

戦略的創造研究推進事業
－CRESTタイプ－

研究領域「たんぱく質の構造・機能と
発現メカニズム」

研究領域中間評価用資料

平成18年3月28日

1. 戦略目標

「遺伝子情報に基づくたんぱく質解析を通じた技術革新」

ヒトゲノム計画が進む中、遺伝子の塩基配列の解析技術は飛躍的に高度化し、併せて、遺伝子情報のデータベース化が急速に展開されている。

今後、遺伝子レベルでの生命現象を理解するとともに、遺伝子情報の医療技術等への橋渡しを行うためには、これらの遺伝子情報を活用して、個々の遺伝子が作り出すたんぱく質が生体内でどのような役割を担っているのかを理解し、生命現象との係わりを解明することが重要である。

また、これらの研究は、将来的には、遺伝子情報に基づいたゲノム創薬や、高機能食物の実現、たんぱく質の高機能化、たんぱく質のデザイン等の革新技术への展開が期待される重要な分野である。

このため、戦略目標として「遺伝子情報に基づくたんぱく質解析を通じた技術革新」を設定し、ポストゲノム研究の大きな柱であるたんぱく質について、その構造・機能解析を進めることにより、たんぱく質の役割を明らかにする。

なお、本戦略目標の下で行われることが想定される研究としては、例えば、たんぱく質の構造解析、たんぱく質の機能解析等が考えられる。

2. 研究領域

「たんぱく質の構造・機能と発現メカニズム」(平成13年度発足)

(領域の概要)

この研究領域は、生命活動の中心的役割を担うたんぱく質の構造及び機能を明らかにしつつ、応用の可能性を探索する研究を対象とするものです。

具体的には、たんぱく質の構造解析の高度化並びにたんぱく質の動的な構造変化に立脚する触媒活性や代謝調節、情報伝達等の生体反応、発生、免疫、神経系、環境適応等の高次の生命現象のメカニズムの解明とその医薬、診断技術、物質生産への応用、変性・再生等の動的な構造と物性の変化の解析とその制御や改良技術の展開、これら研究に資する新たな測定技術や研究手法の開拓を目指す研究等が含まれます。

3. 研究総括

大島 泰郎 (共和化工(株)環境微生物学研究所 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 13年度	岩井 一宏	大阪市立大学大学院医学研究科 教授	ユビキチン修飾による蛋白質機能変換機構の解析	252
	甲斐荘正恒	首都大学東京 客員教授	ゲノム蛋白質の高効率・高精度 NMR 解析法の開発	601
	佐々木裕次	財団法人高輝度光科学研究センター 主幹研究員	X線1分子計測からの <i>in-vivo</i> 蛋白質動的構造/機能解析	449
	七田 芳則	京都大学大学院理学研究科 教授	ロドプシンをモデルとしたG蛋白質共役型受容体の構造・機能解析	459
	永田 和宏	京都大学再生医科学研究所 教授	小胞体におけるタンパク質の品質管理機構	440
	箱嶋 敏雄	奈良先端科学技術大学院大学 情報科学研究科 教授	タンパク質の動的複合体形成による機能制御の構造的基盤	265
平成 14年度	一條 秀憲	東京大学大学院薬学系研究科 教授	ストレスの受容・認識とシグナル変換の分子機構	277
	伊藤 維昭	京都大学ウイルス研究所 教授	タンパク質の細胞内ダイナミズムの原理と制御装置	206
	後藤 祐児	大阪大学蛋白質研究所 教授	アミロイドーシス発症の分子機構解明	260
	反町 洋之	財団法人東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所 室長	細胞内モジュレータプロテアーゼの生理機能の解析	281
	山口 明人	大阪大学産業科学研究所 教授	異物排出トランスポーターの構造機能解析	396
	吉森 保	情報・システム研究機構国立遺伝学研究所 教授	たんぱく質と膜が造る細胞内物流システム	290
	米澤 一仁 [*] (故人)	神戸大学バイオシグナル研究センター 教授	細胞成長を司るたんぱく質群の同定と機能解析	200
平成 15年度	荒木 弘之	情報・システム研究機構国立遺伝学研究所 教授	核酸合成に関わるたんぱく質複合体の構造と機能解析	393
	佐方 功幸	九州大学大学院理学研究院 教授	細胞周期/チェックポイント制御たんぱく質の構造と機能の解析	303
	鈴木 理	独立行政法人産業技術総合研究所 脳神経情報研究部門 グループリーダー	FFRPたんぱく質群によるDNA・リガンド識別機構の解明	348
	藤田 禎三	福島県立医科大学医学部 教授	生体防御におけるたんぱく質間相互作用と機能発現機構の解析	385
			総研究費	5805

