

戦略的創造研究推進事業
－CRESTタイプ－

研究領域「ゲノムの構造と機能」

研究領域事後評価用資料

平成18年3月28日

1. 戦略目標

「分子レベルの新機能発現を通じた技術革新」

我が国が、長引く景気の停滞や国内産業の空洞化を克服し、活力ある社会を維持・発展させていくためには、既存の概念にとらわれず、新たな分野・領域を開拓し、独創的・革新的な技術の創生を通じて、新技術・新産業を創出していかなければならない。また、新しい革新技術の波が分子レベルでの新機能発現により誕生していることを考慮し、重点的にこの分野を推進し、社会の活性化を図っていくことが重要である。

このため、分子レベルでの機能発現の視点から、世界レベルの大きな成果が期待できる新機能デバイス等の開発、新たな物性や機能を有する新材料の開発、ゲノムの構造・機能の解明や遺伝子機能の特定・制御技術の開発を目指す研究等を進めることが不可欠である。

したがって、戦略目標を、知的資産を拡大するとともに、新技術・新産業の創出を目指す「分子レベルの新機能発現を通じた技術革新」とする。

2. 研究領域

「ゲノムの構造と機能」(平成10年度発足)

(領域の概要)

現在急速に発展しつつある各種生物のゲノムの構造とその機能に関する研究を対象とするものです。

具体的には、種々のゲノムの構造解析、ゲノム解析技術、ゲノム機能の分子生物学的研究、ゲノム研究に関連した遺伝子やタンパク質の研究、それらの研究成果に基づく細胞の機能発現に関する研究等が含まれます。

3. 研究総括

大石 道夫 ((財)かずさDNA研究所 所長)

4. 採択課題・研究費

(百万円)

採択年度	研究代表者	終了時 所属・役職	研究課題	研究費
平成 10年度	石野 史敏	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 教授	哺乳類特異的ゲノム機能	574
	柴田 武彦	(独)理化学研究所 遺伝生化学研究室 主任研究員	組換えを介したゲノム動態制御	556
	長田 重一	大阪大学大学院 生命機能研究科 教授	アポトーシスにおけるゲノム構造変化の分子機構	338
	松原 謙一	(財)国際高等研究所 学術参与	器官形成に関するゲノム情報の解読	500
	森 浩禎	奈良先端科学技術大学院大学 遺伝子教育研究センター 教授	大腸菌におけるゲノム機能の体系的解析	863
平成 11年度	田矢 洋一	国立がんセンター研究所 放射線研究部 部長	p53 によるゲノム防御機構	426
	花岡 文雄	(独)理化学研究所 細胞生理学研究室 主任研究員	ゲノム情報維持の分子メカニズム	580
	馬場 嘉信	名古屋大学大学院 工学研究科 教授	ナノチップテクノロジーの創製とゲノム解析への応用	681
	平岡 泰	(独)情報通信研究機構 関西先端研究センター グループリーダー	ゲノムの安定保持を保証する細胞核構造の解明	451
	吉田 稔	(独)理化学研究所 化学遺伝学研究室 主任研究員	核内因子の局在と修飾に関する化学遺伝学的研究	591
平成 12年度	武田 俊一	京都大学大学院 医学研究科 教授	高等真核細胞で標的組換えの効率を上昇させる方法の開発	320
	新川 詔夫	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授	染色体転座・微細欠失からの疾病遺伝子の単離と解析	451
	鍋島 陽一	京都大学大学院 医学研究科 教授	Klotho マウスをモデルとしたゲノム機能の体系的研究	558
	八木 健	大阪大学大学院 生命機能研究科 教授	クラスター型カドヘリンのゲノム構造・機能の解析	610
			総研究費	7499

5. 研究総括のねらい

二十世紀に革命的な進歩をとげた分子生物学を中心に据えるバイオサイエンスは二十一世紀に至り、益々、その領域をひろげ基礎生物学から医学、薬学、農業、環境問題など、その対象領域を拡大しつつある。この原動力になったのはゲノムの解読から得られた多くの遺伝子情報であり、この結果、生命現象を包括的にとらえることが可能になった。本研究課題「ゲノムの構造と機能」は、この進歩の著しいゲノム研究を中核に、そこから得られる情報をもとに、我が国のバイオテクノロジー、バイオサイエンスの新たなる発展を指向し、ひいては国民の健康と生活の向上に資することを総括的な目標としているものである。

