-172, World Scientific Publishing, 2013.

#### 【2:受賞歴】

なし

#### 【3:招待講演】

##### 【3-1:講演-国際学会，外国でのセミナー】

なし

##### 【3-2:講演-国内の学会，シンポ、WS など】

1. 口頭発表「分子認識と分子計算」分野、情報計算化学生物学会 2016 年大会、2016 年 10 月 25 日、タワーホール船堀、東京都

##### 【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2016 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：4 件  
2015 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：4 件  
2014 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：4 件  
2013 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：2 件  
2012 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件  
2011 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件

#### 【4:新聞報道】

なし

#### 【5:特許】

なし

#### 【6:取得研究費】

1. 女性教員をリーダーとする連携機関との共同研究支援、「STING の新規活性化リガンドの探索法の開発」、代表、平成 28 年度
2. 民間企業との共同研究、「VHH 抗体の複合体構造予測法の研究」、学内分担者：中村春木、土屋裕子、相手先機関：パナソニック株式会社、2016 年度

教育活動 -土屋 裕子-

【7-1:現在指導している学生数 (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）

研究生：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【8:担当授業】

学部 (理学部生物科学科)：蛋白質情報科学 (2015 - , 分担)

大学院 (理学研究科生物科学専攻)：蛋白質情報科学 (2015 - , 分担), 生物科学特論 IV (2015 - , 分担, 2 年毎)

大学院 (生命機能研究科)：基礎化学実習 (2015 - , 分担),

【9:学外での教育活動】

1. 講習会：CSD ケンブリッジ結晶構造データベース利用講習会、主催者、2016 年 12 月 13 日、化学情報協会
2. セミナー：日本蛋白質科学会第 16 回年会ランチョンセミナー、座長、2016 年 6 月 27 日、福岡国際会議場
3. セミナー：日本生物物理学会第 53 回年会ランチョンセミナー、座長、2015 年 9 月 13 日、金沢大学角間キャンパス

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -土屋 裕子-

【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

なし

【10-2:国際共同研究の実施】

なし

【10-3:蛋白研セミナーの実施】

1. 蛋白質研究所セミナー「CSD ケンブリッジ結晶構造データベース利用講習会」、2016 年 12 月 13, 15 日

【10-4:大型機器の共同利用の実施】

なし

【10-5:データベース等の運営】

1. CSD ケンブリッジ結晶構造データベースの配布支援 (2015-) (<http://www.protein.osaka-u.ac.jp/csd/>)
  - ・データ蓄積量：858,627 件
  - ・契約ライセンス数、Campus License：52 件、Group License：6 件、Researcher License：52 件  
(国内のアカデミア研究者の窓口となり、データベース利用を支援。学内向けサーバーの運営。)

社会貢献 -土屋 裕子-

【11-1:論文査読】

Biochemie, Protein Journal

【11-2:雑誌の編集者等】

なし

### 3-3 助教

#### 【12-1:所属学会】

日本蛋白質科学会、日本生物物理学会、情報計算科学生物学会

#### 【12-2:学会の役員、委員】

なし

#### 【13:科研等の審査委員】

なし

#### 【14:データベース等の運営】

なし

#### 【15-1:国際会議の開催】

なし

#### 【15-2:国内会議の開催】

1. 蛋白質研究所セミナー「CSD ケンブリッジ結晶構造データベース利用講習会」、2016 年 12 月 13, 15 日、化学情報協会・大阪大学蛋白質研究所、世話人

### 学内、所内活動 -土屋 裕子-

#### 【16:学内、所内委員など】

図書委員 (2015 年 -)、レクリエーション委員 (2015 年 -)、学生なんでも相談委員 (2016 年 -)、蛋白質研究所リトリート委員 (2016 年)

#### 【17:その他、特筆すべき活動】

なし

### 3-3 助教

#### 3-3-7. 東浦 彰史

職位：助教

所属：蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター 先端計測研究室  
蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター 超分子構造解析学研究室（兼）

【研究課題】 超分子複合体の構造生物学的研究および構造解析のための方法論の開発

#### 【研究内容】

生命現象においては蛋白質や核酸などが超分子複合体を形成して始めて機能するものが多く存在する。これら生命現象は突き詰めれば原子間の化学反応の積み重ねであり、生命現象を理解する上で超分子複合体の立体構造を原子レベルで決定することは必要不可欠である。超分子複合体を原子分解能で明らかにする最も強力な手法のひとつにX線結晶構造解析が挙げられる。X線結晶構造解析では超分子複合体の結晶を得ることがひとつのボトルネックであり、結晶が得られたとしても、X線回折データ収集、データ解析法など未だに多くの技術開発を要する。これら問題点を克服するために超分子複合体であるウイルスをターゲットとしたX線結晶構造解析とその周辺の技術開発を行っている。ウイルスの全体構造の決定に即して、ウイルス粒子構築の機構解明のためのウイルス非構造蛋白質群のX線結晶構造解析も行っている。

より高精度な立体構造決定を目指した超高分解能X線結晶構造解析を行っており、微小重力環境を利用した結晶化や結晶の高圧凍結法など、周辺技術の開発を進めている。

さらに、X線自由電子レーザーを利用した、結晶を必要としない単粒子解析法の開発を行っている。

生体超分子複合体構造解析ビームライン（SPring-8 BL44XU）の管理・運営に携わっている。

#### 【2015-2016 年度の成果】

- (1) 超分子複合体であるウイルスの粒子形成機構解明のために、ウイルス合成場であるバイロプラズマ蛋白質の構造学的研究を実施した。X線結晶構造解析で決定した削除変異体の立体構造との比較のために全長構造と削除変異体を位相差クライオ電子顕微鏡により観察し、多量体構造が同じであることを確認することに成功した。さらに、X線結晶構造解析で決定できなかった領域が柔軟な構造を有しておりバイロプラズマ形成に重要であることを示唆する結果を得た。
- (2) 分子量が10億にも及ぶクロレラウイルスのX線結晶構造解析を目指したサンプル調製の高効率化・高純度化を継続的に行った。位相差クライオ電子顕微鏡を用い、ウイルス表面に存在するファイバー状構造を明瞭に観察することに成功した。
- (3) 昆虫由来プロスタグランジン合成酵素のX線結晶構造解析による構造決定に成功し、昆虫不妊化剤の開発を目指した構造解析を引き続き行っている。また、各種基質との複合体構造解析にも取り組んでいる。
- (4) X線自由電子レーザーを利用した新規構造解析手法の開発に取り組んだ。X線自由電子レーザー施設であるLCLSで得られた回折像からの2次元像回復に成功した。試料調製法・データ収集法・データ解析法の開発を継続的に行っている。
- (5) 生体超分子複合体構造解析ビームライン（SPring-8 BL44XU）の管理・運営・利用者支援・ビームラインのアップグレードを継続的に行っている。サンプルチェンジャーの大容量化を実施し、データ収集の効率化が実現した。
- (5) 蛋白質結晶の高圧凍結装置を導入し、装置利用の汎用化を目指している。複数のテストデータを得ており、抗凍結剤を用いない蛋白質結晶の凍結に成功した。

#### 【今後の展望と自己評価】

超分子複合体の構造学的研究を遂行するにあたり、構造解析手法の開発は必要不可欠である。解析手法の開発として以下の3点を軸に研究を進めていく。①従来のX線結晶構造解析のサイズ限界の克服、②X線結晶構造解析の高分解能化・高精度化、③X線自由電子レーザーを利用した単粒子解析

①の対象として分子量10億超のクロレラウイルスの結晶構造解析を行う。②の対象としてはこれまで研究を進めてきたグリシン開裂系の構成蛋白質であるH-proteinを軸にし、データ収集法から解析法までビームラインの高度化と結晶の取り扱い方法などの周辺技術の開発を含めた研究を行う。③においてはX線自由電子レーザー施設であるLCLSで得られた回折像を用いた構造解析法を行っていく予定である。

また、イネ萎縮ウイルス(RDV)に関わる蛋白質群の構造解析を引き続き行う。また、上記に付随した各種蛋白質のX線結晶構造解析にも積極的に取り組んで行く予定である。

## 【1 : 論文】

## 【1-1 : 英文論文】

1. Munke A., Andreasson J., Aquila A., Awel S., Ayyer K., Barty A., Bean R.J., Berntsen P., Bielecki J., Boutet S., Bucher M., Chapman H.N., Daurer B.J., DeMirci H., Elser V., Fromme P., Hajdu J., Hantke M.F., Higashiura A., Hogue B.G., Hosseinizadeh A., Kim Y., Kirian R.A., Kumar H., Lan T.Y., Larsson LASSP, Daniel S. D.L., Liu H., Duane Loh N., Maia F.R.N.C., Mancuso A.P., Mühlig K., Nakagawa A., Nam D., Nelson G., Nettelblad C., Okamoto K., Ourmazd A., Rose M., van der Schot G., Schwander P., Seibert M.M., Sellberg J.A., Sierra R.G., Song C., Svenda M., Timneanu N., Vartanyants N.A., Westphal D., Wiedorn M.O., Williams G.J., Lourdu Xavier P., Yoon C.H., Zook J., Coherent diffraction of single Rice Dwarf Virus particles using hard X-rays at the Linac Coherent Light Source, **Sci Data.**, 1, 3, 160064, 2016
2. Yamamoto K, Higashiura A, Suzuki M, Shiotsuki T, Sugahara R., Fujii T, Nakagawa A, Structural characterization of an aldo-keto reductase (AKR2E5) from the silkworm Bombyx mori, **Biochem Biophys Res Commun.**, 20;474(1),104, 2016
3. Higashiura A, Yamashita E, Yoshimura M, Hasegawa K, Furukawa Y, Kumasaka T, Ueno G, Yamamoto M, Tsukihara T, Nakagawa, SPring-8 BL44XU, Beamline Designed for Structure Analysis of Large Biological Macromolecular Assemblies., **AIP Conf. Proc.**, 1741, 030028, 2016
4. Miyazaki N, Higashiura A, Higashiura T, Akita F, Hibino H, Omura T, Nakagawa A, Iwasaki K, Electron microscopic imaging revealed the flexible filamentous structure of the cell attachment protein P2 of Rice dwarf virus located around the icosahedral fivefold axes, **J. Biochem.**, 159(2),181-190, 2016
5. Yamamoto K, Higashiura A, Hossain MT, Yamada N, Shiotsuki T, Nakagawa A, Structural characterization of the catalytic site of a Nilaparvata lugens delta-class glutathione transferase., **Arch. Biochem. Biophys.**, 566C, 36-42, 2015
6. Kobayashi H, Katsutani T, Hara Y, Motoyoshi N, Itagaki T, Akita F, Higashiura A, Yamada Y, Inokuchi N, Suzuki M., X-ray crystallographic structure of RNase Pol that exhibits anti-tumor activity, **Biol. Pharm. Bull.**, 37(6), 968-978, 2014
7. Higashiura A, Ohta K, Masaki M, Sato M, Inaka K, Tanaka H and Nakagawa A, High-resolution X-ray crystal structure of bovine H-protein using the high-pressure cryocooling method, **J. Synchrotron Radiat.**, 20, 989-993, 2013
8. Yamamoto K, Suzuki M, Higashiura A and Nakagawa A, Three-dimensional structure of a Bombyx mori Omega-class glutathione transferase, **Biochem Biophys Res Commun.**, 438, 588-593, 2013
9. Yamamoto K, Higashiura A, Suzuki M, Aritake K, Urade Y, Udome N and Nakagawa A, Crystal structure of a Bombyx mori Sigma-class glutathione transferase exhibiting prostaglandin E synthase activity, **Biochim Biophys Acta.**, 1830(6), 3711-3718, 2013
10. Yamamoto K, Usuda K, Kakuta Y, Kimura M, Higashiura A, Nakagawa A, Aso Y, Suzuki M, Structural basis for catalytic activity of a silkworm Delta-class glutathione transferase. **Biochim. Biophys. Acta.** 1820(10), 1469-1474, 2013
11. Akita F, Higashiura A, Shimizu T, Pu Y, Suzuki M, Uehara-Ichiki T, Sasaya T, Kanamaru S, Arisaka F, Tsukihara T, Nakagawa A, Omura T, Crystallographic analysis reveals octamerization of viroplasm matrix protein P9-1 of rice black streaked dwarf virus. **J. Virol.**, 86(2), 746-756, 2012
12. Akita F, Miyazaki N, Hibino H, Shimizu T, Higashiura A, Uehara-Ichiki T, Sasaya T, Tsukihara T, Nakagawa A, Iwasaki K, Omura T, Viroplasm matrix protein Pns9 from rice gall dwarf virus forms an octameric cylindrical structure. **J. Gen. Virol.**, 92(Pt 9), 2214-2221, 2011

## 【1-2 : 代表的な論文】

1. Akita F, Higashiura A, Shimizu T, Pu Y, Suzuki M, Uehara-Ichiki T, Sasaya T, Kanamaru S, Arisaka F, Tsukihara T, Nakagawa A, Omura T, Crystallographic analysis reveals octamerization of viroplasm matrix protein P9-1 of rice black streaked dwarf virus. **J. Virol.**, 86(2), 746-756, 2012
2. Higashiura A, Kurakane T, Matsuda M, Suzuki M, Inaka K, Sato M, Kobayashi T, Tanaka T, Tanaka H, Fujiwara K, Nakagawa A, High-resolution X-ray crystal structure of bovine H-protein at 0.88 Å resolution. **Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.**, 66(Pt 6), 698-708, 2010

## 【1-3 : 英文総説】

なし

## 【1-4 : 邦文総説】

1. 微小重力環境を利用した蛋白質結晶の高品質化；小さな蛋白質からウイルスまで. 東浦彰史, 中川敦史 (2012)；日本マイクログラビティ応用学会誌, 第29巻, 第3号, 132-137

### 3-3 助教

2. Bovine 由来 H-protein の 0.88 Å 分解能での高分解能 X 線結晶構造解析. 東浦彰史, 中川敦史 (2011); 日本結晶学会誌, 第 53 巻, 第 5 号, 332-338

#### 【1-5: 著書】

なし

#### 【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. Approaches to the high resolution X-ray crystallography using by the microgravity environment, The 2nd International Symposium (SSPC-2) Space Science of High Quality Protein Crystallization Technology, Tokyo, Japan, October 21, 2016
2. Structural studies of Rice Dwarf Virus, The Second Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies 2016, Osaka, Japan, June 23-26, 2016
3. Coherent X-ray laser imaging of PBCV-1, 1st meeting of STINT-JSPS research collaboration, Uppsala, Sweden, January 13-14, 2016

##### 【3-2: 講演・国内の学会、シンポ、WS など】

1. イネ萎縮ウイルス由来 viroplasm タンパク質 Pns12 の構造学的研究, 日本結晶学会年会, 2016 年 11 月 17-18 日, 茨城県立県民文化センター, 水戸

##### 【3-2a】海外、国内の学会等（セミナーも含む）自身のポスター発表

1. Approaches for Coherent X-ray Diffraction Imaging of Paramecium bursaria Chlorella virus-1, The 14th Conference of the Asian Crystallographic Association, 2015.12, Kolkata, India
2. バイロプラズマ構成蛋白質 Pns12 の位相差クライオ電子顕微鏡解析と X 線結晶構造解析による構造学的研究、生理研研究会、2015 年 11 月、岡崎
3. SPring-8 BL44XU, Beamline Designed for Structure Analysis of Large Biological Macromolecular Assemblies, 12th International Conference on Synchrotron Radiation Instrumentation, 2015.07, New York
4. 位相差クライオ電子顕微鏡によるクロレラウイルスの観察、生理研研究会、2014 年 11 月、岡崎
5. X 線自由電子レーザーを用いた球状生体超分子複合体の単粒子構造解析への取り組み、平成 25 年度日本結晶学会年会、2013 年 10 月、熊本
6. Approaches to coherent X-ray diffraction imaging of single virus particle using X-ray free-electron laser、第 51 回に本生物物理学会年かい、2013 年 10 月、京都
7. High-resolution X-ray crystal structure of bovine H-protein using a high-pressure cryocooling method, 4th International symposium on diffraction structural biology 2013.06, Nagoya

##### 【3-3: その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2016 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 6 件  
2015 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 10 件  
2014 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 7 件  
2013 年度 口頭発表件数: 2 件、ポスター発表件数: 4 件  
2012 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 3 件  
2011 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

### 3-3 助教

#### 【5：特許】

なし

#### 【6：取得研究費】

1. 科学研究費補助金（基盤研究（C））「X線結晶構造解析とコヒーレントX線回折イメージングによるPBCV1の相関構造解析」、代表、2015～2017年度
2. 科学研究費補助金（基盤研究（B））「プロスタグランジンは新たな昆虫成長制御因子となるか？」、分担、2015～2018年度
3. 科学研究費補助金（若手研究（B））「分子量10億にも及ぶクロレラウイルスのX線結晶構造解析」、代表、2012～2014年度
4. 科学研究費補助金（基盤研究（C））「昆虫不妊化剤開発を指向したプロスタグランジン合成酵素の機能解析」、分担、2012～2014年度

それ以外の助成金

1. X線自由電子レーザー重点戦略研究課題「球状構造体を利用した生体超分子複合体の構造解析法の開発」、分担、平成24年度～平成25年度

### 教育活動 -東浦 彰史-

#### 【7-1：現在指導している学生数（2016年度）】

博士課程：0名（うち外国人留学生0名）

修士課程：1名（うち外国人留学生0名）

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】

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

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

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

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

#### 【7-3：2015年度および過去5年間の学位取得者数】

博士号：0名（うち外国人留学生0名）、修士号：3名（うち外国人留学生0名）

#### 【7-4：2015年度および過去5年間の博士研究員の数】

2015年度 0名

2014年度 0名

2013年度 0名

2012年度 0名

#### 【8：担当授業】

なし

#### 【9：学外での教育活動】

1. 理研RSC研修～SPring-8ではじめるタンパク質結晶構造解析～ 2014-2016年度 年3回 理研播磨
2. 第16回SPring-8夏の学校 2016年7月3日-6日 理研播磨
3. SPing-8研修会 タンパク質構造解析の新手法 2016年10月26日-29日 理研播磨



### 3-3 助教

#### 蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -東浦 彰史-

##### 【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

なし

##### 【10-2:国際共同研究の実施】

なし

##### 【10-3:蛋白研セミナーの実施】

なし

##### 【10-4:大型機器の共同利用の実施】

2016 年 利用課題数：48（内 海外：6）

2015 年 利用課題数：40（内 海外：3）

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

なし

#### 社会貢献 -東浦 彰史-

##### 【11-1：論文査読】

なし

##### 【11-2：雑誌の編集者等】

なし

##### 【12-1：所属学会】

日本結晶学会、日本蛋白質科学会、日本生物物理学会、日本放射光学会

##### 【12-2：学会の役員、委員】

なし

##### 【13：科研の審査委員など】

なし

##### 【14：データベース等の運営】

なし

##### 【15-01：国際会議】

なし

##### 【15-2：国内会議】

なし

### 3-3 助教

#### 学内、所内活動 -東浦 彰史-

##### 【16：学内、所内委員など】

なし

##### 【17：その他、特筆すべき活動】

SPring-8 に設置されている大阪大学蛋白質研究所ビームラインの管理運営を行うと共に、利用者に対する支援を行っている。蛋白質研究所ビームラインを使った実験方法及び解析方法についての講習会を実施している。

### 3-3 助教

#### 3-3-8 松木 陽

職位：助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質構造生物学研究部門 機能構造計測学研究室  
理学研究科・化学専攻、生物化学専攻

【研究課題】 固体NMR法による蛋白質立体構造解析の為の基盤技術の開発と応用

#### 【研究内容】

1. 固体NMR法の感度を向上するための装置と実験法の開発：a) 高周波数マイクロ波と常磁性増感剤を用いる「動的核分極(DNP)法」を蛋白質の解析に有利な高磁場条件で可能にする装置と実験法の開発。b) 可視光レーザーと過渡的常磁性種による「光化学誘起 動的核分極(CIDNP)現象」に基づく汎用増感法の開拓。
2. NMRデータの進歩的なサンプリング法と処理法の開発：非線形サンプリング(NUS)法とそのデータ処理法の開発。解析ソフトウェアの配布とサポート。
3. 作った方法の応用：核の超偏極による高い感度を利用して、同位体標識できない天然物や微量医薬品、膜蛋白質やアミロイド線維など、超分子複合体の高次構造/相互作用解析。極低温試料回転NMR装置で、たとえば蛋白質内のメチル基の回転特性など極低温(<100K)でしか捉えられない物理現象の研究。NUS法が可能にする高速、高感度測定を利用して、固体NMRスペクトルの超高次元分解、また寿命の短い試料の研究。

#### 【2015-2016 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装置を改造、発展させ専門誌と国際学会(招待講演)で発表した。二台の独立したTHz波発信器ジャイロトロンを用いて、周波数変調やTHz波パルスマイクロ秒オーダーで自在に制御できるシステムを構築した。同時に、高磁場DNP効率の向上させるTHz波パルス照射スキームの効率を事前にシミュレートする数値計算プログラムを開発した。さらに、高磁場-極低温条件に特化した、金属イオン錯体を利用する分極剤の設計、合成を行った。
2. NMRデータの進歩的なサンプリング法と処理法の開発：開発したNUSデータ処理法「時間領域-周波数領域 情報統合型分光(SIFT)法」を、無償で入手できる汎用数値計算ソフト(Scilab)に移植し、配布とユーザサポートを継続中。
3. 作った方法の応用：☞高磁場DNPを産業界へ開放し、2社(日本化学合成、富士フィルム)と協力して応用測定を行った。これ以外に現在3社(マツダ、旭化成、味の素)と実験のデザイン中。☞日本化学合成とは高磁場に特化した分極剤の開発を目的とした共同研究をさらに進めた。☞DNPの応用として大学関連では京都大学(CdSeマジックサイズクラスターの高次構造解析)、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)との共同研究が進行中。☞先端的なマイクロ波伝送系-照射系の開発ではマサチューセッツ州Bridge12 Inc. との共同研究が進行中。

#### 【今後の展望と自己評価】

高度なマイクロ波照射スキームの開発(準光学系の波の伝搬、理論と数値計算、エンジニアリング)、より低温/高速試料回転が可能な NMR プローブの開発(エンジニアリング)、高磁場-極低温に特化した分極剤の開発(錯体化学、有機化学、スピン運動理論と数値計算)を駆使して、700MHz における感度向上率を 1000 倍のオーダーにさせる事が目標。複数の共同研究を通し応用測定も増やして行く。光 CIDNP 現象の汎用化に向けて引き続き増感剤の探索と試験を続ける。

## 【論文】

## 【1-1: 英文論文】

1. 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.
2. Matsuki Y., T. Idehara., Fukazawa J. and Fujiwara T., Advanced instrumentation for DNP-enhanced MAS NMR for higher magnetic fields and lower temperatures. **J. Magn. Reson.** 264, 107-115, 2016.
3. 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.
4. Idehara T., Khutoryan E. M., Tatematsu Y., Yamaguchi Y., Kuleshov A. N., Dumbrajs O., Matsuki Y. and Fujiwara T., High-speed frequency modulation of a 460 GHz gyrotron for enhancement of 700 MHz DNP-NMR spectroscopy. **J. Infrar. Millim. Terahz. Waves** 36, 819-829, 2015.
5. Idehara T., Tatematsu Y., Yamaguchi Y., Khutoryan E. M., Kuleshov A. N., Ueda K., Matsuki Y. and Fujiwara T., The development of 460 GHz gyrotrons for 700 MHz DNP-NMR spectroscopy. **J. Infrar. Millim. Terahz. Waves** 36, 613-627, 2015.
6. Ikeda R., Yamaguchi, Y., Tatematsu Y., Idehara T., Ogawa I., Saito T., Matsuki Y. and Fujiwara T., Broadband Continuously Tunable Gyrotron for 600 MHz DNP-NMR Spectroscopy. **Plasma Fusion Res** 9, 1206058, 2014.
7. 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.
8. Idehara T., Mudiganti J. C., Agusu L., Kanemaki T., Ogawa I., Fujiwara T., Matsuki Y. and Ueda K., Development of a Compact sub-THz Gyrotron FU CW CI for Application to High Power THz Technologies. **J. Infrar. Millim. Terahz. Waves** 33, 724-744, 2012.
9. Matsuki Y., Ueda K., Idehara T., Ikeda R., Kosuga K., Ogawa I., Nakamura S., Toda M., Anai T., and Fujiwara T., Application of Continuously Frequency-Tunable 0.4 THz Gyrotron to Dynamic Nuclear Polarization for 600 MHz Solid-State NMR, **J. Infrar. Millim. Terahz. Waves** 33, 745-755, 2012.
10. Matsuki Y., Konuma T., Fujiwara T., and Sugase K., Boosting Protein Dynamics Studies Using Quantitative Non-Uniform Sampling NMR Spectroscopy, **J. Phys. Chem. B** 115, 13740-13745, 2011.
11. Herzfeld J., Rand D., Matsuki Y., Daviso E., Mak-Jurkauskas M. L., and Mamajanov I., Molecular Structure of Humin and Melanoidin via Solid State NMR, **J. Phys. Chem. B** 115, 5741-5745, 2011.
12. Nanni E. A., Barnes A. B., Matsuki Y., Woskov P.P., Corzilius B., Griffin R. G., and Temkin R. J., Microwave Field Distribution in a Magic Angle Spinning Dynamic Nuclear Polarization NMR Probe, **J. Magn. Reson.** 210, 16-23, 2011.

## 【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  $\beta$ 2-Microglobulin Fragment Probed by Solid-State NMR, **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.** 103, 18119-18124, 2006.

### 3-3 助教

#### 【1-3: 英文総説】

1. Matsuki Y., T. Idehara., Fukazawa J. and Fujiwara T., Advanced instrumentation for DNP-enhanced MAS NMR for higher magnetic fields and lower temperatures. **J. Magn. Reson.** 264, 107-115, 2016.

#### 【1-4: 和文総説等】

1. 松木 陽、循環型 極低温ヘリウムガス駆動 DNP-MAS-NMR プローブの開発と応用、日本核磁気共鳴学会機関誌, 6, (2015)
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)
3. 松木 陽、動的核分極(DNP)法による超高感度固体核磁気共鳴(NMR)、低温センターたより, 149, 3-8 (2010)

#### 【1-5: 著書等】

1. (分担執筆) Y. Matsuki and T. Fujiwara, Experimental approaches of NMR spectroscopy -Methodology and application to life science and materials science- Chapter 5: Advances in high field DNP methods, Springer, (2017)

#### 【2: 受賞歴】

大阪大学総長奨励賞, 2015

Journal of Magnetic Resonance, Most Downloaded Paper award, 2015

Angewandte Chemie, Very Important Paper (VIP) award, 2010

#### 【招待講演】【一般講演】

##### 【3-1: 講演・国際学会、外国でのセミナー】

(招待講演)

1. The 6th International Workshop on Far-Infrared Technologies, Fukui (2017)
2. The Second Trilateral Workshop for Frontier Protein Studies 2016, Osaka (2016)
3. International Chemical Congress of Pacific Basin Society (Pacifichem), Honolulu, HI, USA (2015)
4. The 19th Osaka City University International Workshop on Advanced Molecular Materials Science – Spin Relaxation and Applications --, Osaka (2015)
5. 57th Experimental NMR Conference (ENC), Asilomar, CA, USA (2015)
6. APES-IES-SEST (International EPR Society Symposium), Todaiji Culture Center, Nara, Japan (2014)
7. 7th Japanese-Russian International Workshop on Open-Shell Compounds and Molecular Spin Devices, Awaji Yumebutai International Conference Center, Japan (2013)
8. 5th International Workshop on Far-Infrared Technologies, University of Fukui, Japan (2013)
9. 3rd International DNP Symposium, Ecole Polytechnique federale de Lausanne (スイス連邦工科大学), Switzerland (2011)

(一般講演)

1. [Plenary talk], 54th Experimental Nuclear Magnetic Resonance Conference (ENC), Miami, FL, (2012)
2. [Branch talk], International Symposium on Nuclear Magnetic Resonance (ISNMR), Yokohama, (2011)

##### 【3-2: 講演・国内の学会、シンポ、WS など】

(招待講演)

1. 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)

### 3-3 助教

2. 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)
3. 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)
4. 日本生化学会、国立京都国際会館、(2014)
5. 固体NMR・材料フォーラム、兵庫県民会館、(2014)
6. 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)
7. 水和ナノ構造研究会、新世代研究所(ATI)、(2013)
8. RRR workshop、首都大学東京、(2012)

(一般講演)

1. NMR討論会、広島(2016)
2. NMR討論会、千葉(2015)
3. 蛋白研セミナー、(2012)

#### 【3-3:国内外のポスター発表】

1. International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems (ICMRBS), 京都 (2016)
2. EUROMAR, Aarhus (2016)
3. 52nd NMR討論会, 金沢 (2013)
4. 4<sup>th</sup> DNP Symposium, Elsinore, Denmark (2013)
5. EUROMAR, Crete, Greece (2013)
6. International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems (ICMRBS), Lyon, France (2012)
7. International Symposium on Nuclear Magnetic Resonance (ISNMR), Yokohama, (2011)
8. EUROMAR, Florence, Italy (2010)
9. NMR討論会, 福岡, (2009)
10. APNMR conference, Jeju, Korea (2009)

#### 【3-4:共同研究者の口頭発表、ポスター発表】

|                  |           |
|------------------|-----------|
| 2016 年度 口頭発表: 4, | ポスター発表: 2 |
| 2015 年度 口頭発表: 1, | ポスター発表: 2 |
| 2014 年度 口頭発表: 1, | ポスター発表: 2 |
| 2013 年度 口頭発表: 1, | ポスター発表: 1 |
| 2012 年度 口頭発表: 1, | ポスター発表: 1 |
| 2011 年度 口頭発表: 2, | ポスター発表: 1 |

#### 【4:新聞報道等】

なし

#### 【5:特許】

1. T. Fujiwara, Y. Matsuki, S. Nakamura, DNP-NMR probe using cryogen circulation system, 出願 G20150053(US)(DE)
2. 藤原敏道、松木 陽、中村新治、循環方式冷却器を用いた動的核偏極固体高分解能NMR装置、特願 2015-016082, (2015)
3. Olivier Ouari, Hakim Karoui, Francois LeMoigne, Paul Tordo, Robert G. Griffin, Yoh Matsuki and Thorsten Maly, "Dinitroxide-Type Biradical Compounds Optimized for Dynamic Nuclear Polarization (DNP)," U.S. Patent, 米国特

### 3-3 助教

許 (US9035054 B2、2015年5月19日認定)

4. Olivier Ouari, Hakim Karoui, Francois LeMoigne, Paul Tordo, Robert G. Griffin, Yoh Matsuki and Thorsten Maly, "Dinitroxide Biradical Compounds Optimized for Dynamic Nuclear Polarization (DNP)," International Patent Application: WO/2010/108995

#### 【6:取得研究費】

科研費

1. 科学研究費補助金 (若手 (A)) 「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
2. 科学研究費補助金 (若手 (B)) 「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」 代表、平成 23-25 年度
3. 科学研究費補助金 (若手研究活動スタート支援) 「動的核分極法による高感度固体NMRを用いた全長ペータ 2 m アミロイド繊維の構造解析」 代表、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 (2016 年度)】

博士課程 : 4 名 (うち外国人留学生 3 名)

修士課程 : 2 名 (うち外国人留学生 0 名)

#### 【7-2: 過去 5 年間の在籍学生数】

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

2015 年度 博士課程 : 4 名 (うち外国人留学生 3 名)、修士課程 : 2 名 (うち外国人留学生 0 名)

2014 年度 博士課程 : 4 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士課程 : 3 名 (うち外国人留学生 2 名)

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

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

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

#### 【7-3: 2016 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

博士号 : 3 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士号 : 6 名 (うち外国人留学生 3 名)

#### 【7-4: 2016 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2016 年度 6 名

2015 年度 6 名

2014 年度 8 名

2013 年度 8 名

2012 年度 6 名

2011 年度 4 名

### 3-3 助教

#### 【8:担当授業】

大学院理学研究科：

生物科学特論（2015）

化学アドバンスト実験（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. 第17回若手NMR研究会, 箱根, (2016)
2. [Lab lecture], Commissariat à l'énergie atomique (CEA, フランス原子力庁), Grenoble, (2012)
3. 第14回若手NMR研究会, 北海道, (2012)
4. [Laboratory lecture], Massachusetts Institute of Technology (MIT, マサチューセッツ工科大学), Cambridge, MA (2011)
5. [P-Chem seminar series], Brandeis University (ブランドイス大学), Waltham, MA (2006)
6. JSTゲノムリテラシー講座、科学技術振興機構、東京、(2005)

### 蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -松木 陽-

#### 7. 【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2016 年度 2 課題

#### 【10-2:国際共同研究の実施】

2016 年度 2 課題 (USAx2)

#### 【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】

2016 年度 2 課題

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

### 社会貢献 -松木 陽-

#### 【11-1:論文査読】

Biophysical Review (2016), Sensors (2016), J. Chem. Phys. Lett. (2012), Sensors (2011)

#### 【11-2:雑誌の編集者等】

なし

#### 【12-1:所属学会】

日本核磁気共鳴学会、生物物理学会

#### 【12-2:学会での役員、委員など】



### 3-3 助教

日本核磁気共鳴学会・役員（2017・2018 年度）

日本核磁気共鳴学会・役員（2015・2016 年度）

日本核磁気共鳴学会・理事選挙委員長（2014 年度）

日本核磁気共鳴学会・会計監査（2013 年度）

日本核磁気共鳴学会・理事選挙委員（2013 年度）

#### 【13: 科研の審査委員など】

なし

#### 【14: データベースの運営】

なし

#### 【15-1: 国際会議の開催】（主催、共催別、会議名、場所、期間）

なし

#### 【15-2: 国内会議の開催】（主催、共催別、会議名、場所、期間）

1. 主催(代表世話人)、「RRR workshop」、大阪大学蛋白質研究所、2013, 1.31-2.1

（招待講演者は海外から 3 名：Marc Baldus (Utrecht University), Michael P. Williamson (University Sheffield)、国内から 7 名）

### 学内、所内活動 ー松木 陽ー

#### 【16: 学内各種委員名】（期間）

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)

核磁気共鳴分光計仕様策定委員会委員(2 件、2011)

### その他

#### 【17: 特筆すべき項目があれば】

1. 海外訪問研究者との研究：

（ア） Prof. Yongae Kim, Hankuk University, Korea, 2009

（イ） Prof. N. Chandrakumar, Indian Institute of Technology, India, 2009

（ウ） Mr. T. Hoan, Univeristy of Guelph, Canada, 2011

（エ） Prof. Andras Perczel, Vtotos Lorand University, Hungary, 2013

2. 機能構造計測学研究室のホームページ製作（案、デザイン）

<http://www.protein.osaka-u.ac.jp/biophys/bussei.html>

### 3－3 助教

#### 3－3－9 松寄健一郎

職位：助教

所属：蛋白質研究所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】

1. ヒト、マウス細胞における相同組換えの新規実験系の開発：細胞内で起こり得る、姉妹染色体間の組換え、相同染色体間の組換え、異所組換えを生細胞ないで観察できる実験系の開発を行う。
2. 新規相同組換え因子の同定：相同組換えにおいて中心的な役割を持つ RAD51、DMC1 蛋白質と相互作用する因子を同定する。特に、減数分裂期特異的に相互作用するものを精巣抽出液から同定する。
3. 細胞周期特異的な DNA 架橋修復メカニズムの解析：アルコールの代謝なので発生する DNA 鎖架橋を修復する経路の遺伝学的解析を行う。特に、人体の 9 割以上を占める細胞周期の静止期での修復メカニズムを明らかにする。

#### 【2015-2016 年度の成果】

1. ヒト、マウス細胞における相同組換えの新規実験系の開発：姉妹染色体間の組換え、相同染色体間の組換え、異所組換えを検出するレポータープラスミドの構築とヒト培養細胞への導入を行った。
2. 新規相同組換え因子の同定：マウス RAD51、DMC1 遺伝子のクローニングと大腸菌での発現プラスミドの構築と発現・精製の条件検討を行った。
3. 細胞周期特異的な DNA 架橋修復メカニズムの解析：DNA 鎖架橋修復の実験系の確立と静止期同調の検討を行った。

#### 【今後の展望と自己評価】

ヒト細胞で起きる相同組換え、特にガンの原因と考えられる異所組換えの解析を行うため、作製したレポータープラスミドのヒト細胞への導入を行う。また作製した実験系を用い、異なる染色体間での相同組換えの制御メカニズムを解明する。遺伝学的手法を用いて静止期に置ける DNA 鎖架橋の修復メカニズムを明らかにする。

## 研究活動

### 【1:論文】

#### 【1-1:英文論文】

1. Matsuzaki K, Borel V, Adelman CA, Schindler D, Boulton SJ, FANCI suppresses microsatellite instability and lymphomagenesis independent of the Fanconi Anemia Pathway. *Genes and Development*, 29(24):2532-46 (2015)
2. Adelman CA, Lolo RL, Birkbak NJ, Murina O, Matsuzaki K, Horejsi Z, Parmar K, Borel V, Skehel JM, Stamp G, D'Andrea A, Sartori AA, Swanton C, Boulton SJ, HELQ promotes RAD51 paralogue-dependent repair to avert germ cell loss and tumorigenesis. *Nature*, Oct 17;502 (7471): p. 381-4 (2013)
3. Matsuzaki K, Terasawa M, Iwasaki D, Higashide M, Shinohara M, Cyclin-dependent kinase-dependent phosphorylation of Lif1 and Sae2 controls imprecise nonhomologous end joining accompanied by double-strand break resection. *Genes Cells*, 17(6): p. 473-93. (2012)
4. Zhu, Z., Mori S, Oshiumi H, Matsuzaki K, Shinohara M, Shinohara A, Cyclin-dependent kinase promotes formation of the synaptonemal complex in yeast meiosis. *Genes Cells*, 15: p. 1036-1050. (2010)

#### 【1-2:代表的な論文】

1. Matsuzaki K, Borel V, Adelman CA, Schindler D, Boulton SJ, FANCI suppresses microsatellite instability and lymphomagenesis independent of the Fanconi Anemia Pathway. *Genes and Development*, 29(24):2532-46 (2015)
2. Matsuzaki K, Terasawa M, Iwasaki D, Higashide M, Shinohara M, Cyclin-dependent kinase-dependent phosphorylation of Lif1 and Sae2 controls imprecise nonhomologous end joining accompanied by double-strand break resection. *Genes Cells*, 17(6): p. 473-93. (2012)
3. Matsuzaki K, Shinohara A, Shinohara M, Forkhead-associated domain of yeast Xrs2, a homolog of human Nbs1, promotes nonhomologous end joining through interaction with a ligase IV partner protein, Lif1. *Genetics*, 179(1): p. 213-25. (2008)

#### 【1-3:英文総説】

#### 【1-4:邦文総説】

#### 【1-5:著書】

#### 【2:受賞歴】

### 3-3 助教

#### 【3:招待講演】

##### 【3-1:講演-国際学会，外国でのセミナー】

##### 【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. シンポジウム、第 39 回日本分子生物学会年会、2016 年 11 月 30-12 月 2 日、横浜
2. 口頭発表、放射線影響学会 第 59 回大会、2016 年 10 月 26-28 日、広島
3. 口頭発表、第 75 回日本癌学会学術総会、2016 年 10 月 6-8 日、横浜
4. 口頭発表、先端モデル動物支援プラットフォーム 若手支援技術講習会、2016 年 9 月 14-17 日、蓼科
5. 口頭発表、日本遺伝学会 第 88 回大会、2016 年 9 月 7-9 日、三島

##### 【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

#### 【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

### 教育活動

#### 【7-1:現在指導している学生数（2016 年度）】

学部学生：1 名（うち外国人留学生 0 名）

#### 【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

#### 【7-3: 2016 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

#### 【7-4: 2016 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」

#### 【9:学外での教育活動(出張講義など)】

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点活動

【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

【11-1:論文査読】

【11-2:雑誌の編集者等】

【12-1:所属学会】

【12-2:学会の役員、委員】

【13:科研等の審査委員】

【14:データベース等の運営】

【15-1:国際会議の開催】

【15-2:国内会議の開催】

学内、所内活動

【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 三村 直稔

職位：助教

所属：蛋白質研究所附属プロテオミクス総合研究センター 構造プロテオミクス研究系  
(~2011 年度)、附属蛋白質解析先端研究センター 先端計測研究室(2012 年度~)

【研究課題】 受容体膜たんぱく質 (GPCR) の構造・機能・発現

#### 【研究内容】

細胞間情報伝達システムの全容の解明は様々な生命現象の理解の要であるという認識の上に立って、その担い手である多様な受容体の構造と機能と発現の研究及びそのデータベースの構築と応用を目指す。

受容体膜蛋白質の大量発現系の開発：細胞間情報伝達に関わる受容体の構造・機能相関の解析は、分子認識メカニズムの解明につながり、薬の分子設計や分子医療の実現のためには避けることのできない研究課題といえる。そのため、受容体の大部分を占める細胞膜蛋白質の大量発現系と精製系の必要性は高い。しかしそれは困難が多い上に哺乳類の細胞では成功しているとはいえない。その一つの解決法として発現細胞に哺乳類の腹水癌細胞を利用し、磁力による高発現細胞の選別濃縮と組み合わせ、受容体膜蛋白質の大量発現系の開発に取り組む。腹水癌細胞はセルソーターに適した低凝集性の培養細胞株であると同時に、ラットの腹腔で継代培養可能なため生体内で大量に増殖する利点があり、哺乳類由来の膜蛋白質の大量発現に適している。

受容体膜蛋白質の遺伝子のアミノ末端側（細胞外）にはソーティング用タグ配列をカルボキシ末端側（細胞質側）には精製のタグ配列を挿入してから、腹水癌細胞に導入して細胞膜上に強制発現させる。細胞表面に露出している受容体のアミノ末端側のタグに対する抗体を介して磁気ビーズを細胞に結合させ、抗体が多く結合し強く磁性化された（つまり受容体膜蛋白質の発現量の多い）細胞を磁場中で分別し濃縮する。更に培養と選別濃縮を数サイクル繰り返し高発現細胞株を得る。この細胞をラットの腹腔に移植し腹水中で増やすことにより、哺乳類（主にヒト）の受容体膜蛋白質の大量発現を安価に簡便に安定的に供給することを目指す。

#### 【2012-2013 年度の成果】

ヒトアセチルコリン受容体 (GPCR) のアミノ末端に FLAG タグ、カルボキシ末端に HIS タグを付加した DNA を作製した。ラット腹水がん細胞に遺伝子導入しセルソーターおよび蛍光顕微鏡により発現を確認した。三種の分泌タンパクのシグナルシーケンスを付加して、細胞表面への GPCR の発現量を比較した。その結果、両者の間に相性の違いがあることが分かった。

更に、アミノ末端の FLAG タグに対するモノクローナル抗体で、磁気ビーズを受容体に結合させカラムを用いた MACS と試験管内で強い磁場をかけて分離する Dynabeads 法を比較した。MACS 法の方が相対的に良好な結果が得られた。

#### 【今後の展望と自己評価】

浮遊性の腹水がん細胞にアミノ末端とカルボキシ末端の両方にタグを付加した GPCR（アセチルコリン受容体）を発現させることができるようになった。今後は GPCR の発現量の高いクローンの発生率を高めるため、エピゲノムの状態変化を引き起こす試薬の効果を調べる。また高発現細胞の濃縮のため磁気ビーズ法の比較検討を引き続き行い、分離濃縮条件の改良を試みる。

## 研究活動 -三村 直稔-

### 【論文】

#### 【1-1:英文論文】

#### 【1-2:代表的な論文】 (5報程度, 年関係無し)

1. Mimura N. and Asano A. Synergistic effect of colchicine and cytochalasin D on phagocytosis by peritoneal macrophages. **Nature** 261, 319-321 (1976).
2. Mimura N. and Asano A. Actin-related gelation of Ehrlich tumor cell extracts is reversibly inhibited by low concentration of calcium. **Nature** 272, 273-276 (1978).
3. Mimura N. and Asano A. Calcium-sensitive gelation of actin filaments by a new protein factor. **Nature** 282, 44-48 (1979).
4. Mimura N. and Asano A. Isolation and Characterization of a Conserved Actin-binding Domain from Rat Hepatic Actinogelin, Rat Skeletal Muscle and Chicken Gizzard  $\alpha$ -actinins. **J. Biol. Chem.**, 261, 10680-10687 (1986).
5. Mimura N. and Asano A. Further Characterization of a Conserved Actin-binding 27-kDa fragment of Actiongelin and  $\alpha$ -actinins and Mapping of their Binding Sites on the Actin Molecule by Chemical Cross-linking. **J. Biol. Chem.**, 262, 4717-4723 (1987).

