

戦略的創造研究推進事業

一個人型研究(さきがけタイプ:ポスドク参加型)

—

研究領域「タイムシグナルと制御」

研究領域事後評価用資料

平成18年3月17日

1. 研究領域

「タイムシグナルと制御」(平成12年度発足)

研究領域の概要:

生物は、自らが一旦遺伝子の内にセット(制御)したプログラムを、環境変化に応じてリセットすることにより、生命を維持しようとしている。こうした仕組みとその応用について研究するものです。高齢化への方策に向け、個体から細胞、ゲノム、分子に至る様々な階層的次元で生命を時間的存在として捉えようとする研究などを含みます。例えば、配偶子形成は成長から加齢に至るタイマーのリセット機構、幹細胞の存在や再生は個体レベルでのタイムプログラムのリセット機構であり、また老化はその機構の能力低下として理解できます。

2. 研究総括

永井 克孝 (三菱化学株式会社 顧問)

3. 採択課題・研究費

採択年度	研究者	所属・役職 上段: H18年3月現在、中段: 終了時、括弧内は研究開始時、下段: 応募時	研究課題名	研究費 (百万円)
平成 12 年 度	小阪 美津子	理化学研究所発生・再生科学総合研究センター ユニットリーダー 科学技術振興機構 さきがけ研究者 (科学技術振興機構 さきがけ研究者) 倉敷成人病センター医科学研究所 主任研究員	眼の再生を支える幹細胞システムの解明と その医学応用	85
	佐甲 靖志	大阪大学大学院生命機能研究科 助教授 同上 (大阪大学大学院医学系研究科 助教授) 同上	細胞内1分子測定で見る増殖と分化の情報	82
	柴原 慶一	国立遺伝学研究所 助教授 同上 (科学技術振興機構 さきがけ研究者) コールドスプリングハーバー研究所 ポストドクトラルフェロー	クロマチン情報が親鎖から娘鎖に維持伝承 される機構	109
	渋谷 彰	筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授 同上 (筑波大学基礎医学系 助教授) 同上	免疫グロブリン受容体を介した生体防御機 構	82
	下田 修義	国立長寿医療センター 再生再建医学研究部 室長 科学技術振興機構 さきがけ研究者 (科学技術振興機構 さきがけ研究者) 理化学研究所脳科学総合研究センター 研究員	環状遺伝子の形成とその生物学的意義	99
	清野 研一郎	理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター 研究員 同上 (筑波大学臨床医学系 講師) 同上	免疫の調節機構、その制御と新しい治療コン セプト	79
	高田 彰二	神戸大学大学院自然科学研究科 助教授 同上 (神戸大学理学部 講師) 同上	構造トポロジーを用いた細胞内蛋白質の生 涯プログラム	82

採択年度	研究者	所属・役職 上段: H18年4月現在、中段: 終了時、括弧内は研究開始時、下段: 応募時	研究課題名	研究費 (百万円)
平成 12 年 度	田中 光一	東京医科歯科大学大学院疾患生命科学研究所 教授 同上 (東京医科歯科大学難治疾患研究所) 同上	神経幹細胞の分化過程と神経回路網の再構築	80
	田辺 康人	三菱化学生命科学研究所 グループリーダー 同上 (科学技術振興機構 さきがけ研究者) 大阪バイオサイエンス研究所 研究副部長	大脳皮質における機能的領野のパターン形成機構	104
	中野 裕康	順天堂大学医学部 講師 同上 (順天堂大学医学部 助手) 同上	老化により生じる神経細胞死を制御する遺伝子	76
	尾藤 晴彦	東京大学大学院医学系研究科 助教授 同上 (京都大学大学院医学研究科 講師) 同上	長期記憶の分子機構の探索	73
	星 美奈子	三菱化学生命科学研究所 グループリーダー 同上 (三菱化学生命科学研究所 副主任研究員) 同上	アルツハイマー病から脳の老化制御機構を 探る: 新たな Amylospheroid 仮説提唱と検証	100
	三木 裕明	東京大学医科学研究所 助教授 同上 (東京大学医科学研究所 助手) 同上	細胞骨格の動的再構成による細胞形態と分化の制御	72
	山下 政克	千葉大学大学院医学研究院 助教授 千葉大学大学院医学研究院 講師 (科学技術振興機構 さきがけ研究者) 千葉大学医学部 助手	免疫細胞遺伝子構築の人為的制御	73