本研究領域発足当時における我が国のバイオサイエンスの状況は、アメリカを中心とする国々の研究レベルに急速に近づきつつあったとはいえ、ゲノム研究の持つバイオサイエンスにおけるインパクトについては、現在ほどはっきりとしたものでなかった。それにもかかわらずJSTが本プロジェクトをスタートさせたのは、極めて先見性のある計画であったといえる。

これを受けて、研究総括としては、既にそのころ活発に行われていたゲノムの塩基配列の決定のバイオサイエンスにおける有効性を認識しながらも、あえて重要な生物現象とゲノム構造との関係の研究に焦点を絞った。具体的には種々のゲノムの構造解析、ゲノム解析技術、ゲノム機能の分子生物学的研究、ゲノム研究に関連した遺伝子や蛋白質の研究、そしてこれらの研究に基づくさまざまな細胞、生物個体の機能発現のメカニズムの分子レベルでの研究など広汎なバイオサイエンスの領域を対象とした。これらの領域で世界的レベルに達しつつある優れた研究グループを選び、その研究をサポートしてきた。本プロジェクトが終了の段階でいくつかの課題は残ったとはいえ、下記に述べる多くの研究成果を生み出した事実をみると、当初の狙いはほぼ、達成されたのではないかと思っている。

6. 選考方針

個々の研究課題の選考方針はまず、公募により研究課題を募集し、当該研究グループの過去の実績と研究計画の内容を厳しく吟味、査定し、研究代表者の年齢、ポジションなどにとられることなく、上述の本研究課題の戦略目標、研究領域に合致した研究課題を領域アドバイザーの意見を参考に、三年にわたり、14課題選択した。

7. 領域アドバイザーについて

領域アドバイザー名	所属	役職	任期
磯野 克己	(独)製品評価技術基盤機構 バイオテクノロジー本部	特別顧問	平成10年12月～平成18年3月
岩渕 雅樹	岡山県生物科学総合研究所	所長	平成10年12月～平成18年3月
大木 操	国立がんセンター研究所	客員研究員	平成10年12月～平成18年3月
小原 雄治	国立遺伝学研究所	所長	平成10年12月～平成18年3月
高浪 満	京都大学	名誉教授	平成10年12月～平成18年3月
中村 祐輔	東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター	ヒトゲノム解析 センター長	平成10年12月～平成18年3月
柳田 充弘	京都大学大学院生命科学研 究科	特任教授	平成10年12月～平成18年3月

上述の領域アドバイザーは我が国におけるゲノムの構造と機能、またはそれと関連した研究分野において多大な業績をあげ、かつ、客観的に本研究課題の採択、中間および最終の評価をくだしていただける方々を選んだ。これらの方々の本課題の選択、評価における献身的な協力について、ここに心からの謝意を表明したい。

8. 研究領域の運営について

研究領域の運営は、研究総括の主勤務先(かずさDNA研究所)の近傍にある、かずさアカデミアパーク内に事務所を設け、牧口信義技術参事のもと、数名の事務職員を配して行ってきた。さらに各々の研究グループにおいても専任の職員を配置していただき、逐次、密接な連絡を取りあってきた。運営の基本的なポリシーとしては各研究グループの事務的負担を最小限にして研究の遂行に専心していただくよう努力したつもりであるが、振り返ってみると、いくつかのより改善すべき点もあったのではないかと反省もある。しかし、JST本部がCREST制度発足以来、我が国における他のプロジェクトに比して研究費の柔軟な運用、研究者の主体性の尊重など、多くの革新的ともいえる運営を志向してきたことがCRESTが制度として定着し、我が国の研究支援制度のモデルになりつつあることの要因である。又、CRESTに採択されることが我が国において研究者が一流と認められるプレステージになってきたことも付記したい。