#### 【1-3:英文総説】

#### 【1-4:邦文総説】

#### 【1-5:著書】

#### 【2:受賞歴】 (年度関係無し)

### 【招待講演】

#### 【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

#### 【3-2:講演-国内の学会, シンポ、WS など】

#### 【3-2a:海外、国内の学会等 (セミナーも含む) 自身のポスター発表】

#### 【3-3:その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

### 【4:新聞報道】

### 【5:特許】

### 【6:研究費】

科研費

それ以外の助成金

## 教育活動 -三村 直稔-

### 【8:担当授業】 (過去 5 年間 08-13 年)

|        |     |       |          |            |
|--------|-----|-------|----------|------------|
| 2010 年 | 6 月 | 3 日   | 自然科学実験 2 | 生物 (酵素の活性) |
| 2010 年 | 6 月 | 4 日   | 生物学実験    | 酵素の活性      |
| 2011 年 | 6 月 | 1 日   | 自然科学実験 2 | 生物 (酵素の活性) |
| 2011 年 | 7 月 | 2 7 日 | 自然科学実験 2 | 生物 (酵素の活性) |
| 2012 年 | 5 月 | 3 0 日 | 自然科学実験 2 | 生物 (酵素の活性) |

### 3-3 助教

|       |       |            |           |
|-------|-------|------------|-----------|
| 2012年 | 7月11日 | 自然科学実験2    | 生物（酵素の活性） |
| 2013年 | 5月29日 | 自然科学実験2    | 生物（酵素の活性） |
| 2013年 | 7月10日 | 自然科学実験2    | 生物（酵素の活性） |
| 2014年 | 5月29日 | 自然科学実験2    | 生物（酵素の活性） |
| 2015年 | 6月10日 | 自然科学実験2    | 生物（酵素の活性） |
| 2015年 | 7月22日 | 自然科学実験2    | 生物（酵素の活性） |
| 2016年 | 6月1日  | 自然科学実験2    | 生物（酵素の活性） |
| 2016年 | 6月2日  | 共通教育 生物学実験 | （酵素の活性）   |

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

### 社会貢献 -三村 直稔-

【10-1:論文査読】

【10-2:雑誌の編集者等】

【11-1:所属学会】

【11-2:学会の役員、委員】

【12:科研等の審査委員】

【13:データベース等の運営】実績を含む（アクセス件数，登録件数）

【14-1:国際会議】

【14-2:国内会議】

### 学内、所内活動 -三村 直稔-

【15:学内，所内委員など】

【16:その他、特筆すべき活動】



### 3-3 助教

#### 3-3-1 山下 栄樹

職位：助教

所属：蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター先端計測研究室、蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター超分子構造解析学研究室（兼任）

【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。

【2015-2016 年度の成果】

1. 異物排出タンパク質の X 線結晶構造解析: 緑膿菌の多剤耐性化に関わる RND 型異物排出タンパク質とその排出機能に関連するタンパク質との連携した詳細な異物排出機構を理解するために、RND 型異物排出タンパク質を含む関連タンパク質の結晶構造解析を行っている。多剤耐性緑膿菌に高発現している RND 型異物排出タンパク質は 3 種類あり、それぞれの RND 型異物排出タンパク質には専用の外膜チャンネルタンパク質とアダプタータンパク質が存在する。多剤耐性緑膿菌で高発現している 2 種類の RND 型異物排出タンパク質とアダプタータンパク質について、構造解析を進めた。また、ヘテロ RND 型異物排出タンパク質の構造解析に着手した。
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、反応中間状態における微小な構造変化を捕らえる必要がある。分光学的に酸素結合還元型反応中間体の擬似モデルとして一酸化炭素結合還元型がある。常温では、一酸化炭素結合還元型は反応中心のヘム鉄に結合しているが、光励起により一酸化炭素が反応中心の銅原子に移動し、その後ヘム鉄に再結合することが知られている。これまでの放射光を利用した高分解能でのチトクロム酸化酵素の結晶構造解析の結果から、酸素分子が銅原子からヘム鉄へ移動する際に、プロトン能動輸送に関わる構造変化があると考えている。このプロトン能動輸送機構を明らかにするために、X 線自由電子レーザー施設 (SACLA) の高輝度パルス光を利用し、常温において一酸化炭素結合還元型結晶に励起光を照射した一定時間後の結晶構造解析のためのデータ収集を行った。結晶に励起光を照射する前と照射後 20nsec., 100μsec. の 3 種類のデータ収集を行い、各データで 2.4Å 分解能より高い分解能のデータ収集に成功した。
3. SPRING-8 に設置されている大阪大学蛋白質研究所ビームライン (BL44XU) の管理と開発: 生体超分子複合体結晶からより高精度に回折強度データを収集するために、入射 X 線の高輝度化を図った。サンプル結晶の大きさに合わせて入射 X 線の大きさをより正確に変えるために、多穴ピンホールを結晶マウント位置直前に導入した。直径 10μm~70μm までの正確な大きさのビームが取り出せ、10μm 入射 X 線を利用した回折強度測定を行うことが可能になった。

【今後の展望と自己評価（自己点検）】

生体内の高度に制御された反応は、複数の機能蛋白質や核酸からなる超分子複体内で行われている。これら超分子複合体を機能蛋白質ごとに分けることなく精密な立体構造情報を得ることが、複雑な反応機構の解明を目指すには重要と考えている。特に細胞内や細胞間の輸送に関わる超分子複合体や膜蛋白質複合体の立体構造を決定し、細胞内や細胞間の輸送反応機構を構造生物学的な知見に基づいて理解を深める研究を今後も行っていく。超分子複合体や膜蛋白質複合体の精密な構造情報を得るために、高精度回折強度データ収集システムや構造解析法の開発も続けていく。

## 研究活動 -山下 栄樹-

【論文】 (過去 5 年間 11-16 年)

【1-1: 英文論文】

1. Yano N., Muramoto K., Shimada A., Takemura S., Baba J., Fujisawa H., Mochizuki M., Shinzawa-Itoh K., Yamashita E., Tsukihara T., Yoshikawa S., The Mg<sup>2+</sup>-containing water cluster of mammalian cytochrome c oxidase collects four pumping proton equivalents in each catalytic cycle. **J. Biol. Chem.** 291, 23882-23894, 2016.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Hasan S. S., Proctor E. A., Yamashita E., Dokholyan N. V., Cramer W. A., Traffic within the Cytochrome *b<sub>6</sub>f* Lipoprotein Complex: Gating of the Quinone Portal. **Biophys. J.** 107, 1620-1628, 2014.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Hasan S. S., Stofleth J. T., Yamashita E., Cramer W. A. Lipid-induced conformational changes within the cytochrome *b<sub>6</sub>f* complex of oxygenic photosynthesis. **Biochemistry.**, 52, 2649-2654, 2013.
18. Hasan S. S., Yamashita E., Baniulis D., Cramer W. A. Quinone-dependent proton transfer pathways in the photosynthetic cytochrome *b<sub>6</sub>f* complex. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, 110, 4297-4302, 2013.
19. Zakharov S. D., Sharma O., Zhalnina M. V., Yamashita E., Cramer W. A. Pathways of colicin import: utilization of BtuB, OmpF porin and the TolC drug-export protein. **Biochem. Soc. Trans.**, 40, 1463-1468, 2012.
20. 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.

### 3-3 助教

21. Takesita K., Tezuka T., Isozaki Y., Yamashita E., Suzuki M., Kim M., Yamanashi Y., Yamamoto T., Nakagawa A. Structural flexibility regulates phosphopeptide-binding activity of the tyrosine kinase binding domain of Cbl-c. **J. Biochem.**, 152, 487-495, 2012.
22. Song J., Hong H., Choi S., Lee Y. H., Yamashita E., Bae S. C., Park I. Y., Lee S. J. Crystallization and preliminary X-ray crystallographic study of the human MST2 SARAH domain. **Acta Cryst.** F67, 1403-1405, 2011.
23. Hasan S. S., Yamashita E., Ryan C. M., Whitelegge J. P., Cramer W. A. Conservation of Lipid Functions in Cytochrome bc Complexes. **J. Mol. Biol.** 414, 145-162, 2011.
24. Yamashita E., Nakagawa A., Takahashi J., Tsunoda K.I., Yamada S., Takeda S. The host-binding domain of the P2 phage tail spike reveals a trimeric iron-binding structure. **Acta Cryst.** F67, 837-841, 2011.
25. Suga M., Yano N., Muramoto K., Shinzawa-Itoh K., Maeda T., Yamashita E., Tsukihara T., Yoshikawa S. Distinguishing between Cl(-) and O(2)(2-) as the bridging element between Fe(3+) and Cu(2+) in resting-oxidized cytochrome c oxidase. **Acta Cryst.** D67, 742-744, 2011.
26. Matsuda M., Takesita K., Kurokawa T., Sakata S., Suzuki M., Yamashita E., Okamura Y., Nakagawa A. Crystal structure of the cytoplasmic PTEN-like region of Ci-VSP provides insight into substrate specificity and redox regulation of the phosphoinositide phosphatase activity. **J. Biol. Chem.** 286, 23368-23377, 2011.
27. Takesita K., Suetake I., Yamashita E., Suga M., Narita H., Nakagawa A., Tajima S. Structural insight into maintenance methylation by mouse DNA methyltransferase 1 (Dnmt1). **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 108, 9055-9059, 2011.

#### 【1-2: 代表的な論文】 (5 報程度, 年関係無し)

1. T.Tsukihara, H.Aoyama, E.Yamashita, T.Tomizaki, H.Yamaguchi, K.Shinzawa-Itoh, R.Nakashima, R.Yaono and S.Yoshikawa, Structures of Metal Sites of Oxidized Bovine Heart Cytochrome c Oxidase at 2.8 Å. **Science**, 269, 1069-1074, 1995.
2. T.Tsukihara, H.Aoyama, E.Yamashita, T.Tomizaki, H.Yamaguchi, K.Shinzawa-Itoh, R.Nakashima, R.Yaono and S.Yoshikawa. The Whole Structure of the 13-Subunit Oxidized Cytochrome c Oxidase at 2.8 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】 (過去 5 年間 11-16 年)

1. Hasan S. S., Baniulis D., Yamashita E., Zhaltina M. V., Zakharov S. D., Stofleth J. T., Cramer W. A. Methods for studying interactions of detergents and lipids with  $\alpha$ -helical and  $\beta$ -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.
3. Cramer W. A., Hasan S. S., Yamashita E. The Q cycle of cytochrome bc complexes: A structure perspective. **Biochim Biophys Acta.**, 1807, 788-802, 2011
4. Lee S. J., Jiko C., Yamashita E., Tsukihara T. Selective nuclear export mechanism of small RNAs. **Curr. Opin, Struc. Biol.**, 21, 101-108, 2011

#### 【1-4: 邦文総説】 (過去 5 年間 11-16 年)

なし

#### 【1-5: 著書】 (過去 5 年間 11-16 年)

1. (分担執筆) Cramer, W. A, D. Baniulis, E. Yamashita, H. Zhang, A.I. Zatsman, M.P. Hendrich. 2008. Structure, spectroscopy, and function of the cytochrome b6f complex: heme cn and n-side electron and proton transfer reactions; in Photosynthetic Protein Complexes. A Structural Approach (P. Fromme, ed.), Wiley-VCH, Weinheim; pp. 155-179.

#### 【2: 受賞歴】 (年度関係無し)

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)

### 3-3 助教

【招待講演】(過去5年間 11-16年)

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Synchrotron radiation beamline of the Institute for Protein Research, 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. セミナー「蛋白研ビームラインのデザイン」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)】

- 2016年度 口頭発表件数:2件、ポスター発表件数:10件  
2015年度 口頭発表件数:1件、ポスター発表件数:9件  
2014年度 口頭発表件数:3件、ポスター発表件数:16件  
2013年度 口頭発表件数:1件、ポスター発表件数:7件  
2012年度 口頭発表件数:0件、ポスター発表件数:8件  
2011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. 「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】(過去5年間 11-16年まで)

なし

【6:研究費】(過去5年間 11-16年まで)

科学研究費補助金

1. 基盤研究(B) 2013-2015年度 代表 薬剤耐性緑膿菌の2つの生体膜を貫く異物排出タンパク質複合体システムの構造基盤
2. 新学術領域(計画研究) 2010-2014年度 代表 核輸送関連の核内複合体の構造解析と放射光測定法の改良
3. 新学術領域(計画研究・総括班) 2010-2014年度 分担 細胞シグナリング複合体によるシグナル検知・伝達・応答の構造的基盤
4. 基盤研究(B) 2010-2012年度 代表 核外輸送因子複合体との結晶構造解析による tRNA 核外輸送機構の解明
5. 基盤研究(S) 2009-2013年度 分担 X線結晶構造解析による細胞内及び細胞間での物質輸送の研究

その他

1. ターゲットタンパク研究プログラム 2007-2011年度 分担 多剤耐性化の克服を目指した薬剤排出トランスポート・マシーナリーの構造生物学
2. ターゲットタンパク研究プログラム 2007-2011年度 分担 高難度タンパク質をターゲットとした放射光X線結晶構造解析技術の開発

## 教育活動 -山下 栄樹-

【7-1:現在指導している学生数 (16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)

研究生:0名(うち外国人留学生 0名)

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

- 2015年度 博士課程:3名(うち外国人留学生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)

### 3-3 助教

2012 年度 博士課程：6 名（うち外国人留学生 1 名）、修士課程：6 名（うち外国人留学生 0 名）

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

#### 【7-3:過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：2 名（うち外国人留学生 1 名）、修士号：11 名（うち外国人留学生 1 名）

#### 【7-4:過去 5 年間の博士研究員の数】

2016 年度 2 名

2015 年度 2 名

2014 年度 4 名

2013 年度 4 名

2012 年度 5 名

2011 年度 7 名

#### 【8:担当授業】（過去 5 年間 11-16 年）

大学院：

超分子構造解析学セミナー(分担、08-)

超分子構造解析学特別セミナー(分担、08-)

生物科学特論 G1(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 (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】

2016 年 利用課題数：48（内 海外：6）

2015 年 利用課題数：40（内 海外：3）

#### 【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

#### 【11-2:雑誌の編集者等】

なし

#### 【12-1:所属学会】

日本生物物理学会、日本放射光学会、日本蛋白質科学会

#### 【12-2:学会の役員、委員】

日本放射光学会編集委員 (12-14)

### 3-3 助教

#### 【13:科研等の審査委員】

SPring-8 利用研究課題審査委員会分科会レフェリー (13-14 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】

なし

#### 【15-2:国内会議】

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 2016 年
2. 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
3. 日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム組織委員会委員 2015 年

### 学内、所内活動 -山下 栄樹-

#### 【16:学内、所内委員など】

なし

#### 【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。

|        |           |             |
|--------|-----------|-------------|
| 2016 年 | 利用課題数: 48 | 講習会受講者数: 22 |
| 2015 年 | 利用課題数: 40 | 講習会受講者数: 15 |
| 2014 年 | 利用課題数: 53 | 講習会受講者数: 29 |
| 2013 年 | 利用課題数: 40 | 講習会受講者数: 20 |
| 2012 年 | 利用課題数: 37 | 講習会受講者数: 16 |
| 2011 年 | 利用課題数: 49 |             |
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)

### 3-3 助教

#### 3-3-1 2 山田 雅司

職位：助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質化学研究部門 蛋白質有機化学研究室

マトリクソーム科学（ニッピ）寄附研究部門（兼任）

#### 【研究課題】 細胞外マトリックス蛋白質の作用分子機構の解明

#### 【研究内容】

細胞外マトリックス（ECM）は、細胞の周りに存在する単なる詰め物ではなく、積極的に細胞に働きかけ細胞の増殖・分化・生存等を制御している。ECMを構成する蛋白質は、生体内の部位ごとに異なっており、組織・細胞特異的に周囲環境を最適化することで個体の発生および恒常性維持に働いている。私は、ECM蛋白質が、インテグリンをはじめとする細胞表面受容体を介してどの様に細胞機能を制御しているか、その分子機構を明らかにすることを目標にしている。特に、新規 ECM 蛋白質 polydom の骨髄間葉系幹細胞に対する作用、および上皮極性化におけるラミニン結合性インテグリンの役割に着目し研究を進めている。

#### 【2015-2016 年度の成果】

##### 間葉系幹細胞（MSC）に対する polydom の作用およびその分子機序の解明

Polydom が骨髄の間質において多く発現していることから、我々は polydom が間葉系幹細胞（MSC）の機能制御に働く可能性を考え、その検証を行った。その際、polydom を比較的多く発現しているマウス骨髄間質由来の株細胞 OP9 を実験材料として用いた。OP9 細胞は、MSC と非常によく似た性質を持ち、脂肪細胞、軟骨細胞、骨細胞に分化することが知られている。実際、我々も、この OP9 細胞が脂肪細胞と骨細胞に分化することを確認している。この OP9 細胞において、polydom の組換え体蛋白質の添加および遺伝子導入により、増殖促進が観察されることを見出した。また、siRNA により polydom をノックダウンすると増殖速度が低下することを観察した。さらに、polydom コンディショナル KO マウスから培養した MSC を用いて、polydom を培養下で KO すると MSC の増殖能が低下することを見出した。以上の結果は、polydom が MSC の制御に働くことを示している

##### 上皮極性におけるラミニン結合性インテグリンの役割

上皮細胞は隣接した細胞同士で強く接着することでシート状の構造を形成している。上皮細胞の形質膜は密着結合を境界として基底膜に接する側底面と、その反対側に位置する頂端面に分かれている。この二つの膜領域を構成する蛋白質や脂質の組成は異なっており、このような非対称性を上皮極性と言う。さらには、ゴルジ体の配置および微小管の走行においても頂底軸に沿った極性が形成される。こうした極性は上皮組織の機能発現において重要な役割を果たしており、その破綻は癌などの疾患の原因となる。基底膜は上皮細胞の直下に存在する薄いシート状の細胞外マトリックスであり、基底膜の主要構成蛋白質であるラミニンがラミニン結合性インテグリンに結合することでその機能を発揮する。本研究では、上皮極性形成におけるラミニン結合性インテグリンの役割を明らかにすることを目的としている。基底膜成分を含む培地中で上皮細胞を三次元培養すると、シストと呼ばれる一層の上皮細胞シートからなる中空の構造体が形成される。このシストは周囲を基底膜で覆われており、生体内の上皮組織と非常に似た性質を示す。ヒト乳癌細胞 MCF7 は三次元培養下において極性を持ったシストを形成出来ない。我々は、この MCF7 細胞において、ラミニン結合性インテグリン  $\alpha 6$  の発現が著しく低いことを見出した。さらに、結腸癌由来の Caco2 細胞においても、インテグリン  $\alpha 6$  の発現は低く、さらには三次元培養下で不完全な極性化を示すことを観察した。そこで、インテグリン  $\alpha 6$  を MCF7 および Caco2 細胞に遺伝子導入し上皮極性形成への影響を調べた。その結果、我々は、これら両細胞において上皮極性形成が促進されることを見出した。以上の結果は、ラミニン結合性インテグリン  $\alpha 6$  が、上皮極性制御において重要な役割を持つことを示している。

#### 【今後の展望と自己評価】

これまでに、polydom が MSC の増殖を促進すること、ラミニン結合性インテグリン  $\alpha 6$  が上皮細胞の極性形成を促進することを見出している。しかし、polydom およびインテグリン  $\alpha 6$  がどの様にしてこれらの機能を発揮しているかは不明である。今後、これらの現象の分子基盤を解明したいと考えている。Polydom およびインテグリン  $\alpha 6$  の各種変異体を用いた解析、細胞内シグナル解析、および各種阻害剤を用いた解析等により、この問題にアプローチする。現在、インテグリン  $\alpha 6$  の欠失変異体を用いた解析から、その細胞内領域が上皮極性制御に寄与する可能性を見出している。今後、この細胞内領域がどの様にして極性制御に働くのか、インテグリン結合蛋白質に着目して解析を行う。

## 【論文】

## 【1-1: 英文論文】

1. Fujimoto, I., Hasegawa, K., Fujiwara, K., Yamada, M., and Yoshikawa, K. (2016) Necdin controls EGFR signaling linked to astrocyte differentiation in primary cortical progenitor cells. **Cell Signal.**, 28, 94-107.
2. 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.
3. 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, 304-314, 2013.
4. 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.
5. Miyazaki, T., Futaki, S., Suemori, H., Taniguchi, T., 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. **Nat. Commun.**, 3, 1236, 2012.
6. Koshimizu, H., Suzuki, S., Araki, T., Yamada, M., Kojima, M., and Hatanaka, H., BIT/SHPS-1 promotes antiapoptotic effect of BDNF on low potassium-induced cell death of cultured cerebellar granule neurons. **Cell. Mol. Neurobiol.**, 31, 1027-1032, 2011.

## 【1-2: 代表的な論文】

1. Yamada, M., Tamura, Y., Sanzen, N., Sato-Nishiuchi, R., Hasegawa, H., Ashman, L.K., Rubinstein, E., Yáñez-Mó, M., Sánchez-Madrid, F., and Sekiguchi K., Probing the interaction of tetraspanin CD151 with integrin  $\alpha 3 \beta 1$  using a panel of monoclonal antibodies with distinct reactivities toward the CD151-integrin  $\alpha 3 \beta 1$  complex. **Biochem J.**, 415, 417-427, 2008.
2. Yamada, M., Sumida, Y., Fujibayashi, A., Fukaguchi, K., Sanzen, N., Nishiuchi, R., and Sekiguchi, K., The tetraspanin CD151 regulates cell morphology and intracellular signaling on laminin-511. **FEBS J.**, 275, 3335-3351, 2008.
3. Yamada, M., Ikeuchi, T., and Hatanaka, H. The neurotrophic action and signalling of epidermal growth factor. **Prog. Neurobiol.**, 51, 19-37, 1997.

## 【1-3: 英文総説】

1. Yamada, M., and Sekiguchi, K., Molecular basis of laminin-integrin interactions. (2015) **Curr. Top. Membr.**, 76, 197-229.

## 【1-4: 邦文総説】

なし

## 【1-5: 著書】

なし

## 【2: 受賞歴】

1. 大阪大学総長奨励賞（研究部門）、2014 年
2. The Gordon Guroff Memorial Lecture on Neuroactive Growth Factors, Yamada, M., National Institutes of Health, U.S.A., November, 2000, “Neurotrophin-induced Intracellular Signaling in Neuronal Cells”

## 【招待講演】

## 【3-1: 講演-国際学会，外国でのセミナー】

なし

## 【3-2: 講演-国内の学会，シンポ、WS など】

1. 山田雅司：基底膜ラミニンによる上皮極性制御、立命館大学 第 1 回稀少疾患セミナー、滋賀、2016 年 3 月 5 日。
2. 二木杉子、筒井仰、眞鍋理一郎、山田雅司、関口清俊、大槻勝紀：「マウス基底膜ボディマップ」データベース、第 56 回日本組織細胞化学会総会・学術集会ワークショップ「デジタル画像の処理・解析・保存」、大阪、2015 年 10 月 3 日。



### 3-3 助教

3. 山田雅司、永野雄大、富本千晶、宇佐美晶子、佐藤（西内）涼子、関口清俊：上皮細胞の頂底極性形成におけるラミニン結合性インテグリンの役割、第 67 回日本細胞生物学会大会シンポジウム「細胞から器官へ：細胞接着システムによる器官構築の制御」、東京、2015 年 6 月 30 日。
4. 山田雅司、関口清俊：基底膜ラミニンによるインテグリンおよびテトラスパニンを介した上皮細胞機能制御、第 49 回日本生化学会年会シンポジウム「細胞外マトリックスのダイナミクスから見た器官の形成・機能・疾患」、京都、2014 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）】

2016 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：3 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：1 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：2 件  
2012 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：3 件  
2011 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件

#### 【4:新聞報道】

なし

#### 【5:特許】

なし

#### 【6:研究費】

科研費

1. 基盤研究 C、公募研究「基底膜ラミニンによる上皮極性制御の分子機構」、代表、2016-2018 年
2. 基盤研究 C、公募研究「基底膜ラミニンによる接着制御機構の解明」、代表、2013-2015 年
3. 基盤研究 B、公募研究「インテグリンとそのリガンドによる細胞機能制御の分子機構」、分担、2013-2015 年
4. 基盤研究 C、公募研究「基底膜ラミニン特異的な情報発信を担う細胞接着装置の解明」、代表、2010-2012 年

## 教育活動 -山田 雅司-

#### 【7-1:現在指導している学生数（2016 年度）】

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

#### 【7-2: 2016 年度および過去 5 年間の在籍学生数】

2016 年度 博士課程：0 名、修士課程：0 名、学部学生：0 名（外国人留学生 0 名）  
2015 年度 博士課程：0 名、修士課程：1 名、学部学生：1 名（外国人留学生 0 名）  
2014 年度 博士課程：0 名、修士課程：2 名、学部学生：1 名（外国人留学生 0 名）  
2013 年度 博士課程：0 名、修士課程：2 名、学部学生：1 名（外国人留学生 0 名）  
2012 年度 博士課程：0 名、修士課程：0 名、学部学生：1 名（外国人留学生 0 名）  
2011 年度 博士課程：0 名、修士課程：1 名、学部学生：0 名（外国人留学生 0 名）

#### 【7-3: 2016 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

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

#### 【7-4: 2016 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

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

### 3-3 助教

2012 年度 0 名

2011 年度 0 名

#### 【8:担当授業】

共通教育：自然科学実験 1（分担 2009-2015）

共通教育：基礎セミナー「蛋白質科学入門 1, 2」（分担 2008-2015）

学部：生物学実験 1（分担 2010-）

大学院：生物科学専攻特論（分担 2012, 2014）

#### 【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 -山田 雅司-

#### 【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2014 年度 1 課題

2013 年度 1 課題

#### 【10-2:国際共同研究の実施】

なし

#### 【10-3:蛋白研セミナーの実施】

1. 蛋白質研究所セミナー「幹細胞を制御する環境因子の分子基盤 ～細胞-基質間・細胞-細胞間接着による幹細胞の制御機構～」、2011 年 11 月 30 日-12 月 1 日

#### 【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 -山田 雅司-

#### 【11-1:論文査読】

Journal of Biochemistry, Breast Cancer Research, International Journal of Biochemistry and Cell Biology, Biochemical and Biophysical Research Communications, BMC Biology, Bioscience, Biotechnology and Biochemistry

#### 【11-2:雑誌の編集者等】

なし

#### 【12-1:所属学会】

日本生化学会、日本細胞生物学会、米国細胞生物学会

#### 【12-2:学会の役員、委員】

なし

#### 【13:科研等の審査委員】

なし

#### 【14-1:国際会議】

なし

#### 【14-2:国内会議】

なし

学内、所内活動 -山田 雅司-

【15:学内、所内委員など】

所内安全衛生委員、所内 RI 委員、所内図書委員、任期制検討委員

【16:その他、特筆すべき活動】

なし



## 4. 特任教員の活動（平成 27 年度在籍者）

### 4－1 特任教授



#### 4-1 特任教授

##### 4-1-1 肥後 順一

職位：特任教授

所属：蛋白質情報科学研究室

#### 【研究課題】 蛋白質間結合および蛋白質折れたたみ過程を予測する構造探索法の開発

#### 【研究内容】

私は蛋白質と蛋白質、蛋白質とリガンド分子の間の複合体形成過程や、蛋白質の折れたたみ過程を計算科学的に研究している。特に最近、天然変性蛋白質とリセプターの複合体形成過程を研究している。あわせて、計算技法（立体構造探索法）の効率化を行っている。

天然変性蛋白質（または天然変性領域）は単体状態では特定の立体構造を形成せず、その受容体と相互作用するときに初めて特定の立体構造に折れたたまれる。つまり、分子間結合と折れたたみが同時に起きる（coupled folding and binding と呼ばれる）という特徴がある。天然変性蛋白質の立体構造は常に大きく揺らいでいるので、coupled folding and binding についての詳細な知見を実験的に得るのは難しい。そこで、効率化された分子シミュレーション技法を用いてこの構造形成過程をしている。通常のカノニカル分子動力学シミュレーション法はシミュレーションの初期構造の周辺を構造探索する上では有効である。しかし、まれにしか起こらない大きな構造変化を探索するには限界がある。そこで、マルチカノニカル分子動力学（McMD）法や adaptive umbrella sampling (AUS) 法と呼ばれる効率的立体構造探索法を用いて多様な立体構造を探索し、それらの探索された立体構造に熱力学的重みを割り振る。なお、McMD や AUS からは熱力学的重みが自然に導きだせる。したがって、安定（または準安定）な構造クラスターを算出し、クラスター間の構造変化の道筋（自由エネルギー地形）を求めることができる。

以上の手法は、天然変性蛋白質にかぎらず様々な生体高分子に適用可能であり、実験では得られ難い構造変化の情報を与えてくれる。しかし、分子が複雑になるにつれて計算時間が増加し、現実的な時間で自由エネルギー地形を算出するのが困難になる。そこで、仮想状態という架空の変数を導入し、構造探索効率を向上させた。一般に計算機科学では、探索すべき変数が増えると計算が困難になるが、この方法では探索効率が逆に向上する。

#### 【2015-2016 年度の成果】

1. 全原子モデルで表現された天然変性蛋白質とそのレセプターの結合過程の自由エネルギー地形の算出：マルチカノニカル分子動力学シミュレーション法を用い、ガン抑制遺伝子 p53 の C-末端側の天然変性領域の構造多様性を記述する自由エネルギー地形を求めた。また、基本転写因子 TFIIE の  $\alpha$  サブユニットの acid-rich region (天然変性領域) とその受容体 TFIIH の p62 サブユニットの複合体形成の自由エネルギー地形を算出した。
2. 立体構造サンプリング法を効率化するための仮想系を使う方法の開発：計算対象が複雑になるほど立体構造探索は困難になる。そこで、現実には存在しない系（仮想系）を導入し、仮想系と現実系（計算対象）の間に仮想的な相互作用を仮定することで、立体構造探索を効率化した。
3. 複雑な計算手法にたよらずに立体構造サンプリング法をより効率化するための方法論の開発：さらに複雑な計算対象を効率的に立体構造探索するために、複数の仮想系を導入した。また、効率的計算手法である adaptive umbrella sampling 法では計算過程で必要とされるパラメータの決定が難しいので、パラメータ・フリーの計算手法を開発した。

#### 【今後の展望と自己評価】

上述した成果欄の 3 で述べた手法を、一般の研究者にも使いやすくするためのプロトコルを開発中である。

立体構造探索の困難は、我々が知覚可能な少数の自由度で記述された構造空間（分子の大きさや分子間距離などで表現された低次元空間）の中に多数の異なる立体構造が隠れている（縮退している）ことに起因している。たとえば 2 分子間の距離が 15 Å であるとしても、その条件で許される分子間結合のモードは多数存在する。したがって、複数の仮想変数を導入し、これまで見えなかった多様な立体構造がその変数空間の上で識別できれば（縮退が解ければ）構造探索効率は向上する。研究がここまで完了したら、自己評価としては満点である。現在はその手法の骨格は完成し、使いやすさとさらなる汎用化を目指している。

## 研究活動 - 肥後 順一

## 【1:論文】

## 【1-1:英文論文】

1. Jinzen Ikebe, Koji Umezawa, Narutoshi Kamiya, Takanori Sugihara, Yasushige Yonezawa, Yu Takano, Haruki Nakamura, Junichi Higo. "Theory for Trivial Trajectory Parallelization of Multicanonical Molecular Dynamics and Application to a Polypeptide in Water." *J. Comput. Chem.*, 32, 1286–1297 (2011).
2. Jinzen Ikebe, Daron M. Standley, Haruki Nakamura, Junichi Higo. "Ab initio simulation of a 57-residue protein in explicit solvent reproduces the native conformation in the lowest free-energy cluster." *Protein Science*, 20, 187-196 (2011).
3. Junichi Higo, Yoshifumi Nishimura, Haruki Nakamura. "A Free-energy Landscape for Coupled Folding and Binding of an Intrinsically Disordered Protein in Explicit Solvent from Detailed All-atom Computations." *J. Am. Chem. Soc.*, 133, 10448-10458 (2011).
4. Koji Umezawa, Jinzen Ikebe, Mitsunori Takano, Haruki Nakamura, Junichi Higo. "Conformational Ensembles of an Intrinsically Disordered Protein pKID with and without a KIX Domain in Explicit Solvent Investigated by All-Atom Multicanonical Molecular Dynamics." *Biomolecules*, 2, 104-121 (2012).
5. Junichi Higo, Haruki Nakamura. "Virtual states introduced for overcoming entropic barriers in conformational space." *Biophysics*, 8, 139–144 (2012).
6. Junichi Higo, Koji Umezawa, Haruki Nakamura. "A virtual-system coupled multicanonical molecular dynamics simulation: Principle and its application to free-energy landscape of protein-protein interaction with an all-atom model in explicit solvent." *J. Chem. Phys.*, 138, 184106 (2013).
7. Hiroki Shirai, Kazuyoshi Ikeda, Kazuo Yamashita, Yuko Tsuchiya, Jamica Sarmiento, Shide Liang, Tatsuaki Morokata, Kenji Mizuguchi, Junichi Higo, Daron M. Standley, Haruki Nakamura. "High-resolution modeling of antibody structures by a combination of bioinformatics, expert knowledge, and molecular simulations." *Proteins*, 82, 1624–1635 (2014).
8. Tsuyoshi Terakawa, Junichi Higo, Shoji Takada. "Multi-scale ensemble modeling of modular proteins with intrinsically disordered linker regions: Application to p53." *Biophys. J.* 107, 721–729 (2014).
9. Takanori Sugihara, Junichi Higo, and Haruki Nakamura. "Local representation of *N*-body Coulomb energy with path integrals." *J. Phys. Soc. Jpn.*, 83, 063001 (2014).
10. Junichi Higo, Bhaskar Dasgupta, Tadaaki Mashimo, Kota Kasahara, Yoshifumi Fukunishi, and Haruki Nakamura. "Virtual-system coupled adaptive umbrella sampling to compute free-energy landscape for flexible molecular docking." *J. Comput. Chem.* 36, 1489–1501 (2015).
11. Hung Nguyen, Tien Tran, Yoshifumi Fukunishi, Junichi Higo, Haruki Nakamura, and Ly Le. "Computational Study of Drug Binding Affinity to Influenza A Neuraminidase Using Smooth Reaction Path Generation (SRPG) Method." *Journal of Chemical Information and Modeling*. 55, 1936–1943 (2015).
12. Koji Umezawa, Jun Ohnuki, Junichi Higo, and Mitsunori Takano. "Intrinsic disorder accelerates dissociation rather than association." *Proteins*. 36, 1489-1501. (2016).
13. Masahiko Okuda, Junichi Higo, Tadashi Komatsu, Tsuyoshi Konuma, Kenji Sugase, and Yoshifumi Nishimura. Dynamics of the Extended String-Like Interaction of TFIIE with the p62 Subunit of TFIIF. *Biophysical J.*, 111, 950-962 (2016).
14. Kota Kasahara, Benson Ma, Kota Goto, Bhaskar Dasgupta, Junichi Higo, Ikuo Fukuda, Tadaaki Mashimo, Yutaka Akiyama, and Haruki Nakamura. "myPresto/omegagene: a GPU-accelerated Molecular Dynamics Simulator Tailored for Enhanced Conformational Sampling Methods with a Non-Ewald Electrostatic Scheme." *Biophysics and Physicobiology*. 13, 209-216 (2016).
15. Bhaskar Dasgupta, Haruki Nakamura, Junichi Higo. Flexible binding simulation by a novel and improved version of virtual-system coupled adaptive umbrella sampling. *Chem. Phys. Lett., Cham Phys Lett.*, 662, 327-332 (2016).
16. Shinji Iida, Tadaaki Mashimo, Takashi Kurosawa, Hironobu Hojo, Hiroya Muta, Yuji Goto, Yoshifumi Fukunishi, Haruki Nakamura, Junichi Higo. "Variation of Free-Energy Landscape of the p53 C-terminal Domain Induced by Acetylation: Enhanced Conformational Sampling." *J. Comp. Chem.* 10.1002/jcc.24494 (2016).

## 【1-2:代表的な論文】

1. Junichi Higo, Yoshifumi Nishimura, Haruki Nakamura. "A Free-energy Landscape for Coupled Folding and Binding of an Intrinsically Disordered Protein in Explicit Solvent from Detailed All-atom Computations." *J. Am. Chem. Soc.*, 133, 10448-10458 (2011).
2. Junichi Higo, Koji Umezawa, Haruki Nakamura. "A virtual-system coupled multicanonical molecular dynamics simulation: Principle and its application to free-energy landscape of protein-protein interaction with an all-atom model in explicit solvent." *J. Chem. Phys.*, 138, 184106 (2013).
3. Junichi Higo, Bhaskar Dasgupta, Tadaaki Mashimo, Kota Kasahara, Yoshifumi Fukunishi, and Haruki Nakamura. "Virtual-system coupled adaptive umbrella sampling to compute free-energy landscape for flexible molecular docking." *J. Comput. Chem.* 36, 1489–1501 (2015).



## 4-1 特任教授

### 【1-3:英文総説】

1. Junichi Higo, Jinzen Ikebe, Narutoshi Kamiya, Haruki Nakamura. "Enhanced and effective conformational sampling of protein molecular systems for their free energy landscapes." *Biophysical Rev.*, 4, 27-44 (2012).
2. Jinzen Ikebe, Koji Umezawa, Junichi Higo. "Enhanced sampling simulations to construct free energy landscape of protein-partner substrate interaction." *Biophysical Rev.*, 8, 45-62 (2016).
3. Sinji Iida, Haruki Nakamura and Junichi Higo. "Enhanced conformational sampling to visualize a free-energy landscape of protein complex formation." *Biochemical J.* 473, 1651-1662 (2016).

### 【1-4:邦文総説】

1. 梅澤公二、肥後順一、"タンパク質表面近傍における水分子の集団的な動き（並進と配向）の解析" in 分子シミュレーション研究会会誌「アンサンブル」Vol. 15, 28-32 (2012).
2. 肥後順一、梅澤公二、"全原子コンピュータシミュレーションで解き明かす、天然変性タンパク質の分子認識機構" 生物物理学会会誌「生物物理」 54 (2), 96-99 (2014).
3. 肥後順一、"現代物理のキーワード「天然変性蛋白質---新しい蛋白質像---」" 日本物理学会誌 71 巻 2 号, 78-79 (2016).

### 【1-5:著書】

Junichi Higo, Koji Umezawa. "Free-energy landscape of Intrinsically disordered proteins investigated by all-atom multicanonical molecular dynamics," Chapter 14 in "*Protein Conformational Dynamics*" (Han, K., Zhang, X., and Yang, M. eds.). Springer. Advances in Experimental Medicine and Biology **805**, 331-351 (2014).

### 【2:受賞歴】

笠原浩太、飯田真二、肥後順一、HPCI 利用研究課題優秀成果賞、“転写因子ディスオーダー領域の翻訳後修飾による機能制御機構の解明”、一般財団法人高度情報科学研究機構。(2016)

### 【3:招待講演】

#### 【3-1:講演-国際学会、外国でのセミナー】

#### 【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

#### 【3-2a:海外、国内の学会、シンポ、WS など 自身のポスター発表】

#### 【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

### 【4:新聞報道】

### 【5:特許】

### 【6:取得研究費】

#### 科研費

1. 科学研究費助成事業（基盤研究（C））「蛋白質系の拡張アンサンブル法から状態変化の速度定数を算出する」代表、平成 28-30 年度
2. 科学研究費助成事業（新学術領域研究(研究領域提案型)）「計算科学による核内タンパク質天然変性状態の構造多型解析」代表、平成21-25年度

教育活動、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動、社会貢献、学内、所内活動、その他  
-肥後 順一-

## 教育活動

### 【7-1:現在指導している学生数（2016 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 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】

2014 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）  
2013 年度 博士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）  
2012 年度 博士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）  
2011 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）  
2010 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

### 【7-3: 2016 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

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

### 【7-4: 2016 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

### 【8:担当授業】

## 社会貢献

### 【11-1:論文査読】

peer review の雑誌としては、毎年 10 本ほどを査読している。

### 【12-1:所属学会】

日本蛋白質科学会、日本生物物理学会

### 【13:科研等の審査委員】

H14 と H15 の年度に科研費「基盤 C」と「さきがけ」の第一段階審査委員を務めた。

## 4. 特任教員の活動 (平成 27 年度在籍者)

### 4-2 特任准教授



## 4-2 特任准教授

### 4-2-1 小林 直宏

職位：特任准教授

所属：蛋白質データベース開発研究室，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。

#### 【2015-2016 年度の成果】

##### 1. BioMagResBank(BMRB)の登録支援、運営、公開と国際的な協力：

米国 Wisconsin 大学を始め wwPDB との国際的な協力関係の下、NMR 実験データのデータベースへの登録、公開、管理を推進した。阪大蛋白研特任研究員の横地らと BMRB のデータベースを XML 化および RDF 化し、SPARQL エンドポイントとしての公開を実現した。ごく最近公開された wwPDB による統合登録サイト OneDep との連携によってより高度かつ高品質なデータベース登録業務を実現した。2016 年度においては NMR 制限情報の新フォーマットの国際ワークショップを阪大蛋白研において開催し、NMR 構造のデータ品質の評価などの実用化に向けた開発に協力した。

##### 2. NMR データ自動解析ツールの開発：

生体高分子 NMR のデータを効率的に解析するためのデータ構造を独自のオントロジーに基づいて定義し、あらゆる化合物、生体高分子についてのライブラリ、NMR スペクトルデータを定義するライブラリを開発し、Graph\_Robot に搭載させた。このツールはグラフ理論と有限オートマトン理論により極めて高速に NMR 磁化移動のシュミレーションを可能にし、NMR シグナル帰属の効率化に寄与する。また非線形多次元尺度構成法により NMR アンサンブル構造に内在する情報エントロピーの偏りを検知して収斂領域を自動検出するツール Fit\_Robot を開発した。更に焼きなまし法と遺伝的アルゴリズムのハイブリッド型アルゴリズムによる超高速連鎖帰属ツールとして Anneal\_Robot を開発した。これらのツールは統合的解析システム MagRO に組み込まれる予定である。更にごく最近、畳み込みニューラルネット (CNN) と多層パーセプトロン (DNN) を組み合わせ、従来困難であった NMR シグナルのノイズ判定を深層学習により効率的に実行できるシステム Id\_Robot を開発した。

#### 【今後の展望と自己評価】

今年度はこれまで開発を続けてきた様々なツールが実用レベルに達したこと、コンピュータの進歩、特に深層学習技術の大きな進展の助けにより新たな展開を迎えつつある。NMR データベースにはまだまだ隠された貴重な法則性や知見が眠っており、これらのデータが XML 化および RDF 化できた事は将来的な AI 世代へ向けた生命科学、創薬研究への貢献度として計り知れないだろう。サンプルの性質に解析成功の成否が左右されるという NMR 研究法の限界が現実的には存在するが、この壁を乗り越えるべく MagRO のシステムと NMR のデータベース、深層学習の組み合わせにより新世代のツール開発に実直に取り組んで行きたい。上記ツールのうち、完成度の高い Id\_Robot および Anneal\_Robot に関しては今年度内での国際誌発表を目標としたい。

## 【1:論文】

## 【1-1:英文論文】

1. S. Mizuno, H. Amida, **N. Kobayashi**, S. Aizawa and S. Tate "The NMR Structure of FliK, the Trigger for the Switch of Substrate Specificity in the Flagellar Type III Secretion Apparatus" (2011) *J. Mol. Biol.* **409**(4), 558-573
2. K. Tsuda, T. Someya, K. Kuwasako, M. Takahashi, F. He, S. Unzai, M. Inoue, T. Harada, S. Watanabe, T. Terada, **N. Kobayashi**, M. Shirouzu, T. Kigawa, A. Tanaka, S. Sugano, P. Güntert, S. Yokoyama and Y. Muto "Structural basis for the dual RNA-recognition modes of human Tra2- $\alpha$  RRM" (2011) *Nuc. Acids. Res.* **39**(4), 1538-1553
3. S. Yamashita, T. Nagata, M. Kawazoe, C. Takemoto, T. Kigawa, P. Güntert, **N. Kobayashi**, T. Terada, M. Shirouzu, M. Wakiyama, Y. Muto and S. Yokoyama "Structures of the first and second double-stranded RNA-binding domains of human TAR RNA-binding protein" (2011) *Prot. Sci.* **20**(1), 118-130
4. T. Ohyama, T. Nagata, K. Tsuda, **N. Kobayashi**, T. Imai, H. Okano, T. Yamazaki and M. Katahira "Structure of Musashi1 in a Complex with Target RNA: The Role of Aromatic Stacking Interactions" (2012) *Nuc. Acids. Res.* **40**(7), 3218-3231
5. F. He, M. Inoue, T. Kigawa, M. Takahashi, K. Kuwasako, K. Tsuda, N. Kobayashi, T. Terada, M. Shirouzu, P. Güntert, S. Yokoyama and Y. Muto "Solution structure of the splicing factor motif of the human Prp18 protein" (2012) *Proteins* **80**(3), 968-974
6. **N. Kobayashi**, Y. Harano, N. Tochio, E. Nakatani, T. Kigawa, S. Yokoyama, S. Mading, E. L. Ulrich, J. L. Markley, H. Akutsu and T. Fujiwara "An automated system designed for large scale NMR data deposition and annotation: application to over 600 assigned chemical shift data entries to the BioMagResBank from the Riken Structural Genomics/Proteomics Initiative internal database" (2012) *J. Biomol. NMR* **53**(4), 311-332
7. T. Nagata, K. Tsuda, **N. Kobayashi**, M. Shirouzu, T. Kigawa, P. Güntert, S. Yokoyama and Y. Muto "Solution structures of the double-stranded RNA-binding domains from RNA helicase A" (2012) *Proteins* **80**(6), 1699-1706
8. A. Furukawa, H. Okamura, R. Morishita, S. Matsunaga, **N. Kobayashi**, T. Ikegami, T. Kodaki, A. Takaori-Kondo, A. Ryo, T. Nagata and M. Katahira. "NMR study of xenotropic murine leukemia virus-related virus protease in a complex with amprenavir" (2012) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **425**(2), 284-289
9. F. He, K. Tsuda, M. Takahashi, K. Kuwasako, T. Terada, M. Shirouzu, S. Watanabe, T. Kigawa, **N. Kobayashi**, P. Güntert, S. Yokoyama and Y. Muto "Structural insight into the interaction of ADP-ribose with the PARP WWE domains" (2012) *FEBS Letters*. **586**(21), 3858-3864
10. T. Nagata, T. Kengo, **N. Kobayashi**, P. Güntert, S. Yokoyama and Y. Muto "<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, and <sup>15</sup>N resonance assignments of the dsRBDs of mouse RNA helicase A" (2013) *Biomol. NMR Assign.* **7**(1), 69-72
11. J. Wang, N. Tochio, A. Takeuchi, J. Uewaki, **N. Kobayashi** and S. Tate "Redox-sensitive structural change in the A-domain of HMGB1 and its implication for the binding to cisplatin modified DNA" (2013) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **441**(4), 701-706
12. **N. Kobayashi** "A robust method for quantitative identification of ordered cores in an ensemble of biomolecular structures by non-linear multi-dimensional scaling using inter-atomic distance variance matrix" (2014) *J. Biomol. NMR* **58**(1), 61-67
13. N. Xu, N. Tochio, J. Wang, Y. Tamari, J. Uewaki, N. Utsunomiya-Tate, K. Igarashi, T. Shiraki, **N. Kobayashi** and S. Tate "The C113D mutation in human Pin1 causes allosteric structural changes in the phosphate binding pocket of the PPIase domain through the tug of war in the dual-histidine motif" (2014) *Biochemistry* **53**(34), 5568-5578
14. K. Tsuda, K. Kuwasako, T. Nagata, M. Takahashi, T. Kigawa, **N. Kobayashi**, P. Güntert, M. Shirouzu, S. Yokoyama and Y. Muto "Novel RNA recognition motif domain in the cytoplasmic polyadenylation element binding protein 3" (2014) *Proteins* **82**(10), 2879-2886
15. K. Kuwasako, M. Takahashi, S. Unzai, K. Tsuda, S. Yoshikawa, F. He, **N. Kobayashi**, P. Güntert, M. Shirouzu, T. Ito, A. Tanaka, S. Yokoyama, M. Hagiwara, H. Kuroyanagi and Y. Muto "RBFOX and SUP-12 sandwich a G base to cooperatively regulate tissue-specific splicing" (2014) *Nat. Struct. Mol. Biol.* **21**(9), 778-786
16. T. Nagata, K. Shirakawa, **N. Kobayashi**, H. Shiheido, N. Tabata, Y. Sakuma-Yonemura, K. Horisawa, M. Katahira, N. Doi and H. Yanagawa "Structural Basis for Inhibition of the MDM2:p53 Interaction by an Optimized MDM2-Binding Peptide Selected with mRNA Display" (2014) *PLoS One* **9**(1) e109163
17. S. Kataoka, K. Furuita, Y. Hattori, **N. Kobayashi**, T. Ikegami, K. Shiozaki, T. Fujiwara and C. Kojima "<sup>1</sup>H, <sup>15</sup>N and <sup>13</sup>C resonance assignments of the conserved region in the middle domain of S. pombe Sin1 protein" (2015) *Biomol. NMR Assign.* **9**(1), 89-92
18. K. Furuita, S. Kataoka, T. Sugiki, Y. Hattori, **N. Kobayashi**, T. Ikegami, K. Shiozaki, T. Fujiwara and C. Kojima "Utilization of paramagnetic relaxation enhancements for high-resolution NMR structure determination of a soluble