採択年度	研究者	所属・役職 上段:H18年4月現在、中段:終了時、括弧内は研究開始時、下段:応募時	研究課題名	研究費 (百万円)
平成12年度	若杉 桂輔	東京大学大学院総合文化研究科 助教授 京都大学大学院工学研究科 助手 (京都大学大学院工学研究科 助手) 同上	蛋白質工学的的手法によるタイムシグナルの人工制御の構築	73
	若松 義雄	東北大学大学院医学系研究科 講師 同上 (東北大学大学院医学系研究科 講師) 同上	脊椎動物の神経系幹細胞の分化と非対称性分裂のプロセス	73

採択年度	研究者	所属・役職 上段:H18年4月現在、中段:終了時、括弧内は研究開始時、下段:応募時	研究課題名	研究費 (百万円)
平成13年度	笠原 浩二	東京都臨床医学総合研究所 独立研究員 同上 (東京都臨床医学総合研究所 研究員) 同上	神経におけるスフィンゴ糖脂質マイクロドメイン超分子構造の機能発現と制御	93
	菊地 和也	大阪大学大学院工学研究科 教授 東京大学大学院薬学系研究科 助教授 (東京大学大学院薬学系研究科 助教授) 同上	新規蛍光プローブの創製による機能分子の細胞内可視化	114
	後藤 由季子	東京大学分子細胞生物学研究所 教授 東京大学分子細胞生物学研究所 助教授 (東京大学分子細胞生物学研究所 助教授) 同上	大脳神経系前駆細胞の生死の制御とその生理的意義	83
	齊藤 実	東京都神経科学総合研究所 部門長 同上 (東京都神経科学総合研究所 主任研究員) 同上	加齢に伴う学習・記憶低下の遺伝子プログラム	88

採択年度	研究者	所属・役職 上段:H18年4月現在、中段:終了時、括弧内は研究開始時、下段:応募時	研究課題名	研究費 (百万円)
平成 13 年 度	佐田 政隆	東京大学大学院医学系研究科 客員助教授 同上 (科学技術振興機構 さきがけ研究者) ヒューマンサイエンス振興財団 リサーチ・レジデント	骨髄由来血管前駆細胞の同定と機能解析	101
	篠原 彰	大阪大学蛋白質研究所 教授 同上 (大阪大学大学院理学研究科 助教授) 同上	減数分裂の染色体機能部位におけるプロテインプロファイリング	95
	鈴木 匡	大阪大学大学院医学系研究科 特任助教授 同上 (科学技術振興機構 さきがけ研究者) ニューヨーク州立大学ストーニーブルック校 リサーチアシスタントプロフェッサー	小胞体タンパク質品質管理機構に関わるPNGaseの構造と機能	115
	芹沢 尚	科学技術振興機構 CREST 研究員 科学技術振興機構 さきがけ研究者 (同上) 日本学術振興会 特別研究員	嗅神経回路の形成と再構築の分子機構	85
	中山 潤一	理化学研究所発生・再生科学総合研究センター チームリーダー 同上 (科学技術振興機構 さきがけ研究者) コールドスプリングハーバー研究所 ポストドクトラルフェロー	クロマチンの動的構造変換による遺伝子発現の制御	81
	深川 竜郎	総合研究大学院大学/国立遺伝学研究所 助教授 同上 (国立遺伝学研究所 助手) 同上	染色体分配の制御機構の解明	90
	古川 貴久	大阪バイオサイエンス研究所 部長 同上 (大阪バイオサイエンス研究所 部長) 同上	網膜光受容体の運命決定機構と再生	86