9. 研究を実施した結果と所見

以下に個々の研究グループの研究成果についてその概要をまとめる。

1. 森 浩禎グループの課題は、「大腸菌におけるゲノム機能の体系的解析」である。わが国において従来世界的に見て優れた遺伝学的、分子生物学的研究の蓄積があった大腸菌について、そのゲノム機能を様々な面から体系的に解析し、当初の計画を越す成果が得られ、国際的にも高く評価される成果を得た。
2. 松原 謙一グループは、「器官形成に関するゲノム情報の解読」という課題のもとに、主として小脳において発現する遺伝子の解析を体系的に行い、小脳の発生の諸過程においてどのような遺伝子が発現しているか総括的な解析を行った。
3. 長田 重一グループは、「アポトーシスにおけるゲノム構造変化の分子機構」という課題のもとに、アポトーシスの際のゲノム構造の変化を詳細に解析し、特にアポトーシスにおけるDNAの分解の生物学的意義を明らかにし、さらにこれと関連する様々な重要な生体機能の解明を行い、国際的に極めて高い評価を得た。又、最近、赤血球分化における脱核の分子メカニズムの解析など医学上きわめて重要と思われる貢献を引き続き行なっているが、それらも本課題が基礎になっている。
4. 柴田 武彦グループは、「組換えを介したゲノム動態制御」という課題のもとにバクテリアから高等動物にいたる様々なモデル生物系において組換えのメカニズムを詳細に解析し、組換えに関わる幾つかの細胞内因子の同定に成功したが、他にも基礎応用両域にわたって組換え反応及び関連反応に関して数多くの興味ある知見を得た。
5. 石野 史敏グループは、「哺乳類特異的ゲノム機能」という課題のもとにインプリンティングという父親または母親由来の特異的な遺伝子発現のメカニズムを一連のインプリンティング遺伝子を解析することにより、その分子的機能を明らかにするための重要な知見を数多く得た。更に最近、当研究の発展として、哺乳動物派生の原因のひとつである胎盤形成の遺伝子を同定し、これがレトロトランスポゾン由来であるという重要な発見を行い、世界的注目を浴びた。
6. 馬場グループの課題は「ナノチップテクノロジーの創製とゲノム解析への応用」であったが特にバイオテクノロジーに応用可能なナノ微細加工技術を開発し、PCR、LAMP、タンパク質無細胞合成系のチップ化を完成し、DNA解析、タンパク質解析などを、秒単位で実現できる手法を開発した。又、一分子DNAマニピュレーション技術を確立した。
7. 田矢グループの課題は「p53によるゲノム防御機構」であった。高等生物のゲノムの構造を保つ上で重要な役割をするp53の全リン酸化部位に特異的な抗体を独自の方法で作製し、それを用いてDNAが障害を受けた際にp53を誘導、活性化させるシグナル伝達のメカニズムを解明し、更に、RBタンパク質の作用における、タンパク質のリン酸化の役割についての研究も行った。
8. 平岡グループの課題は「ゲノム安定保持を保証する細胞核構造の解明」である。平岡グループは、分裂酵母細胞及び動物培養細胞を用い、セントロメア、テロメア、ヘテロクロマチン領域などのダイナミックな構造変化を蛍光顕微鏡によるイメージング技術を用い解析した。そのため、蛍光タンパク質のライブラリーなどの作製を行い、それをもとに蛍光顕微鏡による細胞イメージング技術の開発を行った。
9. 花岡グループの課題は「ゲノム情報維持の分子メカニズム」である。花岡グループはヌクレオチド除去修復NERに関与する遺伝子、それがコードするタンパク質の機能解析を行

い、NERの素過程を試験管内で再構成できる系を開発し、NERの2つの経路のうちのひとつに関与しているタンパク質複合体の同定に成功した。又、既に彼らが発見したDNA修復に関するDNAポリメラーゼの役割、色素性乾皮症に関わる遺伝子の解析などDNA修復に関わる機構について重要な貢献を行った。