* 研究代表者が急逝されたため平成17年度にて研究中止

5. 研究総括のねらい

本研究領域の設定は、ゲノム科学の進展を受けて、ポストゲノムの最重要研究領域であるタンパク質の機能・構造解析をとりあげ、特に同じ時期に立案中であった「タンパク 3000」プロジェクトと相補的な関連を保つことを狙って策定した。タンパク 3000 プロジェクトでは、タンパク質の網羅的解析に重点をおき、いわば浅く広くタンパク質を解析するのに対し、本研究領域は生物学的に重要な現象を抽出し、それを担うタンパク質の構造解析を通してタンパク質の役割を分子・原子レベルで解明し、構造生物学と生命現象を直結することをねらいとしている。このため、タンパク 3000 では対象としない斬新な解析手法の開発も対象とした。要するにゲノム後に到来するタンパク質の時代を迎えて、日本がタンパク質科学研究の国際競争から脱落することなく研究環境・基盤整備のレベルから最先端の成果発信までの各段階をタンパク 3000 プロジェクトと分担して進めていこうという構想である。

6. 選考方針

研究課題は二つの異なる性格の課題を選択したいと考えた。第一は、従来にない新しいアイデアに基づくタンパク質の解析方法の開発であり、たとえば、同位体標識を駆使した NMR による構造解析や X 線回折による 1 分子観測法の開発が採択された。もう一つは、高次の生命現象を解析し、それに関わるタンパク質の構造を解析することを通してタンパク質の機能メカニズムに新たな知見を加える可能性の高い研究課題を選考することを意図した。特に医療など応用につながるシード研究も含めるよう意識した。

他の CREST やそのほかの大型の研究助成金の選考と同様に、企画されている研究計画や申請者の過去の実績に照らして期待される研究成果の学術的な価値や成功の見込みを勘案して採択の可否を審査することに加え、失敗を恐れず大胆な着想を採用したいと考えた。要するに、本研究領域がすでにレベルの高い研究を展開している研究グループを選び、その成果の量的な伸展を支えるのではなく、これまでにない質的に新たな研究を掘り起こすことを意図した。このため、最終的に成果が出ず「失敗」の評価を受ける可能性のある課題を採択したいと思った。しかし、現実には競争率が高すぎて、「粗野な」計画が採用しにくい雰囲気となったこと、採用した研究課題も研究者が手際よくまとめる傾向があり、大失敗の課題は出にくい状況にあることは残念である。

7. 領域アドバイザーについて

(氏名の五十音順)

領域 アドバイザー名	所属	役職	任期(予定)
岩永 貞昭	九州大学	名誉教授	平成13年8月～平成21年3月
小川 智也	(独)理化学研究所 ↓ (独)理化学研究所 横浜研究所	副理事長 ↓ 所長	平成13年8月～平成21年3月
岸本 健雄	東京工業大学大学院 生命理工学研究科	教授	平成13年8月～平成21年3月
京極 好正	(独)産業技術総合研究所 臨海副都心センター 生物情報解析研究センター	センター長	平成13年8月～平成15年3月 〔平成15年2月27日逝去〕
鈴木 紘一	(財)東京都老人総合研究所 ↓ 東レ(株)先端融合研究所	常務理事・所長 ↓ 所長	平成13年8月～平成21年3月
田中 啓二	(財)東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所	分子腫瘍学研究 部部門 部長 ↓ 副所長	平成13年8月～平成21年3月
月原 富武	大阪大学 蛋白質研究所	教授	平成16年4月～平成21年3月
西 義介	日本たばこ産業株式会社 企画グループ経営企画部 ↓ 長浜バイオ大学 バイオサイエンス学部	専任調査役 ↓ 教授	平成15年7月～平成21年3月
森川 耿右	(株)生物分子工学研究所 構造解析研究部門 ↓ 技術研究組合 生物分子工学研究所	部門長 ↓ 所長	平成13年8月～平成16年3月
吉田 光昭	萬有製薬(株) つくば研究所	所長	平成13年8月～平成15年3月
渡辺 公綱	東京大学大学院 新領域創成科学研究科 ↓ (独)産業技術総合研究所 生物情報解析研究センター	教授 ↓ センター長	平成15年7月～平成21年3月

本研究領域の基本はタンパク質の構造機能解析という構造生物学に基礎をおいていることからタンパク質研究者が半数を占めているが、その内訳は専門とする研究手法のバランスを考え有機化学、酵素学、結晶解析、NMR、分光学などの専門家を配置した。残りは、研究機関ごとの特質を配慮して国研、民間を加え、特に医療への応用に詳しい民間製薬業界の研究機関に所属する研究者を加えた。特に協調したい点は、基礎生物学、細胞生物学との連携を重視して、タンパク質の研究からは遠い発生生物学者の岸本氏、核酸研究者の渡邊氏を招いていることで、タンパク質分野に隣接する領域との連携を重視している。