採択年度	研究者	所属・役職 上段:H18年4月現在、中段:終了時、括弧内は研究開始時、下段:応募時	研究課題名	研究費 (百万円)
平成13年度	星野 幹雄	京都大学大学院医学研究科 助手 同上 (京都大学大学院医学研究科 助手) 同上	Rho 類似 G 蛋白質の神経回路網形成に果たす役割	89
	横溝 岳彦	九州大学大学院医学研究院 教授 東京大学大学院医学系研究科 助教授 (東京大学大学院医学系研究科 助教授) 同上	医薬品創製標的としての G 蛋白質共役受容体の膜移行の分子機構	88

採択年度	研究者	所属・役職 上段:H18年4月現在、中段:終了時、括弧内は研究開始時、下段:応募時	研究課題名	研究費 (百万円)
平成14年度	岡澤 均	東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授 同上 (東京都神経科学総合研究所 部門長) 同上	PNA ポリメラーゼ II 機能障害による神経変性の解析	97
	佐渡 敬	国立遺伝学研究所 助手 同上 (国立遺伝学研究所 助手) 同上	Non-coding RNA とエピジェネティックな修飾の協調的遺伝子発現制御	83
	下村 伊一郎	大阪大学大学院医学系研究科・生命機能研究科 教授 同上 (大阪大学大学院医学系研究科・生命機能研究科 教授) 同上	“老化遅延”を目指した新たな内分泌因子の同定と応用	92
	瀬藤 光利	岡崎国立共同研究機構生理学研究所 助教授 同上 (東京大学大学院医学系研究科 助手) 同上	蛋白翻訳後側鎖アミノ酸付加の分子機構	108

採択年度	研究者	所属・役職 上段:H18年4月現在、中段:終了時、括弧内は研究開始時、下段:応募時	研究課題名	研究費 (百万円)
平成 14 年 度	高倉 伸幸	金沢大学がん研究所 教授 同上 (金沢大学がん研究所 教授) 同上	造血幹細胞の自己複製を誘導する生態学適所の解明	87
	高橋 考太	久留米大学分子生命科学研究所 教授 同上 (久留米大学分子生命科学研究所 教授) 同上	染色体動態の時空間制御技術の開発	84
	畑田 出穂	群馬大学生体調節研究所附属体情報ゲノムリソースセンター 助教授 同上 (群馬大学遺伝子実験施設 助教授) 同上	雄の生殖細胞への卵子型インプリントの導入-雄同士は交配できるか?	90
	松野 健治	東京理科大学基礎工学部 助教授 同上 (東京理科大学基礎工学部 助教授) 同上	フコース修飾によるNotch情報伝達の制御機構	83
	三浦 猛	愛媛大学農学部 教授 同上 (愛媛大学農学部 教授) 同上	雌雄両配偶子形成の共通原理の解明	85
	水島 昇	東京都臨床医学総合研究所 室長 同上 (岡崎国立協同研究機構基礎生物学研究所 助手) 同上	哺乳動物におけるオートファジーの役割とその制御機構	83

4. 研究総括のねらい

本領域の主旨は、時代を先駆ける科学技術の芽を創出するため、研究者個人の独創性を活かした自由な発想に基づく基礎研究を推進することにある。すなわち、発想の段階から一歩前進している研究課題をとりあげ、グループメンバー(博士研究員(ポスドク)、技術員)の協力のもとに目標を達成しようというものである。そこで、時間という視座から遺伝子および分子レベルで時間的存在としての生き物のしくみを解明する、いわば時間生物学と云ってよい学問を、本格的に構築することを目標としてはと考えた。とするとダーウィンの進化論、メンデルの遺伝学を出発点として、T.H.モルガンの染色体遺伝学(1915年)、J.D.ワトソンとF.H.C.クリックによるDNA二重らせんの発表(1953年)へと連なり、これに遺伝子工学、情報科学の参を得て現在発展しつつある、DNAワールドという、バクテリアからヒトへと貫通する普遍的な流れが見えてくる。ところで、これを補完するものとして、いまひとつの流れも同時に見えてくる。それは生物のみせる限り無い多様性の創出を軸とするものである。かつて生物学の本流であった分類学の対象とした“かたち”の世界であり、発生学や加齢科学の世界でもある。この両者があいまって健全な生命観が達成される。現在までのところ遺伝子型と表現型(GenomeとPhenome)との間には越すに越せないギャップが存在していることを分子進化学は示している。この二つの流れを統合し生命の大河を構成している仕組みを、時間を手がかりに明らかにすることを、この「さきがけ研究」の目標とした。そこにおいて今までとは全く違う生命に対するコンセプトが生み出されるであろう。それは時間とは切っても切り離せないものだと思う。云いかえれば「タイムシグナル」、すなわち時間に関する情報がどのようにして個体レベルで展開していくのかに注目しての「タイムシグナルと制御」(英語名:Time's Arrow and Biosignaling)を立ち上げることにした。