10. 吉田グループの課題は「核内因子の局在と修飾に関する化学遺伝学的研究」であった。吉田グループは既に、細胞内におけるタンパク質の核外輸送や、ヒストン脱アセチル化酵素に関する阻害剤を発見してきたが、それらを駆使し、核外移行シグナルをもつタンパク質、アセチル化タンパク質などの細胞内局在、機能の総合的解析を行った。又、これらの核外輸送されるタンパク質やアセチル化されるタンパク質の網羅的解析を行った。
11. 武田グループの課題は「高等真核細胞で標的組換えの効率を上昇させる方法の開発」であり、ニワトリBリンパ球細胞株(DT40)を用いて相同組換えに関与する遺伝子の機能解析、標的組換えに関する未知分子の同定、細胞の本来もつ標的組換え能力を増大させる方法の開発などを中心テーマにして、研究を行った。特に組換えにおける一連の組換え遺伝子群の組換えにおける役割、分担を明らかにした。
12. 新川グループの課題は「染色体転座・微細欠失からの疾病遺伝子の単離と解析」であり、新しい方法論を駆使して、従来同定困難であった多くの先天奇形症候群の原因遺伝子を同定し、これら疾患の発症メカニズムを明らかにした。まず、SOTOS症候群(脳性巨人症)と鏡像多指趾症の原因遺伝子を同定したが、ひきつづき、肢中部異常形成症の原因遺伝子を同定した。更に先に同定したSOTOS症候群の分子病理を明らかにする一方、2型糖尿病、内臓逆位、Marfan症候群2型などの原因または候補遺伝子を同定し、それを基にこれら疾患の発症メカニズムの解析を行った。またヒト耳垢型遺伝子の同定と機能解析を行った。
13. 鍋島グループの研究課題は「Klothoマウスをモデルとしたゲノム機能の体系的研究」であり、先に確立した老化マウスを用いて老化現象の分子メカニズムの追求を行った。その原因遺伝子(Klotho)は膜タンパクで細胞外ドメインは β -ガラクトシダーゼ(type1)と相同性があり、正常状態では細胞外カルシウム濃度の制御に関わっている組織で発現していることや、活性型ビタミンD合成の制御に関わっていることも明らかになった。これらの知見から代謝におけるホメオスタシス、特にカルシウム代謝や、ビタミンD代謝が老化と関係しているという知見を得た。
14. 八木グループの研究課題は「クラスター型カドヘリンのゲノム構造・機能の解析」であり、クラスター型カドヘリンと機能の解析を行った。より具体的には単一神経細胞レベルでの多様化機構とCNR/プロトカドヘリン発現制御との関連性、CNR/プロトカドヘリンの脳の形成と機能制御におけるゲノム機能、脊椎動物における神経系、脳の進化におけるCNR/プロトカドヘリンのゲノム構造の進化などである。

10. 総合所見

上記のように採択した14課題の大部分において所期の目的を達成、もしくはそれ以上の成果をあげたと結論づけてよいと思われる。特に長田グループにおける「アポトーシスにおけるゲノム構造変化の分子機構」、石野グループにおける「哺乳類特異的ゲノム機能」、花岡グループの「ゲノム情報維持の分子メカニズム」、新川グループの「染色体転座・微細欠失からの疾病遺伝子の単離と解析」など、バイオサイエンスにおいて新しい分野を切り開いた研究成果であるといえる。さらに森グループの「大腸菌におけるゲノム機能の体系的解析」柴田グループの「組換えを介したゲノム動態制御」、馬場グループの「ナノチップテクノロジーの創製とゲノム解析への応用」、田矢グループの「p53 によるゲノム防御機構」、平岡グループの「ゲノム安定保持を保證する細胞核構造の解明」、吉田グループの「核内因子の局在と修飾に関する化学遺伝学的研究」、鍋島グループの「Klotho マウスをモデルとしたゲノム機能の体系的研究」についても、レベルの高い研究の報告がなされ、所期の目的にかなう成果をあげたことを付記しておきたい。尚、上記の中、長田グループ、花岡グループ、田矢グループ、新川グループは引き続きJSTから研究サポートを受けるプロジェクト(発展事業)に選ばれている。

領域評価用資料 添付資料(CREST プログラム)
研究領域「ゲノムの構造と機能」

1. 応募件数・採択年数

採択年度	応募件数	面接件数	採択件数	競争率
平成 10 年度	108	12	5	21.6
平成 11 年度	68	11	5	13.6
平成 12 年度	66	9	4	16.5
合 計	242	32	14	(平均)17.2

2. 主要業績

2-1 外部発表及び特許出願

国際論文件数

研究代表者	年								合計
	H10	H11	H12	H13	H14	H15	H16	H17	
石野 史敏	0	1	4	4	6	4	—	—	19
柴田 武彦	3	12	7	12	10	5	—	—	49
長田 重一	1	15	21	9	8	8	—	—	62
松原 謙一	0	0	5	4	4	6	—	—	19
森 浩禎	0	14	11	16	18	5	—	—	64
田矢 洋一	—	15	15	10	7	5	3	—	55
花岡 文雄	—	4	21	23	19	18	27	—	112
馬場 嘉信	—	5	8	8	21	24	30	—	96
平岡 泰	—	0	6	14	7	7	11	—	45
吉田 稔	—	1	10	9	12	9	13	—	54
武田 俊一	—	—	0	16	11	12	21	12	72
新川 詔夫	—	—	0	2	12	18	18	27	77
鍋島 陽一	—	—	13	6	14	6	12	14	65
八木 健	—	—	10	8	3	8	17	13	59
領域合計	4	67	131	141	152	135	152	66	848

特許件数(海外出願件数)