## 4-2 特任准教授

loop-rich protein with sparse NOE distance restraints" (2015) *J. Biomol. NMR*. **61**(1), 55-64

19. A. Gutmanas, P.D. Adams, B. Bardiaux, H.M. Berman, D.A. Case, R.H. Fogh, P. Güntert, P.M. Hendrickx, T. Herrmann, G.J. Kleywegt, **N. Kobayashi**, O.F. Lange, J.L. Markley, G.T. Montelione, M. Nilges, T.J. Ragan, C.D. Schwieters, R. Tejero, E.L. Ulrich, S. Velankar, W.F. Vranken, J.R. Wedell, J. Westbrook, D.S. Wishart, and G.M. Vuister "NMR Exchange Format: a unified and open standard for representation of NMR restraint data" (2015) *Nat. Struct. Mol. Biol.* **22**(6), 433-434
20. M. Yokochi, **N. Kobayashi**, E.L. Ulrich, A.R. Kinjo, T. Iwata, Y.E. Ioannidis, M. Livny, J.L. Markley, H. Nakamura, C. Kojima and T. Fujiwara "Publication of nuclear magnetic resonance experimental data with semantic web technology and the application thereof to biomedical research of proteins" (2016) *J. Biomed. Sem.* **7**(16), 1-4
21. K. Kuwasako, N. Nameki, K. Tsuda, M. Takahashi, A. Sato, N. Tochio, M. Inoue, T. Terada, T. Kigawa, **N. Kobayashi**, M. Shirouzu, T. Ito, T. Sakamoto, K. Wakamatsu, P. Güntert, S. Takahashi, S. Yokoyama, and Y. Muto. "Solution structure of the first RNA recognition motif domain of human spliceosomal protein SF3b49 and its mode of interaction with a SF3b145 fragment." (2016) *Protein Sci.* in press

### 【1-2:代表的な論文】

1. **N. Kobayashi**, J. Iwahara, S. Koshiba, T. Tomizawa, N. Tochio, P. Güntert, T. Kigawa and S. Yokoyama "KUJIRA, a package of integrated modules for systematic and interactive analysis of NMR data directed to high-throughput NMR structure studies" (2007) *J. Biomol. NMR* **39**(1), 31-52
2. **N. Kobayashi**, Y. Harano, N. Tochio, E. Nakatani, T. Kigawa, S. Yokoyama, S. Mading, E. L. Ulrich, J. L. Markley, H. Akutsu and T. Fujiwara "An automated system designed for large scale NMR data deposition and annotation: application to over 600 assigned chemical shift data entries to the BioMagResBank from the Riken Structural Genomics/Proteomics Initiative internal database" (2012) *J. Biomol. NMR* **53**(4), 311-332
3. **N. Kobayashi** "A robust method for quantitative identification of ordered cores in an ensemble of biomolecular structures by non-linear multi-dimensional scaling using inter-atomic distance variance matrix" (2014) *J. Biomol. NMR* **58**(1), 61-67

### 【1-3:英文総説】

なし

### 【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

### 【1-5:著書】

なし

### 【2:受賞歴】

日本ペプチド学会奨励賞 “プロテイン GB1 ドメインの立体構造形成に関する研究” 2001 年 10 月

### 【3:招待講演】

1. "新しいデータ構造、データ評価法、自動解析技術 超高磁場、超高感度 NMR 時代に向けて" 平成 22 年 蛋白研セミナー、2010 年 7 月、大阪
2. "NMR データと構造アンサンブル、解析手法の基礎と応用" 第2回若手育成講習会 NMR によるタンパク質解析法の基礎的理解(概論と実習)、2011 年 4 月、大阪
3. "Basics of NMR signal assignments and structure determination" Lecture Series for NMR Structure Determination in Osaka University、2012 年 11 月、大阪
4. "仮想化技術で始める超快適な生体高分子解析環境のレシピ" 平成 24 年度 PDBj 講習会、2013 年 3 月、東京
5. "Highly automated and secure pipelines to study and validate NMR structures and complexes of biomolecules performed by a stand-alone cloud computing platform using virtual machine servers ", ICSG 2013 Satellite Workshop, 2013 年 4 月、札幌
6. "ビッグデータ時代の NMR データ解析" 平成 25 年蛋白研セミナー、2013 年 8 月、大阪
7. "クラウドコンピューティング、仮想化技術と生体高分子 NMR データベースの利用法" 平成 25 年度 PDBj 講習会、2013 年 8 月、大阪

## 4-2 特任准教授

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. "統合化されたデータベースのNMR解析への利用" 平成28年蛋白研セミナー、2016年6月、大阪

### 【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

### 【3-2: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データベース(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
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

### 【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



## 4-2 特任准教授

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

### 【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2016 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：2 件  
2015 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：3 件  
2014 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：3 件  
2013 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件  
2012 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：3 件  
2011 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件

### 【4:新聞報道】

なし

### 【5:特許】

なし

### 【6:取得研究費】

科研費

1. 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、2015-2018 年度

## 4-2 特任准教授

教育活動、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動、社会貢献、学内、所内活動、その他  
-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

### 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

#### 【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)

#### 【12-1:所属学会】

日本核磁気共鳴学会、日本ペプチド学会

#### 【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 -2016 年 12 月

米国 Wisconsin 大学との国際的な協力関係の下、NMR 実験データの登録とアノテーションおよび公開のための業務を行い、公開された登録件数は 11,229 件であり、アクセス件数は 223,394 件である(平成 28 年 12 月)。平成 28 年 4 月から平成 28 年 12 月までの全 NMR データの登録件数は 708 件であり、そのうち 11%(78 件)を PDBj-BMRB グループが処理を行った。

#### 【15-1:国際会議】

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】

### 学内、所内活動

## 【研究課題】 生体分子系における分子シミュレーション手法の開発と実施

## 【研究内容】

蛋白質を含む生体系における種々のメカニズムの原子・分子レベルの解明を可能にする手法として、分子動力学 (Molecular Dynamics; MD) 等の分子シミュレーション手法がある。シミュレーションにより、理論解析困難な複雑な系の研究や、実験に先立つ予測或いは実験では取得困難な詳細かつ動的な情報等を得ることも可能である。しかしながら、精度の高い計算を行って秒オーダーの事象をシミュレートする事は、現在のところ不可能である。その原因は莫大な計算コストであり、具体的には次の二つの要因がある。一つは相互作用計算である。MD の運動方程式は各粒子間の相互作用エネルギー関数を用いて定義され、この相互作用計算にシミュレーション全体の9割程度の計算コストがかかるが、このコストは  $N$  原子からなる古典系 (生体分子系では  $N$  は  $10^6$  程度) では、各原子ペアに相互作用が発生するので基本的に  $N^2$  のオーダーとなり、系のサイズが増すほど深刻になる。二つ目の要因は、長いシミュレーションステップの必要性である。MD の運動方程式は微分方程式で表され、その数値積分の単位時間ステップは  $10^{-15}$  秒程度である。従って、秒オーダーの物理現象を見る場合には  $10^{15}$  回程のステップが必要であり、この各ステップで上述の計算コストがかかる事になる。従って、多くの興味深い生体現象をシミュレーションにより原子・分子レベルで理解するためには、精度を落とさず上述の計算コストを大幅に下げることが求められる。さらに計算の安定性や、MD 特有の問題、及び蛋白質系固有の問題にも対峙しなければならない。これらの問題を解決する方法を探り、具体的な計算アルゴリズムを構築し、シミュレーション法のブレイクスルーを得る事を目指している。

## 【2015-2016 年度の成果】

1. **ZM 法の検証**：原子間相互作用を高精度かつ高速に計算する方法として、これまでに Zero-multipole (ZM) 法と呼ぶ新規手法を開発したが、この計算精度を詳細に検討した。ZM 法はそれ以前に開発した Zero-dipole 法の拡張であり、より高性能化が期待される。現在までに行ってきた計算誤差の理論の見積もり及び基本的なバルクの系でのエネルギー精度の検証を踏まえ、まず溶媒である水の系にて ZM 法の精度を詳細に検証した。種々の熱力学量 (圧力、化学ポテンシャル、熱容量、圧縮率等)、誘電性 (誘電率、カークウッド因子)、動的量 (拡散係数、粘性)、静的量 (動径分布関数) を計算し、十分な高精度を有する事を確認した。  
ZM 法は、カットオフ法の一種であるので計算コストが  $N$  に対し高々線形に依存するため、計算コストを大きく下げる事が可能である。研究室で開発する汎用プログラム myPresto/omegagene への ZM 法のインプリメントを支援し、多くのユーザーが使える環境の整備に努めた。
2. **DDD 法の確立**：長いシミュレーションステップを必要とする点に関して、さらに MD 計算特有の問題があり、これを解決する方法を作った。この問題は、系の軌道がエネルギー関数の極小点に捉えられる等、その時間発展がしばしば非常に緩慢になる事であり、この結果、本来観察したい蛋白質の大きな構造変化を伴った物理現象まで到達できない。これを解決するため、軌道のトラップから系のダイナミクスを開放して状態サンプリングを強化する手法として、物理系に付随するパラメタを適当な確率測度の下で揺らがす事ができる double density dynamics (DDD) を開発し、モデル系で理論の正当性を検証した。
3. **CNH 法の構築**：前記 DDD は任意のパラメタを用いることができ広い応用を提供するが、このパラメタを温度と定義して、より具体的なアルゴリズムである Coupled Nosé-Hoover (CNH) 方程式を構築した。いくつかのモデル系での詳細な検証により高精度性を確認後、水中のシニョリンの系に適用し、自由エネルギー地形の構築及びフォールディング温度の実験値との一致を得た。なお、オリジナル CNH には、熱力学諸量を求める際に、スケールされた時間平均が必要であり、時間発展の物理的解釈に不明点があったが、スケール不要なアルゴリズムを新たに構築してこれを解消した。さらに、温度が異なる2つ以上の系の接続についても検討した。

## 【今後の展望と自己評価】

ZM 法の基本性能の詳細が把握できたので、今後はより多くの系への適用と、より高速なインプリメントの実現を達成したい。また、ZM 法は電気的中性という物理条件を仮定して構築したアルゴリズムであるが、他手法との関連も含め、より多角的観点からその数理構造を探究することが今後の大きな発展の鍵になるかもしれないと考えている。DDD 法は、全一から作り上げた理論である。今後まずは、その一つの具体的産物として導出された CNH 法についての検討を進めていきたい。具体的には、物理系と温度系の接続法に関した一般的な方法も含め、より安定性を高める技術にも着手する。またこれについて密接に関連するヘテロな系の運動方程式の数値積分についても注力していく。

## 【1:論文】

## 【1-1:英文論文】

1. Fukuda I., Moritsugu K., Coupled Nosé-Hoover equations of motions without time scaling. **J. Phys. A: Mathematical and Theoretical**, 50, 015002, 2017.
2. Fukuda I., Moritsugu K., Coupled Nos'e-Hoover equations of motion to implement a fluctuating heat-bath temperature. **Phys. Rev. E**, 93, 033306, 2016.
3. Wang H., Nakamura H., Fukuda I., A critical appraisal of the zero-multipole method: Structural, thermodynamic, dielectric, and dynamical properties of a water system. **J. Chem. Phys.**, 144, 114503, 2016.
4. Fukuda I., Coupled Nosé-Hoover Lattice: A set of the Nosé-Hoover equations with different temperatures. **Phys. Lett. A**, 380, 2465-2474, 2016.
5. Kasahara K., Mohan N., Fukuda I., Nakamura H., mDCC tools: characterizing multi-modal atomic motions in molecular dynamics trajectories. **Bioinformatics**, 32, 2531-2533, 2016.
6. Kasahara K., Ma B., Goto K., Dasgupta B., Higo J., Fukuda I., Mashimo T., Akiyama Y., Nakamura H., myPresto/omegagene: a GPU-accelerated molecular dynamics simulator tailored for enhanced conformational sampling methods with a non-Ewald electrostatic scheme. **Biophysics and Physicobiology**, 13, 209-216, 2016.
7. Fukuda I., Moritsugu K., Double density dynamics: realizing a joint distribution of a physical system and a parameter system. **J. Phys. A: Mathematical and Theoretical**, 48, 455001, 2015.
8. Kasahara K., Fukuda I., Nakamura H., A novel approach of dynamic cross correlation analysis on molecular dynamics simulations and its application to Ets1 dimer-DNA complex. **PLoS One**, 9, e112419, 2014.
9. Fukuda I., Kamiya N., Nakamura H., The zero-multipole summation method for estimating electrostatic interactions in molecular dynamics: Analysis of the accuracy and application to liquid systems. **J. Chem. Phys.**, 140, 194307, 2014.
10. Kamiya N., Fukuda I., Nakamura H., Application of zero-dipole summation method to molecular dynamics simulations of a membrane protein system. **Chem. Phys. Lett.**, 568-569, 26-32, 2013.
11. Mashimo T., Fukunishi Y., Kamiya N., Takano Y., Fukuda I., Nakamura H., Molecular Dynamics Simulations Accelerated by GPU for Biological Macromolecules with a Non-Ewald Scheme for Electrostatic Interactions. **J. Chem. Theory Comput.**, 9, 5599-5609, 2013.
12. Arakawa T., Kamiya N., Nakamura H., Fukuda I., Molecular dynamics simulations of double-stranded DNA in an explicit solvent model with the zero-dipole summation method. **PLoS One**, 8, e76606, 2013.
13. Fukuda I., Zero-multipole summation method for efficiently estimating electrostatic interactions in molecular system. **J. Chem. Phys.**, 139, 174107, 2013.
14. Fukuda I., Kamiya N., Yonezawa Y., Nakamura H., Simple and accurate scheme to compute electrostatic interaction: zero-dipole summation technique for molecular system and application to bulk water. **J. Chem. Phys.**, 137, 054314, 2012.
15. Yonezawa Y., Fukuda I., Kamiya N., Shimoyama H., Nakamura H., Free Energy Landscapes of Alanine Dipeptide in Explicit Water Reproduced by the Force-Switching Wolf Method. **J. Chem. Theory Comput.**, 7, 1484-1493, 2011.
16. Fukuda I., Yonezawa Y., Nakamura H., Molecular dynamics scheme for precise estimation of electrostatic interaction via zero-dipole summation principle. **J. Chem. Phys.**, 134, 164107, 2011.

## 【1-2:代表的な論文】

1. Fukuda I., Moritsugu K., Double density dynamics: realizing a joint distribution of a physical system and a parameter system. **J. Phys. A: Mathematical and Theoretical**, 48, 455001, 2015.
2. Fukuda I., Zero-multipole summation method for efficiently estimating electrostatic interactions in molecular system. **J. Chem. Phys.**, 139, 174107, 2013.
3. Fukuda I., Comment on "Preserving the Boltzmann ensemble in replica-exchange molecular dynamics" [J. Chem. Phys. 129, 164112 (2008)]. **J. Chem. Phys.**, 132, 127101, 2010.
4. Queyroy S., Nakamura H., Fukuda I., Numerical examination of the extended phase-space volume-preserving integrator by the Nosé-Hoover molecular dynamics equations. **J. Comput. Chem.**, 30, 1799, 2009.
5. Fukuda I., Nakamura H., Construction of an extended invariant for an arbitrary ordinary differential equation with its development in a numerical integration algorithm. **Phys. Rev. E**, 73, 026703, 2006.
6. Fukuda I., Nakamura H., Tsallis dynamics using the Nosé-Hoover approach. **Phys. Rev. E**, 65, 026105, 2002.

## 【1-3:英文総説】

1. Fukuda I., Nakamura H., Non-Ewald methods: theory and applications to molecular systems. **Biophys. Rev.**, 4, 161, 2012.

## 4-2 特任准教授

2. Mashimo T., Fukunishi Y., Kamiya N., Takano Y., Fukuda I., Nakamura H., Molecular Dynamics Simulation Accelerated by GPU for GPCR with a non-Ewald Algorithm, TSUBAME e-Science J. Vol.10, 9-13, 2013.

### 【1-4:邦文総説】

1. 福田育夫「分子動力学計算における新規非エバルト法の開発と応用」生物物理(日本生物物理学会), **55**(1), 037-039 (2015).
2. 真下忠彰, 福西快文, 神谷成敏, 鷹野優, 福田育夫, 中村春木「非エバルト法に基づく GPU で加速された G 蛋白質共役型受容体の分子動力学計算」TSUBAME e-Science J. Vol.10 8-12 (2013).

### 【1-5:著書】

1. Ikuo Fukuda and Séverine Queyroy, "Numerical Integration Techniques Based on a Geometric View in Molecular Dynamics Simulations" in "Molecular Dynamics - Theoretical Developments and Applications in Nanotechnology and Energy" edited by Lichang Wang, InTech, Chapter 3, pp. 43-56 (2012) April 4, ISBN 978-953-51-0443-8

### 【2:受賞歴】

なし.

### 【3:招待講演】

#### 【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Ikuo Fukuda, "Development of a simple and accurate non-Ewald method for calculating electrostatic interactions in molecular simulations," Seminar at Institut de Chimie, Radicaire UMR7273-CNRS Université d'Aix-Marseille, France, 30th July 2015.
2. Ikuo Fukuda, "Non-Ewald scheme for calculating electrostatic interactions of a charged particle system via a neutralization concept," Institut fuer Mathematik, Freie Universitaet Berlin, April 7th, 2014, Berlin.

#### 【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 福田育夫, "分子シミュレーションにおける静電相互作用計算法について: Ewald, Non-Ewald, and Zero-dipole summation," 京阪奈計算生物物理セミナー, 京都大学理学部, 2013年3月29日.

#### 【3-2a:海外、国内の学会、シンポ、WS など】

1. Ikuo Fukuda, Narutoshi Kamiya, Han Wang, Kota Kasahara, Haruki Nakamura "Development and application of novel non-Ewald methods for calculating electrostatic interactions in molecular simulations," 29th Annual Symposium of The Protein Society, 22-25 July 2015, Barcelona, Spain.
2. Ikuo Fukuda, Narutoshi Kamiya, Kota Kasahara, Haruki Nakamura, "The zero-dipole summation method and its application to molecular simulation with homogenous and inhomogeneous systems" APPC12 The 12th Asia Pacific Physics Conference of AAPPS, ASEPS3 The third Asia-Europe Physics Summit, International Conference Halls, Makuhari Messe Chiba, Japan, July 14-19, 2013.
3. Ikuo Fukuda, Narutoshi Kamiya, Takamasa Arakawa, Haruki Nakamura, "A simple non-Ewald scheme: the zero-dipole summation method and its application to molecular systems," Conference on Computational Physics (CCP2012), Kobe, October 17, 2012.
4. Ikuo Fukuda, Narutoshi Kamiya, Takamasa Arakawa, and Haruki Nakamura, "Zero-dipole Summation Method to Effectively Compute Electrostatic Interactions: Application to Molecular Systems" The Foundations of Molecular Modeling and Simulation (FOMMS2012), Oregon, USA, July 23, 2012.
5. Ikuo Fukuda, Narutoshi Kamiya, and Haruki Nakamura, "Zero-Dipole Summation Method For Precisely Estimating Electrostatic Interactions In Molecular Simulation" Biophysical Society 56<sup>th</sup> Annual Meeting, Sandiego, USA, Feb. 2012; Biophysical Journal, vol. 102, issue 3, p. 401a.
6. Ikuo Fukuda, Séverine Queyroy, Naoki Watanabe, Naoki Tanimura, "Numerical Integration Techniques for Effectively Performing Molecular Dynamics Simulation" Computational Biology Research Center Workshop 2011, Tokyo, Japan, Jan. 26, 2012.
7. Ikuo Fukuda, Narutoshi Kamiya, and Haruki Nakamura, "Zero-dipole Summation Method: A Scheme for Precisely Estimating Electrostatic Interactions in Molecular Simulation" The 2nd international symposium on Multi-scale Simulations of Biological and Soft Materials (MSBSM 2011), Inamori Hall, Kyoto University, Kyoto, Japan, Sep. 11, 2011
8. Ikuo Fukuda, Narutoshi Kamiya, and Haruki Nakamura, "Molecular dynamics scheme for precisely estimating electrostatic interaction by zero-dipole method" International Workshop for Molecular Simulations for Polymers,

## 4-2 特任准教授

Institute for Chemical Research, Kyoto University, Japan, Sep. 9, 2011.

9. Ikuo Fukuda, Narutoshi Kamiya, and Haruki Nakamura, “Zero-dipole summation method for precisely estimating electrostatic interaction in molecular dynamics” International Society for Theoretical Chemical Physics (ISTCP-VII), Waseda Univ., Tokyo, Japan, Sep. 2, 2011.
10. Ikuo Fukuda, Séverine Queyroy, and Haruki Nakamura, “Time Invariant Function and Numerical Integration Techniques for Effectively Performing Molecular Dynamics Simulation” Biophysical Society 55<sup>th</sup> Annual Meeting, Baltimore, USA, March 9, 2011.
11. 福田育夫, Wang Han, 神谷成敏, 笠原浩太, 寺田透, 櫻庭俊, 中村春木, “分子シミュレーションにおける静電相互作用計算法: 零多重極子法の理論と実際, 第54回日本生物物理学会大会, 2016年11月26日, つくば国際会議場.
12. 福田育夫, 神谷成敏, 笠原浩太, 寺田透, Han Wang, 櫻庭俊, 中村春木, “零多重極子和法による静電相互作用計算: 理論と実際” 日本物理学会第71回年次大会, 2016年3月19日, 東北学院大学.
13. Ikuo Fukuda, Narutoshi Kamiya, Han Wang, Kota Kasahara, Haruki Nakamura, “Novel non-Ewald methods for calculating electrostatic interactions in molecular simulations” 第53回日本生物物理学会年会, 2015年9月13日, 金沢大学.
14. 福田育夫, Han Wang, 中村春木, “分子シミュレーションにおける新しい静電相互作用計算法の開発と応用” 日本物理学会第70回年次大会, 2015年3月22日, 早稲田大学.
15. 福田育夫, 神谷成敏, 中村春木 “Zero-multipole summation法による効率的静電相互作用計算” 日本物理学会第69回年次大会, 2014年3月30日, 東海大学 湘南キャンパス.
16. Ikuo Fukuda, Narutoshi Kamiya, Haruki Nakamura, “Zero-dipole summation method for evaluating electrostatic interaction in molecular simulation of biomolecular system” 第51回日本生物物理学会年会, 2013年10/28-30 京都国際会館
17. 福田育夫, 神谷 成敏, 荒川 貴将, 真下 忠彰, 鷹野 優, 中村 春木, “A simple non-Ewald scheme for calculating electrostatic interactions of charged particle systems: the zero-dipole summation method and the application to molecular systems,” 2013年ハイパフォーマンスコМПユーティングと計算科学シンポジウム, 2013年1月15日, 東京工業大学 蔵前会館.
18. 福田育夫, 神谷成敏, 中村春木, “Zero-dipole summation法の開発と分子系への適用” 日本物理学会第67回年次大会, 2012年3月, 関西学院大学.

### 【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2016 年度 口頭発表件数: 2 件、ポスター発表件数: 2 件  
2015 年度 口頭発表件数: 2 件、ポスター発表件数: 1 件  
2014 年度 口頭発表件数: 3 件、ポスター発表件数: 3 件  
2013 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 1 件  
2012 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 3 件  
2011 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 1 件

### 【4:新聞報道】

なし.

### 【5:特許】

1. 福田育夫, 中村春木, “複数の分布を同時に生成する決定論的方式によるサンプリングシミュレーション装置”, 特願 2005-36901, 出願日 2005 年 02 月 14 日, 登録日 2011 年 01 月 7 日, 登録番号 4654385.

### 【6:取得研究費】

科研費

1. 科学研究費助成事業（基盤研究（C））「(25390156) 分子動力学計算を速く正確に安定に実行するための基盤技術の開発」(研究代表者) 平成 25-27 年度

学内競争的資金

1. 大阪大学 国際共同研究促進プログラム(短期人件費支援(平成 28 年度))「分子動力学法の基本アルゴリズムの性能向上及び関連する未解決問題の解決」プロジェクト, 研究代表者

#### 4-2 特任准教授

教育活動、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動、社会貢献、学内、所内活動、その他  
-福田 育夫-

### 教育活動

#### 【7-1:現在指導している学生数（2016 年度）】

博士課程：1 名（うち外国人留学生 1 名）

#### 【8:担当授業】

大学院（生命機能研究科A群）：基礎生物学Ⅲ（13, 15 分担）、大学院（基礎工学研究科）：蛋白質計算科学（14 一, 分担）

#### 【9:学外での教育活動(出張講義など)】

NEDO 特別講座 蛋白質計算科学講座（13 分担）

### 蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動

#### 【10-1:国内共同研究員の受入れ】

2016 年度 1 課題（特任准教授）

#### 【10-2:国際共同研究の実施】

2016 年度 1 課題（フランス）

2015 年度 2 課題（フランス、ドイツ）

2014 年度 1 課題（ドイツ）

### 社会貢献

#### 【11-1:論文査読】

J. Chem. Phys., Phys. Lett. A, J. Phys. Chem. Lett., J. Indus. Engin. Chem., J. Bioinform. Comput. Biol., Mol. Phys., J. Phys. Chem. B

#### 【12-1:所属学会】

日本物理学会、日本生物物理学会、Biophysical Society, American Chemical Society

### 学内、所内活動

#### 【17:その他、特筆すべき活動】

蛋白研コロキウム, 蛋白研本館講堂, 2016 年 8 月 25 日

**Present Position:** Specially Appointed Associate Professor

**Affiliation:** Laboratory of Multiscale Structural Biology, Institute for Protein Research, Osaka University

### **Research Subjects**

My subject is 'Physical Biochemistry of Disease' with research directed at three topics,

- (1) Aggregation based proteopathies (Alzheimer's disease, cataract, systemic amyloidosis)
- (2) Virus / cell membrane interactions (HIV and influenza)
- (3) Cancer and extra/intracellular signaling pathways (Tumorigenesis and TGF- $\beta$  pathway)

### **Research Outline**

My time is split roughly 2:1 between the Australian National University, Research School of Chemistry and Osaka University, Institute for Protein Research.

Within Australia I lead my own group called the 'Physical Biochemistry of Disease'

(Lab link: <http://chemistry.anu.edu.au/research/groups/physical-biochemistry-disease>). Within Japan I am a member of the 'Laboratory for Multiscale Structural Biology'

(Lab link: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/en/laboratories/multiscale-structural-biology>).

In general my research involves the application of physical chemistry reasoning to problems in biochemistry. My research involves use of an equal mix of experimental and computational based approaches to try and gain biochemical insight into three different disease states, namely aggregation based proteopathies, cancer and viral infection. An emphasis is placed on producing quantitative experimental data that is transferrable across systems (rather than just limited to a single system). Current research has particularly focused on the aggregation based proteopathies with the following projects under active research.

- (i) Efficient means for fractionating and purifying heterogeneous amyloid fiber samples
- (ii) Non-subjective methods for characterizing amyloid structural properties with AFM/TEM
- (iii) Amyloid fiber breakage position effects as determinants of amyloid fiber behavior
- (iv) Peptide positional effects (within a polypeptide) as determinants of amyloid growth
- (v) Spatial modeling of amyloidosis disease progression using computation and imaging data
- (vi) Elucidation of peptide structural precursor states of amyloid by NMR measurements
- (vii) Construction of an arc-length distance matrix data base for all proteins in the PDBj
- (viii) Development of a classification scheme for defining surface properties of an amyloid

### **Research Results/Progress in 2015-2016**

Since starting as a Specially Appointed Associate Professor in 2015 I have concentrated on the aggregation based proteopathy research topic publishing 10 articles (2 reviews, 7 papers and 1 scientific biography). This work has led to a much deeper understanding of the potential for mechanistic diversity in amyloid aggregation



## 4-2 特任准教授

pathways (Hall et al., 2015 FEBS Letters), the dangers associated with conclusions drawn from amyloid systems featuring a substantial degree of intrinsic heterogeneity in their aggregation kinetics (Hall et al. 2016 Anal. Biochem) and an appreciation of the fundamental aspects of the light scattering experimental assay employed for the analysis of amyloid formation (Zhao et al. 2016 Biophys. Rev., Hall et al. 2016, Anal. Biochem). Two other notable features were the development of an experimental assay system for investigation of spatial effects in the transmission of amyloid fragments (Dalpadado et al. 2016, Anal. Biochem) and the publication of a high profile review together with Yuji Goto and Masatomo So of the IPR, on the topic of supersaturation in biology (So et al. Curr. Opin. Struct. Biol. 2016).

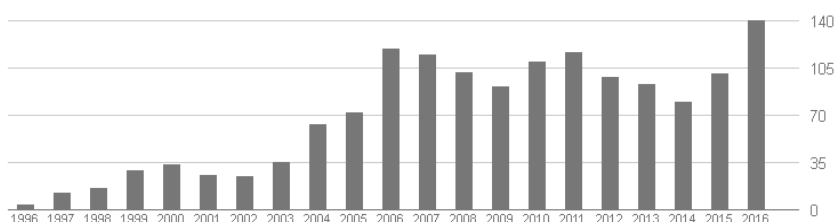
### Aspects of Future Research and Self-assessment

Research on the protein aggregation based proteopathy topic will continue along with publications on the topics (ii) [Non-subjective methods for characterizing amyloid structural properties with AFM/TEM] and (vii) [Development of a classification scheme for defining surface properties of an amyloid] listed in the Research Outline soon to emerge. Research collaborations with Associate Professor Akira Kinjo and Professor Yuji Goto have been initiated and are progressing well. An effort will be made to bring to the forefront other aspects of my research program through the publication of two invited reviews in 2017 on topics pertinent to those areas. With regards to self-assessment I have included my public google scholar profile. In the coming year I need to publish between four and seven papers (including two high profile papers) as well as recruit another student.

#### Google Scholar

|                    |      |            |
|--------------------|------|------------|
| Damien Hall        |      |            |
| Get my own profile |      |            |
| Citation indices   | All  | Since 2011 |
| Citations          | 1494 | 629        |
| h-index            | 18   | 11         |
| i10-index          | 28   | 13         |

Citations per year



### Publication List 2011–2016

Zhao R., So M., Maat H., Ray N.J., Arisaka F., Goto Y., Carver J.A., and Hall D. (2016) Measurement of amyloid formation by turbidity assay – seeing through the cloud. **Biophysical Reviews** 8, 445–471

Hall D., and Harding S.E. (2016) Foreword to ‘Quantitative and analytical relations in biochemistry’ – a special issue in honour of Donald J. Winzor’s 80<sup>th</sup> birthday. **Biophysical Reviews**, 8, 269–277

Dalpadado R., Maat H., Carver J.A., and Hall D. (2016) Real-time monitoring of amyloid growth in a rigid-gel matrix. **Analytical Biochemistry**, 511, 13–16

Hall D., Zhao R., So M., Adachi M., Carver J.A., and Goto Y. (2016) Recognizing and analyzing variability in amyloid formation kinetics (I.) simulation and statistical methods. **Analytical Biochemistry**. 510, 56–71

So M., Hall D., and Goto Y. (2016) Revisiting supersaturation as a factor determining amyloid fibrillation. **Curr Opin Struct Biol**. 36, 32–39.

## 4－2 特任准教授

Hall D., Zhao R., Dehlsen I., Bloomfield N., Williams S.R., Arisaka F., Goto Y., and Carver J.A. (2016) Protein aggregate turbidity: Simulation of turbidity profiles for mixed aggregation reactions. **Analytical Biochemistry**, 498, 78-94.

Ray N.J., Hall D., and Carver J.A. (2016) Deamidation of N76 in human  $\gamma$ S-crystallin promotes dimer formation. **Biochim Biophys Acta**. 1860(1 Pt B), 315-24.

Hall D., Edskes H., Kardos J., Carver J.A., and Goto Y. (2015) A Multi-Pathway Perspective on Protein Aggregation: Implications for Control of the Rate and Extent of Amyloid Formation. **FEBS Letters**. 589, 672-9.

Zhao H., et al. (47 authors) (2015) A Multi-laboratory Comparison of Calibration Accuracy and the Performance of External References in Analytical Ultracentrifugation. **PLOS One** 10:e0126420.

Hall, D., Li S., Yamashita K., Azuma R., Carver J. A., & Standley D. M. (2015). RNA-LIM: A Novel Procedure for Analyzing Protein/Single-Stranded RNA Propensity Data with Concomitant Estimation of Interface Structure. **Analytical Biochemistry**, 472, 52-61.

### **Primary Publications (10 key papers)**

Hall, D., Zhao, R., So, M., Adachi, M., Rivas, G., Carver, J.A. and Goto, Y., 2016. Recognizing and analyzing variability in amyloid formation kinetics: Simulation and statistical methods. **Analytical Biochemistry**, **510**, pp.56-71.

Zhao, R., So, M., Maat, H., Ray, N.J., Arisaka, F., Goto, Y., Carver, J.A. and Hall, D., 2016. Measurement of amyloid formation by turbidity assay—seeing through the cloud. **Biophysical Reviews**, **8**, 445–471.

Hall, D., Li, S., Yamashita, K., Azuma, R., Carver, J.A. and Standley, D.M., 2015. RNA–LIM: A novel procedure for analyzing protein/single-stranded RNA propensity data with concomitant estimation of interface structure. **Analytical biochemistry**, **472**, 52-61.

Hall, D. and Edskes, H., 2012. Computational modeling of the relationship between amyloid and disease. **Biophysical reviews**, **4**, 205-222.

Hall, D. and Huang, L., 2012. On the use of size exclusion chromatography for the resolution of mixed amyloid aggregate distributions: I. Equilibrium partition models. **Analytical biochemistry**, **426**, 69-85.

Hall, D. and Hoshino, M., 2010. Effects of macromolecular crowding on intracellular diffusion from a single particle perspective. **Biophysical reviews**, **2**, 39-53.

Hall, D. and Dobson, C.M., 2006. Expanding to fill the gap: a possible role for inert biopolymers in regulating the extent of the ‘macromolecular crowding’ effect. **FEBS letters**, **580**, 2584-2590.

## 4 – 2 特任准教授

Carulla, N., Caddy, G.L., Hall, D.R., Zurdo, J., Gairi, M., Feliz, M., Giralt, E., Robinson, C.V. and Dobson, C.M., 2005. Molecular recycling within amyloid fibrils. **Nature**, **436**, 554-558.

Hall, D. and Edskes, H., 2004. Silent prions lying in wait: a two-hit model of prion/amyloid formation and infection. **Journal of Molecular Biology**, **336**, 775-786.

Hall, D., & Minton, A. P. (2003). Macromolecular crowding: qualitative and semiquantitative successes, quantitative challenges. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics**, **1649**, 127-139.

Hall, D., 2001. Use of optical biosensors for the study of mechanistically concerted surface adsorption processes. **Analytical biochemistry**, **288**, 109-125.

### **Review Articles 2011 – 2016**

Zhao R., So M., Maat H., Ray N.J., Arisaka F., Goto Y., Carver J.A., and Hall D. (2016) Measurement of amyloid formation by turbidity assay – seeing through the cloud. **Biophysical Reviews** 8, 445–471

Hall D., and Harding S.E. (2016) Foreword to ‘Quantitative and analytical relations in biochemistry’ – a special issue in honour of Donald J. Winzor’s 80<sup>th</sup> birthday. **Biophysical Reviews**, 8, 269–277

So M., Hall D., and Goto Y. (2016) Revisiting supersaturation as a factor determining amyloid fibrillation. **Curr Opin Struct Biol.** 36, 32-39.

Hall, D. and Edskes, H., 2012. Computational modeling of the relationship between amyloid and disease. **Biophysical reviews**, **4**, 205-222.

### **Books 2011 – 2016**

2016 - Special Issue Editorship: Damien Hall and Stephen E. Harding.

Quantitative and Analytical Relations in Biochemistry - A Special Issue in Honour of Donald J Winzor's 80th Birthday. December 2016, Issue 4, Pages 269-471

2013 – Special Issue Editorship: Damien Hall and Cris dos Remedios.

Biophysics of Protein-Ligand Interactions An issue in honor of Allen Minton's 70th birthday. June 2013, Issue 2, Pages 57-232

### **Awards**

(1) University of Queensland Postgraduate Research Award (1996 – 1999)

- (PERSONAL SCHOLARSHIP)

(2) John E. Fogarty Visiting Fellowship (2000-2003)

- (PERSONAL FELLOWSHIP)

## 4 – 2 特任准教授

- (3) Human Frontiers Long Term Fellowship (HFSP) (2003-2006)  
- (PERSONAL FELLOWSHIP)
- (4) ICYS Research Fellowship (National Institute of Material Sciences Tsukuba) (2006-2007) (Declined).  
- (PERSONAL FELLOWSHIP)
- (5) Canon Foundation in Europe Fellowship (2007-2008) (Declined).  
- (PERSONAL FELLOWSHIP)
- (6) JST/University of Tsukuba Wakate Fellowship (Assistant Professor) (1/2008-4/2013)  
- (PERSONAL FELLOWSHIP)
- (7) Institute of Protein Research Travelling Fellowship, Osaka University (2014)  
- (FELLOWSHIP)
- (8) ANU Senior Research Fellowship – (2014-2018)  
- (FELLOWSHIP FOR ONE APPLICANT)
- (9) National Institute of Digestive Disease and Kidney Disorder (NIDDK) Travelling Fellowship, (2015)  
- (FELLOWSHIP AWARD)
- (10) Osaka University Associate Professor Cross-Appointment for Teaching/Research (2015-2018)  
- (SALARY)

### **Invited Lectures at International Symposium/ Seminar 2011 – 2016**

- (i.) Telluride Workshop on Non-Ideal Solution Chemistry in Biology, Colorado June 2011. ‘Resolving Mixed Amyloid Aggregates by Size Exclusion Chromatography’. **(INVITED SPEAKER)**
- (ii.) International Society for Theoretical Chemistry and Physics (ISTCP), Waseda University, September 2011. ‘Resolving Mixed Amyloid Aggregates by Size Exclusion Chromatography’. **(INVITED SPEAKER)**
- (iii.) International Union of Biophysics World Congress, Beijing China. November, 2011. Semi-automated methods for simulation and measurement of amyloid fiber distributions obtained from TEM measurement. **(INVITED SPEAKER)**
- (iv.) Institute of Protein Research Symposium on Mechanism of Protein Folding and Misfolding, Osaka University June 2013. ‘New kinetic markers of amyloid formation’ **(INVITED SPEAKER)**.
- (v.) Institute of Protein Research Symposium on Mechanism of Protein Folding and Misfolding, Osaka University June 2014. ‘Two models of amyloid’s role in the amyloidosis disease spectrum’ **(INVITED SPEAKER)**
- (vi.) University of Wollongong, Australian National University Joint Symposium on Aggregation and Chaperone Action, Canberra Australia June 2015 ‘The HHH index: A novel means for characterizing the amyloid biointerface’ **(INVITED SPEAKER)**
- (vii.) RSC/IPR Australian National University/Osaka University Joint Symposium on Protein Structure and Function, Canberra Australia November 2015 ‘Quantitative studies in the field of amyloid research’ **(INVITED SPEAKER)**
- (viii.) Australian National University ‘One-day Symposium on in-vitro Models of the Chemistry of Life’ Canberra Australia, April 2016 ‘Amyloid fibril formation as a simple model of life’ **(INVITED SPEAKER)**

### **Regular Talks at International Symposium/ Seminar 2011 – 2016**

- (i.) Laboratory of Biochemistry and Genetics, NIDDK, National Institutes of Health USA, 2011. ‘Multi-scale Modelling of Amyloid Formation’. **(INVITED SPEAKER)**
- (ii.) Biophysical Society of Japan (BSJ) Himeji, September 2011. ‘Resolving Mixed Amyloid Aggregates by Size Exclusion Chromatography’. **(SESSION SPEAKER)**

## 4 – 2 特任准教授

- (iii.) Materials Science Research Society of Japan (MRSJ) Yokohma, December 2011.  
‘Semi-automated methods for simulation and measurement of amyloid fibre distributions obtained from TEM experiments’ (**SESSION SPEAKER**).
- (iv.) Laboratory of Biochemistry and Genetics, NIDDK, National Institutes of Health USA, 2012.  
‘Semi-automated methods for simulation and measurement of amyloid fibre distributions obtained from TEM experiments’ (**INVITED SPEAKER**)
- (v.) International Union of Materials Science Research Meeting, Yokohama September 2012. ‘The HHH index: A novel means for characterizing the amyloid biointerface’ (**SESSION SPEAKER**)
- (vi.) Anderson Stuart Seminar, Department of Medicine. University of Sydney, April, 2014.  
‘Coarse grained structural prediction of RNA-protein interactions’ (**INVITED SPEAKER**)
- (vii.) Molecular Biosciences Seminar invited lecturer, School of Chemistry and Molecular Biosciences. University of Queensland, September, 2014. (**INVITED SPEAKER**)
- (viii.) Laboratory of Biochemistry and Genetics, NIDDK, National Institutes of Health USA, 2015.  
‘The HHH index: A novel means for characterizing the amyloid biointerface’ (**INVITED SPEAKER**)
- (ix.) University of Adelaide, Divisional Seminar of Department of Molecular and Cellular Biology, October 2016 ‘Measuring and modelling amyloid growth—exciting new perspectives’ (**INVITED SPEAKER**)

### Co-researchers’ Oral and Poster Presentations 2011 – 2016

None (although various students have presented posters and talks)

### Media Reports ( TV / Newspaper etc.) 2011 – 2016

(i) Interviewed on National Australian ABC ‘Morning Drive’ radio in relation to ‘What is Life’ from a Chemist’s Perspective (March 2016)

### Patents 2011 – 2016

None

### Grants/Funds 2011 – 2016

- (1) JST/University of Tsukuba Wakate Fellowship (Assistant Professor) (1/2008-4/2013)
  - (SALARY/FELLOWSHIP AS PART OF TSUKUBA UNIVERSITY WAKATE PROGRAM)
  - Salary \$350,000 (US) over 5 years
- (2) JST Wakate Young Investigator Award (2008-2012)
  - (RESEARCH GRANT AS PART OF TSUKUBA UNIVERSITY WAKATE PROGRAM)
  - \$72,500 over 4 years
- (3) Tsukuba University Young Investigator Award (2008-2012)
  - (RESEARCH GRANT AS PART OF TSUKUBA UNIVERSITY WAKATE PROGRAM)
  - \$87,500 over 4 years
- (4) Tsukuba University Research Assistance Grant (2008-2012)
  - (RESEARCH GRANT AS PART OF TSUKUBA UNIVERSITY WAKATE PROGRAM)
  - \$160,000 over 4 years
- (5) MEXT WAKATE B Grant – ‘Kinetic Effects in Amyloid Biology’ (2009-2011)
  - (RESEARCH GRANT ONE APPLICANT)
  - \$50,000 (US) over 2 years.
- (6) ANU Senior Research Fellowship – (2014-2018)

## 4 – 2 特任准教授

- (SALARY FOR ONE APPLICANT)
- ~ \$100,000 (US) for five years
- (7) ANU Major Equipment Grant – Establishment of Quantitative Biomolecular Analysis Facility (2014)
  - (RESEACH GRANT – FIVE APPLICANTS)
  - \$95,000 over 1 year
- (8) NHMRC Small Equipment Grant – Dynamic Light Scattering Detector Aggregation Studies (2014)
  - (RESEACH GRANT – THREE APPLICANTS\*)
  - \$36,000 over 1 year
- (9) Institute of Protein Research Travelling Fellowship, Osaka University (2014)
  - (FELLOWSHIP – ONE APPLICANT)
  - \$4000 for a 1 month period
- (10) ANSTO Beam Line Grants – Small Angle Neutron and X-ray Scattering (2015, 2016)
  - (RESEARCH GRANT – THREE APPLICANTS)
  - \$21,000 (nominal), \$27,000 (nominal) - 1 year (Crystallin structural biology)
- (11) Osaka University Associate Professor Cross-Appointment Funds for Teaching and Research
  - (SUBSTITUTED SALARY)
  - ~\$40,000 per year for three years (Total \$120,000)
- (12) ANU Major Equipment Grant – Establishment of Peptide Synthesis Characterization Facility (2015)
  - (RESEACH GRANT – Awarded with four others)
  - \$97,000 over 1 year
- (13) ANU Major Equipment Grant: Stopped Flow Circular Dichroism Spectropolarimeter Facility (2016)
  - (RESEACH GRANT – Awarded with four others)
  - \$78,000 over 1 year
- (14) Osaka University Research Grant – Multiscale Structural Biology (2016)
  - (RESEACH GRANT – PARTICIPANT TO A PROGRAM GRANT)
  - ~ \$5,000 over 1 year

## **Education works**

### **Lecturing**

*Australian National University – Research School of Chemistry (2015)*

ANU: CHEM 2213 Course on Biopolymers and Biomaterials: (6 lectures, 2 tutorials and 3 lab periods)

ANU: CHEM3204 Course on Biophysical Methods for Quaternary Structure Determination (3 lectures)

### **Number of Students you supervise in 2015**

Australia: Supervise 1 PhD student, Co-supervise 3 PhD students, Co-supervised 2 Honours students,  
Supervised 2 ASC (undergraduate students) (8 total)

Japan: None directly

### **Educational Responsibilities 2016**

Australia: CHEM3204 Biophysical Methods (8 original lectures)

Australia: 1 PhD student supervision and 3 PhD student co-supervision

Australia: Visiting Occupational Trainee supervision

Japan: Assist with education of IPR postgraduate students

## Peer Review (Editor works)

### Grant Reviewing

External reviewer for Research Council of Hong Kong and Israeli-United States Bi-national Science Foundation.

External reviewer for NHMRC Project Grant (Australia)

### Journal Reviewing

Biophysical Reviews, Biophysical Journal, Biophysical Chemistry, Physical Biology, Analytical Biochemistry, NANO, Macromolecular Bioscience, Immunome Research, Neuroinformatics, Journal of Molecular Recognition, Nature Scientific Reports, Methods, Journal of Separation Science, Computational and Mathematical Methods in Medicine.