5. 選考方針

5-1: 選考基準

提案課題の選考はさきがけ研究制度の趣旨に鑑み、基本的には下記の選考基準に従って行った。

① 独創性

- ・ 時代を先駆けていること(未踏の研究領域を課題として提案していること)。
- ・ 既存の研究課題であっても、独自の方法論を提案しており、ブレークスルーが期待されること。

② 将来性

- ・ 新たな研究領域への展開や新たな可能性が期待できること。

③ 主体性

- ・ 既存の研究グループから独立した研究の実施が可能であること。

④ 妥当性

- ・ 3年間で実施可能であること。

⑤ その他

- ・ 次世代を担う人材育成を目指すため、年齢は原則として40歳半ば以下とする。
- ・ さきがけ研究に専念することが難しい教授、所長、室長等は対象としない。
- ・ 現在本機構の諸事業を含む有力な研究支援を代表として受けていない申請者を優先する。

5-2: 選考方法

- 1) 選考は「タイムシグナルと制御」研究領域の研究総括と領域アドバイザー(10名)から成る11名の選考委員で構成される選考委員会で行った。
- 2) 選考方法は、書類選考、面接選考を行った上で、総合判定を加味した。
- 3) 書類選考においては、1提案につき3名の選考委員が査読審査を行った。提案書は領

域総括が、2名の内容の分野を専門とする、または、その分野に関連する選考委員と、1名の提案分野には直接は関係しない分野の選考委員に査読を割り当てた。書類選考は各選考委員が査読した提案書をA(約10%)、B(約20%)、Cの3段階で評価した。これらを持ち寄り、AAAからCCC迄の7段階に分類し、上位から30名程度に候補者を絞り面接の対象とした。

- 4) 面接選考会においては、約30名の対象者の発表内容、質問応答を基に、各アドバイザーが4段階に評価し、点数化した上で採用予定者と補欠(約2名)を選出した。候補者の決定は選考基準を第一とし、採択課題の専門分野、採択者の地域などの偏りはあえて修正しなかった。

6. アドバイザーについて

本領域が生命科学の幅広い研究分野を含むことを考慮し、生物化学を中心に、発生生物学、分子生物学、細胞生物学、脳神経科学、免疫科学などの専門家にアドバイザー就任を依頼した。すなわち、浅島 誠(東京大学大学院 教授:発生生物学)、石川 冬木(京都大学大学院 教授:分子生物学)、金澤 一郎(国立精神・神経センター 総長:脳神経科学)、鈴木 紘一(東レ(株)先端融合研究所 所長:生化学)、谷口 直之(大阪大学大学院 教授:生化学)、谷口 克(理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター センター長:免疫科学)、鍋島 陽一(京都大学大学院 教授:細胞生物学)、本間 好(福島県立医科大学 教授:生化学)の各氏が総括の推薦により、更に、科学技術振興機構(当時は科学技術事業団)の要請に基づき、佐邊 壽孝(大阪バイオサイエンス研究所 部長:生化学)、中野 洋文(協和発酵工業株式会社 バイオフロンティア研究所 リサーチフェロー:生化学)の両氏を加え計10名とした(領域アドバイザーの所属、役職は平成18年1月末日現在のものである)。