研究代表者	年								合計
	H10	H11	H12	H13	H14	H15	H16	H17	
石野 史敏	0	1	(1)	0	0	0	—	—	1(1)
柴田 武彦	0	0	2(1)	1(1)	3(2)	1	—	—	7(4)
長田 重一	0	0	0	2(1)	0	2	—	—	4(1)
松原 謙一	0	0	0	0	0	0	—	—	0
森 浩禎	0	0	0	1	1(1)	0	—	—	2(1)
田矢 洋一	—	0	0	1	0	1(1)	(1)	—	2(2)
花岡 文雄	—	0	0	0	1	0	0	—	1
馬場 嘉信	—	0	(1)	2(2)	3(1)	3(1)	0	—	8(5)
平岡 泰	—	0	0	1	0	0	0	—	1
吉田 稔	—	0	0	2	1(1)	1	1	—	5(1)
武田 俊一	—	—	0	0	(1)	0	0	0	(1)
新川 詔夫	—	—	0	1	1	(1)	1	1(1)	4(2)
鍋島 陽一	—	—	0	0	0	1	1	0	2
八木 健	—	—	0	0	0	1	0	2	3
領域合計	0	1	2(3)	11(4)	10(6)	10(3)	3(1)	3(1)	40(18)

2-2 代表的な発表論文

石野 史敏

1. Ono, R., Nakamura, K., Inoue, K., Naruse, M., Usami, T., Wakisaka, N., Hino, T., Suzuki-Migishima, Ogonuki, N., Miki, H, Kohda, T., Ogura, A., Yokoyama, M., Kaneko-Ishino, T., and Ishino, F. Deletion of Peg10, an imprinted gene acquired from a retrotransposon, causes early embryonic lethality. *Nat. Genet.* **38(1):101-106 (2006)**.
2. Lee J, Inoue K, Ono R, Ogonuki N, Kohda T, Kaneko-Ishino T, Ogura A, Ishino F. Erasing genomic imprinting memory in mouse clone embryos produced from day 11.5 primordial germ cells. *Development* **129(8):1807-17 (2002)**.
3. Inoue K, Kohda T, Lee J, Ogonuki N, Mochida K, Noguchi Y, Tanemura K, Kaneko-Ishino T, Ishino F, Ogura A. Faithful expression of imprinted genes in cloned mice. *Science.* **295(5553):297 (2002)**.

森 浩禎

1. Construction of Escherichia coli K-12 in-frame, single-gene knock-out mutants -- the Keio collection Tomoya Baba, Takeshi Ara, Miki Hasegawa, Yuki Takai, Yoshiko Okumura, Miki Baba, Kirill A. Datsenko, Masaru Tomita, Barry L. Wanner and Hirotsada Mori. *Molecular Systems Biology, 2006 in press*
2. Highly accurate genome sequences of Escherichia coli K-12 strains MG1655 and W3110 Koji

Hayashi, Naoki Morooka, Yoshihiro Yamamoto, Katsutoshi Fujita, Katsumi Isono, Sunju Choi, Eiichi Ohtsubo, Tomoya Baba, Barry L. Wanner, Hirotsada Mori and Takashi Horiuchi. *Molecular Systems Biology, 2006 in press*

3. Complete set of ORF clones of Escherichia coli ASKA library (A Complete Set of E. coli K-12 ORF Archive): Unique Resources for Biological Research Masanari Kitagawa, Takeshi Ara, Mohammad Arifuzzaman, Tomoko Ioka-Nakamichi, Eiji Inamoto, Hiromi Toyonaga, and Hirotsada Mori. *DNA Research 12, 291-299 (2005)*

柴田 武彦

1. Shibata, T., Nishinaka, T., Mikawa, T., Aihara, H., Kurumizaka, H., Yokoyama, S. and Ito, Y.: "Homologous genetic recombination as an intrinsic dynamic property of a DNA structure induced by RecA/Rad51-family proteins: A possible advantage of DNA over RNA as genomic material," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 98, 8425-8432 (2001)*.
2. Seo, H., Masuoka, M., Murofushi, H., Takeda, S., Shibata, T. and Ohta, K.: "Rapid generation of specific antibodies by enhanced homologous recombination," *Nat. Biotechnol., 23, 731-735 (2005)*.
3. Ling, F. and Shibata, T.: "Mhr1p-dependent concatemeric mitochondrial DNA formation for generating yeast mitochondrial homoplasmic cells," *Mol. Biol. Cell, 15, 310-322 (2004)*.