なお、実際の評価に当たっては、成果報告会を「さきがけ」と共同で開催し、さきがけ「生体分子の形と機能」の郷 信広研究統括にも評価会議に加わっていただいている。

人選に関し反省点は、医療の専門家を欠いたこと、発足当時の予想を超えて急速にバイオ

インフォマティクスの重要性が増しているが、その専門家を欠いていることである。

8. 研究領域の運営について

研究課題の選考に際し、当初の予想をはるかに超える数の応募があり、多くの有意義な研究計画を採用できなかったことは残念であり、また、気懸かりでもある。ことに採択率が低くなると、最後のボーダーライン上にひしめく課題間の相対評価は極めて難しく専門を異にするアドバイザー間で大幅な評価の開きがあり、苦渋の決断を強いられたこと、さらにその決断に自信がもてないという欠点が生じてくる。競争率が10倍を超えない範囲であることが望ましい。

採択にあたり、先述したように革新的な研究手法の開発を優先したいと思ったが、応募自体がほとんどなかった。これは日本の研究の弱点がそのまま反映されたもので、領域の運営に起因するものではないが、残念である。同様に、機能解析も思い切った乱暴とも言えるような提案が少なかった。その上競争率が高いので、そのような「荒い」計画は通りにくくなり、あまり多くは採択できなかった。

採択後は、研究者の自由意志を最大限尊重し、縛りはかけず支援し続ける方針で運営した。逆に言えば、成果の善し悪しは第1義的に採択された研究者の技量によるものである。研究資金の配分については、きめ細かく年度ごとに数回にわたり希望を集め、転勤など特別な事情が生じた場合は応分の手当を行ってきた。また、年度ごとにアドバイザーによる評価を行い、評価結果に応じて研究資金の傾斜配分を行った。アドバイザーからの意見は、匿名として上で、各研究者に伝え、それに関する研究者からの反論も聴取した。

研究統括、研究代表者のみならず共同研究者を含めた各研究者、JST担当者間の円滑な意志疎通を目的として随時、「連絡会議」を開催した。また、技術参事が研究現場を訪問し、雇用されている研究員、補助員、事務員と面接し直接希望や意見を聴取した。

成果報告会をさきがけ「生体分子の形と機能」と合同で行うことにした。その結果、幅広い年齢層の参加者を得、議論がより活発となった。

全体に順調に推移しているが、研究代表者の一人である米澤一仁教授が急逝するという想定外の出来事があり、種々検討の結果、この研究課題については中断とした。

9. 研究の経過と所見

全般に極めて順調であり、多くの成果が得られている。その中には特筆に値する成果がいくつもある。また、本研究領域が比較的理学的な性格であることを考慮すれば、特許の申請数も十分に満足すべき状態にある。顕著な成果については、ここでは到底書ききれないので、二、三を挙げるが、成果の中には想定以上のものがある。たとえば、NMRを用いた構造解析の新技术として最近報告されたSAIL法は、CREST10年にわたる支援の結果であり、先導性、波及性の大きな研究成果である。オートファゴソームが感染菌の排除に働くという知見は、従来知られていない新規な自然免疫の機構であり、基礎生物学上の価値に加え医療への応用のシードとしても有望なものであろう。同様に、アミロイドタンパク質の研究や薬物排出に働くタンパク質の構造解析は、いずれも基礎研究としての価値に加え、医療への応用のシードとしても価値が高い。

同時期に始まった本研究領域、さきがけ、それにタンパク 3000 が相互に連携したことも、大きな成果を挙げる上で有効に作用した例が多い。たとえば、上記の薬物排出機構では、

CREST が中心であるが、さきがけの研究者の果たした役割も多大であり、さらにタンパク 3000 の研究者も絡んでいる。この三者の連携により、この期間の日本のタンパク質研究は飛躍的に伸展し、ことに成果のみならず研究を取りまく環境、施設・設備の拡充、人材の養成など基盤がしっかり作られたこと、その中で CREST の貢献を指摘したい。タンパク 3000 を見据えて、それと両輪の関係になる領域設定を行った JST の決定が、ねらい通りに相乗効果を発揮し、日本全体のタンパク質科学の水準を押し上げてきたと言える。

しかし、同時に多くの反省点がある。第一は、多くの一流の成果が得られたが、当初目論んだ 10 年に一つといった超一流の、根元的なパラダイム転換を起こすような成果はまだ得られていない。一つには、採択時に大胆な、しかし当たりそうもない企画は採択できなかったこと、その上、採択された研究者は「まじめ」で助成に応えようとする意識が強く、手堅くかつ量的に多くの成果を出そうとする傾向が強い。大学では、一定の成果が出ないと大学院生の学位の取得に差し障るといことも一因であろう。その現れの一例は、折角ある程度失敗の見込める課題を採択しているにもかかわらず、そのいずれも手堅い結果を出してきており、失敗の課題は見込めなくなった。

全般にめざましい成果が出ている中にも、これだけの資金を投入すればこの程度の成果は当然という批判が出るおそれのある課題もある。ある正直な研究代表者は一年目の成果報告の際、「CREST に採択されたので、ホッとして少しペースが落ちた」と述べていたが、多少そのような傾向も見られる例が他にもある。二年目以降は資金に物言わせ、ペースは回復しているが。