アドバイザー名	所属(平成18年2月17日現在)	現役職	任期
浅島 誠	東京大学大学院総合文化研究科	教授	平成12年4月～平成18年3月
石川 冬木	京都大学大学院生命科学研究科	教授	同上
金澤 一郎	国立精神・神経センター	総長	同上
佐邊 壽孝	大阪バイオサイエンス研究所	部長	同上
鈴木 紘一	東レ(株)先端融合研究所	所長	同上
谷口 直之	大阪大学大学院医学系研究科	教授	同上
谷口 克	理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター	センター長	同上
中野 洋文	協和発酵工業株式会社 バイオフロンティア研究所	リサーチフェロー	同上
鍋島 陽一	京都大学大学院医学研究科	教授	同上
本間 好	福島県立医科大学 学生体情報伝達研究所	教授	同上

7. 研究領域の運営について

7-1: 研究総括の方針や研究領域のマネジメントについて

本領域応募提案の選考は3回行われた。3回の選考を通じて最も注目したのが、提案研究内容の高さと「ポストドク型」を遂行するための準備状況である。それに加え、本領域の特徴、総括のねらい、選考の基本方針に従い、採択する提案を選考した。所属機関および地域性に関しては第1回目の選考では少し考慮したが、第2回目以降は重要な因子とはしなかった。植物関係の提案は数が少なく、採択に至るものもなかった。女性(3名)や専任の「さきがけ研究者」からの提案も積極的に採択した。専任の「さきがけ研究者」の多くは研究期間中に大学等に採用され、兼任として研究を継続した(参考資料①、②)。研究総括は各期の初年度に、技術参事

と共にすべての研究者の実験実施場所を個別に訪問し、その研究環境を確認すると共に、研究の計画、進捗状況について意見交換し、さらに、研究者の上司および研究実施場所の担当者に協力を依頼した。技術参事は少なくとも2回以上実験実施場所に赴き、研究進展、特許申請等について話し合いを行った。

7-3: 研究支援活動、シンポジウムなど

研究計画、研究進捗状況を報告・議論し、研究者間の交流を目的とする「領域会議」を、年2回開催した。開催地は、主に東京としたが、大阪、京都、名古屋、および松山でも行った。「領域会議」においては研究者の負担を最小限にとどめることを第一に考え、最大1泊とし、発表は研究者の数を考慮し、主に口頭発表としたが、ポスター発表とした場合もあった。毎回発表後の質疑・応答は活発に行われ、その後も休憩時間などを利用して研究者同士の意見交換が活発に行われた。一見かけ離れた研究提案であっても、各研究者が研究内容に接点を見つけ、研究者間で共同研究に発展した例が多く見られた。研究総括が目標に掲げられた「人脈の形成」は十分に達成できた

(参考資料④)。

7-3: 予算配分について:

研究者が提案した目標を達成することを最重要と考え、できる限り必要な時期に必要な額の予算を配分できるようにした。特に、新たに研究実施場所を立ち上げる必要のある専任の「さがけ研究者」に対しては優先的に配分した。装置先行型の研究に対しても、高額であっても、できるだけ前倒して整備できるよう配慮した。また、研究期間中に新たな応用展開を図る際、さらには、異動により新しい研究環境を整える必要が生じた際にも、引き続き順調に研究が続行されるよう配慮した。

8. 個別研究の成果と評価

本領域は平成12年4月に発足し、その10月から研究支援事業を開始した。第一期生16名、二期生13名、三期生10名、計39名の研究を支援し、平成18年3月末日の第三期生に対する研究支援期間の終了により実質の活動を終えた。以下、各研究者の研究成果の概略及び研究総括見解の概略を各期別に50音順に示す。

8-1: 第一期生(16名)(平成15年度修了研究者)

小阪 美津子 研究者 (理化学研究所 発生・再生化学総合研究センター ユニットリーダー)