長田 重一

1. Kawane, K., Fukuyama, H., Kondoh, G., Takeda, J., Ohsawa, Y., Uchiyama, Y., and Nagata, S. Requirement of DNase II for definitive erythropoiesis in the mouse fetal liver. *Science 292, 1546-1549, 2001*.
2. Nishimoto, S., Kawane, K., Watanabe-Fukunaga, R., Fukuyama, H., Ohsawa, Y., Uchiyama, Y., Hashida, N., Ohguro, N., Tano, Y., Morimoto, T., Fukuda, Y., and Nagata, S. Nuclear cataract caused by a lack of DNA degradation in the mouse eye lens. *Nature 424, 1071-1074, 2003*.
3. Yoshida, H., Kawane, K., Koike, M., Mori, Y., Uchiyama, Y., and Nagata, S. Phosphatidylserine-dependent engulfment by macrophages of nuclei from erythroid precursor cells. *Nature 437, 754-758, 2005*.

松原 謙一

1. Sakai, K., Higuchi, H., Matsubara, K. and Kato, K. Microarray hybridization with fractionated cDNA: enhanced identification of differentially expressed genes. *Anal Biochem. 287 (2000) 32-37*.
2. Yamashita, R., Matsubara, K. and Kato, K. A comprehensive collection of C2H2 -type zinc finger motifs compiled by molecular indexing. *Gene, 274 (2001) 101-110*.
3. Wyttenbach, A., Swartz, J., Kita, H., Thykjaer, T., Carmichael, J., Bradley, J., Brown, R., Maxwell, M., Schapira, A., Orntoft, T.F., Kato, K. and Rubinsztein, D.C. Polyglutamine expansions cause decreased CRE mediated transcription and early gene expression changes prior to cell death in an inducible cell model of Huntington's disease. *Hum Mol Genet 10 (2001) 1829-1845*.

吉田 稔

1. Matsuyama, A., Yoshimatsu, Y., Shimazu, T., Sumida, Y., Seigneurin-Berny, D., Osada, H., Komatsu, Y., Nishino, N., Khochbin, S., Horinouchi, S., and Yoshida, M. In vivo destabilization of dynamic microtubules by HDAC6-mediated deacetylation. *EMBO J. 21: 6820-6831, 2002.*
2. Hubbert, C., Guardiola, A., Shao, R., Ito, A., Nixon, A., Dongen, A. V., Yoshida, M., Wang, X.-F., and Yao, T.-P. HDAC6 is a microtubule-associated deacetylase. *Nature 417: 455-458, 2002.*
3. Furumai, R., Komatsu, Y., Nishino, N., Khochbin, S., Yoshida, M., and Horinouchi, S. Potent histone deacetylase inhibitors built from trichostatin A and cyclic tetrapeptide antibiotics including trapoxin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 98: 87-92, 2001.*

馬場 嘉信

1. M. Tabuchi, M. Ueda, N. Kaji, Y. Yamasaki, Y. Nagasaki, K. Yoshikawa, K. Kataoka, and Y. Baba Nanospheres for DNA Separation Chips. *Nature Biotech., 2004, 22(3), 337-340.*
2. N. Kaji, Y. Tezuka, Y. Takamura, M. Ueda, T. Nishimoto, H. Nakanishi, Y. Horiike, and Y. Baba Fast Separation of Long DNA Molecules by Quartz Nanopillar Chip under Direct Current Electric Field. *Anal. Chem., 2004, 76 (1), 15-22.*
3. M. Tabuchi and Y. Baba Self-Contained On-Chip Cell Culture and Pretreatment System. *J. Proteome Res., 2004, 3, 871-877.*

平岡 泰

1. Yuji Chikashige, Chihiro Tsutsumi, Miho Yamane, Kasumi Okamasa, Tokuko Haraguchi, and Yasushi Hiraoka. Meiotic proteins Bqt1 and Bqt2 tether telomeres to promote the bouquet arrangement of chromosomes in fission yeast. *Cell (2006) April 7 issue, in press*
2. Ding, D.-Q., Yamamoto, A., Haraguchi, T. and Hiraoka, Y. Dynamics of homologous chromosome pairing during meiotic prophase in fission yeast. *Developmental Cell 6, 329-341 (2004)*
3. Asakawa, H., Hayashi, A., Haraguchi, T. and Hiraoka, Y. Dissociation of the Nuf2-Ndc80 complex releases centromeres from the spindle-pole body during meiotic prophase in fission yeast. *Mol. Biol. Cell 16, 2325-2338 (2005)*