他の研究資金との重複も問題点の一つである。重複しないよう複数の報告書を書く必要が生じ、これも手堅く量的な成果に走る要因の一つであろう。また、重複しているどちらのプロジェクトにも専念できなくなり、大学院生の数に頼ることから量的な成果になりやすくなっているのではないだろうか。同時に開始されたさきがけ「生体分子の形と機能」とは、採択時から連絡を取り合い、無意味な重複を避けるよう応募者のリストを交換しあうなどの措置をとった。しかも、意図的に同一研究室の教授、助教授をそれぞれ CREST、さきがけに採択した例もある。この場合、教授、助教授両者とも、重複を意識して研究内容の線引きを行い、それぞれに成果を挙げているが、意図的に採択したことから期待した相乗効果は必ずしも十分に得られたとはいえない。

皮肉なことであるが、本研究領域のアドバイザーによる評価では、再三、今後構造解析に力を入れて欲しいという意見が出されている。極めて妥当な意見ではあるが、両輪の相手であるタンパク 3000 では、逆に再三、構造解析に偏りすぎていると批判されている。これは、今なお、タンパク質の立体構造解析が困難であることに起因し、解析数を要求されれば、自ずとやさしい対象を選ばざるを得ず、逆に本研究領域で扱うタンパク質は構造解析どころか、時には発現自体も困難である場合も少なくない。このような、斟酌すべき事情はあるが、本領域で採択された多くの研究者と構造生物学者の間にくらかの溝があることも構造解析が進まない一因であるので、今後の展開において留意すべき点である。

10. 総合所見

これまでの蓄積に支えられている傾向があるにせよ、国際的に高く評価されている成果が多く、CRESTとして成功であることは疑いない。ことに本領域が近年の日本のタンパク質研究の飛躍を支えてきたことを評価して欲しいと考えている。

タンパク質研究の分野は、比較的少ない金額の助成でも大きな成功が得られる性格がある。今回の金額は、もう少し下げて、採択件数を増やした方がよかったのではないかという思いがある。特に、別枠を設けて「成功は必ずしも見込めないが当たれば画期的」という課題を集めるのも一案であろう。ただ、そのためには選考委員や研究者側の意識の改変も必要であるが。

生命研究の分野では、息の長い研究を支えることも必要である。時代が違うとは云え、サンガーが最初のタンパク質のアミノ酸配列決定に成功するまでには12年、途中専念していない時期もあるがペルツがタンパク質の結晶構造解析に成功するには25年の年月が必要だった。ある本の扉に、ペルツは長年(ほとんど見るべき成果のない時期もあったのに)資金援助し続けた財団に感謝している。本研究領域を展開している間に、CRESTを終了した後、特に優れていると選考された少数の課題に対し引き続き研究資金を援助する制度がなくなったが、研究資金の額や助成期間、採択件数なども含め、研究分野ごとの特質に応じた規則作りを考えることはいかがであろうか。

領域評価用資料 添付資料(CRESTタイプ)
研究領域「たんぱく質の構造・機能と発現メカニズム」

1. 応募件数・採択件数

採択年度	応募件数	面接件数	採択件数	競争率
平成 13 年度	127	12	6	21. 2
平成 14 年度	79	14	7	11. 3
平成 15 年度	108	14	4	27. 0
合 計	314	40	17	(平均)19. 8

2. 主要業績

(1) 論文・特許件数

・論文と特許の件数および特許件名については、別添資料－1を参照のこと。

(2) 論文・特許件数

・各研究代表者の代表的な論文を1～3報程度抽出する。
論文コピーは、別添資料－2を参照のこと。

研究代表者名	代表的な論文
岩井一宏	<p>1. Ishikawa H., Kato M., Hori H., Ishimori K., Kirisako T., Tokunaga F. and <u>Iwai, K.</u> Involvement of heme regulatory motif in heme-mediated ubiquitination and degradation of IRP2. Mol. Cell, 19:171-181, (2005)</p> <p>2. Yamanaka K., Ishikawa H., Megumi Y., Tokunaga F., Kanie M., Rouault T.A., Morishima I., Minato N., Ishimori K., and <u>Iwai K.</u> Identification of the ubiquitin-protein ligase that recognizes oxidized IRP2. Nature Cell Biol., 5:336-340, (2003)</p>
甲斐荘正恒	<p>1. Takuya Torizawa, Masato Shimizu, Masato Taoka, Hiroshi Miyano, Masatsune Kainosho "Efficient production of isotopically labeled proteins by cell-free synthesis: a practical protocol", J. Biomol. NMR 30, 311-325 (2004).</p> <p>2. Takuya Torizawa, Akira Mei Ono, Tsutomu Terauchi, Masatsune Kainosho "NMR assignment methods for the aromatic ring resonances of phenylalanine and tyrosine residues in proteins", J. Am. Chem. SOc., 127, 12620-12626 (2005).</p>