眼の機能の解明とその医療への応用に大きな波及効果をもつ「虹彩色素上皮細胞」の幹細胞性に着目して、その分化転換現象の解析を通じて、組織細胞の分化形質発現の安定化機構、脱分化機構を分子レベルで解明することを目指した。網膜虹彩上皮細胞に幹細胞としての機能があることを示し、その大量培養への道を拓いた。この系で患者個人の細胞を用いた再生医療の可能性を示した。胚性幹細胞(ES細胞)とは別に体性幹細胞の存在が次第に注目され、その医療への応用技術も動きだしている現在、先駆的役割を果たしてきたことは評価できる。

佐甲 靖志 研究者 (大阪大学大学院生命機能研究科 助教授)

情報伝達分子の反応を細胞内1分子イメージング法等を用いて、同一の因子が細胞運命として全く逆方向にある分化と増殖を誘引する信号の情報処理過程の違いを明らかにすることを目指した。1分子イメージング法を更に前進させ、リガンドと受容体やチャンネル等との相互作用の機構とその機能解明に可視化を通してブレークスルーに値する画期的な成果を上げた。1分子イメージング領域におけるトップリーダーの一人として、実質的かつ高度な活動を行っている。

柴原 慶一 研究者（国立遺伝学研究所 助教授）

DNA 複製において、クロマチン情報が親から娘鎖に維持伝承される機構、即ち、クロマチン複製の機構解明を目指した。この過程で、エピジェネティック機構の関与が重要であることを指摘した。ヒト遺伝子コード解読終了に続いて、ポストゲノムの重要課題としてエピジェネティック機構の解明への動向が急上昇しつつある。シロイヌナズナという植物材料を用いて、その利点を巧みに活用し、実質的かつ波及効果の高い成果をあげ、上記分野の新たな展開に貢献した。

渋谷 彰 研究者（筑波大学基礎医学系 教授）

世界に先駆けて同定した IgM 抗体に対する免疫グロブリン受容体の解析を中心に、免疫グロブリン受容体の免疫反応における役割の解明を目指した。IgM抗体に対する受容体を世界で最初に同定し、粘膜に存在する受容体の機能解明に新しい道を拓いた。免疫学において、IgM 抗体を中心とする免疫機構の解明が後まわしにされてきたことは否定できない。IgM 抗体に対する受容体が粘膜にも存在することから、それに基づく免疫機能の制御機構の解明に取り組み生体防御機構解明に新生面を拓いたことは高く評価できる。

下田 修義 研究者（国立長寿医療センター再生再建医学研究部 室長）

老化や細胞分化の過程で普遍的に観察されている環状 DNA がゼブラフィッシュでも見られることを利用し、その形成メカニズムと意義を遺伝学的アプローチにより解明することを目指した。この過程で尾ひれがほとんど存在しない変異体ノーテイルと呼ばれる現象にエピジェネティック機構が関与していることを明らかにした。エピジェネティクスがポストゲノム時代の重要テーマとして注目され始めている。ゼブラフィッシュという独自の材料に着目し、着実に成果をあげてきた。現在はまだ研究途上にあるが、今後の見るべき展開を十分に期待してよい。

清野 研一郎 研究者（理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター 研究員）

千葉大グループによって世界に先駆けて新しく見いだされたNKT細胞の免疫調節・生体防御における役割の解明を目指した。この過程で、免疫寛容機構の解明に1ページを加える着実な成果をあげている。移植やがん問題を含めて、大きな広がり呈示しつつある新領域開拓である。理研免疫アレルギーセンターに移籍しての今後を期待したい。

高田 彰二 研究者（神戸大学大学院自然科学研究科 助教授）

生体内での蛋白質の生涯は一定の過程をたどるようにプログラムされている。これらの諸過程を、蛋白質の立体構造トポロジーを軸に、理論的かつ総合的に理解することを目指した。本研究領域で唯一の、タンパク質構造生物物理学研究者である。蛋白質の三次構造をバイオインフォマティクスの手法を用いてアミノ酸配列から計算することに挑戦し、世界のトップに肩を並べる成果を上げている。さらに、蛋白質凝集のシミュレーションは他の研究者に大きな影響を与えるとともに、当研究者自身も生物・医学領域の他研究者から多大な影響を受け、変身を遂げつつあることは注目してよい。今後のユニークな成長を期待し得る。本研究領域が産んだ逸材である。