花岡 文雄

1. Sugasawa, K., Okuda, Y., Saijo, M., Nishi, R., Matsuda, N., Chu, G., Mori, T., Iwai, S., Tanaka, K., Tanaka, K., and Hanaoka, F.: UV-induced ubiquitylation of XPC protein mediated by UV-DDB-ubiquitin ligase complex. *Cell 121, 387-400 (2005).*
2. Sugasawa, K., Okamoto, T., Shimizu, Y., Masutani, C., Iwai, S., and Hanaoka, F.: Multi-step recognition mechanism in the global genomic nucleotide excision repair. *Genes Dev. 15, 507-521 (2001).*
3. Nishi, R., Okuda, Y., Watanabe, E., Mori, T., Iwai, S., Masutani, C., Sugasawa, K., and Hanaoka, F.: Centrin 2 stimulates nucleotide excision repair by interacting with xeroderma pigmentosum group C protein. *Mol. Cell. Biol. 25, 5664-5674 (2005).*

田矢 洋一

1. Enari M, Ohmori K, Kitabayashi I, and Taya Y: Requirement of clathrin heavy chain for p53-mediated transcription. *Genes & Dev., in press.*
2. Oda K, Arakawa H, Tanaka T, Matsuda K, Tanikawa C, Mori T, Nishimori H, Tamai K, Tokino T, Nakamura Y, and Taya Y: p53AIP1, a potential mediator of p53-dependent apoptosis, and its regulation by Ser-46-phosphorylated p53. *Cell, 102, 849-862 (2000).*
3. Okamoto, K., Kashima, K., Pereg, Y., Ishida, M., Yamazaki, S., Nota, A., Teunisse, A., Migliorini, D., Kitabayashi, I., Marine, J.-C., Prives, C., Shiloh, Y., Jochemsen, A.G., and Taya, Y.: DNA Damage-Induced Phosphorylation of MdmX at Serine-367 Activates p53 by Targeting MdmX for Mdm2-dependent Degradation. *Mol. Cell. Biol., 25, 9608-9620 (2005).*

八木 健

1. Esumi S, Kakazu N, Taguchi Y, Hirayama T, Sasaki A, Hirabayashi T, Koide T, Kitsukawa T, Hamada S, & Yagi T. : Monoallelic yet combinatorial expression of variable exons of the CNR/Protocadherin- α gene cluster in single neurons. : *Nature Genet. 37(2):171-176 (2005)*
2. Murata Y, Hamada S, Morishita H, Mutoh T & Yagi T. : Interaction with Protocadherin- γ regulates the cell-surface expression of Protocadherin- α . *J. Biol. Chem. ; 279(47):49508-49516 (2004)*
3. Yamazaki Y, Makino H, Hamaguchi-Hamada K, Hamada S, Sigino H, Kawase E, Miyata T, Ogawa M, Yanagimachi R & Yagi T. : Assessment of the developmental totipotency of neural cells in the cerebral cortex of mouse embryo by nuclear transfer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA; 98 ;14022-14026 (2001)*

鍋島 陽一

1. Ito S., Fujimori T., Furuya A., Satoh J., Nabeshima Y., Nabeshima Y. Impaired negative feedback suppression of bile acid synthesis in mice lacking Klotho. *J. Clin. Invest. 115, 2202-2208 (2005)*
2. Hoshino M., Nakamura S. Mori K., Kawauchi T., Terao M., Nishimura Y.V., Fukuda A., Matsuo N., Sone M., Terashima T., Wright C. V.E., Kawauchi Y., Nakao K., Nabeshima Y. ptf1a, a bHLH transcription gene, defines GABAergic neuronal fates in cerebellum. *Neuron 47, 201-213 (2005)*
3. Tohyama O., Imura A., Iwano A., Jean Noel Freund, Henrissat B. Fujimori T., Nabeshima Y. Klotho is a novel β -glucuronidase capable of hydrolyzing steroid β -glucuronides. *J. Biol Chem. 279(11) 9777-9784 (2004)*

武田 俊一

1. Kawamoto, T., Araki, K., Sonoda, E., Yamashita, Y.M., Harada, K. K., Kikuchi, K., Masutani, C., Hanaoka, F., Nozaki, K., Hashimoto, N., and Takeda, S. (2005) Dual Roles for DNA Polymerase η in Homologous DNA Recombination and Translesion DNA Synthesis. *Mol Cell. 20: 793-9.*