## Editorial Activities

Executive Editor: Biophysical Reviews - International Union Pure and Applied Biophysics (2009 – present)

Editorial Board: Computational and Mathematical Methods in Medicine (2008 – present)

## Academic Society memberships:

Member of the Japanese Biophysical Society; Member of the Japanese Protein Society; Member of the American Biophysical Society; Member of the Australian Biophysical Society; Member of International Society for Amyloidosis

## Any Other Remarkable Activities:

### Conference/Symposium Organization

- (i.) Japan Science and Technology (JST) Wakate Initiative: International Relationships in Japanese Science (May 2008, University of Tsukuba, Japan. Organizing committee: Damien Hall and Mitsuru Okuwaki)
- (ii) Japan Science and Technology (JST) Wakate Initiative: The Embassy Talks – Science Around the World (July 2011, University of Tsukuba, Japan. Organizing committee: Damien Hall, Tomoe Inomata)
- (iii) Asian Workshop on Hydrodynamic and Thermodynamic Analysis of Biological Macromolecules with SEDFIT and SEDPHAT (September 2011, Yokohama City University, Japan. Organizing Committee: Fumio Arisaka, Susumu Uchiyama, Satoru Unzai, Damien Hall)
- (iv) Molecular Crowding and Macromolecular Association (February 2014, Osaka University, Japan. Organizing Committee: Damien Hall, Yuji Goto)
- (v) ANU-Wollongong Symposium on Protein Folding and Disease (July 2015, Australian National University, Australia. Organizing Committee: David Thorn, Damien Hall, Sean Hudson).
- (vi) Protein Structure and Function (November 2015, Australian National University, Australia. Organizing Committee: John A Carver, Yuji Goto, Hideki Mochizuki, Hirotsugu Ogi, Damien Hall).
- (vii) In Vitro Models of the Chemistry of Life (April 2016, Australian National University, Australia. Organizing Committee: John A. Carver, Soumya Joseph, Damien Hall).

## Japan/ Australia Cross-Appointment Scheme

I hold an adjunct position at the Institute for Protein Research (IPR) at Osaka University. My role involves facilitating joint research and collaboration. I am funded for up to six months a year but usually can only spend up to four months a year carrying out this duty.





## 4. 特任教員の活動（平成 27 年度在籍者）

### 4－3 特任助教



#### 4-3 特任助教

##### 4-3-1 海津 正賢

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 分子創製学研究室

【研究課題】 細胞膜を介した細胞内外シグナル伝達の構造的基盤の解明

#### 【研究内容】

細胞外でのレセプターとリガンドの結合によるシグナルが細胞膜を介し細胞内へと伝わるメカニズムを原子レベルで解明することを目的に神経回路網形成や細胞の増殖といった現象に興味をもち、中心プロジェクトとして発生過程や癌の進展における役割から創薬のターゲットとして注目度の高いリガンド HGF（肝細胞増殖因子）と Met 受容体のシグナリングに着目し研究を進めている。HGF には前駆体型とプロテアーゼによる切断を受けた成熟型の2つのフォームが存在し、この両者とも Met に結合できるにもかかわらず、後者の成熟型 HGF のみが Met レセプターを活性化しシグナリングを伝えることができるが、なぜ後者のみが受容体を活性化できるのかについては謎のままであり、このことの理解が上述のシグナリングの実態を明らかにする上での鍵となる。この謎を解明するために、実験手法としては動物細胞発現系及び当研究室で開発された新規アフィニータグ精製を組み合わせた蛋白質生産と、X 線結晶構造解析を中心とした構造生物学的手法を用いることで、シグナリングの実態を明らかにすることを目指している。

また上記と並行して、AMED「創薬等プラットフォーム事業」において国内の研究者の依頼による高難度蛋白質の生産を支援する研究も進めた。依頼される蛋白質は、創薬における重要性が高く、大腸菌や昆虫細胞では精製が困難な高難度ターゲットばかりであったが、私は研究室内に一過性浮遊動物細胞培養系を新規に構築するとともに、この3年ほどで膜蛋白質やミトコンドリア蛋白質をはじめ、細胞外、細胞内、ウイルス蛋白質などのべ10件を超える案件をこなし、これらの高難度蛋白質の生産を行った。

#### 【2015-2016 年度の成果】

1. 前駆体型と成熟型を同一のコンストラクトから作成できるエンジニアリング全長 HGF 蛋白質を動物細胞からつくり、活性化型 HGF のみに結合する抗体を含む6種の抗体を取得した(Umitsu et al. Scientific Reports. 2016)。この成果については地方新聞等でも報道された。
2. さらに、1の抗体と活性化型 HGF 断片複合体の X 線結晶構造解析による構造決定に成功した。この結果、切断に伴う HGF の構造変化およびその成熟化についての重要な知見を得ることができている。
3. HGF 全長タンパク質と Met 細胞外領域全長の複合体の構造解析をめざし、この複合体をゲルろ過クロマトグラフィーにより分取することに成功するとともに、前駆体型 HGF と成熟型での複合体形成の違いを明らかにした。
4. 一過性動物細胞発現系を用いた高難度蛋白質の高効率生産法を導入の結果、構造解析に向けた迅速タンパク質精製パイプラインの構築を行い、研究室全体の蛋白質生産性向上に極めて大きく貢献した。
5. AMED 創薬 PF 事業のクライアントから依頼された細胞内、細胞外、膜蛋白質などの様々な高難度蛋白質の生産をのべ10プロジェクト以上すすめた。一部の成果はすでに論文掲載(Ushioda et al. PNAS 2016)された。

#### 【今後の展望と自己評価】

上述の成果2にあるように、切断部位を含む活性化型 HGF の構造決定に成功したが、「前駆体型とプロテアーゼによる切断を受けた成熟型 HGF のうち、なぜ成熟型 HGF のみが Met レセプターを活性化しシグナリングを伝えることができるのか」という謎の解明にあたっては、前駆体型 HGF の構造決定が求められる。HGF 抗体による複合体化などを駆使して、この点を早急に解明し、HGF の構造変化を明らかにしたい。さらに、成果3をふまえ、活性化型 HGF と Met の複合体構造決定を行うことでそのシグナリングの全貌を明らかにしたいと考えている。最終年度に入っている創薬 PF 事業のプロジェクトにおいては、論文化の段階に入っているものもあり、ひとつひとつ成果をまとめていくことに重点を置き進めていきたい。

## 【1:論文】

## 【1-1:英文論文】

1. Zheng W, **Umitsu M\***, Jagan I\*, Tran CW, Ishiyama N, BeGora M, Araki K, Ohashi PS, Ikura M, Muthuswamy SK. (\* These authors contributed equally to this work)  
An interaction between Scribble and the NADPH oxidase complex controls M1 macrophage polarization and function.  
**Nature Cell Biology**. 2016 Nov;18(11):1244-1252
2. Ushioda R\*, Miyamoto A\*, Inoue M, Watanabe S, Okumura M, Maegawa KI, Uegaki K, Fujii S, Fukuda Y, **Umitsu M**, Takagi J, Inaba K, Mikoshiba K, Nagata K. (\*These authors contributed equally to this work)  
Redox-assisted regulation of  $Ca^{2+}$  homeostasis in the endoplasmic reticulum by disulfide reductase ERdj5.  
**Proc Natl Acad Sci U S A**. 2016 Oct 11;113(41):E6055-E6063.
3. **Umitsu M**, Sakai K, Ogasawara S, Kaneko MK, Asaki R, Tamura-Kawakami K, Kato Y, Matsumoto K, Takagi J.  
Probing conformational and functional states of human hepatocyte growth factor by a panel of monoclonal antibodies.  
**Scientific Reports**. 2016 Sep 9; 6:33149
4. Ishiyama N, Tanaka N, Abe K, Yang YJ, Abbas YM, **Umitsu M**, Nagar B, Bueler SA, Rubinstein JL, Takeichi M, Ikura M.  
An Autoinhibited Structure of  $\alpha$ -catenin and Its Implications for Vinculin Recruitment to Adherens Junctions.  
**J Biol Chem**. 2013 May 31;288(22):15913-25.
5. Yang Z, Xue B, **Umitsu M**, Ikura M, Muthuswamy SK, Neel BG.  
The signaling adapter Gab1 regulates cell polarity by acting as a PAR protein scaffold.  
**Molecular Cell**. 2012 Aug 10;47(3):469-83.

## 【1-2:代表的な論文】

1. Zheng W, **Umitsu M\***, Jagan I\*, Tran CW, Ishiyama N, BeGora M, Araki K, Ohashi PS, Ikura M, Muthuswamy SK. (\* These authors contributed equally to this work)  
An interaction between Scribble and the NADPH oxidase complex controls M1 macrophage polarization and function.  
**Nature Cell Biology**. 2016 Nov;18(11):1244-1252
2. **Umitsu M**, Sakai K, Ogasawara S, Kaneko MK, Asaki R, Tamura-Kawakami K, Kato Y, Matsumoto K, Takagi J.  
Probing conformational and functional states of human hepatocyte growth factor by a panel of monoclonal antibodies.  
**Scientific Reports**. 2016 Sep 9; 6:33149
3. **Umitsu M**, Nishimasu H, Noma A, Suzuki T, Ishitani R, Nureki O. Structural basis of AdoMet-dependent aminocarboxypropyl transfer reaction catalyzed by tRNA-wybutosine synthesizing enzyme, TYW2. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2009 Sep 15;106(37):15616-21.
4. Morishita H\*, **Umitsu M\***, Murata Y, Shibata N, Udaka K, Higuchi Y, Akutsu H, Yamaguchi T, Yagi T, Ikegami T. (\*equal first authors) Structure of the cadherin-related neuronal receptor/protocadherin-alpha first extracellular cadherin domain reveals diversity across cadherin families. **J Biol Chem**. 2006 Nov 3;281(44):33650-63
5. **Umitsu M\***, Morishita H\*, Murata Y, Udaka K, Akutsu H, Yagi T, Ikegami T. (\*equal first authors) 1H, 13C and 15N resonance assignments of the first cadherin domain of Cadherin related neuronal receptor (CNR)/Protocadherin alpha. **J Biomol NMR**. 2005 Apr;31(4):365-6.

## 【1-3:英文総説】

なし

## 【1-4:邦文総説】

1: 海津正賢・高木淳一

HGF-Met シグナル伝達の構造的基盤/Structural basis of HGF-Met signaling (Japanese)

日本血栓止血学会誌 第 27 巻第 1 号 pp77-84 (2016)

## 【1-5:著書】

(分担執筆) 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増刊号シグナリング研究 2015 羊土社 pp183-189

#### 4-3 特任助教

##### 【2:受賞歴】

なし

##### 【3:招待講演】

##### 【3-1:講演-国際学会、外国でのセミナー】

(国際学会)

1: ○**Umitsu, M.** Sakai, K. Ogasawara, S. Kato, Y. Matsumoto, K. and Takagi, J.

Structural mechanism for the protease-mediated activation of HGF necessary for c-Met activation

**Gordon Research Conference "Plasminogen Activation & Extracellular Proteolysis"** (Ventura CA, U.S.A.)  
February, 2016:Poster

2: ○**Umitsu, M.** Mihara, E. Fujii, Y. and Takagi, J.

Efficient production of receptor ectodomains for structural analysis

**Cold Spring Harbor Laboratory Asia conference, "MECHANISMS OF TRANSMEMBRANE SIGNALING"**  
(Suzhou, China) October, 2014:Poster

##### 【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

(国内学会)

1: ○**海津正賢**, 酒井克也, 小笠原諭, 金子美華, 加藤幸成, 松本邦夫, 高木淳一

プロテアーゼ切断による HGF 活性化の構造的基盤

第 16 回日本蛋白質科学学会 (福岡) 2016 年 6 月:Poster

2: ○**海津正賢**, 酒井克也, 小笠原諭, 加藤幸成, 松本邦夫, 高木淳一

HGF 蛋白質のエンジニアリングによる c-Met シグナリング機構の解明

第 38 回日本分子生物学会/第 88 回日本生化学会/ (神戸) 2015 年 12 月:Poster & Oral

3: ○**海津正賢**, 三原恵美子, 藤井勇樹, 高木淳一

構造解析に向けた c-Met レセプター細胞外蛋白質の高効率生産

第 37 回日本分子生物学会 (横浜) 2014 年 11 月:Poster

(シンポジウム)

1: ○**海津正賢**, 三原恵美子, 藤井勇樹, 高木淳一

カスタムアフィニティータグシステムと一過性動物細胞発現系を用いた高品質受容体タンパク質生産の迅速化

大阪大学未来戦略機構シンポジウム創薬支援技術交流会(大阪) 2016 年 1 月:Poster

2: ○**海津正賢**, 三原恵美子, 藤井勇樹, 高木淳一

動物細胞発現系を用いた高品質受容体タンパク質生産とカスタムアフィニティータグシステムの開発

大阪大学未来戦略機構国際シンポジウム (大阪) 2015 年 3 月:Poster

##### 【3-3:その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2016 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 0 件

2015 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 0 件

2014 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 0 件

2013 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 0 件

2012 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 0 件

2011 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】

HGF 抗体作製: 北國新聞、北陸中日新聞(2016 年 9 月 10 日)

##### 【5:特許】

なし

##### 【6:取得研究費】

(留学助成金等)

1. 2012 年 9 月—2013 年 6 月 日本学術振興会 海外特別研究員:Par 複合体タンパク質による細胞極性形成の構造的基盤の解明

2. 2011 年 9 月—2012 年 8 月 Scholar from The Terry Fox Foundation Strategic Training Initiative for EIRR21 at CIHR. (Canada): Structural and functional basis for Par complex remodeling in cell polarity establishment

教育活動 -海津 正賢-

【7-1:現在指導している学生数（2016年度）】

博士課程：0名（うち外国人留学生 0名）

修士課程：0名（うち外国人留学生 0名）

研究生：0名（うち外国人留学生 0名）

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2015年度 博士課程：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：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）

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

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

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

【7-3: 2016年度および過去5年間の学位取得者数】

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

【7-4: 2016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】

2016年度 6名

2015年度 3名

2014年度 3名

2013年度 5名

2012年度 2名

2011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 -海津 正賢-

【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）

なし

社会貢献 -海津 正賢-

【11-1:論文査読】

【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、日本分子生物学会

【12-2:学会の役員、委員】

なし

4－3 特任助教

【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】

【15-2:国内会議の開催】

なし

学内、所内活動 -海津 正賢-

【16:学内、所内委員など】

なし

【17:その他、特筆すべき活動】

なし

## 4-3 特任助教

### 4-3-2 江川 文子

職位：特任助教

所属：蛋白質研究所・蛋白質構造生物学研究部門・機能構造計測学研究室

【研究課題】固体 NMR 装置 JEOL 製 1mm プローブの温度制御システム構築と固体 NMR の共同利用

#### 【研究内容】

JEOL 製 1mm MAS プローブはわずか 0.8ul の試料量で超高速回転速度での固体 NMR 測定を行うことができる。この超高速 MAS で  $^1\text{H}$  デカップリングを行い  $^1\text{H}$  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  $^1\text{H}$  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。特に同位体標識できない試料では、先鋭化したプロトン信号からの構造情報は有用である。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。つまり、室温 25℃ のとき、試料温度が約 65℃に達する。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。JEOL 製 1mm MAS プローブでの温度コントロールは、試料管が軽量で超高速回転しているため、VT ガスの影響を受けやすく簡単ではない。そこで、これまでの低温固体 NMR 測定の経験を生かし、JEOL 製 1mm MAS プローブの温度コントロールシステムの開発を行った。

#### 【2015-2016 年度の成果】

1. 既存低温システムの 1mm プローブへの組み込み 最初に JEOL 社製 1mmMAS プローブに阪大蛋白研所有の電気チラーから VT ガスを送り込むため、断熱チューブを設置した。また、試料温度は粉末 KBr を 1mm 試料管に詰めて、 $^{79}\text{Br}$  のスピン格子緩和時間 (T1) から求めた (K. R. Thurber & R. Tycko, *J.M.R.* 196 (2009) 84)。まず、電気チラーからプローブまでの転送ラインの断熱効率を上げるために真空二重管を設置した。その結果、VT ガス温度が -65℃まで下がり VT ガス量 16L/min で送り込むと、プローブ温度が -2℃で平衡になった。次に、JEOL RESONANCE 社に協力を依頼してプローブ内の真空二重管を改良した。改良後、-65℃で、VT ガス流量 16L/min で送り込んだとき、プローブ温度は -20℃まで下がった。また、70kHz で回転すると、試料温度は 34.2℃で、改良前に比べて 24.5℃下がったが、目標の試料温度の 20℃には到達しなかった。

2. 超高速試料回転時の限界探索 試料を 70kHz で回転するとき、メーカーが保障している VT ガス流量上限は 20L/min である。試料温度を下げるために VT ガス流量を増やしたいが、高速試料回転に影響するので工夫が必要である。VT ガス流量 20L/min では 20kHz 以上は試料が回転しないことを確認した。そこで、VT ガス流量 16L/min で試料を 10kHz まで回転させ、続いて VT ガス流量を 10kHz の回転数が乱れないように 30L/min までゆっくり増量した後、試料回転数を 70kHz まで上げた。試料管を安定に高速回転するには、VT ガス流量は 30L/min が限界だった。試料温度は 3.4℃で、目標の試料温度以下に下げることが成功した。

3. 温度制御システム完成 ヒーターを設置して設定温度を変えて試料温度を測定した結果、9.7℃(設定温度：-40℃), 17.6℃(-30℃), 26.5℃(-20℃), 31.5℃(-10℃) だった。これにより、回転速度 70kHz で試料温度を 4℃から 30℃まで制御することが可能になった。

3. 1mm 試料管用超遠心アダプターの作製 通常 1mm 試料管に粉末試料を詰めるとき、JEOL RESONANCE 社製の漏斗をセットして  $\phi 0.48\text{mm}$  の棒で微量ずつ均一に押し込める。同じ方法で膜タンパク質や微結晶のような含水試料を詰めると、試料が乾燥してロスも大きい。そこで、超遠心のスイングローターを使って、1mm 試料管に均一に直接ペレットが入る専用アダプターを製作した。試料管固定部位と漏斗は高い強度の PEEK 樹脂素材を使って 160,000G で詰めることができた。試料状態によっては、漏斗の先で試料が詰まることがあるため、漏斗の角度など改良は必要だが、効率よく 1mm 試料管に詰めることが可能になった。

4. 1mm プローブの温度可変測定事例 プロテイン GB1 ドメイン (GB1) の  $^{13}\text{C}$  と  $^{15}\text{N}$  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、 $^1\text{H}$  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。また、合成ペプチド  $\beta$  アミロイドを超遠心アダプターで 1mm 試料管に詰めて 1 次元  $^{13}\text{C}$  測定を行った。その他、半導体材料セレン化カドミウム ( $\text{CdSe}$ ) クラスターとシステイン保護基の物性を調べるため、70kHz の高速回転下で様々な温度でプロトン測定を行った。

#### 【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  $^1\text{H}$  高分解能スペクトルの直接観測が可能になった。しかし、構造解析を行うには、さらに分解能や感度の向上が必要になる。今後は同位体標識などを含めた試料調製や測定方法など、超高速試料回転に適した手法の開発を進めていく。また、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. Hajime Tamaki, Ayako Egawa, Kouki Kido, Tomoshi Kameda, Masakatsu Kamiya, Takashi Kikukawa, Tomoyasu Aizawa, Toshimichi Fujiwara and Makoto Demura, "Structure determination of uniformly  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  labeled protein using qualitative distance restraints from MAS solid-state  $^{13}\text{C}$ -NMR observed paramagnetic relaxation enhancement," *Journal of Biomolecular NMR*, Vol. 64, Issue 1, pp 87-101, (2016).
2. Ayako Egawa, Hideo Akutsu, Toshimichi Fujiwara, " $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$  Distance Measurements by Polarization Transfer Matrix Analysis of  $^{13}\text{C}$  Spin Diffusion in Uniformly  $^{13}\text{C}$ -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).
3. Keisuke Ikeda, Ayako Egawa and Toshimichi Fujiwara, "Secondary structural analysis of proteins based on  $^{13}\text{C}$  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】 なし

## 【3-1:講演-国際学会、外国でのセミナー】 なし

## 【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】 なし

## 【3-2a: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, 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.
2. 江川文子, 松木陽, 深澤隼, 古板恭子, 児嶋長次郎, 藤原敏道, "阪大蛋白研での先端固体 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 江川文子, 池田恵介, Lili Mao, 林こころ, 児嶋長次郎, 井上正順, 藤原敏道, "固体 NMR 法を用いた生理的環境での膜蛋白質 pHtrII の構造解析," "Solid-state NMR structural analysis of transmembrane halobacterial transducer pHtrII under physiological environment," 第 51 回 NMR 討論会, 2012.11.8., 名古屋.
7. Ayako Egawa, Keisuke Ikeda, Momoko Yoneyama, Kokoro Hayashi, Chojiro Kojima, Hideo Akutsu and Toshimichi Fujiwara, "Solid-state NMR structural analysis of transmembrane halobacterial transducer pHtrII," 第 50 回 NMR 討論会 記念国際シンポジウム ISNMR, 2011.11.15., 横浜.

#### 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）】

2016 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：4 件  
2015 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：6 件  
2014 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：4 件  
2013 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：4 件  
2012 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：1 件  
2011 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件

【4:新聞報道】なし

【5:特許】なし

【6:取得研究費】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（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 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

##### 【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）、田巻初（北海道大学）、新津藍（東京大学）  
2016 年：2 課題  
2015 年：3 課題  
2014 年：3 課題  
2013 年：3 課題  
2012 年：3 課題  
2011 年：3 課題

##### 【10-2:国際共同研究の実施】

Albu Madalina (Romania), Perczel András (Hungary), Reiko Ishima (U.S.A), John Persons (U.S.A)  
2016 年：1 課題  
2015 年：2 課題  
2013 年：2 課題

##### 【10-4:大型機器の共同利用の実施】

2016 年：成果占有 5 課題  
2015 年：成果占有 3 課題、特定課題利用 1 課題、トライアル 2 課題  
[1] 西田琢磨（三井金属鉱業株式会社）「電池材料向け無機固体材料の NMR 構造解析」  
[2] 片平律子（JFE テクノリサーチ株式会社）「材料系試料への溶液・固体 NMR 法の応用」  
2014 年：成果占有 1 課題、トライアル 1 課題  
[1] 稲垣伸二（株式会社トヨタ中央研究所）「メソポーラス有機シリカに固定した金属錯体の構造解析」  
2013 年：成果占有 2 課題、トライアル 2 課題  
[1] 佐田勝志（JEOL RESONANCE Inc.）「企業ユーザーのための固体 NMR アプリケーション開発」  
[2] Albu Madalina（INCDTP – Leather and Footwear Research Institute）「Nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy studies on collagen biomaterials」  
2012 年：成果占有 2 課題

#### 4－3 特任助教

2011 年：成果占有 2 課題、トライアル 1 課題

[1] 藤澤直樹（エーザイ株式会社）「生体分子の NMR 分析」

### 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

**Present Position:**

Specially Appointed Assistant Professor

**Affiliation:**

Laboratory of Genome and chromosome functions, Institute for Protein Research,  
Osaka University.

**Research Subjects:**

Analysis of Cohesin dynamics during budding yeast meiotic prophase.

**Research Outline:**

1. Prophase pathway for removal of a meiosis-specific cohesin from chromosome arms during late prophase I of meiosis

Sister chromatid cohesion is essential for proper chromosome segregation in mitosis and meiosis. In higher eukaryotes, bulk of cohesin complexes are dissociated from chromosome arms in Plk1-(Cdc5/Polo-like kinase) and Wapl (Rad61)-dependent manners at late G2/early M phases. This is called the “prophase pathway”, which occurs in a separase-cleavage-independent way. The prophase pathway is absent in the budding yeast mitosis. In budding yeast meiosis, the cleavage of Rec8, a meiosis-specific  $\alpha$ -kleisin, at meiosis I requires the phosphorylation of Rec8 by the Cdc7-Dbf4 (DDK) and Cdc5. However, during late prophase of meiosis I when drastic chromosome remodeling occurs, removal of cohesin before anaphase I onset remains unclear. Here we showed that Rad61 is phosphorylated during meiosis and, like Rec8, Rad61 is also phosphorylated in a manner dependent on DDK and Cdc5. Importantly, we found that cohesin removal is induced in late meiotic prophase I in cells arrested at metaphase I without separase activation. This drastic removal of cohesin before anaphase I requires Cdc5 and Rad61. Moreover, the phospho-defective mutants of the *RAD61* and *REC8* show delay in cohesin removal, indicating that the cohesin removal in meiotic prophase I depends on the Cdc5-, DDK-dependent phosphorylation of Rec8 and Rad61. Taken together, our results suggest the possibility that cleavage-independent arm-cohesin removal, which is mediated through phosphorylation of Rad61 and Rec8 by Cdc5 and DDK, may facilitate the opening of an exit gate of DNAs in the cohesin complex. We speculate that this meiosis-specific prophase pathway promotes drastic chromosome morphogenesis such as chiasma formation and resolution, and chromosome compaction.

**Publication List:**

1. **Kiran Challa**, Min-Su Lee, Miki Shinohara, Keun P. Kim and Akira Shinohara. A cohesin regulator, Rad61/Wpl1 (Wapl), controls chromosome compaction and dynamics during meiosis. *Nucl. Acids Res.* (2016) doi:10.1093/nar/gkw034.

**Primary Publications:**

1. **Kiran Challa**, Min-Su Lee, Miki Shinohara, Keun P. Kim and Akira Shinohara. A cohesin regulator, Rad61/Wpl1 (Wapl), controls chromosome compaction and dynamics during meiosis. *Nucl. Acids Res.* (2016) doi:10.1093/nar/gkw034.
2. Suresh Govatati, **Kiran Challa**, Sunita B. Reddy, Kayathi Pramod, Mamata Deenadayal, Baidyanath Chakravarty, Sisinthy Shivaji, Manjula Bhanoori. BRCA1 alterations are associated with endometriosis, but BRCA2 alterations show no detectable endometriosis risk: a study in Indian population. *J Assist Reprod Genet* (2015) 32:277–285
3. **Kiran Challa**, Jyothi, Dondapati, Jyotsna Chundru, Sreekanth Patnam and Murthy Bulusu Satyana Narayana, Mala Ganesan. Mouse WDR13 is involved in a Novel Ubiquitin-ligase, Activated during Meiosis, Apoptosis and Stress-response. *Int. J. Adv. Res. Biol.Sci.* 2(4): (2015): 227–238.

#### 4－3 特任助教

Talks at International Symposium/ Seminar:

1. Oral and poster Presentation on “**Prophase pathway for removal of a meiosis-specific cohesin from arms of chromosomes during late prophase I of meiosis**”. Presented at **10<sup>th</sup> International 3R (Replication, Recombination and Repair) Symposium** at Matsue, Hotel Ichibata, Japan. November 13-17, 2016.
2. Oral Presentation on “**Cleavage-independent removal of cohesin from chromosome arms during late prophase I of meiosis**”. Presented at International Symposium on “**Chromosome Orchestration System**” organized by Scientific Research on Innovative Areas at Awaji Island, Yumebutai International Conference Center, Japan. March 1-3, 2016.

Academic Society memberships:

Molecular Biology Society of Japan (MBSJ)  
Genetic Society of Japan (GSJ)

#### 4-3 特任助教

##### 4-3-4 杉木 俊彦

職位：特任助教

所属：蛋白質研究所機能構造計測学研究室（2013 年度）、蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター先端計測研究室、蛋白質研究所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、蛋白質の機能発現の本質的なメカニズムを解明する。
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。

#### 【2015-2016 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）。他にも数種類の疾患関連蛋白質もしくはペプチドの溶液 NMR 解析が進行中であり、そのうち神経細胞保護活性を有する生理活性ペプチド Humanin の立体構造を溶液 NMR 法で決定し、論文投稿した。
2. 先端的 NMR 測定・開発手法の開発：高分子量蛋白質の NMR 測定および in-cell NMR 測定などにおいてボトルネックとなるのが NMR シグナル数の増大、シグナルの縮重、線幅の広幅化等によるシグナルの解析の困難さである。目的のアミノ酸選択的に安定同位体標識した目的蛋白質を大量調製する方法を応用して、NMR シグナルの帰属解析の信頼性を向上するパルスシーケンスを開発した。その測定法が様々な高難度試料の NMR シグナルの帰属に有効であることも実証した（投稿準備中）。また、in-cell NMR で得られる NMR スペクトルは多くの場合極めて広幅化するなど、実験上の難点が多いにも関わらず、質の高い in-cell NMR スペクトルを得るための有用なノウハウは報告が少なく、汎用的な手法に達しているとは言い難い。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】

核ラミン蛋白質については、多数の変異体の網羅的な立体構造決定に加えて、揺らぎのダイナミクスの NMR 測定にも成功しつつあり（投稿準備中）、インパクトの高い論文が作成できると考えている。先端的 NMR 測定法（アミノ酸選択的に安定同位体標識法および in-cell NMR 法）の基盤技術開発についても充分データが蓄積しており、両テーマとも 2016 年度-2017 年度中に論文投稿する予定である。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企業の研究者への有償利用が順調に進んでいる。今年度は、既存装置のオーバーホールや分光計の一部の装置の更新を実施し、高感度装置の性能の向上・維持を進めた。また、蛋白質の動的構造揺らぎを測定するための様々な溶液 NMR 測定法のセットアップを行い、さらにその NMR データを解析するためのソフトウェア Protein Dynamics Center を導入し、いつでも信頼性の高いダイナミクス解析ができる環境を整えた。今後も、溶液 NMR 装置群の高い性能と各種測定法を、様々なニーズをもつ内外のユーザーが容易に利用できるように、装置やソフトウェアについて常にセットアップや維持管理を行い、学術的成果の産出と産学連携の発展に貢献する。

## 研究活動 -杉木 俊彦-

## 【1:論文】

## 【1-1:英文論文】

1. 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.
2. 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- $\beta$  fibrillation of Humanin containing a D-isomerized serine residue. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 477, 647-653, 2016.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Sugiki T., Utsunomiya-Tate N., Site-specific aspartic acid isomerization regulates self-assembly and neurotoxicity of amyloid- $\beta$ . **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 441, 493-498, 2013.
8. Miyazawa-Onami M., Takeuchi K., Takano T., Sugiki T., Shimada I., Takahashi H., Perdeuteration and methyl-selective (1)H, (13)C-labeling by using a *Kluyveromyces lactis* expression system. **J. Biomol. NMR** 57, 297-304, 2013.
9. 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.
10. Sugiki T., Takahashi H., Nagasu M., Hanada K., Shimada I., Real-time assay method of lipid extraction activity. **Anal. Biochem.** 399, 162-167, 2010.
11. Sugiki T., Yoshiura C., Kofuku Y., Ueda T., Shimada I., Takahashi H., High-throughput screening of optimal solution conditions for structural biological studies by fluorescence correlation spectroscopy. **Protein Sci.** 18, 1115-1120, 2009.
12. Sugiki T., Shimada I., Takahashi H., Stable isotope labeling of protein by *Kluyveromyces lactis* for NMR study. **J. Biomol. NMR** 42, 159-162, 2008.
13. Sugiki T., Taketomi Y., Kikuchi-Yanoshita R., Murakami M., Kudo I., Association of N-myc downregulated gene 1 with heat-shock cognate protein 70 in mast cells. **Biol. Pharm. Bull.** 27, 628-633, 2004.
14. Sugiki T., Murakami M., Taketomi Y., Kikuchi-Yanoshita R., Kudo I., N-myc downregulated gene 1 is a phosphorylated protein in mast cells. **Biol. Pharm. Bull.** 27, 624-627, 2004.
15. Kikuchi-Yanoshita R., Taketomi Y., Koga K., Sugiki T., Atsumi Y., Saito T., Ishii S., Hisada M., Suzuki-Nishimura T., Uchida MK., Moon TC., Chang HW., Sawada M., Inagaki N., Nagai H., Murakami M., Kudo I., Induction of PYPAF1 during in vitro maturation of mouse mast cells. **J. Biochem.** 134, 699-709, 2003.
16. Taketomi Y., Sugiki T., Saito T., Ishii S., Hisada M., Suzuki-Nishimura T., Uchida MK., Moon TC., Chang HW., Natori Y., Miyazawa S., Kikuchi-Yanoshita R., Murakami M., Kudo I., Identification of NDRG1 as an early inducible gene during in vitro maturation of cultured mast cells. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 306, 339-346, 2003.

## 【1-2:代表的な論文】

1. 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.
2. Miyazawa-Onami M., Takeuchi K., Takano T., Sugiki T., Shimada I., Takahashi H., Perdeuteration and methyl-selective (1)H, (13)C-labeling by using a *Kluyveromyces lactis* expression system. **J. Biomol. NMR** 57, 297-304, 2013.
3. 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. Sugiki T., Takahashi H., Nagasu M., Hanada K., Shimada I., Real-time assay method of lipid extraction activity. **Anal. Biochem.** 399, 162-167, 2010.

## 4-3 特任助教

5. Sugiki T., Yoshiura C., Kofuku Y., Ueda T., Shimada I., Takahashi H., High-throughput screening of optimal solution conditions for structural biological studies by fluorescence correlation spectroscopy. **Protein Sci.** 18, 1115-1120, 2009.

### 【1-3:英文総説】

1. Sugiki T., 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.** (in press)
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.** (in press)
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.** (in press)
4. (分担執筆) Hanada K., Sugiki T., Characterization of lipid transfer proteins. **Neuromethods: Lipidomics.** (in press)
5. (分担執筆) Sugiki T., Ichikawa O., Miyazawa-Onami M., Shimada I., Takahashi H., Isotopic Labeling of Heterologous Proteins in the Yeast *Pichia pastoris* and *Kluyveromyces lactis*. **Protein NMR Techniques** (Eds. Alexander Shekhtman & David S. Burz) pp. 19-36, Humana Press, 2012.

### 【2:受賞歴】

平成 19 年日本核磁気共鳴学会若手ポスター賞

### 【3:招待講演】

#### 【3-1:講演-国際学会、外国でのセミナー】

1. 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）】

2016 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：5 件  
2015 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：2 件  
2014 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：3 件  
2013 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件  
2012 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：3 件  
2011 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件  
2010 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：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



#### 4-3 特任助教

2. 科学研究費補助金(研究活動スタート支援)「炎症性疾患を重篤化させる HMGB1-IL1 $\beta$  複合体の形成様式と立体構造の解明」代表、2012-2013 年度

委託研究

なし

その他民間等との共同研究

なし

### 教育活動 -杉木 俊彦-

#### 【7-1:現在指導している学生数(2016 年度)】

博士課程:0 名(うち外国人留学生 0 名)

修士課程:1 名(うち外国人留学生 1 名)

研究生:0 名(うち外国人留学生 0 名)

#### 【7-2:2016 年度および過去 5 年間の在籍学生数】

2016 年度 博士課程:5 名(うち外国人留学生 3 名)、修士課程:2 名(うち外国人留学生 1 名)

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

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

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

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

2011 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)

2010 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)

#### 【7-3:2016 年度および過去 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:3 名(うち外国人留学生 2 名)

#### 【7-4:2016 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2016 年度 6 名

2015 年度 9 名

2014 年度 11 名

2013 年度 14 名

2012 年度 13 名

2011 年度 13 名

2010 年度 13 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

その他の学外での教育活動

なし

### 蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -杉木 俊彦-

#### 【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】

2016 年度 1 課題 (Krishnarjuna Bankala, Monash University, Australia)

### 4-3 特任助教

#### 【10-3:蛋白研セミナーの実施】

該当なし

#### 【10-4:大型機器の共同利用の実施】

該当なし

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

該当なし

### 社会貢献 -杉木 俊彦-

#### 【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】

なし

#### 【13:科研等の審査委員】

なし

その他

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】

なし

#### 【15-2:国内会議】

なし

### 学内、所内活動 -杉木 俊彦-

#### 【16:学内、所内委員など】

2015 年度 大型設備の調達に係る仕様策定委員

#### 【17:その他、特筆すべき活動】

- ・ 溶液 NMR 装置群の維持・管理・メンテナンス
- ・ 2013 年度-2016 年度の 4 年間、AMED 事業「創薬等支援技術基盤プラットフォーム（創薬等 PF）」の試料生産拠点として参加し、国内の研究者の方々からの依頼を受けて、蛋白質試料の大量発現・精製の検討と、精製した蛋白質の性状確認を溶液 NMR で行うことを進めた。参加した 4 年間で計 15 の案件を進め、総計 50 種類を超える蛋白質の発現・精製の検討を行い、扱った総コンストラクト数は 160 を超える。その多くが高難度蛋白質であったにもかかわらず、多数の蛋白質について発現・精製に成功し、更に進んだ構造解析・機能解析へと進むことを可能にした。

## 4-3 特任助教

### 4-3-4 鈴木 博文

職位：特任助教

所属：多階層構造生命科学研究室

#### 【研究課題】日本タンパク質構造データバンク(PDBj)の高度化・統合化

#### 【研究内容】

1. 電子顕微鏡データ、多階層構造データを対称とした閲覧、検索サービスの開発：PDB は生体分子の原子座標データのためのデータバンクである。現状では全実験手法に対応しており、世界中で解析された立体構造データの殆どが PDB に集められている。一方 EMDB は電子顕微鏡により得られた 3 次元マップのためのデータバンクである。電子顕微鏡の 3 次元再構成では、原子モデルではなく 3 次元マップが最終データとなることが多かったことから、PDB とは別のデータバンクとして設立された。近年の電子顕微鏡のデータ収集と解析におけるいくつかの技術革新により高解像度データが急増しており、主要な原子座標決定法となっている。ところが近年 PDB ではデータの信頼性確保のために生データも公開する方針が採用されており、原子モデルの存在にかかわらず 3 次元マップを保管する EMDB の重要性はむしろ増加している。こういった経緯から 3 次元電子顕微鏡解析では、マップは EMDB、原子モデルは PDB というように、一つの立体構造解析のデータが PDB と EMDB の両方に登録される。このようなデータベースの複雑化は他の解析手法でも発生している。例えば X 線小角散乱の散乱プロファイルデータのためのデータバンクとして SASBDB や BoSIS が設立されている。現状の生物分子科学の進行状況から鑑みても、このような複雑化は更に進行すると考えられる。このような複雑化したデータベースを、統一されたインターフェースで、検索・閲覧できるサービスはデータベース利用者にとって有用である。
2. 電子顕微鏡データ、多階層構造データを対称とした構造インフォマティクス：前述の問題は構造インフォマティクスにとっては更に困難をもたらす。立体構造解析のデータでは、解析手法によってはデータの形式が異なるという問題がある。従来の構造類似性比較、類似検索ツールでは、PDB の原子座標のみを対象としたものが殆どである。特に電子顕微鏡のデータなどのマップデータは原子モデルとは違い、分解能が異なればマップ形状そのものが変わってしまうタイプのデータであり、既存の発想では構造比較は不可能である。また、小角散乱プロファイルを利用した解析から得られる疑似原子モデルについても同様の問題がある。このようなことから我々は、ベクトル量子化などの手法を採用し、異なる形式の構造データでも統一された書式として扱い、高速にデータベースを構造ベース検索するシステムの開発を行っている。

#### 【2015-2016 年度の成果】

1. 検索・閲覧サービス：我々は以前より 3 次元電子顕微鏡構造データブラウザである「EM Navigator」と、立体構造データビューアである「万見(Yorodumi)」の開発・公開を続けてきた。前者はデータの詳細情報の閲覧、後者は構造ビューアによる 3 次元構造の閲覧に特化しているが、データベースを横断したデータ閲覧という点では両者は共通するものであり、その点では冗長であった。また近年の急激なコンピュータ環境の変化、特に従来の構造ビューアが利用できなくなる問題や、スマートフォンなどのモバイルデバイスへの対応の必要もあった。そのため我々はこれらのサービスを統合し、モダンな閲覧環境や構造ビューアに対応したものと刷新した。
2. 構造インフォマティクス：以前より開発を続けてきた形状類似検索システム「Omokage 検索」を論文発表し、サービスを正式版とした。Omokage 検索はベクトル量子化を利用して、EMDB と PDB から形状類似構造を検索するサービスである。EMDB と PDB をまたがって構造類似検索するという点で、類を見ないサービスである。サービス公開後も、SASBDB に登録されている疑似原子モデルへの対応や、データアクセス方式の見直しによる高速化など、幾つかの改良を施している。

#### 【今後の展望と自己評価】

1. 検索・閲覧サービス：EM Navigator と万見の刷新は基本的な部分では完了し、刷新版のサービスを開始している。これまでは以前のものと同等のサービスを新しい枠組み上へ載せ替えることに専念したが、今後は単なる閲覧環境ではなく、利用者にとっても我々にとっても、新発見の場・機会となるシステム、サービスとする方向を目指す。
2. 構造インフォマティクス：Omokage 検索は上述のように類するサービスは存在せず、重要なサービスであると認識しているが、未だ第 3 者による科学研究への利用の例はない。キーワード、配列類似性などと組み合わせるなど、Omokage 検索特徴を有効活用し、より新発見の機会を増やすような方向への改良が必要だと考えている。また、実際に我々でこのシステムを活用し、これまで知られていない類似性の探索を実行する。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Kinjo AR, Bekker GJ, Suzuki H, Tsuchiya Y, Kawabata T, Ikegawa Y, Nakamura H, Protein Data Bank Japan (PDBj): updated user interfaces, resource description framework, analysis tools for large structures, Nucleic Acids Res. 2016 gkw962
2. Suzuki H, Kawabata T, Nakamura H, Omokage search: shape similarity search service for biomolecular structures in both the PDB and EMDB. Bioinformatics. 2016 32(4):619-20
3. Kinjo AR, Suzuki H, Yamashita R, Ikegawa Y, Kudou T, Igarashi R, Kengaku Y, Cho H, Standley DM, Nakagawa A, Nakamura H, Protein Data Bank Japan (PDBj): maintaining a structural data archive and resource description framework format, Nucleic Acids Res. 2012 D453-60

【1-2:代表的な論文】

1. Suzuki H, Kawabata T, Nakamura H, Omokage search: shape similarity search service for biomolecular structures in both the PDB and EMDB. Bioinformatics. 2016 32(4):619-20

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

なし

【1-5:著書】

1. (分担執筆)「見てわかる構造生命科学：生命科学研究へのタンパク質構造の利用」，化学同人，2014

【2:受賞歴】

なし

【3:招待講演】

1. 鈴木博文、Electron microscopy data in PDB and EMDB - deposition and browsing、日本生物物理学会第 54 回年会、ランチョンセミナー、2016 年 11 月 25 日、つくば国際会議場
2. Suzuki H, Search and view 3DEM structures in databanks,, IPR Seminar, Introduction and overview of cryo-electron microscopy, 2016 年 2 月 19 日、蛋白質研究所
3. Suzuki H, Shape similarity search of EMDB and PDB: Omokage search, IPR Seminar, Analysis and prediction of protein assembly structures by bioinformatics, 2015 年 3 月 6 日、蛋白質研究所
4. 鈴木博文、Browsing, searching, and comparing 3D electron microscopy data、日本生物物理学会第 52 回年会、ランチョンセミナー、2014 年 9 月 27 日、札幌コンベンションセンター
5. 鈴木博文、ウェブブラウザで複雑な 3 次元構造を気軽に眺める、日本蛋白質科学会第 11 回年会、ランチョンセミナー、2011 年 6 月 7 日、千里万博
6. 鈴木博文、データベースの中の電子顕微鏡データ、蛋白研セミナー「電子顕微鏡最先端」2011 年 2 月 18 日

【3-1:講演-国際学会，外国でのセミナー】

なし

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 鈴木博文、中村春木、低分解能 3 次元電子顕微鏡データの構造比較システムの評価と改善、2011.9.16、第 49 回日本生物物理学会年会、姫路

【3-2a:海外、国内の学会、シンポ、WS など 自身のポスター発表】

1. 鈴木博文、Gert-Jan Bekker、川端猛、中村春木、EMDB, PDB, SASBDB 中の多階層構造データを対象としたウェブベースのサービス、2016.11.27、第 54 回日本生物物理学会年会、つくば市

#### 4-3 特任助教

2. 鈴木博文、川端猛、中村春木、Omokage 検索: PDB 原子モデル・クライオ電子顕微鏡マップデータ・SAXS ダミー原子モデルなどを対象とした形状類似検索、2016.6.9、第 16 回日本蛋白質科学会年会、福岡市
3. 鈴木博文、川端猛、中村春木、構造データベース中の 3 次元電子顕微鏡データの形状比較とフィッティング、2014.9.27、第 52 回日本生物物理学会年会、札幌市
4. 鈴木博文、川端猛、中村春木、PDB と EMDB を対象とした類似形状検索サービス:Omokage 検索、2015.9.15、第 53 回日本生物物理学会年会、金沢市
5. 鈴木博文、川端猛、中村春木、PDB と EMDB を対象とした類似形状検索サービス:Omokage 検索、2015.x.x、第 15 回日本蛋白質科学会年会、徳島市
6. 鈴木博文、中村春木、生体分子構造データベースの形状類似性検索システム、2014.6.27、第 14 回日本蛋白質科学会年会、横浜市鈴木博文、中村春木、EM Navigator と Yorodumi による 3 次元電子顕微鏡構造データの利用、2014.10.30、第 51 回日本生物物理学会年会、京都市
7. 鈴木博文、中村春木、EM Navigator と Yorodumi による 3 次元電子顕微鏡構造データの利用、2013.6.14、第 13 回日本蛋白質科学会年会、鳥取市
8. 鈴木博文、中村春木、低分解能 3D 電子顕微鏡構造データの類似構造検索システム、2012.9.24、第 50 回日本生物物理学会年会、名古屋市
9. 鈴木博文、中村春木、High-throughput structure comparison of low-resolution 3D electron microscopy data、2012.6.22、第 12 回日本蛋白質科学会年会、名古屋
10. 鈴木博文、分子構造ビューア-万見(Yorodumi)、2011.6.9、第 11 回日本蛋白質科学会年会、大阪

#### 【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2016 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件  
2015 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件  
2014 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件  
2013 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件  
2012 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件  
2011 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  
-鈴木 博文-

### 教育活動

#### 【9:学外での教育活動(出張講義など)】

公開講座

1. 公開講座：PDBj & 創薬等 PF 情報拠点 VaProS 第 4 回利用講習会、講師、2016 年 3 月 15 日、大阪大学蛋白質研究所
2. 公開講座：統合データベース講習会 AJACS 津軽、講師、2015 年 9 月 3 日、講師、弘前大学総合情報処理センター
3. 公開講座：PDBjing & 創薬等情報拠点講習会 『見てわかるタンパク質ー生命科学のための立体構造データの利用法』、講師 2015 年 6 月 13 日、国立研究開発法人 科学技術振興機構 東京本部別館
4. 公開講座：大阪大学蛋白研セミナー/PDBj&創薬等情報拠点講習会 『見てわかるタンパク質ー生命科学のための立体構造データの利用法』、講師、2015 年 2 月 20 日
5. 公開講座：PDBj 講習会、講師、2013 年 8 月 23 日、大阪大学中之島センター
6. 公開講座：PDBj 講習会、講師、2013 年 3 月 7 日、東京農工大
7. 公開講座：PDBj 講習会、講師、2012 年 2 月 7 日、九州大学 病院キャンパス