	<p>3. Masatsune Kainosho, Takuya Torizwa, Yuki Iwashita, Akira Mei Ono, Peter Guntert, "Optimal Isotope Labelling for NMR Protein Structure Determinations" Nature, in press.</p>
佐々木裕次	<p>1. Y. C. Sasaki, Y. Okumura, S. Adachi, N. Yagi: Picometre-scale Dynamical X-ray Imaging of single DNA molecules: Phys. Rev. Lett., 87, 248102-248105 (2001). 2. Y. C. Sasaki, Y. Suzuki, T. Ishibashi: Fluorescent x-ray interference from a protein monolayer, Science 263, 62-64(1994) 3. Y. Okumura, T. Oka, M. Kataoka, Y. Taniguchi, Y. C. Sasaki: Picometer-Scale Dynamical Observations of Individual Membrane Proteins: the case of Bacteriorhodopsin, Phys. Rev. E, 70, 021917-1-7 (2004).</p>
七田芳則	<p>1. A.Terakita, M. Koyanagi, H. Tsukamoto, T. Yamashita, T. Miyata, and Y. Shichida Counterion displacement in the molecular evolution of the rhodopsin family. Nat. Struct. Mol. Biol. 3, 284-289 (2004) 2. H. Tsukamoto, A. Terakita, and Y. Shichida A rhodopsin exhibiting binding ability to agonist all-trans-retinal. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102(18), 6303-6308 (2005) 3. T. Okada, Y. Fujiyoshi, M. Silow, J. Navarro, E. M. Landau and Y. Shichida Functional role of internal water molecules in rhodopsin revealed by X-ray crystallography. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99(9), 5982-5987 (2002)</p>
永田和宏	<p>1. Y.ODA, N.HOSOKAWA,I. WADA & K.NAGATA EDEM as an acceptor of terminally misfolded glycoproteins released from calnexin. Science 299(5611):1394-1397(2003) 2. Y.MATSUOKA, H.KUBOTA, E.ADACHI, N.NAGAI, T.MARUTANI, N.HOSOKAWA & K.NAGATA Insufficient folding of type IV collagen nad formation of abnormal basement membrane-like structure in embryoid bodies derived from HSP47-null ES cells. Mol. Biol. Cell. 15:4467-4475(2004) 3. T.MARUTANI, A.YAMAMOTO, N.NAGAI, H.KUBOTA & K.NAGATA Accumulation of type IV collagen in dilated endoplasmic reticulum leads to apoptosis in HSP47-knockout mouse embryos through the induction of CHOP. J.Cell.Sci.,117:5913-5922(2004)</p>
箱嶋敏雄	<p>1. Sakurai, S., Kitano, K., Yamaguchi, H., Okada, K., Hamada, K., Fukuda, K., Uchida, M., Ohtsuka, E., Morioka, H., Hakoshima, T. Structural basis for recruitment of human flap endonuclease 1 to PCNA. EMBO J. 24(4), 683-693 (2005) 2. Hamada, K., Shimizu, T., Yonemura, S., Tsukita, Sh., Tsukita, Sa.,</p>

	<p>Hakoshima, T. Structural basis of adhesion-molecule recognition by ERM proteins revealed by the crystal structure of the radixin-ICAM-2 complex. <i>EMBO J.</i> 22 (3), 502-514. (2003).</p> <p>3. Maita, N., Okada, K., Hatakeyama, K., Hakoshima, T. Crystal structure of the stimulatory complex of GTP cyclohydrolase I and its feedback regulatory protein GFRP. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> 99(3), 1212-1217(2002)</p>
一條秀憲	<p>1. Matsuzawa, A., Saegusa, K., Noguchi, T., Sadamitsu, C., Nishitoh, H., Nagai, S., Koyasu, S., Matsumoto, K., Takeda, K. and Ichijo, H. ROS-dependent activation of the TRAF6-ASK1-p38 pathway is selectively required for TLR-4 mediated innate immunity. <i>Nat. Immunol.</i>, 6, 587-592 (2005).</p> <p>2. Noguchi, T., Takeda, K., Matsuzawa, A., Saegusa, K., Nakano, H., Gohda, J., Inoue, J. and Ichijo, H. Recruitment of TRAF family proteins to the ASK1 signalosome is essential for oxidative stress-induced cell death. <i>J. Biol. Chem.</i>, 280, 37033-37040 (2005).</p> <p>3. Takeda, K., Matsuzawa, A., Nishitoh, H., Tobiume, K., Kishida, S., Ninomiya-Tsuji, J., Matsumoto, K., and Ichijo, H. Involvement of ASK1 in Ca²⁺-induced p38 MAP kinase activation. <i>EMBO rep.</i>, 5, 161-166 (2004).</p>
伊藤維昭	<p>1. Nakatogawa, H., Murakami, A., Mori, H. and Ito, K. SecM facilitates translocase function of SecA by localizing its biosynthesis. <i>Genes Dev.</i> 19, 436-444(2005)</p> <p>2. Akiyama, Y., Kanehara, K. and Ito, K. RseP (YaeL), an <i>E. coli</i> RIP protease, cleaves transmembrane sequences. <i>EMBO J.</i> 23, 4434-4442(2004)</p> <p>3. Inaba, K., Takahashi, Y.-h., Ito, K. and Hayashi, S. Critical role of a thiolate-quinone charge transfer complex and its adduct form in <i>de novo</i> disulfide bond generation by DsbB. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i>, 103, 287-292 (2006)</p>
後藤祐児	<p>1. Ban T., Hoshino M., Takahashi S., Hamada D., Hasegawa K., Naiki H. & Goto Y. Direct observation of Ab amyloid fibril growth and inhibition. <i>J. Mol. Biol.</i>, 344 (3), 757-767 (2004)</p> <p>2. Yamaguchi K., Takahashi S., Kawai T., Naiki H. & Goto Y. Seeding-dependent propagation versus maturation of amyloid fibril conformation. <i>J. Mol. Biol.</i> 352 (4), 952-960 (2005)</p> <p>3. Ohhashi Y., Kihara M., Naiki H. & Goto, Y. Ultrasonication-induced amyloid fibril formation of b2-microglobulin. <i>J. Biol. Chem.</i> 280 (38), 32843-32848 (2005)</p>
反町洋之	<p>1. Ono, Y., Kakinuma, K., Torii, F., Irie, A., Nakagawa, K., Labeit, S., Abe, K., Suzuki, K., and Sorimachi, H. Possible Regulation of the Conventional Calpain System by Skeletal</p>