2. Sonoda, E., Okada, T., Zhao, G. Y., Tateishi, S., Araki, K., Yamaizumi, M., Yagi, T., Verkaik, N. S., van Gent, D. C., Takata, T., and Takeda, S. (2003) Multiple roles of Rev3, the catalytic subunit of polz in maintaining genome stability in vertebrate. *EMBO J. 22: 3188-97*
3. H. Hohegger, D. Dejsuphong, T. Fukushima, C. Morrison, E. Sonoda, V. Schreiber, G. Y. Zhao, A. Saberi, M. Masutani, N. Adachi, Hi. Koyama, G. de Murcia, and S. Takeda (2006) Parp-1 protects homologous recombination from interference by Ku and Ligase IV in vertebrate cells. *EMBO J. in press*

新川 詔夫

1. Yoshiura K, Kinoshita A, Ishida T, Ninokata A, Ishikawa T, Kaname T, Bannai M, Tokunaga K, Sonoda S, Komaki R, Ihara M, Saenko VA, Alipov GK, Sekine I, Komatsu K, Takahashi H, Nakashima M, Sosonkina N, Mapendano CK, Ghadami M, Nomura M, Linag D-S, Miwa N, Kim D-K, Ariuntuul G, Natsume N, Ohta T, Tomita H, Kikuchi M, Russomando G, Hirayama K, Ishibashi M, Takahashi A, Saitou N, Murray JC, Saito S, Nakamura Y, Niikawa N: A SNP in the ABCC11 gene is the determinant of human earwax type. *Nat Genet (in press)*
2. Kurotaki N, Imaizumi K, Harada N, Masuno M, Kondoh T, Nagai T, Ohashi H, Naritomi K, Tsukahara M, Makita Y, Sugimoto T, Sonoda T, Hasegawa T, Chinen Y, Tomita H-A, Kinoshita A, Mizuguchi T, Yoshiura K, Ohta T, Kishino T, Fukushima Y, Niikawa N, Matsumoto N: Haploinsufficiency of the NSD1 gene causes Sotos syndrome. *Nat Genet 30 (April): 365-366, 2002.*
3. Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Abifadel M, Akiyama T, Harada N, Morisaki T, Allard D, Varret M, Claustres M, Morisaki H, Ihara M, Kinoshita A, Yoshiura K, Junien C, Kajii T, Jondeau G, Ohta T, Kishino T, Fukukawa Y, Nakamura Y, Niikawa N, Boileau C, Matsumoto N: Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet 36 (8): 855-860, 2004.*

3. 受賞等

受賞者名	賞の名称	授与者名	受賞日(時期)
長田 重一	恩賜賞・学士院賞	学士院	平成12年
長田 重一	文化功労者顕彰		平成13年
田矢 洋一	高松宮妃癌研究基金学術賞		平成14年
馬場 嘉信	ハインリッヒエマニュエルメルク賞		平成14年
松本 直通	2003年度日本人類遺伝学会奨励賞	日本人類遺伝学会	平成15年
鍋島 陽一	平成17年度 上原賞	上原記念 生命科学財団	平成17年
岩崎 博史	日本遺伝学会奨励賞	日本遺伝学会	平成13年

4. シンポジウム等

シンポジウム名	日時	場所	入場者数	特記事項
「ゲノムの構造と機能」公開シンポジウム	2001年4月20日	東京ガーデンパレス (お茶の水)	550名	
「ゲノムの構造と機能」公開シンポジウム	2004年1月22日	コクヨホール (品川)	265名	H10年度採択研究者 終了シンポジウム
「ゲノムの構造と機能」終了シンポジウム	2005年1月13日	コクヨホール (品川)	224名	H11年度採択研究者 終了シンポジウム
「ゲノムの構造と機能」終了シンポジウム	2006年2月2日	コクヨホール (品川)	184名	H12年度採択研究者 終了シンポジウム

5. その他の重要事項(新聞・雑誌・テレビ等)

なし

6. その他の添付資料

なし

7. 中間評価結果、事後評価結果

平成10年度採択課題:

中間課題評価(平成13年実施)

<http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/eval/chukan/20030401/genome/index.html>

事後課題評価(平成16年実施)

http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/eval/jigo/20040611/6_genome/index.html

平成11年度採択課題:

中間課題評価(平成14年実施)

http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/eval/chukan/20030912/3_genome/index.html

事後課題評価(平成17年実施)

http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/eval/jigo/20050527/6_genom/index.html

平成12年度採択課題:

中間課題評価(平成15年実施)

http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/eval/chukan/20040611/3_genome/index.html

事後課題評価(平成18年実施)

http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/eval/jigo/20060614/3_genome/index.html

以上