#### 4-3 特任助教

8. 公開講座：日本蛋白質科学会第11回年会 PDBj 講習会、講師、2011年6月6日、大阪大学銀杏会館
9. 公開講座：DDBJing 講習会 & PDBj 講習会、講師、2011年1月17日、長浜バイオ大学

#### アウトリーチ活動

1. サイエンスアゴラ 2016、蛋白質構造データバンクブース出展、2016年11月13~6日、東京お台場
2. サイエンスアゴラ 2015、蛋白質構造データバンクブース出展、2015年11月14~15日、東京お台場
3. サイエンスアゴラ 2013、蛋白質構造データバンクブース出展、2013年11月9~10日、東京お台場
4. サイエンスアゴラ 2012、蛋白質構造データバンクブース出展、2012年11月10~11日、東京お台場

#### その他

1. 教材作成：2014年度 文部科学省 「一家に1枚 動く！タンパク質」 (制作メンバー)

### 蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動

#### 【10-5:データベース等の運営】

1. 蛋白質構造データバンク 運営サポート
2. 立体構造データベースの活用ツールであるウェブサイト、EM Navigator, 万見(Yorodumi), Omokage 検索の管理運営

### 社会貢献

#### 【12-1:所属学会】

日本生物物理学会、日本蛋白質科学会

### 学内、所内活動

#### 【17:その他、特筆すべき活動】

2011年度以降 大阪大学銀杏祭において蛋白質構造データバンクの展示の企画運営

#### 4-3 特任助教

##### 4-3-6 成田 宏隆

職位：特任助教

所属：超分子構造解析学研究室

#### 【研究課題】

1. 「がん抑制遺伝子 PTEN の PIPs 代謝機構の解明」
2. 「Toll-like receptor 9 のヒト特異的な基質認識メカニズムの解明」

#### 【研究内容】

1. 「がん抑制遺伝子 PTEN の PIPs 代謝機構の解明」：ホスファチジルイノシトール 3,4,5-三リン酸(PIP<sub>3</sub>)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 PIP<sub>3</sub> を PI(4,5)P<sub>2</sub> へと代謝 (D3 位の脱リン酸化) し、これらシグナル伝達経路を負に制御する酵素で、その活性異常すなわち遺伝子変異は、ある種の腫瘍との強い相関があることから癌抑制遺伝子として知られている。本研究では、PTEN と基質 PIPs 複合体の X 線結晶解析から、(1) D3 位特異的な脱リン酸化機構、(2)代謝物 PI(4,5)P<sub>2</sub> がもつ PTEN 酵素活性のエンハンサー効果に関する構造基盤の解明を目指す。取得した構造情報とこれまでに報告されている変異 (Loss of function) の種類・部位の情報を統合することによって、PTEN による PIPs 代謝メカニズムを明らかにする。
2. 「Toll-like receptor 9 のヒト特異的な基質認識メカニズムの解明」：ヒト免疫系において、先天的に備わっている「自然免疫」を活性化する免疫賦活剤 (アジュバント) は、ワクチンの効果 (「適応免疫」の獲得) を最大限発揮するために必須の構成成分である。現在では「自然免疫」に関わる受容体を特異的に活性化させるアジュバント開発やその作用機序解明の研究が精力的に行われている。特に、Toll 様受容体 TLR9 のリガンドである非メチル化 CpG DNA は強力な自然免疫活性化能と簡便に作製できる点で新規アジュバントとして注目をされている。しかし、「マウスと霊長類での反応性の違い」や「CpG DNA 配列による反応性の違い」など動態差がなぜ生じるのか不明な点がある。本研究では、立体構造に基づきヒト由来 TLR9 の種特異的な基質認識メカニズムを解明し、この動態差の原因を究明することが目的である。

#### 【2015-2016 年度の成果】

##### 1-1. PIPs 結合の際の PTEN の N 末端領域の役割

等温滴定カロリーメトリー (ITC) を用いて C8-PIPs (アシル鎖が 8 個の炭素原子) と PTEN との結合親和性を測定したところ、PTEN の N 末端領域を削除するとその親和性が劇的に減少することがわかった。このことは、これまでの PTEN の構造研究に多用されている N 末端削除体 PTEN では PIPs との複合体を作製することが困難であることを示している。

##### 1-2. PTEN-PIPs 複合体結晶化

N 末端領域を含む PTEN を用いて C8-PIPs との共結晶化を試みたが、複合体結晶を得ることができなかった。これは、細胞膜構成成分の PIPs 尾部の不安定化が原因ではないかと推察された。このため N 末端領域近傍に細胞膜環境を付与することを目的に、ある種の複数回膜タンパク質との融合タンパク質を作製し、再度 PIPs との共結晶化を試みたところ、低品質ではあるものの複合体結晶を得ることに成功した。

##### 2-1. ヒト由来 TLR9 の試料調製方法の確立：

昆虫細胞-バキュロウイルス発現系によりヒト由来 TLR9 を作製し、当研究室で開発している高親和性プロテインタグシステムを用いる事によって、簡便に且つ高純度に精製することに成功した。さらに、その調製標品はヒト特異的な CpG DNA 配列にのみ結合可能であることを明らかにした。

#### 【今後の展望と自己評価】

1. 「研究課題 1」：成果(A)-1 について、第 16 回日本蛋白質科学会年会にて報告した。今後は、結晶の品質向上のため結晶化条件の最適化、融合タンパク質の再検討を行い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 p53 と匹敵するほど広範なものであり、現在では年間 1500 近く関連論文が報告されているが、1999 年に PTEN の結晶構造がはじめて報告されて以降、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ると考えている。
2. 「研究課題 2」：ヒト特異的な CpG DNA のリガンド認識機構について研究を進める準備ができた。今後は精製 TLR9 を用いて、単体、リガンドとの複合体の立体構造を X 線結晶構造解析によりアミノ酸側鎖の電子密度が観測できる分解能で決定できるように研究を進めていく。

## 研究活動 -成田 宏隆-

### 【1:論文】

#### 【1-1:英文論文】

1. 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.
2. 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
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Zhao H, Konishi A, Fujita Y, Yagi M, Ohata K, Aoshi T, Itagaki S, Sato S, **Narita H**, Abdelgelil NH, Inoue M, Culleton R, Kaneko O, Nakagawa A, Horii T, Akira S, Ishii KJ, and Coban C., Lipocalin 2 bolsters innate and adaptive immune responses to blood-stage malaria infection by reinforcing host iron metabolism. *Cell Host & Microbe*, 12, 705-716, 2012.
7. Takeshita K, Suetake I, Yamashita E, Suga M, **Narita H**, Nakagawa A and Tajima S., Structural insight into maintenance methylation by mouse Dnmt1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108, 9055-9059, 2011.
8. **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.
9. **Narita H**, Nakagawa A, Yamamoto Y, Sakisaka T, Takai Y and Suzuki M., Refolding, crystallization and preliminary X-ray crystallographic study of the whole extracellular regions of nectins. *Acta Crystallographica Section F-Structural Biology and Crystallization Communications*, 67, 344-348, 2011.

#### 【1-2:代表的な論文】

1. **Narita H**, Yamamoto Y, Suzuki M, Miyazaki N, Yoshida A, Kawai K, Iwasaki K, Nakagawa A, Takai Y and Sakisaka T., Crystal Structure of the cis-Dimer of Nectin-1: Implications for Architecture of Cell-Cell Junctions. *Journal of Biological Chemistry*, 286, 12659-12669, 2011.
2. **Narita H**, Nakagawa A, Yamamoto Y, Sakisaka T, Takai Y and Suzuki M., Refolding, crystallization and preliminary X-ray crystallographic study of the whole extracellular regions of nectins. *Acta Crystallographica Section F-Structural Biology and Crystallization Communications*, 67, 344-348, 2011.

#### 【1-3:英文総説】

#### 【1-4:邦文総説】

#### 【1-5:著書】

### 【2:受賞歴】

### 【3:招待講演】

#### 【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】



#### 4-3 特任助教

##### 【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. 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
2. 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
3. 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
4. 成田宏隆、江原和也、中川敦史、『細胞外領域をもつタンパク質の構造研究にむけた BacMam system を利用した新規分泌発現系の検討』、「2012 年度日本結晶学会年会」、26-PC-12、東北大学、2012 年 10 月
5. 成田宏隆、藤原芳江、中川敦史、鈴木守『細胞接着分子ネクチンおよびネクチン様分子の X 線結晶構造』、「第 29 回 PFP シンポジウム」、2012 年 3 月
6. 成田宏隆、中川敦史、岩崎憲治、匂坂敏朗、高井義美、鈴木守、『細胞間接着装置アドヘレンスジャンクションの構成分子ネクチン-1 の X 線結晶構造解析』、「第 11 回蛋白質科学会年会」、2P-042、ホテル阪急エキスポパーク、2011 年 6 月
7. 成田宏隆、中川敦史、鈴木守、『ネクチン・ネクル分子群の構造解析の試み』、「第 28 回 PF シンポジウム」、UG03-03、つくば国際会議場、2011 年 3 月
8. 成田宏隆、中川敦史、鈴木守 『細胞間接着・細胞運動に関わるタンパク質の構造解析に向けた取組み』、「第 24 回日本放射光学会年会」、9P150、つくば国際会議場、2011 年 1 月

##### 【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2015 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件  
2014 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件  
2013 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件  
2012 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件  
2011 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件  
2010 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件

##### 【4:新聞報道】

##### 【5:特許】

##### 【6:取得研究費】

科研費

1. 科学研究費助成事業（若手研究(B)）「Toll-like receptor 9 のヒト特異的な基質認識メカニズムの解明」代表、平成 2016-2018 年度

教育活動、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動、社会貢献、学内、所内活動、その他  
-成田 宏隆-

#### 教育活動

##### 【7-1:現在指導している学生数（2016 年度）】

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

学内、所内活動

#### 4－3 特任助教

##### 4－3－7 原田 健一

職位：特任助教（常勤）

所属：蛋白質研究所機能構造計測学研究室

【研究課題】 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

#### 【研究内容】

1. イネの耐病性応答に関わる蛋白質の構造解析：イネは、病原菌由来のキチンやペプチドグリカンなどを認識して、様々な耐病性応答を誘導する。蛋白質 CEBiP はキチンを認識した後、細胞内ドメインがキナーゼで構成されている CERK1 と会合体を形成する。活性化した CERK1 は、下流のキナーゼである RLCK185 へとシグナルを伝達する。CERK1 および RLCK185 の構造解析およびその活性化機構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。

#### 【2015-2016 年度の成果】

1. イネの耐病性応答に関わる蛋白質の構造解析：現在までの研究で CERK1 および RLCK185 のキナーゼドメインの構造解析を行った。構造解析から得られた知見および生体外での実験結果より、CERK1 の活性化機構についての仮説をたてた。その仮説立証のための実験を行った。
2. 白葉枯病の原因菌であるキサントモナス・オリゼによるイネの耐病性応答阻害機構の解明：PDB に登録されている蛋白質中には、DUF110 のホモログはなく、その構造は不明であった。DUF1110 の結晶化に成功し、回折実験を行った。DUF1110 の初の結晶化として、論文にまとめた。最近、セレノメチオニンを用いた単波長異常分散法により、DUF1110 の構造を明らかにすることができた。その構造は、4 本のアルファヘリックスバンドルから成っていた。機能については未だ不明である。XopP および PUB44 については、発現精製が困難という問題点があった。PUB44 については、ホモログを基にして変異体を設計した。PUB44 変異体は野生型より安定であり、必要量の蛋白質精製が可能となった。精製後の PUB44 変異体のリガーゼ活性も確認できた。また XopP については、特異的に分解されていた残基に変異を加えることで、分解を抑制できた。実験に必要な量の XopP を精製可能となった。

#### 【今後の展望と自己評価】

イネの耐病性応答に関わる蛋白質 CERK1 の活性化機構についての仮説を証明するための実験を引き続き行う。実験結果がまとまり次第、論文を投稿する。

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的に進める。DUF1110 の機能解明については共同研究先により行われており、得られた DUF1110 構造情報と共に論文にまとめる。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Harada, K., Yamashita, E., Inoue, K., Yamaguchi, K., Fujiwara, T., Nakagawa, A., Kawasaki, T., & Kojima, C., **Acta Crystallogr. F Struct. Biol. Commun.**, F72, 480-484. 2016
2. Harada, K., Yamashita, E., Nakagawa, A., Miyafusa, T., Tsumoto, K., Ueno, T., Toyama, Y., and Takeda, S., Crystal structure of the C-terminal domain of Mu phage central spike and functions of bound calcium ion. **Biochim Biophys Acta.** 284-291, 2013

【1-2:代表的な論文】

1. Harada, K., Yamashita, E., Inoue, K., Yamaguchi, K., Fujiwara, T., Nakagawa, A., Kawasaki, T., & Kojima, C., **Acta Crystallogr. F Struct. Biol. Commun.**, F72, 480-484. 2016
2. Harada, K., Yamashita, E., Nakagawa, A., Miyafusa, T., Tsumoto, K., Ueno, T., Toyama, Y., and Takeda, S., Crystal structure of the C-terminal domain of Mu phage central spike and functions of bound calcium ion. **Biochim Biophys Acta.** 284-291, 2013

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

なし

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

なし

【3:招待講演】

【3-1:講演-国際学会，外国でのセミナー】

なし

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

なし

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2016 年度 ポスター発表件数：1 件

2011 年度 ポスター発表件数：2 件

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

なし

教育活動、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動、社会貢献  
学内、所内活動、その他

#### 4-3 特任助教

##### 4-3-8 深澤 隼

職位：特任助教

所属：機能構造計測学研究室

#### 【研究課題】 超高感度スピン相関高分解能 NMR 装置開発

#### 【研究内容】

核磁気共鳴分光法（Nuclear Magnetic Resonance、NMR）は分子構造解析に有用な分光法の一つであるが、エネルギーの小さい遷移を用いる分光法であるため基本的に感度が悪く、その感度向上技術開発は NMR 技術開発において重要なテーマの一つである。

動的核分極（Dynamic Nuclear Polarization、DNP）は、電子スピンの分極を核スピンに移すことにより NMR の感度を向上させる技術である。理論的には  $^1\text{H}$  について最大 660 倍の核磁化の増大が期待でき、NMR の解析能力を大幅に向上させる。しかし実験的には、特に高磁場のマジック角試料回転（MAS）条件において、そのように大きな核磁化増大を得るのは困難である。DNP 効率を向上させるための実験技術としては、試料温度に依存して、スピンハミルトニアンを決める常磁性分子系や、ESR サブミリ波および NMR ラジオ波の照射周波数、強度、パルスシーケンスを最適化することが考えられる。高分解能固体 NMR のための高磁場 DNP は、高出力サブミリ波や極低温での高速試料回転を用いるなど実験上の難しさなどのために、DNP 効率向上のための最適化は容易ではない。そこで、実験上の制約を受けずに、それら実験パラメータや条件を検討するために、効率的な数値シミュレーション法を開発し、それを用いて様々な条件での DNP 効率のシミュレーションを行い、より良い実験条件を模索する。

#### 【2015-2016 年度の成果】

DNP にはラジカルを含む分子が必要であるが、固相高磁場の DNP においては 2 つのラジカルと 1 つの核の 3 スピン系による交差効果（2 ラジカルのエネルギー差が核のエネルギーに等しくなったときに 3 スピンが同時に反転する効果）が核励磁の最も大きい要因であることが既に知られている。そのためシミュレーションにおいては計算をその効果に絞って行った。分子は 1 分子に 2 ラジカルを持つ TOTAPOL や TEMTriPol-1 を想定した。遷移確率を簡便に計算する Landau-Zeener 方程式の利用と、分子の Euler 角配置の格子への ZCW3 の利用により大幅な計算の高速化（ある特定の周波数を照射したときの飽和曲線の計算に約 2 分）に成功した。またこれを用いて照射周波数についての最終的飽和量のプロット曲線を描き最も効率のよい照射周波数を求めるシミュレーションプログラムを開発した。またそれを発展させ、現在当研究室の別チームが開発している 2 周波数のサブミリ波を照射できる環境において、同時あるいは経時に照射した際の DNP 効率の変化をシミュレートし、周波数の選択次第で 1 周波数のみの照射よりも DNP 効率が向上する事が期待されることを確認した。また、過去の同様の研究では考慮されていなかった電子間のスカラーカップリングを考慮すると励磁が高速化し、結果的に励磁効率が上昇する事を確認し、実測値を説明できる可能性を示した。また、弱いサブミリ波照射環境においては g テンソルの異方性が小さいラジカルを 1 つ持つ TEMTriPol-1 のほうが TOTAPOL よりも励磁効率がよいことを確認し、実測値を説明できる可能性を示した。

#### 【今後の展望と自己評価】

プログラム開発の理論の内容に関しては昨年度までに学会でのポスター発表を行っており、それを用いた測定法および測定条件の最適化に関する考察については本年度に学会発表を行っている。現在の時点でも多くの現象を説明できているが、原子核間のスピン拡散を考慮したより現実に即したシミュレーションや、原子核のスピン状態によって大きくエネルギーが変化する遷移金属元素の d 電子ラジカルを用いた DNP シミュレーションの開発などのまだやるべき課題が残っており、今後はその考察を行っていきたい。また、今年度中に、昨年度まで確からしいと考えていたシミュレーションプログラムに計算結果が大きく変わる致命的なバグが存在していたことを発見し、その修正とシミュレーションのやりなおしを強いられたことがあった。幸い計算の高速化技術部分に影響はなく、既にその点に関しては醸成していたため計算のやり直しに多大な時間が取られることはなかったが、今後も注意深くバグがないかどうかの精査をしていきたい。

研究活動 - 深澤 隼一

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Matsuki Y, Idehara T, Fukazawa J, Fujiwara T., Advanced instrumentation for DNP-enhanced MAS NMR for higher magnetic fields and lower temperatures. **J. Magn. Reson.** 264, 107-115, 2016.

【1-2:代表的な論文】

1. Matsuki Y, Idehara T, Fukazawa J, Fujiwara T., Advanced instrumentation for DNP-enhanced MAS NMR for higher magnetic fields and lower temperatures. **J. Magn. Reson.** 264, 107-115, 2016.
2. Fukazawa J, Takeda K, Takegoshi K., Post-processing of individual signals for de-noising, **J. Magn. Reson.** 211, 52-59, 2011.
3. Fukazawa J, Takegoshi K., Phase covariance in NMR signal, **Phys. Chem. Chem. Phys.** 12, 11225-11227, 2010.
4. Fukazawa J, Kato S, Ozaki T, Shoji A, Takegoshi K.,  $^{14}\text{N}$  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  $^{11}\text{B}$  NMR Powder Lineshape of  $\text{MgB}_2$  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. Jun Fukazawa, The application of phase-statistical de-noising method for NMR, etc., International ERATO Symposium on Lipid Structures in and around Proteins, 2011.11.11-14、大阪
2. Jun Fukazawa, K. Takegoshi, Kazuyuki Takeda (要旨には Michio Murata を含むが本発表時に都合により削除), The application of phase-statistical de-noising method to quantitative analysis, 第 50 回 NMR 討論会記念国際シンポジウム ISNMR2011, 2011.11.15-18, 横浜
3. 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
4. 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

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

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

#### 4-3 特任助教

2014 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件  
2013 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件  
2012 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件  
2011 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  
-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

#### 4-3-9 古板 恭子

職位：特任助教

所属：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】

#### 1. フロリゲン受容体 14-3-3 蛋白質の溶液 NMR 解析

花を咲かせる植物ホルモン「フロリゲン」の細胞内受容体であり、花成誘導に必須の「フロリゲン活性化複合体」の構成要素である 14-3-3 蛋白質を溶液 NMR により研究する。

#### 2. メタロ塩基対の溶液 NMR 解析

ナノデバイス材料として注目されている金属を介した塩基対「メタロ塩基対」の溶液 NMR による構造研究を行う。

#### 3. 溶液 NMR の感度向上測定法の開発

通常の 2 倍の回数のデータ取り込みを行うことにより、測定感度を向上させる溶液 NMR 測定法を開発する。

### 【2015-2016 年度の成果】

1. フロリゲン受容体 14-3-3 蛋白質の溶液 NMR 解析：14-3-3 蛋白質試料を調製し、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 蛋白質は分子量約 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、良好なスペクトルを得ることが出来た。測定したスペクトルを用い、自動 NMR スペクトル解析システム MagRO-FLYA を用いて主鎖の帰属を行った。帰属はアミノ酸選択標識した 14-3-3 蛋白質の NMR スペクトルを用いて確認した。現在のところ、78% の主鎖信号の帰属を達成している。

2. メタロ塩基対の溶液 NMR 解析：水銀を介した T-T ミスマッチ塩基対の NMR 研究の成果について論文発表した。また、銀を介した C-C ミスマッチ塩基対を含む DNA 断片の立体構造を、溶液 NMR 法により決定した。決定した構造は論文発表した。

3. 溶液 NMR の感度向上測定法の開発：固体 NMR 測定において報告された感度向上法である「double-acquisition 法」を溶液 NMR の HSQC 測定に応用した。低分子サンプルでは 2 倍、蛋白質サンプルでは 1.5 倍の信号強度の増大が得られた。

### 【今後の展望と自己評価】

フロリゲン受容体の研究については、難しい研究対象であるものの、順調に研究が進行している。今後、得られた主鎖の帰属結果を用いて 14-3-3 蛋白質とリガンドとの相互作用解析などを行う。メタロ塩基対の研究については、2015-2016 年度に 3 報の論文および関連する総説を発表し、一定の成果を得ることができた。感度向上法の開発では、低分子については理想的な感度向上を達成することができた。今後、多様な蛋白質測定に double-acquisition 法を応用し、測定感度の向上を目指す。



## 研究活動 - 古板 恭子-

## 【1:論文】

## 【1-1:英文論文】

1. 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- $\beta$  fibrillation of Humanin containing a d-isomerized serine residue. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **477**, 647–53
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. Hattori, Y., Furuita, K., Ohki, I., Ikegami, T., Fukada, H., Shirakawa, M., Fujiwara, T., and Kojima, C. (2013) Utilization of lysine <sup>13</sup>C-methylation NMR for protein-protein interaction studies. *J. Biomol. NMR.* **55**, 19–31
9. 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
10. Taoka, K., Ohki, I., Tsuji, H., Furuita, K., Hayashi, K., Yanase, T., Yamaguchi, M., Nakashima, C., Purwestri, Y. A., Tamaki, S., Ogaki, Y., Shimada, C., Nakagawa, A., Kojima, C., and Shimamoto, K. (2011) 14-3-3 proteins act as intracellular receptors for rice Hd3a florigen. *Nature.* **476**, 332–5

## 【1-2:代表的な論文】

1. Dairaku, T., Furuita, K., Sato, H., Šebera, J., Yamanaka, D., Otaki, H., Kikkawa, S., Kondo, Y., Katahira, R., Matthias Bickelhaupt, F., Fonseca Guerra, C., Ono, A., Sychrovský, V., Kojima, C., and Tanaka, Y. (2015) Direct detection of the mercury–nitrogen bond in the thymine–Hg II –thymine base-pair with 199 Hg NMR spectroscopy. *Chem. Commun.* **51**, 8488–8491
2. Furuita, K., Kataoka, S., Sugiki, T., Hattori, Y., Kobayashi, N., Ikegami, T., Shiozaki, K., Fujiwara, T., and Kojima, C. (2015) Utilization of paramagnetic relaxation enhancements for high-resolution NMR structure determination of a soluble loop-rich protein with sparse NOE distance restraints. *J. Biomol. NMR* **61**, 55–64
3. Furuita, K., Murata, S., Jee, J. G., Ichikawa, S., Matsuda, A., and Kojima, C. (2011) Structural feature of bent DNA recognized by HMGB1. *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 5788–5790
4. Furuita, K., Jee, J., Fukada, H., Mishima, M., and Kojima, C. (2010) Electrostatic interaction between oxysterol binding protein and VAMP-associated protein-A revealed by NMR and mutagenesis studies. *J. Biol. Chem.*, 1–21

## 【1-3:英文総説】

1. Dairaku, T., Furuita, K., Sato, H., Šebera, J., Nakashima, K., Ono, A., Sychrovský, V., Kojima, C., and Tanaka, Y. (2015) HgII/AgI-mediated base pairs and their NMR spectroscopic studies. *Inorganica Chim. Acta* **452**, 34–42

## 【1-4:邦文総説】

1. 古板恭子、服部良一、児嶋長次郎「NMR 基礎講座 NMR 滴定実験と蛋白質の化学修飾」『日本核磁気共鳴機関誌』第4巻、2013
2. 古板恭子「<sup>13</sup>C 直接観測によるタンパク質の溶液 NMR 解析」、『分光研究』、60 巻 2 号、pp68-69、2011

## 【1-5:著書】

【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】

1. Furuita, K., Hattori, Y., Ikegami, T., Fujiwara, T., Kojima, C. “A novel sensitivity-enhancement method for molecules possessing long longitudinal relaxation time” XXVth International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems, Lyon, France, Aug. 2012.

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 古板恭子 “Paramagnetic relaxation enhancement-derived distance restraints improve accuracy of NMR structure determination with sparse NOE data.” 蛋白研セミナー、2016 年 6 月、大阪
2. 古板恭子、大樂武範、児嶋長次郎、田中好幸、C-Ag(I)-C 塩基対を含むメタロ DNA の立体構造解析、第 54 回 NMR 討論会、千葉、2015 年 11 月

【3-2a:海外、国内の学会、シンポ、WS など 自身のポスター発表】

1. 古板恭子、西ヶ谷有輝、Jee JunGoo、田中利好、河野俊之、加藤悦子、山崎俊正、児嶋長次郎 “NMR structural and functional studies of OsPhyB HKRD at a low concentration” 第 42 回内藤コンファレンス、北海道、2016 年 10 月
2. Furuita, K., Nishigaya, U., JunGoo, J., Tanaka, R., Kohno, T., Katoh, E., Yamazaki, T., Kojima, C. “The structure and function of plant phytochrome HKRD revealed by NMR analyses of low-concentration samples” The XXVIIth International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems, Kyoto, Japan, Aug. 2016
3. Furuita, K., Dairaku, T., Kojima, C., Tanaka, Y. “NMR structure of a DNA duplex containing a silver-mediated C-C base pair” The 42nd International Symposium on Nucleic Acids Chemistry, Himeji, Japan, Sep. 2015
4. 古板恭子、西ヶ谷有輝、Jee JunGoo、田中利好、河野俊之、加藤悦子、山崎俊正、児嶋長次郎「低濃度溶液 NMR 解析から明らかとなったイネフィトクロム B の HKRD の構造と機能」第 15 回日本蛋白質科学会年会、徳島、2015 年 6 月
5. Furuita, K., Kataoka, S., Sugiki, T., Kobayashi, N., Ikegami, T., Shiozaki, K., Fujiwara, T. and Kojima, C. ” Paramagnetic relaxation enhancement is useful to determine a high-resolution NMR structure of a soluble protein” The XXVIth International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems, Dallas, USA, Aug. 2014
6. 古板恭子、片岡沙織、小林直宏、村山真一、建部恒、塩崎一裕、藤原敏道、児嶋長次郎「常磁性緩和効果を用いたタンパク質の溶液構造解析法の開発」第 52 回 NMR 討論会、金沢、2013 年 11 月
7. 古板恭子、服部良一、池上貴久、藤原敏道、児嶋長次郎「長い縦緩和時間を利用した高感度溶液 NMR 測定法の開発と  $^{13}\text{C}$  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）】

2015 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件  
2014 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：4 件  
2013 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件  
2012 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件  
2011 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】

【5:特許】

#### 4-3 特任助教

##### 【6:取得研究費】

科研費

1. 科学研究費助成事業(若手研究(B))「溶液 NMR を用いたフロリゲン複合体の立体構造解析」代表、2016-2017 年度
2. 科学研究費助成事業(特別研究員奨励費)「 $^{13}\text{C}$  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)

先端研究基盤共用・プラットフォーム形成事業「先端核磁気共鳴装置群の産業利用支援プログラム」リエゾン・施設共用技術指導研究員(2015 年度)

### 社会貢献

##### 【12-1:所属学会】

日本核磁気共鳴学会

### 学内、所内活動

##### 【16:学内、所内委員など】

リトリート委員(2012)

### 4-3 特任助教

#### 4-3-10 松永 幸子

職位：特任助教

所属：分子創製学研究室

【研究課題】 神経軸策ガイダンス因子 **semaphorin** とその受容体分子群を介した生物活性 - 構造相関に関する研究

#### 【研究内容】

1. Plexin B1 結合環状ペプチドの構造機能解析：Semaphorin 4D (Sema4D) とその受容体 Plexin B1 を介したシグナル伝達は、骨形成を負に調節して骨量低下を引き起こすことが報告されており、両者の相互作用に対する阻害物質は骨粗鬆症をはじめとした骨代謝異常疾患の治療戦略に役立つものである。本研究では、環状ペプチドライブラリーRaPID システム（東京大学・菅研究室との共同研究）を用い、Sema4D-Plexin B1 相互作用を阻害する Plexin B1 結合環状ペプチド PB1m6 を取得し、Plexin B1/PB1m6 複合体構造を解いた（2015 年度）さらに生物活性測定によりその阻害機構の解明を目指す。

2. Sema3A-Nrp1 結合様式の解明：Semaphorin 3A (Sema3A) は免疫応答や骨代謝調節など生体内の多様な局面で機能する。がんやアトピー性皮膚炎、骨粗鬆症などの病態とも関わることから、Sema3A の活性発現を担う受容体との結合様式を理解し、それを制御するための研究が望まれる。しかし Sema3A のシグナル伝達を司る受容体 Plexin A1 との結合は非常に弱く、この複合体構造を安定化させ細胞内情報伝達を行うためには補助受容体 neuropilin-1 (Nrp1) への結合が重要である。すなわち Sema3A-Nrp1 の結合様式を明らかにすることは、Sema3A の活性発現メカニズムの解明に繋がる。本研究では、構造情報を利用した蛋白質デザインのテクニックを用い、分解・凝集しやすい Sema3A の分子特性の問題を解消し、Sema3A の働く仕組みに関して構造生物学に立脚した解釈を目指す。

#### 【2015-2016 年度の成果】

1. Plexin B1 結合環状ペプチドの構造機能解析：2015 年度では、生物活性評価を行うための Plexin B1 安定発現細胞を樹立した。蛍光顕微鏡を用いた細胞イメージング解析を行い、Sema4D 生物活性に対する PB1m6 の阻害効果を定量した。2016 年度では、環状ペプチド PB1m6 が、アロステリックな分子調節機構により Plexin B1 の Sema4D に対する結合親和性を弱めることを明らかにした。

2. Sema3A-Nrp1 結合様式の解明：2015 年度に導入したリアルタイム細胞解析装置 xCELLigence を用いることで、今まで測定困難であった Sema3A の生物活性を経時的かつ定量的に測定した。2016 年度は、本手法を用い、種々の Sema3A 変異体の生物活性 EC50 を詳細に測定し、より客観性を持つデータの取得に成功した。

#### 【今後の展望と自己評価】

今年度は、Plexin B1-環状ペプチド PB1m6 に関する研究論文を発表した。PB1m6 はヒト Plexin B1 に特異的であるため、マウス Plexin B1 へも結合する PB1m6-like ペプチドの取得と、さらなる阻害効果改善のためのペプチド改変に努めたい。Sema3A に関しては“凝集しやすい”という分子特性の問題も解消しつつあり、今後、構造生物学的手法を用い Nrp1 との結合様式を明らかにしていきたい。また高活性を保つ Sema3A 分子改変に関する論文を執筆中であり、早々に発表することを目指す。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Yukiko Matsunaga<sup>#</sup>, Nasir K. Bashiruddin<sup>#</sup>, Yu Kitago, Junichi Takagi\*, Hiroaki Suga\* (<sup>#</sup>Equal contribution, \*co-correspondence), Allosteric inhibition of a semaphorin 4D receptor plexin B1 by a high-affinity macrocyclic peptide. Cell Chemical Biology 23(11), 1341-1350. 2016
2. Yuki Fujii, Yukiko Matsunaga, Takao Arimori, Yu Kitago, Satoshi Ogasawara, Mika K. Kaneko, Yukinari Kato, Junichi Takagi, Tailored placement of a turn-forming PA tag into the structured domain of a protein to probe its conformational state. Journal of Cell Science 129(7): 1512-1522. 2016

【1-2:代表的な論文】

1. Yukiko Matsunaga<sup>#</sup>, Nasir K. Bashiruddin<sup>#</sup>, Yu Kitago, Junichi Takagi\*, Hiroaki Suga\* (<sup>#</sup>Equal contribution, \*co-correspondence), Allosteric inhibition of a semaphorin 4D receptor plexin B1 by a high-affinity macrocyclic peptide. Cell Chemical Biology 23(11), 1341-1350. 2016
2. Terukazu Nogi, Norihisa Yasui, Emiko Mihara, Yukiko Matsunaga, Masanori Noda, Naoya Yamashita, Toshihiko Toyofuku, Susumu Uchiyama, Yoshio Goshima, Atsushi Kumanogoh, Junichi Takagi, Structural basis for semaphorin signaling through the plexin receptor., Nature 467(7319): 1123-1127. 2010
3. Yasuo Yamazaki<sup>#</sup>, Yukiko Matsunaga<sup>#</sup>, Yuko Tokunaga, Shinya Obayashi, Mai Saito, Takashi Morita (<sup>#</sup>Equal contribution)“Snake venom vascular endothelial growth factors (VEGF-Fs) exclusively vary their structures and functions among species” Journal of Biological Chemistry 284(15): 9885-9891. 2009

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

1. 松永 幸子, 有森 貴夫、高木 淳一 結晶構造から読み解く PA タグシステムの原理とタンパク質ループ構造への挿入 和光純薬時報 in press
2. 松永 幸子、高木 淳一 セマフォリン関連分子群の立体構造、実験医学、31(4), 523-530. 2013.

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

第1回 免疫四次元空間ダイナミクス若手サマースクール（徳島）、優秀賞、2013年

【3:講演およびポスター発表】

【3-1:講演 国際学会，外国でのセミナー】

（招待講演）

なし

## 4-3 特任助教

(一般講演)

1. International Integrin Signaling Meeting, MPI Retreat, Sep. 2012. Austria

### 【3-2:講演 国内の学会、シンポ、WS など】

(招待講演)

なし

(一般講演)

1. 第3回 免疫四次元空間ダイナミクス若手サマースクール, 広島, 2015.
2. 第1回 免疫四次元空間ダイナミクス若手サマースクール, 徳島, 2013.
3. 第132回 日本薬学会年会, 一般口頭発表, 北海道, 2012.

### 【3-3:ポスター発表 海外、国内の学会、シンポ、WS など】

1. 第16回 日本蛋白質科学会年会, 福岡, 2016
2. 第15回 日本蛋白質科学会年会, 徳島, 2015
3. EMBO Workshop: Semaphorin function & mechanism of action, France, 2013
4. 第13回 日本蛋白質科学会年会, 鳥取, 2013
5. 第12回 日本蛋白質科学会年会, 名古屋, 2012
6. 23<sup>rd</sup> International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, Japan, 2011
7. 第11回 日本蛋白質科学会年会, 大阪, 2011
8. Aso International Meeting 2011, Kumamoto, Japan, 2011

### 【3-4:その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

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: 1 件、ポスター発表件数: 0 件

2013年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 0 件

2012年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 0 件

2011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】

1. 特許番号 T0529AIP01、菅 裕明、バシルディン ナセル、高木 淳一、松永 幸子、プレキシンの結合調節剤

### 【6:取得研究費】

科研費

1. 科学研究費補助金 (研究活動スタート支援) 「セマフォリン/ニューロピリン結合様式の解明と構造-生物活性相関」代表、平成 24-25 年度

#### 4-3 特任助教

2. 科学研究費補助金（学術振興会特別研究員PD）「生理的条件でのシグナル伝達の分子構造を見るための一分子標識法」代表、平成 23-24 年度（平成 23 年度で辞退）

（それ以外の助成金）

1. 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」、代表者：高木淳一（大阪大学蛋白質研究所教授）、共同研究者：松永幸子、平成 24-25 年度

教育活動 ー松永 幸子ー

#### 【7-1:現在指導している学生数（2016 年度）】

博士課程：1 名（うち外国人留学生 1 名）

修士課程：6 名（うち外国人留学生 0 名）

研究生：1 名（うち外国人留学生 1 名）

#### 【7-2: 2015 年度より過去 5 年間の在籍学生数】

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 0 名）

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

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

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

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

#### 【7-3: 2016 年度および過去 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：5 名（うち外国人留学生 0 名）

#### 【7-4: 2016 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2016 年度 3 名

2015 年度 3 名

2014 年度 3 名

2013 年度 5 名

2012 年度 2 名

2011 年度 6 名

#### 【8:担当授業】

生体統御ネットワーク医学教育プログラム：ミニリトリート、異分野融合実習（2012-2014 年度）

#### 【9:学外での教育活動(出張講義など)】

なし

#### 4－3 特任助教

社会貢献 ー松永 幸子ー

##### 【10-1:論文査読】

なし

##### 【10-2:雑誌の編集者等】

なし

##### 【11-1:所属学会】

日本薬学会、日本生化学会、日本蛋白質科学会

##### 【11-2:学会の役員、委員】

なし

##### 【12:科研等の審査委員】

なし

##### 【13:データベース等の運営】

なし

##### 【14-1:国際会議】

なし

##### 【14-2:国内会議】

なし

学内、所内活動 ー松永 幸子ー

##### 【15:学内、所内委員など】

なし

##### 【16:その他、特筆すべき活動】

なし



#### 4-3 特任助教

##### 4-3-1 1 宮崎 直幸

現職位：特任助教

現所属：分子創製学研究室 (2016年2月～)

前職位：研究員

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統計を導入した解析法が開発され、2013 年には直径 10~15 nm 程度の TRPV (Transient receptor potential channel) の構造が 3.4 Å 分解能で決定された。最近では(2016年)、分子量 100 kDa 以下のタンパク質の原子構造までもが、クライオ電子顕微鏡単粒子構造解析法を使って決定できるようになってきており、今後もさらなる発展が見込まれている。蛋白質研究所では、2台のクライオ電子顕微鏡が現在可動している。1台は、電子カウンティング機能の付いた最先端電子直接検出カメラが組み込まれている装置で、もう1台は、2016年4月より可動し始めた最先端クライオ電子顕微鏡である。これら2台のクライオ電子顕微鏡を用いて、主に単粒子構造解析法によるタンパク質複合体やウイルスの構造解析を行い、それらの構造から、機能や創薬につながる知見を得るために研究を進めている。

#### 【2015-2016 年度の成果】

1. 近原子分解能クライオ電子顕微鏡単粒子構造解析を行うためのシステム構築：近原子分解能での構造解析を行うために、試料調整、データ収集の最適な条件や解析法を検討した。まず、構造既知の PfV と呼ばれる直径約 40 nm の球殻状のウイルス様粒子を用いて検討した結果、3.4 Å 分解能での構造決定に成功し、高分解能構造解析のシステムを構築した。その後、複数のバクテリオファージやウイルスの近原子分解能での構造決定にも成功した。さらに、ボルタ位相板を使った位相差クライオ電子顕微鏡法による構造解析のデータ収集の条件検討と構造解析法のシステムを構築した。ボルタ位相板を使うことで、高コントラストのイメージを得ることができる。それによって、通常法に比べ少ない粒子数で近原子分解能の構造解析が可能であるうえに、より小さい分子の構造解析にも有利である。実際、PfV の構造解析では、165 枚の電顕写真から 3.8 Å 分解能の構造解析ができた。また、分子量が 150 kDa 程度のタンパク質のデータ収集も可能となってきた。
2. 黄色ブドウ球菌ファージの構造解析：黄色ブドウ球菌感染症では、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)をはじめとする薬剤耐性菌の蔓延が問題となっている。そのため、抗菌薬とは異なる作用機序をもつ、ファージの溶菌活性を利用するファージ療法が近年注目を浴びている。しかし、その実用化にはファージの感染・増殖機構をきちんと理解する必要がある。そのため、本研究ではファージ療法に用いることができる黄色ブドウ球菌ファージの感染機構をクライオ電子顕微鏡により原子レベルで解明することを目指している。それらファージのうち、S13'ファージの頭部の構造を 3.6 Å 分解能で決定した。

#### 【今後の展望と自己評価】

昨年度末に蛋白研導入され、本年度より可動し始めた最先端クライオ電子顕微鏡を用いて、近原子分解能で構造解析を行うためのシステムを構築した。そして、いくつかのファージやウイルスの構造を近原子分解能で決定することができ、現在原子モデルの構築、精密化を行っている。それらの結果に関しては、すみやかに論文投稿を行いたい。また、位相差クライオ電子顕微鏡法による構造解析のシステムも構築できたので、今後は創薬等に結びつくタンパク質の構造解析を進めていく。

## 研究活動 -宮崎 直幸-

## 【1:論文】

## 【1-1:英文論文】

1. 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.*, in press
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. Tanaka H, Miyazaki N, Matoba K, Nogi T, Iwasaki K, Takagi J., Higher-order architecture of cell adhesion mediated by polymorphic synaptic adhesion molecules neurexin and neuroligin. *Cell Rep*, **2**, 101-110, 2012
16. Malay AD, Heddle JG, Tomita S, Iwasaki K, Miyazaki N, Sumitomo K, Yanagi H, Yamashita I, Uraoka Y., Gold nanoparticle-induced formation of artificial protein capsids. *Nano Lett*, **12**, 2056-2059, 2012
17. Wei T, Miyazaki N, Uehara-Ichiki T, Hibino H, Shimizu T, Netsu O, Kikuchi A, Sasaya T, Iwasaki K, Omura T., Three-dimensional analysis of the association of viral particles with mitochondria during the replication of *Rice gall dwarf virus*. *J Mol Biol*, **410**, 436-446, 2011
18. Akita F, Miyazaki N, Hibino H, Shimizu T, Higashiura A, Uehara-Ichiki T, Sasaya T, Tsukihara T, Nakagawa A, Iwasaki K, Omura T., Viroplasm matrix protein Pns9 from *Rice gall dwarf virus* forms octameric structure. *J Gen Virol*, **92**, 2214-2221, 2011
19. Narita H, Yamamoto Y, Suzuki M, Miyazaki N, Yoshida A, Kawai K, Iwasaki K, Nakagawa A, Takai Y, Sakisaka T., Crystal structure of the cis-dimer of nectin-1: implications for the architecture of cell-cell junctions. *J Biol Chem*, **286**, 12659-69, 2011

## 4-3 特任助教

### 【1-2:代表的な論文】

1. Negishi T, Miyazaki N, Murata K, Yasuo H, Ueno N., Physical association between a novel plasma-membrane structure and centrosome orients cell division. *eLife*, e16550, 2016
2. Miyazaki N, Taylor DW, Hansmann GS, Murata K., Antigenic and cryo-electron microscopy structure analysis of a chimeric sapovirus capsid. *J. Virol.*, **90**, 2664-75, 2015
3. Miyazaki N, Esaki M, Ogura T, Murata K., Serial block-face scanning electron microscopy for three-dimensional analysis of morphological changes in mitochondria regulated by Cdc48p/p97 ATPase. *J Struct Biol*, **187**, 187-193, 2014
4. Tsukasaki Y, Miyazaki N, Matsumoto A, Nagae S, Yonemura S, Tanoue T, Iwasaki K, Takeichi M., Giant cadherins Fat and Dachsous self-bend to organize properly spaced intercellular junctions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 16011-6, 2014
5. Tanaka H, Miyazaki N, Matoba K, Nogi T, Iwasaki K, Takagi J., Higher-order architecture of cell adhesion mediated by polymorphic synaptic adhesion molecules neuroligin and neuroligin. *Cell Rep*, **2**, 101-110, 2012

### 【1-3:英文総説】

1. Miyazaki N, Nakagawa A, Iwasaki K., Life cycle of phytoreoviruses visualized by electron microscopy and tomography. *Front Microbiol* **4**, 306, 2013

### 【1-4:邦文総説】

1. Miyazaki N, Murata K., 3-D subcellular morphological analyses by Serial Block-Face SEM (SBF-SEM). *Plant Morphology* **27**, 9-13, 2015
2. 岩崎憲治, 宮崎直幸, ここまで進んだ3-D電顕. メディカル・サイエンス・ダイジェスト, 40 (8), 5-6, 2014
3. 宮崎直幸, 田中宏樹, 禾晃和, 高木淳一, 岩崎憲治., 光-電子相関顕微鏡法 ~シナプス接着メカニズム解明への応用~. *生物物理* **53**, 218-221, 2014
4. 宮崎直幸, 村田和義., 電子直接検出カメラ(direct electron detector)の TEM への応用. *顕微鏡*, 48, 56-60, 2013
5. 岩崎憲治, 宮崎直幸, 伊藤喜子, 高木淳一., CEMOVIS 試料作製法. *顕微鏡*, **47**, 44-50, 2012

### 【1-5:著書】

1. 宮崎直幸, 岩崎憲治., 電子線トモグラフィ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】

該当なし

### 【3:招待講演】

#### 【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Naoyuki Miyazaki, Fusamichi Akita, Atsushi Nakagawa, Kazuyoshi Murata, Toshihiro Omura, Kenji Iwasaki, Cryo-electron tomography: towards revealing the viral life cycle of Rice dwarf virus. ISDSB2013, 2013.06.26-29, Nagoya

#### 【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 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
2. 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
3. 宮崎直幸, 岩崎憲治, 電顕構造解析の現状と相関構造解析, PF 夏の研究会, 2016.08.01-02, 茨城
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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,

#### 4-3 特任助教

日本顕微鏡学会学術講演会、2015.05.13-15、京都

8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 宮崎直幸、大村敏博、岩崎憲治、村田和義、クライオ電子線トモグラフィーによる細胞内ウイルスの高分解能観察、日本顕微鏡学会第56回シンポジウム、2012.11.19-20、北海道
14. 宮崎直幸、David Taylor、Grant houseman、村上耕介、永山國昭、片山和彦、村田和義、単粒子クライオ電子顕微鏡解析によるサポウイルスキャプシドの8-Å構造、生物物理学会、2012.09.22-24、愛知