	<p>Muscle-specific Calpain, p94/Calpain 3. J. Biol. Chem., 279(4), 2761-2771 (2004)</p> <p>2. Hayashi, M., Fukuzawa, T., Sorimachi, H., and Maeda, T. Constitutive activation of the pH-responsive Rim101 pathway in yeast mutants defective in late steps of the MVB/ESCRT pathway. Mol. Cell. Biol., 25(21), 9478-9490 (2005)</p> <p>3. Hata, S., Koyama, S., Kawahara, H., Doi, N., Maeda, T., Toyama-Sorimachi, N., Abe, K., Suzuki, K., and Sorimachi, H. Stomach-specific calpain, nCL-2, localizes in mucus cells and proteolyzes the β-subunit of coatamer complex, β-COP. J. Biol. Chem., in press (2006)</p>
山口明人	<p>1. Y. Kubo, S. Sekiya, M. Ohigashi, C. Takenaka, K. Tamura, S. Nada, T. Nishi, A. Yamamoto, and A. Yamaguchi ABCA5 resides in lysosomes, and ABCA5 knockout mice develop lysosomal disease-like symptoms Mol. Cell. Biol. 25, 4138-4149, 2005</p> <p>2. H. Hirakawa, Y. Inazumi, T. Masaki, T. Hirata, and A. Yamaguchi Indole induces the expression of multidrug exporter genes in Escherichia coli Mol. Microbiology 55, 1113-1126, 2005</p> <p>3. S. Murakami, R. Nakashima, E. Yamashita, and A. Yamaguchi Crystal structure of bacterial multidrug efflux transporter AcrB Nature, 419, 587-593, 2002</p>
吉森保	<p>1. Nakagawa I, Amano A, Mizushima N, Yamamoto A, Yamaguchi H, Kamimoto T, Nara A, Funao J, Nakata M, Tsuda K, Hamada S, <u>Yoshimori T</u>. Autophagy defends cells against invading group A <i>Streptococcus</i>. <i>Science</i> 306, 1037-1040 (2004)</p> <p>2. Ogawa M, <u>Yoshimori T</u>, Suzuki T, Sagara H, Mizushima N, Sasakawa C. Escape of Intracellular <i>Shigella</i> from Autophagy. <i>Science</i> 307, 727-731 (2005)</p> <p>3. Kuma A, Hatano M, Matsui M, Yamamoto A, Nakaya H, <u>Yoshimori T</u>, Ohsumi Y, Tokuhiya T, Mizushima N. Role of autophagy during the early neonatal starvation period. <i>Nature</i> 432, 1032- 1036 (2004)</p>
米澤一仁	<p>1. Nojima, H., Tokunaga, C., Eguchi, S., Oshiro, N., Hidayat, S., Yoshino, K., Hara, K., Tanaka, N., Avruch, J. and Yonezawa, K. The mammalian target of rapamycin (mTOR) partner, raptor, binds the mTOR substrates p70 S6 kinase and 4E-BP1 through their TOR signaling (TOS) motif. J. Biol. Chem. 278 (18), 15461-15464 (2003)</p> <p>2. Oshiro, N., Yoshino, K., Hidayat, S., Tokunaga, C., Hara, K., Eguchi, S., Avruch, J., and Yonezawa, K. Dissociation of raptor from mTOR is a mechanism of rapamycin-induced inhibition of mTOR function. Genes Cells 9 (4), 359-366 (2004)</p> <p>3. Yonezawa, K.</p>