#### 【3-2a:海外、国内の学会、シンポ、WSなど 自身のポスター発表】

1. 宮崎直幸、東浦彰史、村田和義、中川敦史、岩崎憲治、クライオ電子線トモグラフィー法によるインテグリン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
2. 宮崎直幸、東浦彰史、村田和義、中川敦史、岩崎憲治、クライオ電子線トモグラフィー法により明らかになったインテグリン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、2015.09.13-15、石川
3. 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
4. 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
5. Naoyuki Miyazaki, Fusamichi Akita, Atsushi Nakagawa, Omura Toshihiro, Kenji Iwasaki, Structural analysis of Rice dwarf virus in vitro and in vivo. XXII IUCr Congress and general assembly, 2011.08.22-30、マドリッド
6. Naoyuki Miyazaki, Tomoe Ito, Junichi Takagi, Kenji Iwasaki, Structures of  $\beta 1$  and  $\beta 4$  integrins determined by electron microscopy. 第7回 Aso International Meeting (AIM)、2011.07.29-31、熊本
7. 宮崎直幸、Wei Taiyun、日比野啓行、一木珠樹、大村敏博、岩崎憲治、クライオ電子線トモグラフィーによるインテグリン縮ウイルスの細胞内構造解析、日本蛋白質科学会、2011.06.07-09、大阪
8. 宮崎直幸、Wei Taiyun、日比野啓行、一木珠樹、大村敏博、岩崎憲治、クライオ電子線トモグラフィー：植物レオウイルスのライフサイクル解明に向けて、日本顕微鏡学会学術講演会、2011.05.16-18、福岡

#### 【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2015年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：1件  
2014年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：1件  
2013年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：0件  
2012年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：0件  
2011年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：0件  
2010年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：0件

#### 【4:新聞報道】

該当無し

#### 【5:特許】

該当なし

#### 【6:取得研究費】

科研費

1. 科学研究費助成事業（基盤研究（A））「レオウイルスの感染・増殖機構の理解を目指した原子構造と分子間ネットワークの解明」分担、平成2013-2015年度
2. 科学研究費助成事業（若手研究（B））「黄色ブドウ球菌ファージS6の感染機構の解明」代表、平成2015-2017年度

#### 4－3 特任助教

教育活動、蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動、社会貢献、学内、所内活動、その他  
-宮崎 直幸-

#### 社会貢献

##### 【11-1:論文査読】

Microscopy, Scientific Reports

##### 【11-2:雑誌の編集者等】

該当なし

##### 【12-1:所属学会】

日本顕微鏡学会、日本生物物理学会、日本蛋白質科学会、日本生化学会



## 5. 寄附研究部門教員の活動 (平成 27 年度在籍者)

### 5-1 寄附研究部門教授





## 5-1 寄附研究部門教授

### 5-1-1 関口 清俊

職位：寄附研究部門教授

所属：蛋白質研究所 マトリクソーム科学（ニッピ） 寄附研究部門

#### 【研究課題】細胞外マトリックスによる細胞組織制御の分子基盤の解明

#### 【研究内容】

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

#### 【2015-2016 年度の成果】

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

#### 【今後の展望と自己評価】

多くの細胞が足場とする基底膜に着目し、細胞ごとにカスタマイズされた基底膜の分子の実体の解明を進めてきた。特に基底膜の主要な接着分子であるラミニンに注目して、発生・器官形成にともなうラミニンアイソフォームの発現パターンを詳細に解析し、細胞ごとに最適化したラミニンを培養基質に使う新たな幹細胞の培養技術・分化誘導技術の開発を進めている。これまでの研究から全長ラミニンよりも細胞接着部位だけを含む組換えフラグメントの方が培養基質として活性が優れていることが明らかとなっており、これまで蓄積してきたラミニンおよび他の細胞外マトリックス分子の機能部位に関する研究成果を活用しつつ、幹細胞生物学・再生医療の発展に役立つ次世代幹細胞培養技術の確立を目指したい。また、得られた研究開発の成果を広く社会に還元するため、成果物の製品化にも注力したい。

## 【論文】

## 【1-1: 英文論文】

- 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.
- 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.**, 2016. in press.
- Takayama, K., Mitani, S., Nagamoto, Y., Sakurai, F., Tachibana, M., Taniguchi, Y., Sekiguchi, K., and Mizuguchi, H. Laminin 411 and 511 promote the cholangiocyte differentiation of human induced pluripotent stem cells. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 474: 91-96, 2016.
- Ozawa, A., Sato, Y., Imabayashi, T., Uemura, T., Takagi, J., and Sekiguchi, K. Molecular basis of the ligand-binding specificity of  $\alpha v \beta 8$  integrin. **J. Biol. Chem.**, 291: 11551-11565, 2016.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kurata, Y., Futaki, S., Nakano, I., Tanemura, A., Murota, H., Katayama, I., and Sekiguchi, K. Isolation and characterization of sweat gland myoepithelial cells from human skin. **Cell Struct. Funct.**, 89, 101-112, 2014.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Yamada, M., Mugnai, G., Serada, S., Yagi, Y., Naka, T., and Sekiguchi, K. Substrate-attached materials are enriched with tetraspanins and are analogous to the structures associated with rear-end retraction in migrating cells. **Cell Adh. Migr.** 7, 1-11, 2013.
- Sato, Y., Shimono, C., Li, S., Nakano, I., Norioka, N., Sugiura, N., Kimata, K., Yamada, M., and Sekiguchi, K. Nephronectin binds to heparan sulfate proteoglycans via its MAM domain. **Matrix Biol.**, 32, 188-195, 2013.
- Sotiropoulou, P. A., Karambelas, A. E., Debaugnies, M., Candi, A., Bouwman, P., Moers, V., Revenco, T., Rocha, A. S., Sekiguchi, K., Jonkers, J., and Blanpain, C. BRCA1 deficiency in skin epidermis leads to selective loss of hair follicle stem cells and their progeny. **Genes Dev.**, 27, 39-51, 2013.
- Song, X., Sato, Y., Sekiguchi, K., Tanaka, H., and Ohta, K. Equarin is involved in cell adhesion via heparan sulfate proteoglycan during lens development. **Dev. Dyn.**, 242, 23-29, 2013.
- Nasu, M., Takata, N., Danjo, T., Sakaguchi, H., Kadoshima, T., Futaki, S., Sekiguchi, K., Eiraku, M., and Sasai, Y. Robust formation and maintenance of continuous stratified cortical neuroepithelium by laminin-containing

- matrix in mouse ES cell culture. **PLoS One**, 7, e53024. doi: 10.1371/journal.pone.0053024, 2012.
20. 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.
  21. Inagaki, F. F., Tanaka, M., Inagaki, N. F., Yagai, T., Sato, Y., Sekiguchi, K., Oyaizu, N., Kokudo, N., and Miyajima, A. Nephronectin is upregulated in acute and chronic hepatitis and aggravates liver injury by recruiting CD4 positive cells. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 430, 751-756, 2012.
  22. McKee, K. K., Yang, D. H., Patel, R., Chen, Z. L., Strickland, S., Takagi, J., Sekiguchi, K., and Yurchenco, P. D. Schwann cell myelination requires integration of laminin activities. **J. Cell Sci.**, 125, 4609-4619, 2012.
  23. Nakano, T., Ando, S., Takata, N., Kawada, M., Muguruma, K., Sekiguchi, K., Saito, K., Yonemura, S., Eiraku, M., and Sasai, Y. Self-formation of optic cups and storable stratified neural retina from human ESCs. **Cell Stem Cell**, 10, 771-785, 2012.
  24. Song, X., Sato, Y., Felemban, A., Ito, A., Hossain, M., Ochiai, H., Yamamoto, T., Sekiguchi, K., Tanaka, H., and Ohta, K. Equarin is involved as an FGF signaling modulator in chick lens differentiation. **Dev. Biol.**, 368, 109-117, 2012.
  25. Sato-Nishiuchi, R., Nakano, I., Ozawa, A., Sato, Y., Takeichi, M., Kiyozumi, D., Yamazaki, K., Yasunaga, T., Futaki, S., and Sekiguchi, K. Polydom/SVEP1 is a ligand for integrin  $\alpha 9 \beta 1$ . **J. Biol. Chem.**, 287, 25615-25630, 2012.
  26. Kiyozumi, D., Takeichi, M., Nakano, I., Sato, Y., Fukuda, T., and Sekiguchi, K. Basement membrane assembly of the integrin  $\alpha 8 \beta 1$  ligand nephronectin requires Fraser syndrome-associated proteins. **J. Cell Biol.**, 197, 677-689, 2012.
  27. Fujita, M., Ieguchi, K., Davari, P., Yamaji, S., Taniguchi, Y., Sekiguchi, K., Takada, Y. K., and Takada, Y. Cross-talk between integrin  $\alpha 6 \beta 4$  and insulin-like growth factor-1 receptor (IGF1R) through direct  $\alpha 6 \beta 4$  binding to IGF1 and subsequent  $\alpha 6 \beta 4$ -IGF1-IGF1R ternary complex formation in anchorage-independent conditions. **J. Biol. Chem.**, 287, 12491-12500, 2012.
  28. Sengle, G., Tsutsui, K., Keene, D. R., Tufa, S. F., Carlson, E. J., Charbonneau, N. L., Ono, R. N., Sasaki, T., Wirtz, M. K., Samples, J. R., Fessler, L. I., Fessler, J. H., Sekiguchi, K., Hayflick, S. J., and Sakai, L. Y. Microenvironmental regulation by fibrillin-1. **PLoS Genet.**, e1002425, 2012.
  29. Fusaoka-Nishioka, E., Shimono, C., Taniguchi, Y., Togawa, A., Yamada, A., Inoue, E., Onodera, H., Sekiguchi, K., and Imai, T. Differential effects of laminin isoforms on axon and dendrite development in hippocampal neurons. **Neurosci. Res.**, 71, 421-426, 2011.
  30. Saito, M., Kurokawa, M., Oda, M., Oshima, M., Tsutsui, K., Kosaka, K., Nakao, K., Ogawa, M., Manabe, R., Suda, N., Ganjargal, G., Hada, Y., Noguchi, T., Teranaka, T., Sekiguchi, K., Yoneda, T., and Tsuji, T. ADAMTSL6 $\beta$  rescues fibrillin-1 microfibril disorder in Marfan syndrome mouse model through the promotion of fibrillin-1 assembly. **J. Biol. Chem.**, 286, 38602-38613, 2011.
  31. Vissers, L. E. L. M., Cox, T. C., Maga, M., Short, K., Wiradjaja, F., Janssen I. M., Jehee, F., Bertola, D., Liu, J., Yagnik, G., Sekiguchi, K., Kiyozumi, D., van Bokhoven H., Marcelis, C., Cunningham, M. L., Anderson, P. J., Boyadjiev, S., Passos-Bueno, M. R., Veltman, J. A., Smyth, I., Buckley, M. F., and Roscioli, T. Heterozygous mutations of FREM1 are associated with an increased risk of isolated metopic craniosynostosis in humans and mice. **PLoS Genet.**, e1002278, 2011.
  32. Kiyozumi, D., Nakano, I., Takahashi, K. L., Hojo, H., Aoyama, H., and Sekiguchi, K. Fused pulmonary lobes is a rat model of human Fraser syndrome. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 411, 440-444, 2011.
  33. Goyal, A., Pal, N., Concannon, M., Paul, M., Doran, M., Poluzzi, C., Sekiguchi, K., Whitelock, J. M., Neill, T., and Iozzo, R. V. Endorepellin, the angiostatic module of perlecan, interacts with both the  $\alpha 2 \beta 1$  integrin and vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2): a dual receptor antagonism. **J. Biol. Chem.**, 286, 25947-25962, 2011.
  34. Kiyozumi, D., Osada, A., Sugimoto N., Weber, C. N., Ono, Y., Imai, T., Okada, A., and Sekiguchi, K. Identification of genes expressed during hair follicle induction. **J. Dermatol.**, 38, 674-679, 2011.
  35. Xhabija, B., Taylor, G. S., Fujibayashi, A., Sekiguchi, K., and Vacratis, P. O. Receptor mediated endocytosis 8 is a novel PI(3)P binding protein regulated by myotubularin-related 2. **FEBS Lett.**, 585, 1722-1728, 2011.
  36. Mori, T., Kariya, Y., Komiya, E., Higashi, S., Miyagi, Y., Sekiguchi, K., and Miyazaki, K. Downregulation of a newly identified laminin, laminin-3B11, in vascular basement membranes of invasive human breast cancers. **Cancer Sci.**, 102, 1095-1100, 2011.
  37. Eiraku, M., Takata, N., Ishibashi, H., Kawada, M., Sakakura, E., Okuda, S., Sekiguchi, K., Adachi, T., and Sasai, Y. Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture. **Nature**, 472, 51-56, 2011.
  38. Fujiwara, H., Ferreira, M., Donati, G., Marciano, D. K., Linton, J. M., Sato, Y., Hartner, A., Sekiguchi, K., Reichardt, L. F., and Watt, F. M. The basement membrane of hair follicle stem cells is a muscle cell niche. **Cell**, 144, 577-589, 2011.

【1-2:代表的な論文】

## 5-1 寄附研究部門教授

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

### 【1-3: 英文総説】

1. Yamada, M., and Sekiguchi, K. Molecular basis of laminin-integrin interactions. **Current Topics in Membranes**, 76: 197-229, 2015.
2. Kiyozumi, D., Sato-Nishiuchi, R., Sekiguchi, K. In situ detection of integrin ligands. **Curr. Protoc. Cell Biol.**, 65: 10.19.1-10.19.17, 2014.

### 【1-4: 邦文総説】

1. 幹細胞培養用基質の開発 藤田和将、関口清俊、日本臨牀（増刊号）、73、342-346、2015
2. 医療応用に適したフィーダー細胞フリーのヒト多能性幹細胞培養基質の開発 山本卓司、藤田和将、服部俊治、関口清俊、バイオサイエンスとインダストリー、73、20-23、2015
3. 幹細胞用培養基質の開発：現状と課題 谿口征雅、関口清俊、生物工学会誌、92、491-494、2014
4. ヒト多能性幹細胞用培養基質の開発 関口清俊、最新医学、69、685-697、2014
5. 神経-血管相互作用と細胞外マトリックス 佐藤祐哉、関口清俊、血管医学、14、51-58、2013
6. 多能性幹細胞フィーダーフリー培養基材の開発 関口清俊、臨床評価、41、124-127、2013
7. ラミニン E8 を用いた安全で効率的なヒト多能性幹細胞培養法の開発 川瀬栄八郎、宮崎隆道、関口清俊、実験医学、31、918-922、2013
8. 細胞外マトリックスと幹細胞ニッチ 筒井 仰、二木杉子、関口清俊、再生医療、11、220-238、2012

### 【1-5: 著書】

1. バイオマテリアル：その基礎と先端研究への展開（田畑泰彦、塙 隆夫編） 下野知性、関口清俊、東京化学同人、pp. 316-318, 2016.

### 【2: 受賞歴】

平成 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）  
JB 論文賞(1997)

### 【招待講演】

#### 【3-1: 講演・国際学会，外国でのセミナー】

1. Sekiguchi, K. Mini-Symposium on Extracellular Matrix and Stem Cells, CHA University, Seoul, Korea, November 28, 2016
2. Sekiguchi, K. 9th International Conference on Proteoglycans/10th Pan-pacific Connective Tissue Societies Symposium, Seoul, Korea, August 27, 2015
3. Sekiguchi, K. Laboratory of Cell and Developmental Biology, NIDCR, NIH, Bethesda, MD, USA, October 17, 2014
4. Sekiguchi, K. Load to the clinic (Panel Discussion). Ninth Annual Translational Stem Cell Research Conference, New York, USA, October 22, 2014
5. Sekiguchi, K. Synthetic basement membrane for regenerative medicine. 9th World Biomaterials Congress, Chengdu, China, June 1-5, 2012

## 5-1 寄附研究部門教授

6. Sekiguchi, K. Molecular basis of the interaction between basement membranes and the transforming growth factor- $\beta$  superfamily. 7th International Conference on Proteoglycans, Sydney, Australia, October 17, 2011

### 【3-2: 講演・国内の学会, シンポジウム, WS など】

1. 幹細胞の培養法・培養工学のためのコンソーシアム・第1回シンポジウム、特別講演、大阪、2016年10月
2. 第24回日本発汗学会総会、基調講演、大阪、2016年8月
3. 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
4. 大阪大学 産学連携蛋白質研究所セミナー、大阪、2016年6月
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 第14回 Clinical Science Club セミナー、東京、2014年7月
10. 大阪大学・蛋白研セミナー、大阪、2014年3月
11. 第86回日本生化学会大会シンポジウム、横浜、2013年9月
12. 名古屋市立大学医学研究科セミナー、名古屋、2012年10月
13. 第35回日本神経科学大会シンポジウム「Neurovascular interaction」、名古屋、2012年9月
14. 和歌山県立医科大学セミナー、和歌山、2012年8月
15. 第11回日本再生医療学会総会、教育講演、横浜、平成24年6月
16. 日本組織培養学会第85回大会シンポジウム、京都、平成24年5月
17. 母と子のすこやか基金シンポジウム「母子医療センターと医学研究」、大阪、2012年3月

### 【3-3: その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

- 2016年度 口頭発表件数：8件、ポスター発表件数：3件  
2015年度 口頭発表件数：6件、ポスター発表件数：2件  
2014年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：12件  
2013年度 口頭発表件数：7件、ポスター発表件数：6件  
2012年度 口頭発表件数：11件、ポスター発表件数：11件  
2011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. 「阪大、再生医療 VB 設立 iPS 培養基材開発を支援」日本経済新聞、2016年1月29日
2. 「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
3. 「A fascination with proteins」、Nature 誌、2014年10月2日
4. 「生体知る手掛りつかむ」、日経産業新聞、2014年4月24日
5. 「iPS から神経細胞量産」、朝日新聞、2014年3月7日
6. 「iPS 細胞で大量培養」、日刊工業新聞、2014年3月7日
7. 「安全な iPS 細胞量産」、朝日新聞、2014年1月9日
8. 「iPS 感染症リスク低く」、日経新聞、2014年1月9日
9. 「iPS 細胞 効率作製」、日刊工業新聞、2014年1月9日
10. 「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
11. 「培養法の標準技術模索」、日経産業新聞、2013年1月16日
12. 「iPS 事業化始動」、日本経済新聞、2013年1月8日
13. 「iPS 細胞増やす足場たんぱく」、朝日新聞、2012年12月20日
14. 「iPS 細胞の新培養法」、日本経済新聞、2012年12月11日
15. 「iPS 細胞大量作製1カ月で200倍以上に」産経新聞、2012年12月5日
16. 「接着たんぱく質で培養」、日刊工業新聞、2012年12月5日

### 【5: 特許】

1. 多能性幹細胞から体細胞への分化誘導方法、大阪大学・京都大学、国内出願、2016年
2. 特定のラミニン上での多能性幹細胞の培養方法、京都大学・大阪大学・(株)メガカリオン、国内出願、2016年

## 5-1 寄附研究部門教授

3. 血管内皮細胞の誘導方法、京都大学・大阪大学、PCT 出願、2016 年
4. ヒト骨格筋衛生細胞の未分化増殖培養法、東京医科歯科大学・大阪大学、PCT 出願、2016 年
5. 汗腺の動態の観察方法、(株)マンダム・大阪大学、2016 年
6. 血管内皮細胞の誘導方法、京都大学・大阪大学、国内出願、2015 年
7. 多能性幹細胞由来心筋細胞集団の製造方法、大阪大学、国内出願、2014 年
8. 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、国内出願、2014 年
9. ラミニンフラグメントが乾燥状態でコーティングされている細胞培養器具、大阪大学、PCT 出願、2014 年
10. 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
11. 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、PCT 出願、2013 年
12. 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、国内出願、2013 年
13. 新規ドーパミン産生神経細胞の誘導方法、京都大学・大阪大学・エーザイ アンド ディー マネジメント株式会社、国内出願、2013 年
14. 新規インテグリンリガンドとその応用、大阪大学、PCT 出願、2013 年
15. 汗腺細胞の検出方法、(株)マンダム・大阪大学、国内出願、2012 年
16. 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
17. 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、2014 年
18. 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: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
9. 独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)/次世代機能代替技術の研究開発 H22-26 分担、生体内で自己組織の再生を促すセルフリー型再生デバイスの開発
10. 科学技術振興機構/戦略的イノベーション創出推進事業 H22-25 分担、遺伝子・細胞操作を駆使したヒト ES/iPS 細胞利用基盤技術の開発
11. 先端医療振興財団/関西広域バイオメディカルクラスター構想 H22-23 分担、ヒト ES 細胞利用の安全性技術確立によるパーキンソン病細胞治療の実現化
12. 文部科学省橋渡し研究推進事業 H21-23 代表、多能性幹細胞フィーダーフリー培養基材の開発

(その他民間等との共同研究)

13. 毛乳頭細胞の機能発現に対する足場蛋白質の役割に関する研究 H28- 花王(株)
14. 再生医療用の次世代足場材の開発 H28- 味の素(株)
15. 改変ラミニン及びそれに適合する幹細胞用培地の開発 H25-26 味の素(株)
16. 再生医療・創薬の基盤となる幹細胞培養用基材の開発 H26-27 (株)ニッピ
17. 表皮及び汗腺幹細胞の培養及び観察方法の確立 H28- (株)マンダム
18. 表皮幹細胞の同定及び培養方法の確立 H27 (株)マンダム
19. 表皮幹細胞の同定方法の確立 H23-26 (株)マンダム
20. ラミニン・コラーゲン等細胞接着分子の研究 H23-24 (株)ニッピ

## 教育活動 -関口清俊-

### 【7-1:現在指導している学生数 (2016 年度)】

博士課程：1 名 (研究指導)

### 【7-2:2016 年度および過去 5 年間の在籍学生数】

2016 年度 博士課程：1 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士課程：0 名 (うち外国人留学生 0 名)  
2015 年度 博士課程：3 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士課程：2 名 (うち外国人留学生 0 名)  
2014 年度 博士課程：3 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士課程：4 名 (うち外国人留学生 0 名)  
2013 年度 博士課程：4 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士課程：3 名 (うち外国人留学生 0 名)  
2012 年度 博士課程：3 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士課程：3 名 (うち外国人留学生 0 名)  
2011 年度 博士課程：3 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士課程：5 名 (うち外国人留学生 0 名)

### 【7-3:2016 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

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

### 【7-4: 2016 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2016 年度 2 名  
2015 年度 7 名  
2014 年度 7 名  
2013 年度 7 名  
2012 年度 7 名  
2011 年度 7 名

### 【8:担当授業】

共通教育：基礎セミナー (毎年)

特別科目「再生医学」(09, 10, 15)

特別科目「生命を担う物質－蛋白質」(04, 08, 10, 12, 14)

大学院：生物科学特論 X (08, 10)

生物科学特論 D2 (12, 14)

再生医療工学 (15)

### 【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. 鹿児島大学医学部、生化学 I、遺伝子機能学概論、2008 年、3 時間
2. 名古屋大学理学部、生物学特論 IV、2008 年、15 時間

## 蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動 -関口清俊-

### 【10-1:国内共同研究員の受け入れ】

2016 年度 0 課題

2015 年度 3 課題

### 【10-2:国際共同研究の実施】

該当なし

### 【10-3:大学間共同研究の実施】

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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. 骨格筋幹細胞の分化誘導および移植に有効な培養基質の探索、京都大学・iPS 細胞研究所、2015-2016 年度
6. 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
7. 神経提細胞の機能維持に有効な培養基質の探索、京都大学・iPS 細胞研究所、2014-2015 年度
8. 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
9. 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
10. ヒト iPS 細胞由来巨核球からの血小板産生を推進する細胞外基質の同定と評価に関する研究、京都大学・iPS 細胞研究所、2014-2015 年度
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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・㈱ヘリオス、2013-2014 年度
16. ヒト iPS 細胞から神経細胞への分化誘導において有効な培養基質の探索、京都大学・iPS 細胞研究所、2014-2015 年度
17. ヒト iPS 細胞から血球、内皮などの中胚系細胞への分化誘導におけるヒトラミニン E8 fragment の有用性の検討、京都大学・iPS 細胞研究所、2014-2015 年度
18. 多能性幹細胞の分化誘導技術の開発、熊本大学・発生医学研究所、2011 年度
19. iPS 細胞樹立におけるヒトラミニン E8 fragment および fragment-plus の効果の検討、京都大学・iPS 細胞研究所、2010-2014 年度

### 【10-4: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

### 【10-5:大型機器の共同利用の実施】

該当なし



【10-6: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.

### 【11-2:雑誌の編集者等】

Regenerative Biomaterials (Editorial Board; 2014-)

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

Cell Adhesion and Migration (Editorial Board; 2007-)

### 【12-1:所属学会】

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

### 【12-2:学会の役員、委員】

日本生化学会(「生化学」誌企画委員、2006-2009)、日本細胞生物学会(CSF 編集委員、2007-2008、2011-2012、2015-2016)、日本組織工学会(理事;1998-2007)、日本マトリックス研究会(運営委員;1998-2016)

### 【13:科研等の審査委員】

大阪府立成人病センター研究所 評価委員、2014-2016

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

(財) 日本皮革研究所 理事 2010-2016

(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

### 【14-1:国際会議】

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 20<sup>th</sup> 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 11<sup>th</sup> 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

### 【14-2:国内会議】

1. 「幹細胞の培養法・培養工学のためのコンソーシアム」、第1回シンポジウム、副会長、大阪、2016年10月15日

## 学内、所内活動 -関口清俊-

### 【15:学内、所内委員など】

臨床医工学融合教育研究センター運営委員（2012-2015）、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）

### 【16:その他、特筆すべき活動】

1. 科学技術振興機構 創造科学技術推進事業 (ERATO) 関口細胞外環境プロジェクト、総括責任者（2000～2006）
2. 大阪大学発ベンチャー（株）マトリクスームを設立（2015 年 12 月）

## 5. 寄附研究部門教員の活動 (平成 27 年度在籍者)

### 5-2 寄附研究部門准教授



## 5-2 寄附研究部門准教授

### 5-2-1 川端 猛

職位：寄附研究部門准教授

所属：マルチスケール構造生物学（日本電子）研究室、多階層構造生命科学研究室（兼任）

#### 【研究課題】タンパク質複合体のモデリング手法の開発

#### 【研究内容】

他の分子と結合している、複合体の状態のタンパク質の立体構造は、その分子機能のメカニズムを考える手がかりとして大変重要である。しかし、10 万件を超える立体構造データが蓄積されている PDB でも、複合体の立体構造データ数は、相互作用が報告されている分子の組み合わせに比べて、圧倒的に少ない。そこで、理論的・情報科学的な手法で、複合体のモデリングを行うことが必要となる。精確に複合体モデルを作成するために、大きく二つのアプローチをとる。一つ目のアプローチは、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—化合物複合体、タンパク質—核酸複合体にも適用することができる。この手法を効率的に実行するためにこれまでいくつかの技術開発を行ってきた。一つは、タンパク質—化合物複合体のモデリングを目指した化合物の検索・重ね合わせのプログラムの開発である。最大共通部分構造(MCS)を組み上げ法で近似的に求めるプログラム KCOMBU を開発した(Kawabata, 2011)。また、MCS で求めた原子対応に基づき、標的化合物を鋳型化合物にフレキシブルに重ねるプログラム fkcombu(Kawabata and Nakamura, 2014)も開発した。また、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、効率よく検索するデータベースの整備が必須である。この目的のために HOMCOS というサーバを開発・公開した。もう一つのアプローチは、電子顕微鏡の 3 次元密度マップデータの活用である。低温電子顕微鏡では、結晶化が困難な巨大複合体や膜タンパク質複合体の 3 次元密度マップが得られ、そのマップにサブユニットの原子モデルを重ねることで複合体の原子モデルが得られるはずである。サブユニットや密度マップを、混合正規分布モデル(Gaussian Mixture Model; GMM)で近似することで、高速にフィッティングを行う計算手法 gmfit を、2008 年に提案している(Kawabata, 2008)。この手法を発展させ、様々な実験データによる拘束の取り込み、近原子レベルの高解像度マップを対象としたデノボモデリングへの適用などを試みている。

#### 【2015-2016 年度の成果】

1. 複合体立体構造の検索・モデリング WEB サーバ HOMCOS の開発：このサーバは、立体構造データベース PDB から、複合体の立体構造を検索し、さらに得られた複合体構造を鋳型として、モデリングを行うためのサーバである(Kawabata, 2016)。アミノ酸配列や化合物の構造ファイルを入力することで、それらの類似分子の複合体立体構造データを検索する。アミノ酸配列の検索には、標準的な相同性検索プログラム BLAST を、化合物の検索には、我々が開発したプログラム KCOMBU を使用している。また、このサーバは、ある一つのタンパク質に関して、様々な分子の結合部位をまとめた表を作成する機能も付いており、アミノ酸変異による機能変化の解析にも役立つように作られている。なお、このサーバは、創薬等情報拠点で開発された VaProS サーバに、“3D Interaction”という名称で組み込まれている。
2. 原子モデル・密度マップの形状検索 WEB サーバ Omokage 検索の開発：電顕の密度マップを集積したデータベース EMDB は、既に 4000 件以上のエントリが登録されている。我々は、これらの密度マップのデータを検索するサーバ、Omokage 検索を開発した(Suzuki et al., 2016)。サーバは、原子モデルあるいは密度マップをクエリとして、高速に形状検索を行う。このために、鈴木が開発した、代表点間の距離による 1 次元プロファイルを用いる。検索により得られた類似形状の原子モデル・マップは、クエリと重ね合わせ構造を表示することができる。この計算は、川端により開発された混合正規分布モデルによる計算プログラム gmfit を用いている。

#### 【今後の展望と自己評価】

複合体サーバ HOMCOS を利用した応用（支援）研究がいくつか進んでおり、これら論文出版を進めたい。また、HOMCOS による予測精度の評価法についても解析を進めており、その成果をサーバの機能として取り込みたいと考えている。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、複数のサブユニットを効率的に重ね合わせる算法についての手法はほぼ構築できており、これらの内容も早急に執筆したい。今後は電子顕微鏡関連の研究により注力する予定である。近原子解像度のマップからのデノボモデリングの第一歩として、ヘリックス認識のプログラムを現在開発中で、来年度には実用レベルまで持ち込みたいと考えている。

## 【1:論文】

## 【1-1:英文論文】

1. 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.
2. Kinjo AR, Bekker, GJ, Suzuki H, Tsuchiya Y, Kawabata T, Ikegawa Y, Nakamura H, Protein Data Bank Japan (PDBj): updated user interfaces, resource description framework, analysis tools for large structures. **Nucleic Acids Research**, in press
3. Kawabata T, HOMCOS: an update server to search and model complex 3D structures. **J. Struct. Funct. Genomics**. doi:10.1007/s10969-016-9208-y, 2016
4. Suzuki H, Kawabata T, Nakamura H, Omokage search: shape similarity search service for biomolecular structures in both the PDB and EMD. **Bioinformatics** 32, 619-20, 2016
5. 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
6. Kawabata T, Sugihara, Y, Fukunishi, Y, Nakamura, H, LigandBox : a database for 3D structures of chemical compounds. **BIOPHYSICS**, 9, 113-121, 2013
7. 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
8. Thumarat U, Nakamura R, Kawabata T, Suzuki H, Kawai F, Biochemical and genetic analysis of a cutinase-type polyesterase from a thermophilic *Thermobifida alba* AHK119. **Appl Microbiol Biotechnol.** 95, 419-30, 2012
9. Kawabata T, Build-up algorithm for atomic correspondence between chemical structures. **J.Chem.Info.Model.**, 51, 1775-1787, 2011

## 【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(2014) No. 3 通巻 313 号
2. 川端 猛 書評: 生物記号論 - 主体性の生物学 (川出由己 著) 生物物理 2012 年 2 月 Vol 2. No.1

## 【1-5:著書】

1. 川端 猛 第 0 章 基本的な分子グラフィックソフトの操作法、第 1 章 カルモジュリン、第 6 章 プロテイン・キナーゼ、第 7 章 G タンパク質共役受容体. 見てわかる構造生物学 (中村春木 編). 2014 年. 化学同人.

## 【2:受賞歴】

なし

## 【3:招待講演】

1. 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.
2. 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

## 5-2 寄附研究部門准教授

年 10 月 3 日 招待講演

3. 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. 統数研共同利用「物理計測とベイズ統計的方法」 統計数理研究所 2013 年 1 月 16 日 招待講演

### 【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

なし

### 【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 川端 猛、中村春木、金城玲、HOMCOS: 複合体立体構造の検索・モデリングサーバ、日本農芸化学会 2014 年度大会、2014 年 3 月 30 日、明治大学生田キャンパス
2. 川端 猛、福西快文、中村春木、最大共有部分構造と分子記述子による 高速な 2D 化学構造検索プログラムの開発、日本生物物理学会第 49 回年会、2011 年 9 月 16 日、姫路
3. Kawabata T, KCOMBU: a chemical structure comparison tool using the build-up MCS algorithm. CBI/JSBi 2011 合同大会、2011 年 11 月 8 日、神戸国際会議場

### 【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、電顕 3 次元密度マップから  $\alpha$  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
2. 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
3. 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. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 川端 猛、中村春木、fkcombu: 2D-MCS を用いた鑄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
10. 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
11. 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
12. 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
13. Kawabata T, Nakamura H, Similarity-based docking using atomic correspondence of maximum common substructure: dependence of prediction accuracy on target-template similarity. 21<sup>st</sup> Annual International Conference on Intelligent System for Molecular Biology, 2013 年 7 月 23 日、Berlin
14. 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
15. Kawabata T, Multiple subunit fitting into a low-resolution density map of a macromolecular complex using Gaussian mixture model. Biophysical Society 57-th Annual Meeting、2013 年 2 月 4 日、Philadelphia
16. 川端 猛、杉原裕介、福西快文、中村春木、LigandBox: a database for 3D structures of chemical compounds、生命医薬情報学連合大会 2012、2012 年 10 月 15 日、東京
17. 川端 猛、中村春木、金城玲、進化的に保存された蛋白質間相互作用の複合体立体構造の予測、日本生物物理学会第 50 回年会、2012 年 9 月 23 日、名古屋
18. 川端 猛、中村春木、リガンド結合構造の比較モデリングーリガンド類似性・蛋白質相同性の予測精度への影響、第 12 回日本蛋白質科学会年会、2012 年 6 月 21 日、名古屋
19. Kawabata T, Nakamura H. Chemical similarity-based docking to receptor proteins by searching maximum common

## 5-2 寄附研究部門准教授

substructure. PDB40 Symposium、2011 年 10 月 4 日、Cold Spring Harbor Laboratory

20. 宮田 雄輔、川端 猛、複合体立体構造群を用いたタンパク質キナーゼ阻害剤の構造特徴解析、第 11 回日本蛋白質科学会年会、2011 年 6 月 9 日、大阪

### 【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2016 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件  
2015 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件  
2014 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件  
2013 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件  
2012 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件  
2011 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件

### 【4:新聞報道】

なし

### 【5:特許】

なし

### 【6:取得研究費】

科研費

1. 科学研究費助成事業（基盤研究（C））「混合正規分布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
2. 科学研究費助成事業（基盤研究（C））「複合体立体構造データを利用した標的蛋白質に結合する化合物群の探索法開発」代表、2010-2012 年度

教育活動、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）：基礎化学 II (2012. 分担)  
大学院（生命機能研究科）：基礎生物学 III (2014. 分担)  
大学院（基礎工学研究科）：蛋白質計算科学 (2014, 2015, 2016. 分担)

### 【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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、



## 5-2 寄附研究部門准教授

講演者、2015年6月24日、徳島あわぎんホール

11. 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
12. 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
13. 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
14. 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・
15. 一般講習会：統合データベース講習会：AJACS 肥後、講演者、2014年1月22日、化血研

## 蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の活動

### 【10-5:データベース等の運営】

HOMCOS (<http://homcos.pdbj.org>)

Pairwise gmfit (<http://www.pdbj.org/gmfit>)

gmfit (<http://strcomp.protein.osaka-u.ac.jp/gmfit>)

KCOMBU (<http://strcomp.protein.osaka-u.ac.jp/kcombu>)

LigandBox (<http://ligandbox.protein.osaka-u.ac.jp>)

GHECOM (<http://strcomp.protein.osaka-u.ac.jp/ghecom>)

MATRAS (<http://strcomp.protein.osaka-u.ac.jp/matras>)

## 社会貢献

### 【11-1:論文査読】

Biophysics and Physicobiology, IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics, SpringerPlus, Journal of Molecular Modeling, BioMed Research International, Mathematical Biosciences, The Journal of Biochemistry, Journal of Cheminformatics, BMC Structural Biology, Biomolecules, Nucleic Acids Research, Journal of Chemical Information and Modeling, CBI Journal

### 【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（2011、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:3409、VaProSを通じたアクセス：2015年:7891、2016年:7500
2. Pairwise gmfit (<http://www.pdbj.org/gmfit>) 計算回数 2014年:16904、2015年:125239、2016年:446958（※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いる...）
3. gmfit (<http://strcomp.protein.osaka-u.ac.jp/gmfit>) ソースのダウンロード回数 2013年:13、2014年:12、2015年:37、2016年:25
4. KCOMBU (<http://strcomp.protein.osaka-u.ac.jp/kcombu>) ソースのダウンロード回数 2011年:18、2012年:27、2013年:9、2014年:44、2015年:39、2016年:40
5. LigandBox (<http://ligandbox.protein.osaka-u.ac.jp>) 検索件数 2012年:1037、2013年:2335、2014年:1694、2015年:2648、2016年:608、ダウンロード件数 2012年:259、2013年:566、2014年:612、2015年:681、2016年:232
6. GHECOM (<http://strcomp.protein.osaka-u.ac.jp/ghecom>) 計算件数 2011年:2090、2012年:736、2013年:864、2014年:885、2015年:11325、2016年:1578
7. MATRAS (<http://strcomp.protein.osaka-u.ac.jp/matras>) 計算件数 2011年:9100、2012年:5533、2013年:5789、2014年:5147、2015年:5177、2016年:3365

## 学内、所内活動

### 【16:学内、所内委員など】

リトリート委員（2014）



## 5. 寄附研究部門教員の活動 （平成 27 年度在籍者）

### 5－3 寄附研究部門助教



### 5-3 寄附研究部門助教

#### 5-3-1 藤田 和将

職位：寄附研究部門助教

所属：マトリクソーム科学（ニッピ）寄附研究部門

#### 【研究課題】 幹細胞のための臨床用培養基材の産生株開発

#### 【研究内容】

多能性幹細胞を利用した再生医療を実現するためには、安全面に配慮しながら、多能性幹細胞を効率的に維持培養や分化誘導させることが必要不可欠である。現在に至るまで、多能性幹細胞の培養には、マウス由来のフィーダー細胞や、マウス腫瘍の粗抽出物であるマトリゲルが主に使用されているが、種々の感染源となり得るため、医療応用には適していない。当研究室では、マウスの初期発生における細胞外マトリックスの発現パターンを詳細に調べたマトリクソーム解析によって、ラミニンが多能性幹細胞や分化誘導させた細胞に適した足場材であることを推察して、その有効性を実証している。加えて、ラミニンは、12種類のアイソフォームが存在するヘテロ3量体の巨大な糖タンパク質であるが、細胞接着活性に重要なE8断片領域を用いることで、足場材としての有効性が最大限活かされることを見出している。

これらのラミニンE8断片を医療分野で利用するためには、あらゆる感染リスクを抑えた安全な組換えタンパク質として製造されなければならない。具体的には、各種ウイルスやマイコプラズマなどに汚染されないように樹立された安定発現株を用いて、目的の組換えタンパク質を純度高く精製できる頑強な製造体制の整備が求められる。そこで、本研究では、抗体などのバイオ医薬品製造に広く用いられているCHO細胞（Chinese hamster ovary cell）を用いて、ラミニンE8断片を安定的に高発現する細胞株を樹立することを目的とする。

#### 【2015-2016年度の成果】

ラミニンアイソフォームのうち、多能性幹細胞の効率的な維持培養に有効であることが示された511E8断片については、先立って、2012年にCHO細胞を用いた安定発現株を樹立した。その際、ラミニンを構成する3つの遺伝子（ $\alpha$ 鎖、 $\beta$ 鎖、 $\gamma$ 鎖）を段階的にCHO細胞に遺伝子導入して、薬剤選択をかけた後、限界希釈法によって、単クローンを取得した。他のアイソフォームについても、本手法により、2015年から安定発現株の樹立を試みたが、以下の2点の問題から、安定的に高発現する単クローンを取得することは、困難を極めた。そこで、2015-2016年度は、これらの課題に対処して、製造に使用可能な安定発現株を迅速に取得できる体制づくりを目指した。

##### (1) $\alpha$ 鎖E8断片の発現不足

製造コストを抑えて、安価な組換えタンパク質を作製するためには、出発原料となる培養上清に大量の目的タンパク質を発現させることが何よりも求められる。当然のことながら、ラミニンにおいては、構成する $\alpha$ 鎖、 $\beta$ 鎖、 $\gamma$ 鎖のすべてのE8断片が高発現される必要がある。511E8断片の場合、 $\alpha$ 鎖E8遺伝子を導入して、薬剤選択をかけることで、その発現が増加することが示されたが、他のアイソフォームでは発現が十分でない場合が見られた。段階的にE8断片の遺伝子を導入することで、細胞内で効率的にヘテロ3量体を形成できず、低い発現となったのではないかと考え、すべてのE8断片の遺伝子を同時に導入する方法を考案した。この手法によって、 $\alpha$ 鎖E8断片の発現が不足していたアイソフォームにおいても、高発現させることが可能となった。さらに、工程の省略により、目的タンパク質を発現する細胞集団を得るまでの時間を短縮できた。

##### (2)単クローンの取得効率の低さ

安定的に目的タンパク質を発現する細胞株を樹立するためには、遺伝子導入と薬剤選択によって得られた細胞集団から単クローンを選別しなければならない。一般的に利用されている限界希釈法では、ラミニンアイソフォームによっては、単クローンから成る細胞塊を得ることが難しかった。そこで、半固形培地中で分散させた単一の細胞を培養する方法を用いたところ、単クローンの取得効率を劇的に改善できることを明らかにした。

#### 【今後の展望と自己評価】

2015-2016年度に確立したプロトコルによって、ラミニンE8断片の高発現クローンを迅速に取得して、製造体制を整えることで、幹細胞のための臨床用培養基材を世界に広く普及させ、再生医療の発展に貢献したい。

## 研究活動 ー藤田 和将ー

### 【1:論文】

#### 【1-1:英文論文】

1. Ochiai, H., Sakamoto, N., Fujita, K., Nishikawa, M., Suzuki, K., Matsuura, S., Miyamoto, T., Sakuma, T., Shibata, T., Yamamoto, T., Zinc-finger nuclease-mediated targeted insertion of reporter genes for quantitative imaging of gene expression in sea urchin embryos. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 109(27), 10915-10920, 2012.
2. Ogawa-Goto, K., Ueno, T., Oshima, K., Yamamoto, H., Sasaki, J., Fujita, K., Sata, T., Taniguchi, S., Kanda, Y., Katano, H., Detection of active human cytomegalovirus by the promyelocytic leukemia body assay in cultures of PBMCs from patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. **J. Med. Virol.** 84(3), 479-486, 2012.
3. Sakuma, T., Ohnishi, K., Fujita, K., Ochiai, H., Sakamoto, N., Yamamoto, T., HpSumf1 is involved in the activation of sulfatases responsible for regulation of skeletogenesis during sea urchin development. **Dev. Genes Evol.** 221(3), 157-166, 2011.

#### 【1-2:代表的な論文】

1. Fujita, K., Takechi, E., Sakamoto, N., Sumiyoshi, N., Izumi, S., Miyamoto, T., Matsuura, S., Tsurugaya, T., Akasaka, K., Yamamoto, T., HpSulf, a heparan sulfate 6-O-endosulfatase, is involved in the regulation of VEGF signaling during sea urchin development. **Mech. Dev.** 127(3-4), 235-245, 2010.
2. Fujita, K., Teramura, N., Hattori, S., Irie, S., Mitsunaga-Nakatsubo, K., Akimoto, Y., Sakamoto, N., Yamamoto, T., Akasaka, K., Mammalian arylsulfatase A functions as a novel component of the extracellular matrix. **Connect. Tissue Res.**, 51(5), 388-396, 2010.

#### 【1-3:英文総説】

なし

#### 【1-4:邦文総説】

1. ラミニンおよびその E8 フラグメントの再生医療応用への可能性, 水野一乗, 藤田和将, 山本卓司, 服部俊治, バイオインダストリー 32, 10, 54-59, 2015.
2. II. 臨床応用を目指した基礎研究 再生医療を進めるための技術開発 幹細胞培養用基質の開発, 藤田和将, 関口清俊, 日本臨牀 再生医療ー新たな医療を求めてー, 73, 増刊号 5, 342-346, 2015.
3. 医療応用に適したフィーダー細胞フリーのヒト多能性幹細胞用培養基質の開発, 山本卓司, 藤田和将, 服部俊治, 関口清俊, バイオサイエンスとインダストリー 73, 1, 20-23, 2015.

### 【1-5:著書】

1. (分担執筆)「再生医療用足場材料の開発と市場 Development and Market of Scaffolds for Tissue Engineering and Regenerative Medicine」水野一乗, 藤田和将, 山本卓司, 服部俊治他 27 名, シーエムシー出版, 2016.

### 【2:受賞歴】

なし

### 【3:招待講演】

#### 【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

なし

#### 【3-2:講演-国内の学会, シンポ, WS など】

なし

#### 【3-2a:海外, 国内の学会, シンポ, WS など 自身のポスター発表】

1. 藤田和将, 上野智規, 片野晴隆, 後藤希代子, リアルタイム PCR 法を用いた HCMV UL144 遺伝子の遺伝子型識別および定量法の開発, 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 2012.11.14, 大阪

### 5-3 寄附研究部門助教

#### 【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2016 年度 口頭発表件数:0 件、ポスター発表件数:0 件  
2015 年度 口頭発表件数:0 件、ポスター発表件数:0 件  
2014 年度 口頭発表件数:0 件、ポスター発表件数:0 件  
2013 年度 口頭発表件数:0 件、ポスター発表件数:0 件  
2012 年度 口頭発表件数:0 件、ポスター発表件数:0 件  
2011 年度 口頭発表件数:0 件、ポスター発表件数:1 件

#### 【4:新聞報道】

なし

#### 【5:特許】

1. 特許名「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

## 社会貢献

#### 【12-1:所属学会】

日本結合組織学会





# 6. 資料



## 6. 資料

### 6-1 部局の平成27年度計画と達成状況評価（教育・研究・社会貢献）

| 大学年度計画<br>(平成27年度)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 部局年度計画<br>(平成27年度)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 部局達成状況<br>(平成27年度)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 自己<br>評価 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1 大学の教育研究等の質の向上に関する目標を達成するための措置<br>1 教育に関する目標を達成するための措置<br>(1)教育内容及び教育の成果等に関する目標を達成するための措置<br>1-1-1.<br>新たに設ける学修イノベーション機構(仮称)の下で全学が協立し、全学共通教育を実施する。<br>1-1-2.<br>新たに設ける学修イノベーション機構(仮称)の下で、学部高年次及び大学院を対象とした高度教養教育の全学的な運営を行うとともに、成果の検証を行い、実施体制を見直し、全学共通教育を実施する。<br>1-2-1.<br>対話型少人数教育、体験型学習、インターンシップ及びフィールドワークを継続するとともに、開講数、開講形態等を充実させる。<br>1-2-2.<br>全学教育推進機構の下で、デザイン力涵養のために知のジグザグステップス(高度教養プログラム)を運営するとともに、言語教育プログラムの強化及び異文化理解教育の強化を行うとともに、海外への発信力強化についても推進する。 | 1 大学の教育研究等の質の向上に関する目標を達成するための措置<br>1 教育に関する目標を達成するための措置<br>(1)教育内容及び教育の成果等に関する目標を達成するための措置<br>・教養科目「化学概論」「分子化学B」、基礎教養科目「生命と蛋白質」、先端基礎教養科目「生命を担う物質－蛋白質」、先端基礎教育科目「生物学実験」、「自然科学実験」を担当する。<br>・基礎セミナーの「蛋白質科学入門II」「蛋白質科学実験」の中で、体験型の授業内容を増やす。<br>・共通教育の基礎セミナーで小人数の実習や対話型ゼミを行う。<br>・理学部の講義担当「植物生化学」、「構造生物学」、「生物情報科学」、「真核生物の分子遺伝学2」や実習担当「生物学実験」を担当する。<br>・理学部と医学部の学部学生(4年生の研究室配属や基礎配属)を積極的に受け入れる。<br>外国人留学生・研究生の受け入れに積極的に取り組み、研究室では英語による研究室セミナーを実施する。<br>・共同利用・共同研究拠点の国際共同研究や外国人客員フェロー制度により外国人研究者を招聘し、学生には、共同研究等への参画を促して、国際性の涵養に努める。<br>・Frontier@Labや部局間協定を利用し、外国人留学生の受け入れに努める。 | ・教養科目「化学概論」「分子化学B」、基礎教養科目「生命と蛋白質」、先端基礎教養科目「生命を担う物質－蛋白質」、先端基礎教育科目「生物学実験」、「自然科学実験」を担当した。<br>・基礎セミナーの「蛋白質科学入門II」「蛋白質科学実験」の中で、体験型の授業内容を増やした。<br>・共通教育の基礎セミナーで小人数の実習や対話型ゼミを3件行った。<br>・理学部の講義担当「植物生化学」、「構造生物学」、「生物情報科学」、「真核生物の分子遺伝学2」、「生物科学の最前線」や実習担当学部3年「生物学実験1」、共通教育「自然科学実験 生物」を担当した。<br>・理学研究科(学部生8名、大学院生89名)と医学系研究科(学部生2名)、生命機能研究科(大学院生8名)合計107名の学生を受け入れた。                                                   | Ⅲ        |
| 2-1-1.<br>学部(学士課程)の専門教育と大学院教育を円滑に接続させるとともに、充実させる。また、その一層の推進のために行った科目の導入、カリキュラム見直しを検証する。<br>2-1-2.<br>俯瞰力と独創力を備えた博士人材を育成するための博士課程教育リーディングプログラムを継続的に発展させる。                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ・理学研究科、生命機能研究科と協力して、分野の進展に合わせて担当科目を中心にカリキュラムの改訂を積極的に進める。<br>・大学院の授業ではグローバル化に対応するため、英語の授業を実施する。<br>・大学院の授業では研究所に関連している外国人教員の授業を実施する。<br>・大学院や学部教育への外国人講師の派遣を行う。<br>・若手教員(准教授や助教など)の授業への参加を推奨する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ・理学研究科、生命機能研究科と協力して、分野の進展に合わせて担当科目を中心にカリキュラムの改訂を積極的に進めた。<br>・大学院の授業ではグローバル化に対応するため、英語の授業を2件実施した。<br>・大学院の授業では研究所に関連している外国人教員の授業を2件実施した。<br>・招聘教授であるスイスFMIのGasser教授による理学研究科の大学院の集中講義(英語コース)を行った。<br>・若手教員(准教授や助教など)の授業への参加を推奨し、計10名が3件の授業や実習を担当した。                                                                                                                                                          | Ⅲ        |
| 2-2-1.<br>大学院副専攻プログラム、大学院等高度副プログラム、知のジグザグステップス(高度教養プログラム)を、新たに構築した実施組織のもとで引き続き開講する。大学院学際融合教育を引き続き実施するとともに、実施体制を見直す。様々な機会を利用して各種のプログラムの周知を行い、引き続き履修者数の順調な増加を目指す。マルチンガル・エキスパート養成プログラムのうちのコアプログラムⅠを開始する。<br>2-2-2.<br>学際的視点、俯瞰力、独創力を備えた博士人材を育成するための博士課程教育リーディングプログラムを推進する。                                                                                                                                                                                        | ・博士課程教育リーディングプログラム「生体統御ネットワーク医学教育プログラム」を分担し、異分野融合を目指した研究者養成の教育を行う。<br>・研究所の多様な資源をもとに、理学研究科や生命機能研究科、医学系研究科と協力して、専攻の枠を超えた教育を行う。<br>・臨床医学融合研究センターと協力し、理学研究科や生命機能研究科の枠を超え、医学、工学、基礎工学の研究科の学生への教育を行う。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ・博士課程教育リーディングプログラム「生体統御ネットワーク医学教育プログラム」を分担し、異分野融合を目指した研究者養成の教育を行った。(基本プログラム講義2、異分野領域実習2)<br>・研究所の多様な資源をもとに、理学研究科や生命機能研究科、医学系研究科と協力して、専攻の枠を超えた教育を行った。(受入大学院生97名)<br>・大阪大学国際医情報センターと協力し、理学研究科や生命機能研究科の枠を超え、医学、工学、基礎工学の研究科の学生への教育を行った。(医学:1(3単位)、工学:1(2単位))                                                                                                                                                   | Ⅲ        |
| 3-1-1.<br>アドミッションポリシーに係るホームページの更新・充実を進める(英語版の発信も含む)。また、高校生・学部生等を対象とする説明会や学内施設見学会を実施する。<br>3-1-2.<br>平成29年度の新学事導入に向けて、教育担当理事の主導で定めた全学のアドミッションポリシー、カリキュラムポリシー、ディプロマポリシーを各学部・学科、研究科、専攻において再検討する。併せて、シラバスの英語化に取り組む。                                                                                                                                                                                                                                                | ・協力や兼担している研究科と協力し、パンフレット類、ホームページ、大学院入試説明会、研究室訪問などを通して教育背景の異なる多様な学生を受け入れることやアドミッションポリシーを周知する。<br>・高校生のための蛋白研セミナーを開催する他、出張授業を行い、高校生の訪問も積極的に受け入れ、研究所の案内、広報を行う。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ・協力や兼担している研究科と協力し、パンフレット類、ホームページ、大学院入試説明会、研究室訪問などを通して教育背景の異なる多様な学生を受け入れることやアドミッションポリシーを周知した。<br>・研究所としての「教育・人材育成の理念」を確立し、ホームページ上で和文・英文にて公開したほか、研究所独自のOpen Instituteを平成27年6月に開催し、学内外の学部学生らを対象に研究所とそこの教育・研究について紹介した。<br>・高校生のための蛋白研セミナーを開催し、63名の参加者があった。高校への出張授業等は、茨城県立水戸第一高等学校、大阪府立住吉高等学校、京都市嵯峨野高等学校、和歌山県立田辺中学校・高等学校、大阪府立千里高校、沖縄県立球陽高校において各1回行い、高校生の訪問も7件受け入れて、研究所の案内、広報を行った。                               | Ⅲ        |
| 3-2-1.<br>社会状況の変化に応じ、多様な選抜方法を学部・大学院で検討し、必要に応じて改革を行う。<br>3-2-2.<br>前期日程・後期日程のあり方を含め検討を続けるとともに、世界進路入試体制に向け、必要な調査を実施する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | ・協力や兼担している研究科と協力し、多様な大学院入試問題を作成する。<br>・個々の学生の能力や業績を適切に評価する面接について助力する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ・協力や兼担している理学、生命機能研究科と協力し、多様な大学院入試問題を作成した。<br>・協力や兼担している理学研究科、生命機能研究科と協力し、大学院入試において個々の学生の能力や業績を適切に評価する面接を計11件(生命機能の審査を追加)行った。                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ⅲ        |
| (2)教育の実施体制等に関する目標を達成するための措置<br>4-1-1.<br>学部から博士前期課程に至る円滑で責任ある実施体制を確立し、専門教育、多様な学際融合教育、高度教養教育を実施する。<br>4-1-2.<br>6年間のとりまとめとして、学際融合教育の教育効果に関する分析を行う。<br>学修イノベーション機構(仮称)を中心とする学部から大学院にいたる広義の教養教育体制を構築し、必要に応じて教育内容を充実させる。また、これまでに整備した環境・教材の活用を推進する。<br>4-2-2.<br>最先端的教育情報化手法を用いた全学授業支援システム等の活用を引続き推進する。また、平成25年度、26年度追加導入した講義映像収録配信システムとの連携運用を引続き行う。                                                                                                                | (2)教育の実施体制等に関する目標を達成するための措置<br>・定期的に蛋白研コキウム、研究所リトリート、および蛋白研セミナーを通じて、学部生・大学院生が先端的研究成果を取り入れる機会を設ける。<br>・機会がある毎に外国人教員を受け入れると共に、企業研究者を産学・国際連携研究室の客員教員として受け入れて教員の多様性を増やす。<br>・協力・兼担する研究科のプログラムに協力し、あるいは研究所リトリート等で学生に英語・日本語での発表の機会を与え、コミュニケーション能力の育成を促す。また、各研究科に協力して、成績・学位の基準の明確化を図る。<br>・学生が自主的に行う講義準備や勉強会に、研究所のセミナー室、談話室や図書室を積極的に提供し、能動的学習を支援する。                                                                                                                                                                                                                           | ・定期的に蛋白研コキウム、研究所リトリート、および蛋白研セミナーを通じて、学部生・大学院生が先端的研究成果を取り入れる機会を設けた。<br>・国際共同研究促進PGIにより外国人教員を4名受け入れると共に、企業研究者1名を産学・国際連携研究室の客員教員として受け入れて教員の多様性を増やした。<br>・協力・兼担する研究科のプログラムに協力し英語による中間発表の機会を設けた。研究所リトリート等で学生に英語・日本語での発表の機会を与え、グローバル化を課題としたネットワークを行い、コミュニケーション能力の育成を促した。また、各研究科に協力して、成績・学位の基準の明確化を図った。<br>・学生が自主的に行う講義準備や勉強会に、研究所のセミナー室、談話室や図書室を積極的に提供し、能動的学習を支援した。<br>・研究所の持つデータベースを拡充し、学生の教材として提供して能動的学習を支援した。 | Ⅲ        |
| 5-1-1.<br>GPA導入による効果と課題を検証するとともに、各授業において成績評価基準を明確化する。また、学生の自主的学習を様々な方策を用いて一層促進する。<br>5-2-1.<br>部局においては授業評価アンケート等のあり方の改善を行い、教育方法を一層向上させる。また、教育学習支援センターでの授業方法指導などを通じて教育方法を向上させる。<br>5-2-2.<br>自己評価、外部評価を引き続き実施し、教育方法を改善する。<br>5-3-1.<br>全学FDや各部局独自のFDをさらに推進する。<br>5-3-2.<br>全学FD委員会と教育学習支援センターの連携を強化する。引き続きFD関係のアンケートを引き続き実施するとともに、前年度までのアンケートに基づき、推進方針の改定を必要とする。                                                                                                | ・授業や講演を行う蛋白研所内の講義とセミナー室でのインターネットの利用を促進するため、設備の維持整備を継続して行う。<br>・全学教育推進機構で開講している基礎セミナーに関して学生アンケートを各担当教員にフィードバックする。<br>・大学等から提供された情報を教育や研究に活用すると共に、構成員に対してFDの研修会を周知し、研修機会に積極的に参加する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ・授業や講演を行う蛋白研所内の講義とセミナー室でのインターネットの利用を促進するため、設備の維持整備を継続して行った。<br>・全学教育推進機構で開講している基礎セミナーに関して学生アンケートを各担当教員にフィードバックした。<br>・大学等から提供された情報を教育や研究に活用すると共に、構成員に対してFDの研修会を周知し、研修機会に積極的に参加させた。                                                                                                                                                                                                                         | Ⅲ        |

| 大学年度計画<br>(平成27年度)                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 部局年度計画<br>(平成27年度)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 部局達成状況<br>(平成27年度)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 自己<br>評定 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <p>(3)学生への支援に関する目標を達成するための措置</p> <p>6-1-1.<br/>学生への各種ガイダンス、履修指導の充実に加え、様々な制度を活用により、適切な指導を推進する。また、学生、特に留学生や社会人学生に必要な情報・助言の提供及び履修上の配慮などを充実させる。</p> <p>6-1-2.<br/>全学及び部局の学生相談室あるいは相談窓口について、学生生活に関わる幅広い内容の相談に対応できるよう体制を整え、充実させる。</p> <p>6-2-1.<br/>学習に困難を抱える学生のニーズに合わせた修学支援と生活支援を引き続き実施するとともに、学生、特に発達障害のある学生の実情を把握し、支援を充実させる。</p> | <p>(3)学生への支援に関する目標を達成するための措置</p> <p>・研究所の「学生なんでも相談室」を活用し、相談や支援の幅を広げる。また、理学研究科の学生相談員や生物科学専攻教務委員会の構成委員も研究所教員が担当し定期的に協力先部局と学生支援に関する情報交換を行う。<br/>・必要な場合には外国人留学生を補助するチューターを配置するなどとして、教育や生活の補助を行う。</p> <p>・メンタルヘルス講演会への参加を組織的に推進する。<br/>・研究所独自の学生支援のための「学生なんでも相談室」を活用し、また理学研究科の学生相談員を担当し、学生に対するメンタルヘルスケアにあたる。</p> <p>・学生に対する各種奨学金受給や、特別研究員採用を支援する。<br/>・一般財団法人蛋白質研究奨励会からの学生支援制度を活用し、大学院学生を支援する。</p>                                                                                                                                                                                                            | <p>・研究所の「学生なんでも相談室」を活用し、相談や支援を行った。また理学研究科の学生相談員や生物科学専攻教務委員会の構成委員も研究所教員が担当し定期的に協力先部局と学生支援に関する情報交換を行った。<br/>・外国人留学生を補助するチューターを計3名配置するなどとして、教育や生活の補助を行った。</p> <p>・メンタルヘルス講習会に4名が参加した。<br/>・研究所独自の学生支援のための「学生なんでも相談室」に担当教員を2名(十事務補佐員1名)配置して運用し、また理学研究科の学生相談員を担当し、学生に対するメンタルヘルスケアに対応できる体制を取った。</p> <p>・学生に対する各種奨学金受給や、特別研究員採用を支援した。<br/>・一般財団法人蛋白質研究奨励会からの学生支援制度を活用し、大学院学生を支援した(2名)。<br/>・蛋白研リトリートにおいて、学生の優秀な発表に対してベストポスター賞を選び表彰を行った。<br/>・研究所独自の予算および外部資金を利用して優秀な大学院学生をRAに採用し、研究活動を支援した(14名)。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | III      |
| <p>6-4-1.<br/>各種奨学金制度に関する情報を積極的に収集し、学生に周知するとともに、学内の奨学制度・表彰制度の維持・改善を図る。</p> <p>6-4-2.<br/>運営費交付金によるTA・RA経費の配分については、部局間の配分バランスを詳細に検討し学部・研究科に対しメリハリの利いた配分を行う。また、各種外部資金による部局独自のRA制度を積極的に運用する。さらに、大学院生の教育指導能力の一層の向上を目的に、教員指導の下、教育支援</p>                                                                                           | <p>・協力先学部及び研究科の制度に研究所として組織的に参画し、学生に対する、キャリア形成の支援を行う。<br/>・各種奨学金受給、RAやTA受入れ、特別研究員採用を支援する。<br/>・研究所の独自の予算を用いて博士課程の学生をRAとして支援する。外国人留学生には別基準でRAに採用し、より厚い手当をとする。<br/>・学生の国内、国際学会への参加を経済的に支援する。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>・協力先学部及び研究科の制度に研究所として組織的に参画し、学生に対する、キャリア形成の支援を行った。<br/>・各種奨学金受給、RAやTA受入れ、特別研究員採用を支援した(RA:14名、特別研究員:10名)。<br/>・研究所の独自の予算を用いて博士課程の学生をRAとして支援した(10名)。外国人留学生には別基準でRAに採用し、より厚い手当を行った(4名)。<br/>・学生の国内、国際学会への参加を経済的に支援した(66件)。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | III      |
| <p>7-1-1.<br/>教育担当理事のもとに設置されたキャリア形成教育検討WGと、教育学習支援センターが協力して、全学で実施するキャリア形成教育について検討を行うとともに、教育学習支援センターにおいて学生を対象としたキャリア形成教育プログラムを開発する。各部局においては、独自のキャリア形成教育を推進する。</p> <p>7-1-2.<br/>TA制度、RA制度及びインターンシップなどを活用して、学部学生及び大学院生のキャリア形成を支援する。<br/>また、既存の制度を検証し、新たなキャリア形成支援の方</p>                                                          | <p>・協力先学部及び研究科の制度に研究所として組織的に参画し、学生に対する、キャリア形成の支援を行う。<br/>・就職担当教職員を配置し、求人情報の提供、就職指導や進路指導等のキャリア形成支援を積極的に行う。また、キャンパスライフ支援センター及び教育推進部 学生・キャリア支援課により全学的なキャリア支援を継続する。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>・協力先学部及び研究科の制度に研究所として組織的に参画し、学生に対する、キャリア形成の支援を行った。研究所独自に塩野義製薬のOBによる説明会を行い、3名の参加があった。<br/>・研究所のリトリートにおいてOBトークを行って、様々なキャリアを紹介した。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | III      |
| <p>2 研究に関する目標を達成するための措置</p> <p>(1)研究水準及び研究の成果等に関する目標を達成するための措置</p> <p>8-1-1.<br/>学問の発展にとって重要なかつ独創的な基礎的・基盤的研究を継続して推進する。</p> <p>8-1-2.<br/>分野横断的な基盤的研究、緊急度の高い基盤的研究、特色のある基盤的研究などに継続して取り組む学際融合的なプログラムを引き続き支援する。</p>                                                                                                              | <p>(1)研究水準及び研究の成果等に関する目標を達成するための措置</p> <p>・各研究グループは、中長期的な視野に立って独自に設定した研究テーマに取り組む。このためには運営費交付金に加え、科研費を中心とした外部資金を獲得し、成果は積極的に論文として公表する。<br/>・新研究グループの立ち上げは中長期的視野に立って行う。独立准教授研究室の支援を行う。<br/>・日本蛋白質構造データバンク(PDB)の構築・運営に関しては、幅広い分野での利用に対応できるようにデータそのものの質の向上とデータの提供法の高度化・簡易化を図ると同時に今後の大容量データに対応できる持続可能なデータベース技術の開発に取り組む。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>・各研究グループは、中長期的な視野に立って独自に設定した研究テーマに取り組むため、運営費交付金に加え科研費および文部科学省やAMEDの受託研究費等の外部資金を多数獲得した。それらによる研究成果は、論文として公表する一方、講習会等のアウトリーチ活動を積極的に行って社会へ還元した。学内の学術研究機構会議による研究と向きあふの一つとして、グラフフロント大阪ナレッジキャピタルにて講義を行い40〜50名参加者があった。<br/>・所内の長期計画委員会のワーキンググループとして研究分野・研究体制検討委員会を平成27年度内に7回開催し、新研究グループの立ち上げについて中長期的視野に立った議論を行った。また、独立准教授研究室に対する予算的支援および任期付き准教授のデューティ化に関する内規の制定を行った。<br/>・日本蛋白質構造データバンク(PDB)の構築・運営に関しては、幅広い分野での利用に対応できるようにデータそのものの質の向上とデータの提供法の高度化・簡易化を図ると同時に今後の大容量データに対応できる持続可能なデータベース技術(ダウンロード可能なデータベースファイル、セマンティックウェブ技術、分子可視化技術)の開発に取り組んだ。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | III      |
| <p>8-2-1.<br/>重点的研究領域をはじめとした大型プロジェクト研究を継続的に実施するとともに、提案された発展的な研究活動を継続して支援する。</p> <p>8-2-2.<br/>21世紀型の複合的諸課題や地球規模的諸問題の解決に資する重要研究課題を絞り込み、研究プロジェクトを具体化させる。</p>                                                                                                                                                                   | <p>◎「生命分子素子から生命システムの全体像を解き明かす多次元国際研究」の6年度(最終年度)にあたる本年度は、フェイズ3(新しい分子生命科学の普及)の完成として、「細胞・組織・個体のなかの生命素子を知る」ことをキーワードに、「部分を切り取る」研究スタイルから、「分子から個体までの各階層について鳥瞰的に捉える」スタイルの科学を先導し、蛋白質科学研究所のバラダイム転換を達成する。<br/>本事業の推進により最先端の蛋白質解析技術を創出すると共に、健康・医療・環境・エネルギーなど各分野における社会的要請の強い喫緊の課題や、基本的生命現象の未解決問題に取り組む。また、世界の技術革新の最新の動向を捉えると同時に若手研究者の国際化を促す。以上、フェイズ3の研究をまとめ、次期の重点プロジェクトを立案する。</p>                                                                                                                                                                                                                                      | <p>・「生命分子素子から生命システムの全体像を解き明かす多次元国際研究」の最終年度として、個々の分子の構造機能研究を、オルガネラ、細胞、そして生物個体といった複数の階層にわたる鳥瞰的な理解につなげる研究を推進し、多数の成果を上げた。具体的には、緑藻の光合成装置や植物葉緑体における新巨大輸送装置などの超複雑装置の分子実体とその細胞中での機能発現メカニズムの解明、細胞に一本だけ生えている織毛がマウス個体の体重抑制する新規機構の提唱、定量的NMRIによる光学顕微鏡、電子顕微鏡を組み合わせた革新的な分枝制御による細胞内の多階層の多様な構造を1μmまでのイメージング、などがあげられる。また、本事業の成果をもとにさらなる次世代構造生物学を推進するための概要要求プロジェクト「フルスケール構造生命科学の国際拠点形成事業」を策定し、H28年度から3年間の事業として採択された。また、世界最新鋭のクライオ電子顕微鏡の導入を達成し、基礎生物学から創薬応用まで強力に推進できる体制の構築に成功した。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | IV       |
| <p>8-3-1.<br/>国際共同研究を継続して実施するとともに、一層のグローバル化を推進する。</p> <p>8-3-2.<br/>本学の海外拠点や海外の研究機関とのネットワークを活用し、大学間、部局間交流をさらに促進する。</p>                                                                                                                                                                                                       | <p>・優れた外国人研究員を招へいし、共同研究を実施する。<br/>・SPRING-8の蛋白研専用ビームライン(BL44XU)の利用については、アジア諸外国を中心とした国際利用を進める。台湾放射光科学センターとの研究協定に基づいて、ビームタイムの相互利用を図る。<br/>・日本蛋白質構造データバンク(PDB)とNMR実験データベース(PDBj-BMRB)は、引き続き外部資金を活用して運営し、それぞれ、国際蛋白質構造データバンク(wwPDB)との共同事業としてさらに充実・発展させる。<br/>・「生命分子素子から生命システムの全体像を解き明かす多次元国際研究」プロジェクトにおいて、積極的に海外の共同研究者を招へいてセミナー・シンポジウムを企画するとともに、すでに多数実施している国際共同研究をさらに充実させるために教員および研究員の海外派遣を積極的に進める。<br/>・共同利用・共同研究拠点の事業の一つとしても、国際共同研究の強化を図る。具体的には10課題程度の国際共同研究、数課題程度のNMR共同利用とビームライン共同利用を実施する。<br/>・蛋白質科学に関する国際ネットワーク活動として、中国の北京大学および上海国立蛋白質科学センターとのジョイントシンポジウムを開催するほか、アイラング大学(インドネシア)とのジョイント蛋白質セミナーを開催する。</p> | <p>口優れた外国人研究員を招へいし、共同利用・共同研究拠点の事業の一つとしても、国際共同研究の強化を図った。具体的には国際共同研究課題15件、NMR共同利用9件、ビームライン共同利用59件を実施した。<br/>口SPRING-8の蛋白研専用ビームライン(BL44XU)の利用については、アジア諸外国を中心とした国際利用を進め(外国グループ10件)、台湾放射光科学センターとの研究協定に基づいて、ビームタイムの相互利用を図り、全ビームタイムの15%を提供した。<br/>口日本蛋白質構造データバンク(PDBj)とNMR実験データベース(PDBj-BMRB)は、引き続き外部資金を活用して運営し、それぞれ、国際蛋白質構造データバンク(wwPDB)との共同事業としてさらに充実・発展させ、それぞれ11万7千件、1万6000件のエントリー数に達し、PDBjからのデータのダウンロード数は平成27年度には7173万件に達した。<br/>口蛋白質科学に関する国際ネットワーク活動として、中国北京大学および上海国立蛋白質科学センターとのジョイントシンポジウム、アイラング大学(インドネシア)とのジョイント蛋白質セミナー、台湾国立放射光科学センターとのジョイントシンポジウム、オーストラリア国立大学とのジョイント蛋白質セミナー、イギリス・リーズ大学とのジョイント蛋白質セミナー、韓国ソウル大学とのジョイントシンポジウムを開催した。<br/>口大阪大学国際共同研究促進プログラム(短期人件費支援)を利用して4人の外国人研究者を雇用了。<br/>口国際共同研究促進プログラムの成果として共著論文2篇(Chemical Science 2015, Biochemistry2015)を報告し、全学の英語HPのピッチとして取り上げられた(予定と聞いています。原稿校了)<br/>口前年度に比べて新規に22件の国際共同研究を推進した。<br/>口「生命分子素子から生命システムの全体像を解き明かす多次元国際研究」プロジェクトにおいて、積極的に海外の共同研究者を招へいて、セミナー・シンポジウムを企画するとともに、すでに多数実施している国際共同研究をさらに充実させるために教員および研究員の海外派遣を積極的に進めた。具体的には、18件の蛋白質セミナーのうち、9件を国際セミナーとして海外からの研究者を招へいた英語によるセミナーとし、延べ521名の外国人が参加したことにより、参加する学生に国際性を身に着ける機会を増やした。</p> | IV       |

| 大学年度計画<br>(平成27年度)                                                                                                                                                                                              | 部局年度計画<br>(平成27年度)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 部局達成状況<br>(平成27年度)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 自己<br>評定 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 8-4-1.<br>9-1-1.<br>8-4-2.<br>最先端の研究を展開している外国人研究者とそのグループを本学に招へいし、国際共同研究を実施する。                                                                                                                                   | 平成25年度に採択された2件の国際共同研究促進プログラムを継続的に推進すると共に、海外から複数の外国人を招へいし、国際共同研究を実施する。<br>・蛋白研の国際共同研究制度により積極的に外国人研究員を招聘する。<br>・海外から複数の外国人を招聘し、国際共同研究を実施する。<br>・wvPDB国際諮問委員会を主催するとともに関連する国際シンポジウムを開催する。<br>・海外の大学・研究所の研究者をクロス・アポイントメント制度等を用いて雇用するよう努める。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 平成25年度に採択された2件の国際共同研究促進プログラムを継続的に推進すると共に、海外から2名の外国人を招へいした。また同プログラム(短期人件費支援)により4名の外国人研究者を雇用し、国際共同研究を実施した。<br>・蛋白研の国際共同研究制度により積極的に外国人研究員を招聘した。<br>・海外から複数の外国人を招聘し、国際共同研究を実施した。<br>・wvPDB国際諮問委員会を主催するとともに、日本における蛋白質立体的構造データベースの運営拠点として、The wvPDB Symposium Integrative Structural Biology with Hybrid Methods (2015.10.3、大阪大学、参加者数延べ93名)を主催した。<br>・オーストラリア国立大学の研究者をクロス・アポイントメント制度等を用いて雇用了。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ⅲ        |
| (2)研究実施体制等に関する目標を達成するための措置                                                                                                                                                                                      | (2)研究実施体制等に関する目標を達成するための措置                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |          |
| 9-1-1.<br>種々の人事制度や採用方法を継続して活用し、優秀な人材を採用する。<br>9-1-2.<br>研究に関するFD活動を継続して実施する。                                                                                                                                    | ・教員の公募は全て国際公募を含む公募とし、女性や外国人の研究者を積極的に採用するよう努める。<br>・准教授、講師、助教の任期制を継続するとともに、各教員に対する業績評価に基づく再審査を行う。<br>・特任教員制度も活用して若手人材が活躍できる場を創出する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | ・教授2名の国際公募を行い、女性や外国人の研究者の応募(それぞれ6名と2名)があり、その結果国内の女性教授2名の雇用を決定した(実施は平成28年度)。<br>・准教授、講師、助教の任期制を継続するとともに、各教員に対する業績評価に基づく再審査を行った。<br>・教育や人材育成を行える特任教員をより多く採用できるように所内の内規を制定し、若手人材が活躍できる場をより多くした(実施は平成28年度)<br>・優秀な任期付き准教授のテニュア化に関する内規の制定と、任期付き助教の流動性を高めるために再任回数制限を導入し、有能な人材の確保に務めた。<br>・学内の「優れた若手研究者採用拡大支援」制度を利用して、若手および女性の特任助教を複数雇用了。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ⅲ        |
| 9-2-1.<br>分野横断的な重点研究活動を支援するために、支援体制を充実させる。                                                                                                                                                                      | ・所内に設置した研究体制検討専門委員会によって研究体制の整備を戦略的に行う。<br>・H26年度中に実施する外部評価に基づき、上記研究体制検討専門委員会を中心に、研究体制や研究分野について中長期的な視野による検討を行う。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 研究所長計画委員会の下に、研究所の将来の研究方向と体制を議論するためのワーキンググループとして「研究分野・体制検討専門委員会」を設置し、平成27年度中に5回実施した。また、先進的な研究を行っている研究者を招いて「蛋白質研究所未来コロキウム」と称する講演会を4回開催し、研究所がこれまでカバーしてこなかった学問領域で、今後重要となる分野について議論を行った。これらの取り組みの成果として、平成28年度からの女性教授2名の雇用、および、若手・女性の特任教員の増員が決定した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ⅲ        |
| 9-3-1.<br>全学的な研究支援制度・組織等を活用し、各部署の研究や分野横断的研究の支援を引き続き積極的に行う。また、次年度以降に向けて新たな研究支援の方策を検討する。<br>9-3-2.<br>科学研究費助成事業獲得支援方策を引き続き推進する。また、獲得にむけたより効果的な支援方策を充実させる。                                                         | ・所内に設置した研究分野・体制検討専門委員会によって、研究所の教育研究活動を支援する部局内の体制の整備を戦略的に、効率的な支援活動とする。<br>・共同利用・共同研究拠点の共同研究員の受入や技術提供、受託サービス等の支援体制を、所内広域も含めて高度化する。<br>・大型プロジェクト研究の研究者を中心として、研究支援や研究スペース利用を推進する。<br>・共同研究拠点様及び分析実験様を有効利用し、効率的な管理・運営を行う。<br>・間接経費などを活用して、研究者の研究環境の改善、蛋白研全体の機能の向上に対して柔軟な支援を行う。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ・所内に設置した研究分野・体制検討専門委員会によって、研究所の教育研究活動を支援する部局内の体制の整備を戦略的に、効率的な支援活動を行った。<br>・共同利用・共同研究拠点の共同研究員の受入や技術提供、受託サービス等の支援体制を、所内広域も含めて高度化した。<br>・大型プロジェクト研究の研究者を中心として、研究支援や研究スペース利用を推進した。<br>・共同研究拠点様及び分析実験様を有効利用し、効率的な管理・運営を行った。<br>・間接経費などを活用して、研究者の研究環境の改善、蛋白研全体の機能の向上に対して柔軟な支援を行った。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ⅲ        |
| 10-1-1.<br>共同利用・共同研究の各拠点及び学内共同教育研究施設は、学内及び学外との共同利用・共同研究を継続的に実施する。<br>10-1-2.<br>共同利用・共同研究の各拠点及び学内共同教育研究施設は、共同利用・共同研究等を通じて、大学院生や研究者を継続的に育成する。                                                                    | ◎第3期中期目標・計画期間(平成28年度～)における共同利用・共同研究拠点(蛋白質研究所共同利用・共同研究拠点)の継続認定に対する準備を進め、申請する。<br>・蛋白質研究所における共同利用・共同研究拠点として、「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つの柱を継続して推進する。このために以下の6事業を継続する。<br>(1)共同研究員：本研究所の主要研究課題と関わる共同研究、又は本研究所の特別設備を使用する共同研究。(2)国際共同研究：上記の共同研究を、国外の研究グループと実施。(3)NMR共同利用研究課題：本研究所設置超高分解能NMR装置を利用する共同利用研究。(4)ビームライン共同利用研究課題：大型放射光施設SPRING-8に設置した蛋白質専用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)を利用する共同利用研究。(5)蛋白質研究所セミナー：広く蛋白質科学に関するトピックスや重要課題についての、蛋白質研究所内外の研究者からの申請による研究集会。(6)客員フェロー：本研究研究所と共同して研究を進める意欲的な研究者(2名)を客員フェローとして招聘。<br>・全国の11の附属研究所で構成される研究所ネットワークに継続して参加、協力し、また、年1回定期的に開催されるネットワークシンポジウム(H26年度は第9回のシンポジウムを主催)にも参加する。<br>・ホームページを整備し、上記6事業やその成果を国内外の蛋白質研究者コミュニティに周知する。<br>・アジア・オセアニアを中心とする国際的拠点活動をより活性化させる。<br>・データベース構築・運営をより高度化し、広範なサービスを行う。特にPDBおよびPDBj・EMRDBデータベースは、国内の基盤的データベースとしてJSTのバイオサイエンス・データベースセンター(NBDC)及び、情報・システム研究機構DBCLSとも協力し、国内外のデータベースと統合して活用するための基盤技術を開発して、整備・高度化する。<br>・附属蛋白質解析先端研究センターの先端計測研究室が中心となり、最先端の蛋白質解析の装置の導入、技術開発とその普及に努める。<br>・蛋白質研究所汎用コンピュータシステムを更新し、蛋白質科学研究を遂行する計算環境を提供するとともに、蛋白質科学研究を遂行するためのデータベースの管理・運営環境を整備する。 | ◎共同利用・共同研究拠点の中間評価結果に対応して、蛋白質研究所のアジア・オセアニアの中核となるべく、国際的な活動を行った。主な活動は以下の通りである。<br>・共同利用・共同研究拠点(蛋白質研究所共同利用・共同研究拠点)の認定申請を行い、新たにMOUを締結した機関数2件、海外で行った国際蛋白質セミナー(インドネシア、中国、台湾、オーストラリア、イギリス、韓国)。<br>・共同利用・共同研究拠点の期末評価結果に対応して、運営委員会委員構成に学外委員が半数を超えるように規定改正を行った。また、女性研究者を積極的に採用することを目指した教授人事公募を行った。<br>・第3期中期目標・計画期間(平成28年度～)における共同利用・共同研究拠点(蛋白質研究所共同利用・共同研究拠点)の継続申請を行い、拠点に採択された。<br>・蛋白質研究所における共同利用・共同研究拠点として、「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つの柱を継続して推進した。事業に採択された課題数は次の通りであった(共同研究員16名、国際共同研究16件、NMR共同利用研究課題9件、ビームライン共同利用研究課題59件、蛋白質研究所セミナー18件、客員フェロー2名)。<br>このために従来からの6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、蛋白質研究所セミナー、客員フェロー)に加え、クライオ電子顕微鏡の共同利用研究課題制度を立ち上げ、募集を行った。<br>・全国の11の附属研究所で構成される研究所ネットワークに継続して参加、協力し、また、年1回定期的に開催されるネットワークシンポジウムに参加した。<br>・ホームページを整備し、上記6事業やその成果を国内外の蛋白質研究者コミュニティへの周知を図った。<br>○H26年度に締結した5件に加え、台湾国立清華大学生命科学学院、ニューージーランド大学ラトガース総合プロテオミクスセンターとのMOU締結、海外での国際蛋白質セミナーの開催など、アジア・オセアニアを中心とする国際的拠点活動をより活性化した。<br>・データベース構築・運営をより高度化し、広範なサービスを行った。特にPDBjおよびPDBj・EMRDBデータベースは、国内の基盤的データベースとしてJSTのバイオサイエンス・データベースセンター(NBDC)及び、情報・システム研究機構DBCLSとも協力し、国内外のデータベースと統合して活用するための基盤技術を開発して、整備・高度化した。<br>・蛋白質研究所汎用コンピュータシステムを更新し、蛋白質科学研究を遂行する計算環境を提供するとともに、蛋白質科学研究を遂行するためのデータベースの管理・運営環境を整備した。 | Ⅳ        |
| 3 その他の目標を達成するための措置                                                                                                                                                                                              | 3 その他の目標を達成するための措置                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |          |
| (1)社会連携・社会貢献に関する目標を達成するための措置                                                                                                                                                                                    | (1)社会連携・社会貢献に関する目標を達成するための措置                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |          |
| 11-1-1.<br>各種産学連携に関するシンポジウム、ワークショップ等を開催するとともに、共同研究、受託研究等を推進する。<br>11-1-2.<br>産学連携本部は、学内関連組織や学外組織と連携し、特許、マテリアル、臨床試験データ等の知的財産の活用、及び産業創出拠点のための共同研究講座・協働研究所制度やテクノアライアンス様などの有効利用を推進する。<br>また、関連部署は、産業創出拠点の有効利用を推進する。 | ◎大阪大学未来戦略機構第6部門(創薬基盤科学研究部門)がリードする創薬研究に参加し、同機構シンポジウムの交流会においてポスター発表を行うなど構造生物学分野の強みを活かした産学官連携への独自の貢献を図る。<br>・附属蛋白質解析先端研究センターを中心に、技術開発の成果の産業界への積極的な移転を図る。具体的には以下の計画を実行した。<br>(1)文部科学省のプロジェクト「創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業」(内閣府のAMED傘下に移行の予定)に中心的役割を果たすメンバーとして参加し、国内のアカデミアだけでなく、企業の創薬研究を支援することにより先端技術の社会還元を図る。<br>(2)文部科学省のプロジェクト「先端研究基盤共用・プラットフォーム形成事業」で、先端NMR装置群を民間企業と共用し、高度な技術指導講習も行い、産業界に貢献する。<br>(3)SPRING-8生体超分子複合体構造解析ビームラインの利用を研究者コミュニティに普及させる。<br>(4)研究者・大学院学生をはじめ一般社会人を対象とした蛋白質構造データベース(PDBj)の利用講習会を実施し、データベースリテラシーの向上を図る。<br>・NMRIについて、周辺機器の利便性も向上させて、世界最高レベルの性能を共同研究員制度等を通じて、研究者コミュニティに提供する。<br>・附属蛋白質解析先端研究センターの客員部門(企業研究者)と連携し、企業やアカデミア単独では困難な境界領域に属する研究開発を行い、成果の社会還元を目指す。<br>・蛋白質科学の先端研究の成果として得られた各種の技術を発明・特許出願などにつなげ、またそれらの技術移転を積極的に進める。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | ◎大阪大学未来戦略機構第6部門(創薬基盤科学研究部門)がリードする創薬研究に参加し、同機構シンポジウムの交流会においてポスター発表を行うなど構造生物学分野の強みを活かした産学官連携への独自の貢献を図った。<br>・附属蛋白質解析先端研究センターを中心に、技術開発の成果の産業界への積極的な移転を図った。具体的には以下の計画を実行した。<br>(1)文部科学省/AMEDのプロジェクト「創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業」に中心的役割を果たすメンバーとして参加し、同事業の補助を受け、世界最新鋭のクライオ電子顕微鏡の導入を遂行した。同設備に興味をもつ製薬企業に対し説明会を開催し、国内のアカデミアだけでなく、企業の創薬研究を支援することにより先端技術の社会還元を図るため、企業向けの共同研究・共同利用の枠組み作りについて検討を開始した。<br>(2)文部科学省のプロジェクト「先端研究基盤共用・プラットフォーム形成事業」の枠組みを利用し、先端NMR装置群の民間企業による利用を22件支援し、高度な技術指導講習を行い、産業界に貢献した。また、その中から特に2件は製薬企業とのクライオ電子顕微鏡の導入を遂行した。同設備に興味をもつ製薬企業に対し説明会を開催し、国内のアカデミアだけでなく、企業の創薬研究を支援することにより先端技術の社会還元を図るため、企業向けの共同研究・共同利用の枠組み作りについて検討を開始した。<br>(3)ビームライン講習会の開催(1回2日間)などを通してSPRING-8生体超分子複合体構造解析ビームラインの利用を研究者コミュニティに普及させた。<br>(4)研究者・大学院学生をはじめ一般社会人を対象とした蛋白質構造データベース(PDBj)の利用講習会をおよびランチョンセミナーを計6回実施し、データベースリテラシーの向上を図った。<br>・蛋白質科学の先端研究の成果として得られた各種の技術を、発明・特許出願(10件)有償の共同研究8件、有償のMTA4件など、国内外企業との連携につなげ、企業向けの講習会・セミナーを6件、技術指導を13件行い、教員が持つ技術とノウハウの産業界への移転に貢献した。また、国内登録された特許技術をもとに大阪大学ベンチャーキャピタルの支援を受けて、大学発ベンチャー企業を創業した。                                                                                                                                                                                             | Ⅳ        |
| 11-2-1.<br>大学院教育において社会人教育を継続的に推進する。<br>11-2-2.<br>社会人も対象とした各種人材育成教育プログラム・セミナー・講演会等を継続的に推進する。                                                                                                                    | ・関連研究科と連携して、博士課程での社会人の博士後期課程への進学を支援し、研究者としての教育を推進する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | ・理学研究科と連携して、博士課程での社会人の博士後期課程への進学を支援し、研究者としての教育を推進する。また、1名の社会人博士を受け入れた。<br>・基礎工学研究科と連携し、集中講義「蛋白質計算科学」を、社会人も聴講できる形で開催し、平成27度には延べ25名の製薬企業内研究者を中心とする社会人聴講者があった。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ⅲ        |