	Identification of TOR-interacting proteins. Mol. Interv. 3 (4), 189-193 (2003)
荒木弘之	特になし
大野睦人	1. Masuyama, K., Taniguchi, I., Kataoka N. and Ohno, M. RNA length defines RNA export pathway. Genes & Development 18: 2074-2085(2004) 2. Masuyama, K., Taniguchi, I., Kataoka, N. and Ohno, M. SR proteins preferentially associate with mRNAs in the nucleus and facilitate their export to the cytoplasm. Genes to Cells 9: 959-965(2004)
佐方功幸	1. K. Uto, D. Inoue, K. Shimuta, N. Nakajo, and N. Sagata : Chk1, but not Chk2, inhibits Cdc25 phosphatases by a novel common mechanism, EMBO J. 23, 3386-3396 (2004). 2. Y. Kanemori, K. Uto, and N. Sagata: β -TrCP recognizes a previously undescribed nonphosphorylated destruction motif in Cdc25A and Cdc25B phosphatases. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 102, 6279-6284 (2005). 3. D. Inoue and N. Sagata: The Polo-like kinase Plx1 interacts with and inhibits Myt1 after fertilization of Xenopus eggs. EMBO J.24, 1057-1067 (2005).
鈴木理	1. Koike H., Ishijima S.A., Clowney L. and Suzuki M. The archeal feast/famine regulatory protein: Potential roles of its assembly forms for regulating transcription. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 101, 2840-2845 (2004) 2. Yokoyama K., Ishijima S. A., Clowney L., Koike H., Aramaki H., Tanaka C., Makino K. and Suzuki M. Fast/Famine Regulatory Proteins (FFRPs): Esherichia coli Lrp, AsnC, and Related Archaeal Transcription Factors. FEMS Microbiology Reviews, in press. 3. Suzuki M. Structure and function of the feast/famine regulatory proteins, FFRPs. Proc. Japan Acad., 79B, 274-289(2003)
藤田禎三	1. Fujita T, Matsushita M, and Endo Y. The lectin-complement pathway--its role in innate immunity and evolution. Immunol Rev. 198:185-202.(2004) 2. Matsushita M, Matsushita A, Endo Y, Nakata M, Kojima N, Mizuochi T, and Fujita T. Origin of the classical complement pathway : Lamprey orthologue of mammalian C1q acts as a lectin. Pro. Nat. Acad. Sci. USA, 101:10127-31(2004) 3. Liu Y, Endo Y, Iwaki D, Nakata M, Matsushita M, Wada I, Inoue K, Munakata M, and Fujita T. Human M-ficolin is a secretory protein that activates the lectin complement pathway.

	J Immunol. 175(5):3150-6.(2005)
住本英樹	<p>1. Ueno, N., Takeya, R., Miyano, K., Kikuchi, H., and Sumimoto, H. The NADPH oxidase Nox3 constitutively produces superoxide in a p22phox-dependent manner: its regulation by oxidase organizers and activators. J. Biol. Chem. 280, 23328-23339. (2005)</p> <p>2. Noda, Y., Kohjima, M., Izaki, T., Ota, K., Yoshinaga, S., Inagaki, F., Ito, T., and Sumimoto, H. Molecular recognition in dimerization between PB1 domains. J. Biol. Chem. 278, 43516-43524. (2003)</p> <p>3. Ogura, K., Nobuhisa, I., Yuzawa, S., Takeya, R., Torikai, S., Saikawa, K., Sumimoto, H., and Inagaki, F. NMR solution structure of the tandem SH3 domains of p47phox complexed with a p22phox-derived proline-rich peptide. J. Biol. Chem. 281, in press. (2006)</p>

3. 受賞等

平成17年12月31日現在

受賞者名	賞の名称	授与者名	受賞日(時期)
佐々木裕次	平成16年度第6回「研究助成金」制度MMS(Multi Media Sales)賞	田中貴金属工業(株)	2004年8月11日
Y.C.SASAKI and Y.Okumura	UK Synchrotron Radiation User Meeting 2004 Best Poster Prize	SR User Forum (UK)	2004年9月15日
岡田哲二	「リサーチフロント」をリードする研究者	トムソンサイエンティフィック社	2004年11月2日
永田和宏	京都新聞大賞文化学術賞	京都新聞社	2005年11月28日
箱嶋 敏雄	日本結晶学会賞学術賞	日本結晶学会	2003年12月
Koyoma, Suguru	Murachi Award in FASEB Summer Research Conferences - Biology of the calpains in Health and Disease.	FASEB Summer Research Conferences	2004年6月17日
西野邦彦	Young Scientist Award	Science 誌・米国科学振興協会(AAAS)	2005年2月
西野邦彦	黒屋奨学賞	日本細菌学会	2003年4月

4. シンポジウム等

平成17年12月31日現在

シンポジウム名	日時	場所	入場者数	特記事項
2004年度”たんぱく関連領域”合同シンポジウム	平成16年12月22,23日	東京国際フォーラム	のべ510名	さきがけ「生体分子の形と機能」と合同開催
2005年度”たんぱく関連領域”合同シンポジウム	平成17年11月15,16日	千里ライフサイエンスセンター	のべ360名	さきがけ「生体分子の形と機能」と合同開催