| 大学年度計画<br>(平成27年度)                                                                                                            | 部局年度計画<br>(平成27年度)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 部局達成状況<br>(平成27年度)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 自己<br>評定 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 12-1-1.<br>大阪大学21世紀機構が中心となり、学内外の組織と連携した、社会貢献事業を着実に実施する。<br>また、事業の検証結果を踏まえ、とりまとめた連携方策に基づき今後の計画を作成する。                           | ・全国共同利用・共同研究拠点に指定されている生物・医学系の主な11研究所による「第10回研究所ネットワーク国際シンポジウム」に参加し、最先端の研究を社会に対し情報発信する。<br>・本部、学部と協力し、出前講義、研究所の紹介を高校生等に行う。<br>・引き続き蛋白質研究所セミナーを一般市民にも公開する。<br>・高校生向けの蛋白質セミナーを主催し、オープンキャンパス期間中に実施する。<br>・いちょう祭等を通して、研究所の公開や広報を行い、社会貢献する。<br>・研究所HPから、一般社会・高校生向けに、蛋白質の機能・構造に関する正確かつ最新の知見を公開・発信する。<br>・所内に設置した所長直轄の卒業生担当室を活用し、同窓会と連携する。        | ・全国共同利用・共同研究拠点に指定されている生物・医学系の主な11研究所による「第10回研究所ネットワーク国際シンポジウム」に参加して研究発表を行い、最先端の研究を社会に対し情報発信した。<br>・本部、学部と協力し、高校施設見学7件を行った。<br>・高校生向けの蛋白質セミナーを1件主催し、オープンキャンパス期間中に実施した。<br>・いちょう祭で実験施設等8件を公開し、計97名の参加があった。<br>・研究所の持つデータベースを拡充し、学生や一般向けの教材として提供した。<br>・所内に設置した卒業生担当室の活用について、同窓会と連携し、活動方針を検討した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ⅲ        |
| (2) 国際交流に関する目標を達成するための措置                                                                                                      | (2) 国際交流に関する目標を達成するための措置                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |
| 14-1-1.<br>各種の支援組織や留学・交換留学等の制度を活用して、学生や教職員等の海外との交流を積極的に実施する。                                                                  | ・研究者・事務職員等の海外派遣・受入れを促進する。<br>・部局間協定および大学間協定を結んでいる中国、インド、韓国、台湾、キューバや英国、フランス、インドネシア、ハンガリー、オーストラリアの研究所や大学を中心に、研究連携・交流を継続すると共に、新たな交流を促進する。<br>・国際共同研究促進プログラムに採択された2課題をサポートし、外国人教授による積極的な研究・教育活動をサポートする。<br>・FrontierLab、OUSSEPなどの仕組みを利用して海外の学生受け入れを推進し、研究所構成員のさらなる国際化を図る。<br>・大学院の授業ではグローバル化に対応するため英語による授業を実施する。                              | ・研究者・事務職員等の海外派遣・受入れを促進し、延べ100件実施した。<br>・部局間協定および大学間協定を結んでいる中国、インド、韓国、台湾、キューバや英国、フランス、インドネシア、ハンガリー、オーストラリアの研究所や大学を中心に、研究連携・交流を継続すると共に、新たな交流を促進するため54件の海外研究者を受け入れた。国際共同研究促進プログラムに採択された2課題をサポートし、日独共同国際セミナーを蛋白研セミナーとして開催した。その際、外国人教授による積極的な研究・教育活動について検討した。<br>・FrontierLabの仕組みを利用して海外の学生を5名受け入れて、研究所構成員のさらなる国際化を図った。<br>・大学院の授業ではグローバル化に対応するため英語による授業を3件実施した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ⅲ        |
| 14-1-2.<br>恒常的にワンストップサービスの評価を行いながら、全学的なワンストップサービス体制の構築を行う。                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |
| 14-1-3.<br>留学生の一層の受入れを進めるため、平成27年度に新設する国際戦略推進機構(仮称)の下で、カリフォルニア大学と協力して、新規にプログラムを開発し、夏季休暇期間に留学生を受け入れ、短期集中型短期集中型のサマープログラムを実施する。  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |
| 14-2-1.<br>海外の組織と連携し、海外拠点をはじめ種々のネットワークを活用して、海外及び日本国内における国際的な活動を推進する。                                                          | ・大学・部局間協定締結校と研究者間ネットワークにより共同研究を実施し、国際交流をより促進する。さらに台湾放射光科学センターとの研究協定に基づいて、放射光を利用した蛋白質構造研究をさらに発展させる。<br>・引き続き国内を含むアジア・オセアニア地区からの蛋白質立体系構築情報の登録・整理に努めるとともに、wwPDBの一員として、他の海外のメンバー(米国RCSB-PDB、欧州PDB、米国DMRB)との連携によるデータベース登録システムの高度化開発を継続的に実施する。<br>・協力関係にある理学研究科の部局間協定校も含めて、短期の研究者・交換留学生を広く受け入れ、国際ネットワークの促進、発展に努める。<br>・学生を積極的に外国の会議に参加するように努める。 | ・台湾国立清華大学生命科学院、ニュージーランド国立大学ラトカース総合プロテオミクス研究センターとの間で新たに部局間学術交流協定を締結した。<br>・大学間協定締結校(ドイツ・ルールズ大学、イギリス・リーズ大学)と研究者間ネットワークにより共同研究を実施し二国間国際セミナーを開催し、国際交流をより促進した。さらに台湾放射光科学センターとの研究協定に基づいて、放射光を利用した蛋白質構造研究をさらに発展させるため、台湾で国際シンポジウムを開催した。<br>・引き続き国内を含むアジア・オセアニア地区からの蛋白質立体系構築情報の登録・整理に努めるとともに、wwPDBの一員として、他の海外のメンバー(米国RCSB-PDB、欧州PDB、米国DMRB)との連携によるデータベース登録システムの高度化開発を継続的に実施した。<br>・教職員・学生が積極的に海外の国際会議に参加するように努め、のべ62名の教職員と7名の学生が海外の国際会議に参加した。<br>・日本学術振興会の二国間交流事業(共同研究)として、英国・リーズ大学 Astbury Centre for Structural Molecular Biology との共同研究が平成27年度に採択され、国際セミナーを当研究所で開催する一方、当研究所の教員、若手研究者、博士課程学生が相手側の研究所を訪問して共同研究を開始した。<br>・日本学術振興会の二国間交流事業(共同研究)として、スウェーデン・ウプサラ大学との共同研究が平成27年度に採択され、教員や若手研究者が双方の研究室に滞在して、共同研究を進めるとともにセミナーを開催した。<br>・中国北京大学および上海国立蛋白質科学センターとのジョイントシンポジウム(アイルランド大学(イリノイネシア)とのジョイント蛋白質研セミナー、台湾国立放射光科学センターとのジョイントシンポジウム、オーストラリア国立大学とのジョイント蛋白質研セミナー、イギリス・リーズ大学とのジョイント蛋白質研セミナー、韓国ソウル大学とのジョイントシンポジウムを開催した。 | Ⅳ        |
| Ⅱ 業務運営の改善及び効率化に関する目標を達成するための措置                                                                                                | Ⅱ 業務運営の改善及び効率化に関する目標を達成するための措置                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |
| 1 組織運営の改善に関する目標を達成するための措置                                                                                                     | 1 組織運営の改善に関する目標を達成するための措置                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |
| 19-2-1.<br>若手教員の雇用に関する計画に基づき、40歳未満の若手教員の割合を拡大する計画及び若手教員をグローバルリーダーとなる優れた研究者へと育成する特色ある計画を有する部局に対して、人数及びスタートアップ研究費を支援する。         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | ・国立大学改革強化推進補助金「優れた若手研究者採用拡大支援」の支援を受けて採用した若手研究者3名により、Spring-8の蛋白研ビームラインおよび新たに導入したクライオ電子顕微鏡利用の高度化と活動の活性化が加速した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |          |
| 19-3-1.<br>経営協議会の学外委員の意見を法人運営に反映させるなど専門家・有識者の活用と学外との諸機関との連携を推進する。                                                             | ・外部の有識者を多数含む研究所の運営協議会と共同利用・共同研究拠点の専門委員会を定期的に開催し、研究所の運営や活動に役立てる。<br>・国立大学附置研究所・センター長会議や共同利用共同研究拠点協議会等で全国レベルの情報交換と相互協力を行う。                                                                                                                                                                                                                  | ・外部の有識者を多数含む研究所の運営協議会を3回、共同利用・共同研究拠点の専門委員会を1回開催し、研究所の運営や活動に役立てた。<br>・運営協議会や専門委員会として企業からの有識者を加え、学外委員が過半数となることとした(実施は平成28年度から)。<br>・国立大学附置研究所・センター長会議や共同利用共同研究拠点協議会に参加し、全国レベルの情報交換と相互協力を行った。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ⅲ        |
| 19-3-2.<br>部局長会議等において各部局間の意見集約・調整を行うなど大学本部と部局との意見交換を進める。                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |
| 19-5-1.<br>総長のリーダーシップのもと、果たすべき役割や機能の必要性を戦略的に判断し、教育研究組織の見直しを行う。                                                                | ・所内の研究分野・体制検討専門委員会より、附属蛋白質解析先端研究センターにおける若手教員の研究環境を整備し、中期的な視野に立った研究組織を育てる。                                                                                                                                                                                                                                                                 | ・所内の研究分野・体制検討専門委員会の中期的な視野に立った議論に基づき、国立大学改革強化推進補助金「優れた若手研究者採用拡大支援」の支援を受けて、センターに所属する若手研究者3名を特任助教として採用し、Spring-8の蛋白研ビームラインおよび新たに導入したクライオ電子顕微鏡利用の高度化と活動の活性化を加速させた。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ⅲ        |
| 19-5-2.<br>総長のリーダーシップがより発揮できるよう、全学的な視点から重点的経費の戦略的予算配分を行う。                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |
| 19-5-3.<br>大学に留保したポストについて、戦略性と発展性をもった重点的な配分を進める。                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |
| 19-7-1.<br>大学としての運営方針の下、総長・役員と意思疎通を図りつつ、部局の運営体制において、部局長のリーダーシップが発揮できるよう改善を進める。                                                | ・所長を中心に所長補佐会議がリーダーシップをとり、運営や予算執行を行う。<br>・予算配分の基本方針に基づき、透明性の高い予算配分を行うと共に、個人が獲得した外部資金に基づいて、必要な間接経費の配分を行う。<br>・H26年度に行われる外部評価や運営協議会などの評価、意見を積極的に受け付け、業務の改善を行う。                                                                                                                                                                               | ・所長を中心に所長補佐会議がリーダーシップをとり、研究所の運営や予算執行を行った。<br>・予算配分の基本方針により、評価に基づいた透明性の高い予算配分を行うと共に、個人が獲得した外部資金に基づいて、必要な間接経費の配分を行った。競争的資金を獲得した若手研究者に対する間接経費運用方針を設け、研究基礎支援費として配分することを維持した。<br>・H26年度に行われた外部評価、拠点期末評価、運営協議会や専門委員会などの外部からの評価、意見を積極的に受け付け、業務の改善を行った。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ⅲ        |
| 20-1-1.<br>新規採用者等や新たな職種(URA)へ適用範囲の拡充を図った、任期を付さない年俸制の適用者に係る適用状況を把握する。                                                          | ・教員基礎データや個々の教員の教育研究活動を集約した蛋白質研究所レポートなどを基に、客観的な指標を含めた公平な教員の評価を行う。<br>・若手の教員や特任教員のプロモーション活動に対する全学的な支援として「若手教員チャレンジ制度」を活用する。                                                                                                                                                                                                                 | ・新規採用の若手教員(助教4名)は年俸制とした。<br>・教員基礎データや個々の教員の教育研究活動を集約した蛋白質研究所レポートなどを基に、客観的な指標を含めた公平な教員の評価を行った。<br>・教育や人材育成を行える特任助教をより多く採用できるように所内の仕組みを変更し、研究環境を改善できるようにした。(実施は平成28年度)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ⅲ        |
| 20-1-2.<br>教育研究等の業績に応じた、教員へのインセンティブ付与の制度について、さらなる充実を図る。                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |
| 20-2-1.<br>男女共同参画の推進のために、これまでの推進体制を見直し、各部局との連携を強化するとともに、既に策定済みの「男女共同参画推進基本計画」に関する検証後の施策を実施する。また、障害者雇用を促進するための検証後の方策を引き続き実施する。 | ・常勤、非常勤の外国人教員および研究員の雇用を積極的に行い、多様な人材の確保を目指す。<br>・女性の教員、研究員、および障害者の雇用状況を把握し、必要な場合は改善する。                                                                                                                                                                                                                                                     | ・常勤の外国人教員1名をクロスアポイント制を用いて雇用した。総計、常勤7名、非常勤3名の外国人を雇用した。<br>・学内の「優れた若手研究者採用拡大支援」制度を利用して、若手および女性の特任助教を計3名(うち女性1名)雇用した。<br>・平成27年3月時点での女性教員数:9名、女性研究員数:24名(常勤非常勤含む)であり、女性教員数を増やす必要があるため、長期計画委員会の下に「研究分野・体制検討専門委員会」を設置して議論を行った。その結果2名の女性教授の採用および女性の特任助教3名の採用が決まった。(雇用の開始は平成28年度)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ⅳ        |
| 20-3-1.<br>新任教員(研究員)及び教授就任者に対する研修や職員の他機関における研修等の実施状況を引き続き検証する。                                                                | ・学内の海外派遣事業を積極的に広報し、また、自己資金や外部資金を用いて若手教員、学生などの海外集会への派遣を積極的に進める。<br>・外部資金による特任教員雇用のシステムを確立し、優れた人材の登用と魅力的なキャリアパス確保を両立させる。                                                                                                                                                                                                                    | ・学内の海外派遣事業を積極的に広報し、また、自己資金や外部資金を用いて若手教員7名、学生7名海外集会への派遣した。本学の国際共同研究利用、准教授を1名スイスに1ヶ月派遣した。<br>・外部資金による特任教員9名を雇用し、優れた人材の登用と魅力的なキャリアパス確保を両立させた。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ⅲ        |
| 2 事務等の効率化・合理化に関する目標を達成するための措置                                                                                                 | 2 事務等の効率化・合理化に関する目標を達成するための措置                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |
| 21-1-1.<br>引き続き、事務組織の機能や編成について検討するとともに、可能なものから見直しを進める。                                                                        | ・事務組織の機能や構成員の編成を検証し、事務長を中心とした事務の効率化を積極的に行う。                                                                                                                                                                                                                                                                                               | ・国内外との共同研究、委託研究及び科学研究費補助金等に関する業務を重点的に支援する部署として既存の係体制を見直し、H28年度より更なる外部資金獲得を目指し、グローバル研究を支援できる体制の整備を進めた。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ⅲ        |
| 21-2-1.<br>引き続き、事務簡素化・効率化について検討するとともに、可能なものから実行する。                                                                            | ・事務業務全般の効率化や簡素化の状況を常に把握し、教員と一体となって進める広報室も活用して一層の事務の効率化を進める。                                                                                                                                                                                                                                                                               | 所長名をもつてする所内への通知、照会について、定型的又は簡易なものについては事務長が専決のうえ、事務長名により発信した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ⅲ        |

| 大学年度計画<br>(平成27年度)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 部局年度計画<br>(平成27年度)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 部局達成状況<br>(平成27年度)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 自己<br>評定 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Ⅲ 財務内容の改善に関する目標を達成するための措置<br>1 外部研究資金、寄附金その他の自己収入の増加に関する目標を達成するための措置<br>22-1-1.<br>競争的資金の積極的な獲得に向けて具体的な方策を継続して実施するとともに、これまでの検証結果を踏まえ、より効果的な方策を検討する。<br>22-1-2.<br>学生納付金の安定的な確保に向け検討・実施してきた方策を更に改善・検討するとともに、検討した方策を推進する。<br>22-1-3.<br>附属病院収入の安定的な確保の実現に向け、適切な物的資源の配分や人的配置を行い、増収に向けた各種施策を引き続き実施する。<br>Ⅳ 自己点検・評価及び当該状況に係る情報の提供に関する目標を達成するための措置<br>1 自己点検・評価に関する目標を達成するための措置<br>26-1-1.<br>達成状況評価を引き続き実施する。 | Ⅲ 財務内容の改善に関する目標を達成するための措置<br>1 外部研究資金、寄附金その他の自己収入の増加に関する目標を達成するための措置<br>・教員の競争的資金、外部資金の申請件数を増やすため、メールによる公募案内の周知、教授会等における情報提供などの啓発活動を積極的に行う。また、ICHOのPCコメント機能を活用して、主な外部資金等の公募情報をインデックスを付して登録し、必要な時に速やかに閲覧できる仕組みを導入する。<br>Ⅳ 自己点検・評価及び当該状況に係る情報の提供に関する目標を達成するための措置<br>・多数の外部有識者からなる運営協議会や専門委員会などから定期的に評価を受ける。<br>・H26年度に行われる外部評価委員会による評価書をまとめて関係各所に配布するとともに今後の研究運営方針の参考とし、その結果を基に、所内の評価委員会において自己点検を行う。<br>・教員基礎データの登録を励行し、個人の自己評価・点検の基礎資料として活用できるようにする。 | ・研究助成、奨励金関係及び外部資金の募集要項のメールによる周知や科学研究費補助金をはじめとする競争的資金の積極的な獲得に努めた。<br>・ICHOのコメント機能を活用し、主に外部資金等の公募及び採択情報を掲載し、適宜閲覧できるようにした。<br>・共同利用・共同研究拠点の文科省による期末評価を受けるため、平成26年度に行った外部評価に基づき、所内評価委員会によって拠点の期末評価書を作成して文科省へ提出した。その評価の結果を基に、運営協議会委員のうちの外部委員の増員と、女性教員の増員を実施した。<br>・教員基礎データの登録を励行し、それを基に蛋白質研究所レポートを作成し、個人の自己評価・点検の基礎資料とした。                                                                                                                                                           | Ⅲ        |
| 26-2-1.<br>達成状況評価の結果を引き続き部局ヘフィードバックするとともにホームページで公表する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | ・蛋白質レポートを部局の達成状況評価書の基礎資料とし、公開する。<br>・H26年度蛋白質研究所外部評価の結果を活用してPDCAサイクルを回し、業務の改善を行うとともに、研究所の第3期中期目標・計画を立てる。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ・H26年度に実施した蛋白質研究所外部評価の結果を活用してPDCAサイクルを回し、業務の改善を行った。具体的には研究所の方向性と独自性・特徴を明確にせよとの指摘を受け、研究所の第3期中期目標・計画を立て、6年間の共同利用・共同研究拠点活動と3年間の「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—」の概算要求研究を計画し、採択された。さらに、文部科学省/AMEDのプロジェクトの補助を受け、世界最新鋭のクライオ電子顕微鏡の導入を達成した。<br>・研究所が行う教育・研究について、一層のグローバル化を図るため、留学生を積極的に受け入れ、各研究室において英語でのセミナーを充実させた。共同研究においては、国際共同研究をさらに充実させ、共同利用・共同研究拠点として実施してきた国際共同研究だけでなく、大学で実施している国際共同研究促進プログラムにも3件採択され、短期の研究員を招へいする等の活動を行った。また、蛋白質セミナーに海外の研究者を招いて9回の国際シンポジウムを開催した。 | Ⅲ        |
| 2 広報に関する目標を達成するための措置<br>27-1-1.<br>戦略的な広報を企画し、大阪大学の教育・研究活動等を国内外に積極的に発信していく。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 2 広報に関する目標を達成するための措置<br>・所内に設置した所長直轄の広報室を活用し、教員と事務とが協力してプレス発表や海外への広報を含む種々の広報活動を行う。<br>・HPを充実させ、特に共同利用・共同研究拠点の活動や、蛋白質研究に関する啓蒙活動など、分かりやすい広報活動を行う。<br>・産業界のニーズに即した先端NMR機器の利用公募に関して、HP、ニュースレター、説明会、学会で広報する。<br>・蛋白質研究所要覧、蛋白質研究所レポート、Memoirs of the Institute for Protein Researchを発行し、社会に情報発信する。<br>・所内に設置した所長直轄の卒業生担当室を活用し、本部の卒業生担当者ネットワークとも連携し、同窓会を介した卒業生、共同研究員経歴者間の情報発信及び情報交換を図る。                                                                    | ・所内に設置した所長直轄の広報室を活用し、教員と事務とが協力してプレス発表や海外への広報を含む種々の広報活動を行った(プレス発表12件など)。<br>・HPを充実させ、特に共同利用・共同研究拠点の活動や、蛋白質研究に関する啓蒙活動など、分かりやすい広報活動を行った。<br>・産業界のニーズに即した先端NMR機器の利用公募に関して、独自のHPを整備、JASIS2015iにブース出展、第54回NMR討論会要旨集に広告を掲載する等して事業説明を行い、また、日本核磁気共鳴学会の3回のニュースレターを通じて広報活動を行った。<br>・蛋白質研究所要覧、蛋白質研究所レポート、Memoirs of the Institute for Protein Researchを発行し、社会に情報発信した。<br>・所内に設置した所長直轄の卒業生担当室を活用し、本部の卒業生担当者ネットワークとも連携し、同窓会を介した卒業生、共同研究員経歴者間の情報発信及び情報交換を図った。                                 | Ⅲ        |
| Ⅴ その他業務運営に関する重要目標を達成するための措置<br>1 キャンパス整備に関する目標を達成するための措置<br>28-3-1.<br>施設の使用状況等について現状把握を行い、共用面積を確保するとともに、効率的なスペース運用・再配分を行う。                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ⅴ その他業務運営に関する重要目標を達成するための措置<br>1 キャンパス整備に関する目標を達成するための措置<br>・共同研究拠点種及び分析実験棟の柔軟な運用を行い、新大型装置の導入やオープンラボとして有効利用を図る。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ・共同研究拠点種及び分析実験棟の柔軟な運用を行い、新大型装置の導入やオープンラボとして有効利用を図った。<br>・図書室、書庫、セミナー室を整備し、新たに導入したクライオ電子顕微鏡のための専用実験室を立ち上げた。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ⅲ        |
| 28-4-1.<br>施設・設備の現状把握を行い、外壁・防水・配管などのメンテナンスを実施する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ・研究室や研究区画ごとの電気消費状況を把握・周知し、省エネルギーの具体的な方策と実行の基礎データとする。<br>・学生を含めた全構成員に対して、省エネルギーの啓蒙活動を進め、夏場や冬場の省エネルギー活動を積極的に行う。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ・研究室や研究区画ごとの電気消費状況を把握・周知し、省エネルギーの具体的な方策と実行の基礎データとした。新たに構造解析研究棟の電力可視化システムの導入を進めた。<br>・学生を含めた全構成員に対して、省エネルギーの啓蒙活動を進め、夏場や冬場の省エネルギー活動を積極的に行った。クライオ電子顕微鏡などの大型機器が導入されたにも関わらず、平成26年度比96%、平成22年度比87%の節電となった。                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ⅲ        |
| 28-4-2.<br>エネルギーの使用状況等に関する調査を引き続き実施するとともに、キャンパスの低炭素化に向けての対策に取り組む。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |          |
| 2 リスク管理に関する目標を達成するための措置<br>29-1-1.<br>リスク管理に関する普及啓発、教育を実施する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2 リスク管理に関する目標を達成するための措置<br>・年度ごとに最新版の緊急連絡体制を策定し、名刺サイズの簡易版を構成員は携帯する。<br>・研究活動から発する各種のリスクとその対処方法を年2回の安全講習会(防災も兼ねて)で周知し、避難訓練も行う。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ・最新版の緊急連絡体制を策定し、名刺サイズの簡易版を全職員が携帯した。<br>・研究活動から発する各種のリスクとその対処方法を年2回の安全講習会(防災も兼ねて)で周知し、避難訓練、消火訓練も行った。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ⅲ        |
| 29-1-2.<br>リスク情報フローにおいてリスク情報を基約化する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |          |
| 29-2-1.<br>実験・研究の安全衛生管理の推進のための作業環境測定を継続的に実施し、法令等に基づいた部局の安全衛生管理・環境保全対策にフィードバックする。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ・全学的な労働安全衛生管理・環境保全の仕組みのもとで、所内の安全衛生委員会が積極的な活動を行う。<br>・実験動物、遺伝子組換え、安全衛生に関して、当該委員会が現状の把握・改善と所員への周知・訓練により法令遵守を図る。<br>・ラジオアイソトープの取り扱いについては全学が実施する講習会を実施従事者に受けることを義務付け厳格に運用する。<br>・防災安全講習会を開催し、構成員の防災・安全意識の向上に努める。                                                                                                                                                                                                                                        | ・全学的な労働安全衛生管理・環境保全の仕組みのもとで、所内の安全衛生委員会が積極的な活動を行った。<br>・実験動物、遺伝子組換え、安全衛生に関して、当該委員会が現状の把握・改善と所員への周知・訓練により法令遵守を図った。<br>・ラジオアイソトープの取り扱いについては全学が実施する講習会を実施従事者に受けることを義務付け厳格に運用した。<br>・防災安全講習会を開催し、構成員の防災・安全意識の向上に努めた。                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ⅲ        |
| 29-2-2.<br>適正な実験・研究環境の維持のための安全衛生巡視を継続的に実施し、部局の安全衛生管理・環境保全対策の向上について指導・助言する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |          |
| 29-3-1.<br>リスク管理に関する全学的な教育・講習を継続的に実施するとともに、部局の状況に応じたリスク管理教育・講習の実施を促進する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ・緊急連絡体制を全教職員、学生に周知する。<br>・リスク管理に関しては、防災講習会を年2回、避難訓練を年1回行い、必要な場合には外部講師を招く。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | ・緊急連絡体制を全教職員、学生に周知した。<br>・リスク管理教育のための、防災講習会を2回、避難訓練を1回行い、外部講師による講義を行った。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ⅲ        |
| 29-4-1.<br>メンタルヘルスクアとハラスメント防止対策を着実に実施する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | ・部局ハラスメント防止等対策委員会において、ハラスメント一般の問題に関する啓発と防止に努め、全学的な防止・相談・解決体制との連携を図る。<br>・関連研究科や保健センターと協力して、メンタルヘルスの状況を把握し、場合によっては改善の検討を図る。<br>・所内に設けた相談窓口(学生なんでも相談室)を活用し、ハラスメントやメンタルケア等の初期対応を行う。                                                                                                                                                                                                                                                                    | ・部局ハラスメント防止等対策委員会において、ハラスメント一般の問題に関する啓発と防止に努め、全学的な防止・相談・解決体制と連携した。<br>・関連研究科や保健センターと協力して、メンタルヘルスの状況を把握した。<br>・所内に設けた相談窓口(学生なんでも相談室)を活用し、ハラスメントやメンタルケア等の初期対応を行った。                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ⅲ        |
| 3 法令遵守に関する目標を達成するための措置<br>30-1-1.<br>関係部署が整備した規程等の内容及びその運用状況を検証・改善する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 3 法令遵守に関する目標を達成するための措置<br>・H26年度より施行の所内研究倫理審査委員会規程に基づき、不正防止と公正な研究の履行にあたる。研究倫理に関しては年1回全構成員に対して教育並びに周知徹底を行う。<br>・部局内に設置している「汎用コンピュータシステム」における情報セキュリティを維持するため、全利用者に対する情報を常に発信するとともに、上記新システムにおけるセキュリティ管理についてはベンダーからの情報を常時受け、正確な情報を獲得して管理を行うよう努める。<br>・HPやメール・リストを利用し、情報セキュリティの啓蒙活動に努める。<br>・教員、研究者及び大学院学生等に向けた研究倫理教育を強化する一環として、GITI(Collaborative Institutional TrainingInitiative)~Japanプロジェクトに参加し、eラーニングを通じて当該教育課程を受講する。                              | ・H26年度より施行の所内研究倫理審査委員会規程に基づき、不正防止と公正な研究の履行にあたる。研究倫理に関しては全構成員に対して教育並びに周知徹底を行った。<br>・部局内に設置している「汎用コンピュータシステム」における情報セキュリティを維持するため、全利用者に対する情報を常に発信するとともに、上記新システムにおけるセキュリティ管理についてはベンダーからの情報を常時受け、正確な情報を獲得して管理を行った。<br>・HPやメール・リストを利用し、情報セキュリティの啓蒙活動を行った。<br>・教員、研究者及び大学院学生等に向けた研究倫理教育を強化する一環として、GITI(Collaborative Institutional TrainingInitiative)~Japanプロジェクトに参加し、eラーニングを通じて当該教育課程を受講させた。また、マイメンダイから「公的研究費の取扱いに関する理解度チェック」のeラーニングを受講させ、「研究費不正使用防止説明会」も2回開催した。                    | Ⅲ        |
| 30-1-2.<br>研究費の不正使用防止のための全学的な再発防止策を確実かつ継続的に実施する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |          |
| 30-2-1.<br>法令遵守の徹底及びモラル向上のための普及・啓発活動を継続的に実施する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | ・動物実験、遺伝子組換え実験、RI実験は所内委員会を設け、講習会等を防災講習会(春秋に年2回程度)で、安全管理の仕組みを周知し、意識向上を図った。<br>・新任教職員には勤務管理や研究費の適正使用に関する説明会への出席を推奨し、法令や規程順守を徹底する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ・動物実験、遺伝子組換え実験、RI実験は所内委員会を設け、講習会等を防災講習会(春秋に年2回)で、安全管理の仕組みを周知し、意識向上を図った。<br>・新任教職員には勤務管理や研究費の適正使用に関する説明会への出席を推奨し、法令や規程順守を徹底した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ⅲ        |
| 4 情報基盤の整備・活用に関する目標を達成するための                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 4 情報基盤の整備・活用に関する目標を達成するための措置                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |          |

| 大学年度計画<br>(平成27年度)                                                                                                                                                                                                                     | 部局年度計画<br>(平成27年度)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 部局達成状況<br>(平成27年度)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 自己<br>評定 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 31-1-1.<br>大学運営の効率化及び情報セキュリティの向上を図るためのキャンパスクラウドなどの情報基盤の整備を推進する。                                                                                                                                                                        | ・蛋白質研究所ホームページ(HP)運営規則に則って、HPの安全な運用を図るとともに、不具合や事故が発生した際の緊急時の対策を行う。<br>・「汎用コンピュータシステム」においては、下記の厳格なセキュリティ対策を継続し、改善を図る。<br>1. 部局内ファイアーウォールの運営を継続する。<br>2. メールによるウイルス感染を防ぐためのウイルス防御プログラムを更に強化し、常時移動させる。<br>3. 外部IPアドレスを有するサーバは業務遂行上必要なもののみに限定し、特に必要と認めた場合以外はsshのみを許可する。また、そのサーバのセキュリティ責任者を明確にして状況を常に把握し、高いセキュリティを維持する。<br>4. 必要に応じて利用者講習会を開催し、部局内の全利用者に対する教育および啓発活動を行う。<br>5. HPやメーリングリストを利用して、情報セキュリティに関する啓蒙活動を行う。 | ・蛋白質研究所ホームページ(HP)運営規則に則って、HPの安全な運用を図るとともに、不具合や事故が発生した際の緊急時の対策を行った。<br>・「汎用コンピュータシステム」においては、下記の厳格なセキュリティ対策を継続し、改善を図った。<br>1. 部局内ファイアーウォールの運営を継続する。<br>2. メールによるウイルス感染を防ぐためのウイルス防御プログラムを更に強化し、常時移動させる。<br>3. 外部IPアドレスを有するサーバは業務遂行上必要なもののみに限定し、特に必要と認めた場合以外はsshのみを許可する。また、そのサーバのセキュリティ責任者を明確にして状況を常に把握し、高いセキュリティを維持した。<br>4. HPやメーリングリストを利用して、情報セキュリティに関する啓蒙活動を行った。また、マイハンダイから「情報セキュリティ研修」のeラーニングを受講させた。 | Ⅲ        |
| 31-2-1.<br>附属図書館や総合学術博物館などを中心に、学術情報基盤となる資料を収集方針に基づき着実に整備するとともに、次期中期目標・中期計画期間における具体的な整備計画を検討する。<br><br>31-2-2.<br>附属図書館や総合学術博物館などを中心に、学術情報の学内外への提供及び各施設の利用促進策を着実に実施するとともに、利用統計やアンケート調査結果から利用者ニーズを把握し、次期中期目標・中期計画期間における具体的な整備・活用計画を検討する。 | ・所内図書委員会のもと、所内図書室の内滑な運営に努める。蛋白質研究所HP内の「蛋白質研究所図書室ページ」の活用を推進する。<br>・一定時間図書室の閲覧スペースを開放し、学生や研究員が議論をする場を提供する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ・所内図書委員会のもと、所内図書室の健全な運営に努め、購入雑誌／図書の新着選別を行った。また、研究所HPの「蛋白質研究所図書室ページ」を随時更新し、新着図書の情報公開の推進をはかった。<br>・閲覧スペースを解放し、学生や研究員が個人的な文献購読を行ったり、議論をする場を提供した。                                                                                                                                                                                                                                                         | Ⅲ        |



## 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 27 年度実施状況報告書からの抜粋)

### ◆ 平成 27 年度における実施計画

平成 27 年度も、蛋白質研究における共同利用・共同研究拠点として、「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 つの柱を推進する。具体的には以下のとおり。

#### 【共同利用・共同研究の具体的な内容】

平成 27 年度も引き続き下記の 6 公募事業を行う。

##### (1) 共同研究員

本研究所の主要研究課題と関わる共同研究、又は本研究所の特別設備を使用する共同研究を、本研究所において実施する。69 件（旅費・交通費を支給）（このうち共同研究費を支出する共同研究：52 件）を専門委員会の審査により決定した。

##### (2) 国際共同研究

上記の共同研究を、国外の研究グループと実施する。12 件を専門委員会の審査により決定した。

##### (3) 超高磁場 NMR 共同利用研究課題

本研究所設置の超高磁場 NMR 装置（アジア最高性能）を利用する共同利用研究課題であり、8 件を専門委員会の審査により決定した。

##### (4) 生体超分子複合体ビームライン共同利用研究課題

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）を利用する共同利用研究課題。59 件を専門委員会の審査により決定した。

(5) 蛋白質研究所セミナー：広く蛋白質科学に関するトピックスや重要課題についての、蛋白質研究所内外の研究者からの申請による研究集会：16 件を専門委員会の審査により決定した。

以上の(1)-(5)について、重要で緊急を要する課題については期間内に追加する。

##### (6) 客員フェロー

本研究所研究室と共同して研究を進める意欲的な研究者を客員フェローとして 2 名（うち客員教授 1 名）を専門委員会の審査により決定した。

以上の拠点活動は、拠点ホームページを整備し、研究者コミュニティにアピールする。さらに蛋白質研究所要覧、メモワーズ、蛋白質研究所レポートを学内予算で出版し、詳細な研究課題、毎年の研究実績、所有する装置、共同研究員や国際共同研究の受け入れ状況と研究課題、蛋白質研究所セミナーのテーマと開催回数、共同利用・共同研究による研究成果など、共同利用・共同研究の実績も明らかにする。

#### 【共同利用・共同研究の環境整備（施設・設備等の整備、人的体制の整備、学内予算の措置等）】

##### ●施設・設備等の整備

平成 24 年度に実現した、学内予算によるビームラインの整備と、平成 24 年度の国の補正予算による固体・溶液 NMR 装置群とクライオトモグラフィー電子顕微鏡の新規導入を活用し、先端的研究を先導する拠点としてさらなる活性化を図る。平成 24 年度に改組により設置した「附属蛋白質解析先端研究センター」では、新規な蛋白質研究の方法論を自ら開発しつつ、先端的な蛋白質研究を実施することを目指す。「先端施設共用促進事業」を中心に、共同利用・共同研究をさらに円滑に進める体制を整え、産業界を含む研究者コミュニティの発展への貢献を目指す。

#### ●人的体制の整備

共同研究員はホスト研究室を中心に研究を行うが、研究所のすべての装置・設備を開放する。特に共同研究拠点棟を活用する。本研究所が管理・維持してきた従来の共同研究員宿泊施設は、全学的な支援により研究者等宿泊施設として改築されたが、この施設を共同研究員やセミナー参加者が利用する。外部委員を中心とする運営協議会(拠点運営委員会)並びに専門委員会(共同研究委員会)の助言の下に時代の要請を的確に把握し、本事業の一層の高度化を図る。「共同利用・共同研究委員会」を毎月1回以上開催して、上記専門委員会の助言を受けながら、共同利用・共同研究の推進を図る。

#### ●学内予算の措置等

拠点運営に従事する教職員は研究所の常勤の人員が兼任する。運営委員会経費(運営協議会及び専門委員会に使用)、蛋白質研究所セミナー経費、共同研究員旅費は運営費として積算した。共同研究課題の実施に必要な消耗品等の共同研究費や大型装置の整備・運転費の経費積算は学内負担分(それぞれ36%と55%)を明確にしたうえで積算している。日本蛋白質構造データバンク(PDBj)事業については、外部資金(科学技術振興機構)に学内経費を加え、継続的に運営し、データベースの統合化・高度化を図る。また、拠点の運営に必要な経費として、共同利用・共同研究拠点等運営経費を措置することで、円滑な拠点運営に資する。

その他、総長自らの考えに基づき重点的に措置する「総長裁量経費」、教育研究等の更なる発展に資する事業等へ措置する「教育研究等重点推進経費」など、必要に応じて経費措置を行える制度を設けている。

## ◆ 平成 27 年度の達成状況

平成 27 年度、本研究所では 1) 大型設備利用型、2) 研究資料提供型、3) 共同研究型の 3 つの形態で、前年に引き続き共同利用・共同研究拠点としての事業を実施した。

このために、(1) 共同研究員、(2) 国際共同研究、(3) 超高磁場 NMR 共同利用研究課題、(4) 生体超分子複合体ビームライン共同利用研究課題、(5) 蛋白質研究所セミナー、(6) 客員フェローの 6 事業を公募し、実施した。6 事業について 8 月にホームページで公募を開始すると共に、一括したポスターを作成し、関係機関に配布した。国際共同研究については Nature 誌上で国際公募した。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。共同研究員と客員フェローについては研究費を配分した。また、客員フェロー以外については、緊急課題の追加申請を受け付けることとし、審議の後、採択、実施した。平成 26 年度途中から稼働を開始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）は、その共同利用を平成 28 年度からの拠点の正式公募事業に加えるために公募要領の作成、作業部会の設置を進め、平成 27 年 10 月に 7 番目の拠点事業として公募を開始した。平成 27 年度内は同事業の枠外で、外部研究者からの依頼による共同研究（実質的には共同利用）をおこなった。

1) 大型設備利用型：大型放射光施設 SPring-8 に設置した専用の施設である生体超分子複合体構造解析ビームライン BL44XU（大阪大学蛋白質研究所）や、本研究所設置の超高磁場 NMR 装置の共同利用を中心に推進した。SPring-8 のビームラインについては、立ち上げ・メンテナンスを除く合計 4,056 時間の内、2,214 時間を、上記共同利用研究課題に提供した。超高磁場 NMR 装置（800, 950 MHz NMR）については、実質稼働時間 7,728 時間の内、1,920 時間を上記共同利用研究課題に提供した。また、生体超分子構造解析装置については、実質稼働時間 4,248 時間の内、720 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については、実質稼働時間 785.2 時間の内、450.2 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、2015 年度（2015 年 4 月-2016 年 3 月）において 2,077 件であり、世界全体の約 19%であった。また、PDBj の国際的な運営と高度化を推進すると共に、NMR 実験データベースのミラーサイト PDBj-BMRB を維持・整備した。

3) 共同研究型：上記の公募 6 事業を中心に、国外を含む研究者との共同研究を、若手研究者の育成という視点に重点をおいて推進した。6 事業の採択件数は以下の通りであった。なお、[ ]内の数字は追加申請課題を示す。

- (1) 共同研究員 76 [7]件（参加者は研究協力者を含め 174 名）
- (2) 国際共同研究、15 [3]件（参加者は研究協力者を含め 41 名）
- (3) 超高磁場 NMR 共同利用研究課題 9 [1]件（参加者は研究協力者を含め 58 名）
- (4) 生体超分子複合体ビームライン共同利用研究課題 59 件（参加者は研究協力者を含め 200 名）
- (5) 蛋白質研究所セミナー 18 [2]件
- (6) 客員フェロー 2 件（客員教授 1 名）であった。

4) 外部委員を中心とする運営協議会並びに専門委員会（拠点運営委員会）の助言の下に本事業の一層の高度化を図った。共同利用・共同研究の公募や追加募集、研究協力者の追加・修正等、具体的な運営を円滑に行うため、「共同利用・共同研究」委員会において、毎月 1 回の頻度で当該委員会を開催した。

共同利用・共同研究委員会においては、H25 年度に実施された中間評価「A 評価」に対する対応と、期末評価に対する取り組みを進めた。すなわち、国内だけでなく、アジアを中心とする国際的な研究者コミュニティにも貢献することに重点をおいた活動を加速させた。具体的には、蛋白質研究所セミナーに海外から研究者を招へいし国際シンポジウムとした（平成 27 年度は 9 件が国際シンポジウム）。また、アジアを中心とする国外のいくつかの研究機関と新たに学術交流協定を締結した（台湾国立清華大学生命科学院、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）。

5) 平成 27 年 7 月に期末評価ヒアリングを受け、A 評価を受けたが、この際のコメントに早速対応するため、運営委員会のなかの外部委員の増員と、女性研究者の積極的登用について検討し、平成 28 年度からの改善の道筋をつけた。

## 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号の場合は速に行う。

第3条 所長候補者の選考を行うために、予備選考委員会（以下「委員会」という。）を設け、予備選考を行う。

第4条 委員会は、教授、准教授、講師及び助教（研究室ごとに1名）をもって構成する。

第5条 委員会は、委員総数の3分の2以上出席しなければ開くことができない。

第6条 予備選考は、単記無記名投票によって行い、2票以上の得票者を予備候補者とし得票数を附して、蛋白質研究所運営協議会（以下「協議会」という。）に報告する。

第7条 協議会は、委員会から報告のあった予備候補者について、意見書を教授会に提出する。

第8条 教授会は、協議会から提出された意見書を勘案して予備候補者について投票を行い、上位3名を候補者とする。  
ただし、得票者が3名未満の場合は、その人数とする。

2 前項の投票において得票数が同数であるときは、年長者を先順位とする。

第9条 教授会は、選考された候補者の承諾を得たうえ、得票数及び協議会の意見を添えて総長に推薦する。

第10条 前条の規定により推薦した候補者について総長から差し戻しを受けた場合は、第3条から第8条までの規定にかかわらず、教授会は、当該候補者を除き、新たに所長が指名する候補者を、協議会の意見を尊重し、総長に推薦するものとする。

第11条 所長の任期は、2年とする。ただし、再任することができる。

附 則

この規程は、昭和35年1月27日から施行する。

附 則

この改正は、昭和50年12月17日から施行する。

附 則(抄)

この改正は、平成2年9月19日から施行する。

附 則

この改正は、平成17年7月13日から施行する。

附 則

この改正は、平成19年4月1日から施行する。

附 則

この改正は、平成27年4月2日から施行する。ただし、第2条第1項第2号の改正規定及び第11条を削る改正規定は、平成27年4月1日から施行する。

## 6－8 大阪大学蛋白質研究所共同研究員規程

第1条 この規程は、大阪大学蛋白質研究所規程第7条第2項の規定に基づき、蛋白質研究所（以下「研究所」という。）



における共同研究員(以下「研究員」という。)に関して、必要な事項を定めるものとする。

第2条 研究員として受入れることができる者は、大学その他の研究機関の研究者で、研究所の目的に合致する研究に従事する者でなければならない。

第3条 研究員の研究期間は、毎年4月1日から翌年3月31日までとする。

第4条 研究所において共同研究を志望する者は、所属機関の長を通じて所定の要領により、研究所長に申込むものとする。

第5条 前条の申込があつたときは、選考の上、研究所長が許可する。

第6条 研究員は、志望する共同研究事項に応じ、研究所長の指示に従つて研究に従事しなければならない。

第7条 研究員には、別に定めるところにより研究期間中旅費を支給する。

第8条 研究員は、研究期間の終了後速やかにその研究状況及び研究成果を記載した報告書を研究所長あてに提出しなければならない。

第9条 研究員が、当該研究成果を発表するときは、研究所における共同研究であることを明示しなければならない。

第10条 研究員が、疾病その他の事由により、共同研究を遂行できなくなつたときは、速やかに研究所長に届け出て許可を得なければならない。

附 則

この規程は、昭和35年4月1日から施行する。

附 則

この改正は、平成元年7月6日から施行する。

附 則

この改正は、平成9年4月16日から施行する。

附 則

この改正は、平成14年4月1日から施行する。

## 6－9 大阪大学蛋白質研究所受託試験等取扱規程

(趣旨)

第1条 この規程は、国立大学法人大阪大学受託研究規程第24条第2項の規定に基づき、大阪大学蛋白質研究所(以下「本研究所」という。)における定型的な研究等(以下「試験等」という。)の取扱いについて必要な事項を定める。

(試験等の委託)

第2条 試験等を委託しようとする者は、試験等委託申込書(別紙書式)を所長に提出するものとする。

(委託の承認)

第3条 所長は、前条の委託申込みがあつたときは、学術上特に価値のあるもので、本研究所において支障がないと認めた場合に限り委託を承認する。

(分析料の納付)

第4条 前条により委託の承認を得た者は、国立大学法人大阪大学諸料金規則に定める分析料を試験等を開始する前の指定した期間内に納付しなければならない。ただし、所長が特別の理由があると認めたときは、試験等の終了した後に納付することができるものとする。

(通知及び委託物品の引取)

第5条 試験等が終了したときは、委託者へ通知し、委託物品を遅滞なく引き取らせるものとする。

(準用規程)

第6条 前各条に定めるほか、試験等については、国立大学法人大阪大学受託研究規程を準用 する。

附 則

この規程は、平成16年4月1日から施行する。

附 則

この規程は、平成17年4月1日から施行する。

附 則（抄）

この規程は、平成20年4月1日から施行する。

## 6－10 大阪大学蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター規程

（趣旨）

第1条 この規程は、大阪大学蛋白質研究所規程第4条第2項の規定に基づき、大阪大学蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター（以下「センター」という。）に関し必要な事項を定めるものとする。

（目的）

第2条 センターは、革新的な蛋白質研究の手法及び装置を開発し、独創的な研究を推進する国際拠点を確立することを目指すとする。

（研究室）

第3条 前条の目的を達成するため、センターに次の研究室を置く。

機能・発現プロテオミクス研究室

分子創製学研究室

超分子構造解析学研究室

蛋白質情報科学研究室

先端計測研究室

データベース開発研究室

産学・国際連携研究室

（センター長）

第4条 センターにセンター長を置き、蛋白質研究所の教授をもって充てる。

2 センター長は、センターの管理運営を行う。

3 センター長の任期は、2年とし、再任を妨げない。ただし、引き続く再任は、1回限りとする。

（研究室主任）

第5条 第3条に定める各研究室に研究室主任を置き、蛋白質研究所の教授又は准教授をもって充てる。

2 研究室主任は、当該研究室に関する業務を総括する。

（運営委員会）

第6条 センターに、センターの円滑な運営を図るため、運営委員会を置く。

2 運営委員会に関する規程は、別に定める。

（事務）

第7条 センターに関する事務は、蛋白質研究所事務部で行う。

（雑則）

第8条 この規程に定めるもののほか、センターに関し必要な事項は、別に定める。

## 附 則

この規程は、平成24年4月1日から施行する。

### 6-1-1 大阪大学蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター運営委員会規程

#### (趣旨)

第1条 この規程は、大阪大学蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター規程第6条第2項の規定に基づき、大阪大学蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター運営委員会（以下「委員会」という。）に関し必要な事項を定めるものとする。

#### (審議事項)

第2条 委員会は、次の各号に掲げる事項を審議する。

- (1) 運営方針に関すること。
- (2) 大阪大学蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター（以下「センター」という。）に属する特殊装置の管理運営に関すること。
- (3) その他運営に関する重要事項

#### (組織)

第3条 委員会は、次の各号に掲げる委員をもって組織する。

- (1) 蛋白質研究所長（以下「所長」という。）
- (2) センター長
- (3) 蛋白質研究所から選ばれた教授又は准教授 若干名
- (4) 学内の他の部局又は学外の教授 若干名
- (5) その他委員会が必要と認めた者

2 委員は、所長が委嘱する。

3 第1項第3号から第5号までの委員の任期は、2年とし、その欠員が生じた場合の補欠の委員の任期は、前任者の残任期間とする。

4 前項の委員は、再任を妨げない。

#### (委員長)

第4条 委員会に委員長を置き、所長をもって充てる。

2 委員長は、委員会を招集し、その議長となる。

3 委員長に支障のあるときは、あらかじめ委員長の指名する委員がその職務を代行する。

#### (議事)

第5条 委員会は、委員の過半数の出席をもって成立するものとする。

2 委員会の議事は、出席委員の過半数をもって決し、可否同数のときは、議長の決するところによる。

#### (教授会の報告)

第6条 委員会において審議された重要な事項については、蛋白質研究所教授会に報告することとする。

#### (委員以外の出席)

第7条 委員会が必要と認めたときは、委員以外の者を委員会に出席させることができる。

#### (専門部会)

第8条 委員会は、必要に応じて、専門部会を置くことができる。

2 専門部会に関し必要な事項は、別に定める。

#### (事務)

第9条 委員会に関する事務は、蛋白質研究所事務部で行う。

#### (雑則)

第10条 この規程に定めるもののほか、委員会の運営に関し必要な事項は、別に定める。

附 則

この規程は、平成24年4月1日から施行する。

附 則

この改正は、平成27年4月1日から施行する。

## 6-1-2 大阪大学蛋白質研究所事務部事務分掌に関する内規

(趣旨)

第1条 この内規は、大阪大学事務組織規程第12条の規定に基づき、蛋白質研究所事務部（以下「事務部」という。）に置かれる各係の事務分掌その他必要事項について定めるものとする。

(組織)

第2条 事務部に次の3係を置き、その事務を分掌させる。

庶務係

会計係

研究支援係

(庶務係)

第3条 庶務係においては、次の事務をつかさどる。

- (1) 公印の管守に関する事。
- (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、間接経費及び奨学寄附金に係る物品の購入等（財務部契約課の所掌に係るものを除く。）に関する事。
- (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) 研究助成の申請に関する事。
- (11) 職員宿舎に関する事。
- (12) 安全衛生管理に関する事。
- (13) 土地建物等資産に関する事。
- (14) 営繕に関する事。
- (15) 共同利用・共同研究拠点に関する事。
- (16) 共同研究員に関する事。
- (17) 所掌事務に関する調査及び報告に関する事。
- (18) 前各号に掲げるもののほか会計（研究支援係の所掌に係るものを除く。）に関する事。

（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) 所掌事務に関する調査及び報告に関する事。
- (7) 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。



## 大阪大学蛋白質研究所レポート 平成 27-28 年度

---

発行年月日：平成 29 (2017) 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