5. その他の重要事項(新聞・雑誌・テレビ等)

岩井一宏

日刊工業新聞(2005.7.22.) ヘム介する細胞の鉄感知 大阪市大が存在発見

日経産業新聞(2005.7.22.) 細胞の鉄分調節を解明 大阪市立大 がん治療などに応用

読売新聞(2005.7.22.) 体内「鉄」濃度「ヘム」が制御 大阪市大グループ、仕組み解明

佐々木裕次

日刊工業新聞(2003.5.8) SPring-8で見えないものを見る！題名：放射光で生体1分子内運動を見る。

文教ニュース(週刊、文部科学省内の情報誌、公開2003.6-7) 標題：SPring-8は今：分子1個の動きをキャッチ

七田芳則

日刊工業新聞(2005.4.26.) 光受容体ロドプシン 化学物質にも反応 京大が新タイプ発見

化学工業日報(2005.4.28.) 光受容体ロドプシン 化学物質も受容 JSTが脊索動物で発見 創薬研究、一段加速へ

科学新聞(2005.5.13.) 化学物質まで受容するロドプシン発見 七田・京大教授ら

毎日新聞(2005.6.7.) 「体内時計」の秘密 無脊椎動物にアリ 「視細胞から進化」

日本経済新聞(2005.6.7.) ヒトの体内時計の源流 無脊椎動物の目に？

京都新聞(2005.6.7.) 体内時計用光センサー 無脊椎動物の「目」と同起源？

産経新聞(2005.6.7.) 視覚細胞→光センサー細胞 哺乳類体内時計の進化解明

日刊工業新聞(2005.6.7.) ほ乳類の光センサー細胞の起源 脊索動物の視細胞と同じ

化学工業日報(2005.6.7.) ほ乳類の光感受性神経節細胞 無脊椎動物視細胞に源 京大・ヒト体内時計解明に道

科学新聞(2005.6.10.)メラノプシンの機能解析 進化的な起源解明 七田・京大教授ら

永田和宏

日経産業新聞(2003.2.28.) 異常たんぱく質の修正・分解 2つの物質強調

日本経済新聞(2003.3.3.) 体内たんぱく質「品質管理」解明

箱嶋敏雄

Ahmadian, M. R., Wittinghofer, A., and Schmidt, G. (2002). The actin filament architecture: tightly regulated by the cells, manipulated by pathogens. EMBO Reports 3, 214 – 218. ドイツのTitisee国際シンポジウムで発表した、ERMと低分子量Gタンパク質Rhoの制御因子であるRhoGDIとの相互作用の研究が、EMBO Reportのmeeting reportにて紹介された。

LeBrasseur N. (2004). Meeting report: West meets East: JSCB 2004. J. Cell Biol. 166,

308-309. 細胞生物学会の国際シンポジウムで発表した, ERMタンパク質と膜磷脂質や接着分子との相互作用と活性化機構の研究が, Journal of Cell Biologyのmeeting reportにて紹介された.

一條秀憲

日刊工業新聞(2005.5.2.) 炎症やアレルギー反応促進 活性酸素の役割解明
朝日新聞(2005.5.11.) アレルギーを促す「仕組み」を解明
科学新聞(2005.5.27.) 活性酸素の良い面

吉森保

読売新聞(2004. 11. 5) 細胞内の細菌殺す新たな免疫機構 国立遺伝学研など確認
日刊工業新聞 (2004. 11. 5) 細胞内の自食作用 病原性細菌も分解 国立遺伝学研と阪大が解明 感染症予防に貢献
朝日新聞 (2004. 11.7) 細胞自身が病原体退治 遺伝研など発見 感染症治療への応用期待
科学新聞 (2004. 11. 12) 病原菌分解する細胞内システム 吉森・遺伝研教授ら発見
毎日新聞 (2004. 11. 13) めざせ不老長寿 「オートファジー」に注目 病気治療 大きな期待 細菌も退治
CELL BIOLOGY 2004 (Press Book for 44th Annual Meeting of the American Society for Cell Biology) (2004. 12. 3) “Autophagy Shows its Teeth in Self-Defense”
JST News vol.1 N0.4 12-13 (2004) 細胞の生き残り戦略「オートファジー」に迫る

6. その他の添付資料

- ・別添資料-1(論文・特許等の件数および特許件名一覧)
- ・別添資料-2(各研究代表者の主要論文コピー)
- ・別添資料-3 2004 および 2005 年度”たんぱく質関連領域”合同シンポジウム 要旨集

7. 中間評価結果

中間課題評価結果

平成13年度採択課題(平成16年中間課題評価実施)

http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/eval/chukan/20050318/4_tanpaku/index.html

平成14年度採択課題(平成17年中間課題評価実施)

http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/eval/chukan/20060331/4_tanpaku/index.html

以上