田中 光一 研究者（東京医科歯科大学大学院疾患生命科学部 教授）

高齢化や老化に伴い重要な意義をもつ中枢神経系の機能再生を目指した。対象とする神経幹細胞は、体性幹細胞という新たに開拓されつつある領域の主要な立役者として、胚性幹細胞(ES 細胞)とともに現在注目を急速に集めている。神経系を構成するグリア細胞に着目し、ある種のグルタミン酸トランスポーターの作用を遺伝子改変マウスを用いて明らかにし、グルタミン酸の脳における重要性に1ページを加えた。本研究者はこの領域の我が国における代表的研究者の一人と目されている。今後の成長を期待してよい。

田辺 康人 研究者（三菱化学生命科学研究所 チームリーダー）

大脳皮質発達期におけるパターン形成がどのようにして起きるのかの機構解析を目指した。一個の細胞のもつ遺伝情報を増幅し、実験の俎上に持ち込むシングルセル PCR 技術を持っている。その技術を駆使して、脳組織の形成およびそれが発現する高次機能とその異常を解析しようという野心的挑戦を行ってきた。その過程で脳における領野形成に細胞遊走が重要であることを示した。本 PCR 技術を有する研究者はまだ数少なく、研究は漸く佳境期に入りつつある。今後の展開が注目される。

中野 裕康 研究者（順天堂大学医学部 講師）

TNFを中心に細胞死機構の解明を目指し、アポトーシスとネクローシスの2種類の細胞死機構の違いを明らかにした。TNF 因子の作用と NF- κ B との関係を中心に細胞死機構の解明に迫ろうと野心的な挑戦を続けている。途中テーマの一部変更もあったようであるが、着実な歩みを続けてきた。

尾藤 晴彦 研究者（東京大学大学院医学系研究科 助教授）

長期記憶のトリガーとしての細胞骨格の再構築に注目し、記憶形成部位でのアクチンフィラメントの動的挙動とその意味の解明を目指した。シャープな解析力をもつ。医学畑出身のキャリアーを活かして大所、高所から課題の重要性を把握し、独自の着想のもとに精密なアプローチを行っていることは評価できる。長期記憶の形成機構の解明を、記憶成立の中心となる海馬における転写調節因子 CREB の動態に狙いを定めて追求し、成果をあげている。将来的には記憶の病態解明とその制御技術の開発を目指している。

星 美奈子 研究者（三菱化学生命科学研究所 チームリーダー）

アルツハイマー病の原因物質としてアミロイドを単離し、その毒性を明らかにした。高齢化の進展に伴い社会的に益々問題化しつつあるアルツハイマー病とその治療法の開発に対して、従来の見解を一新する成果をあげることに成功し、国際的にも一躍注目をあびるに至った。即ちアミロイド神経毒仮説の提唱である。現在、研究の進展は加速されつつあり、予防と新治療法の開発を目指しての今後の展開が注目される。ヒトへの応用に大きく前進した。

三木 裕明 研究者（東京大学医科学研究所 助教授）

細胞の形態形成に関与するアクチンフィラメントの再構成の制御に注目し、WASPファミリー蛋白質による制御機構を明らかにした。細胞の分化と組織化（形態形成）の解明を細胞骨格の再構成とその制御に焦点を定めて追求してきた。特に、従来から対象としていたアクチン骨格形成を取りあげ、これに関連し、分子機能の判明している WASP ファミリー動態を中心に解析し、ほぼ提案書で目指した目標を達成し、注目すべき成果をあげるに至った。

山下 政克 研究者（千葉大学大学院医学研究院 助教授）

末梢 T 細胞の機能分化機構の解明を中心に免疫関連疾患の制御の実現を目指した。末梢 T 細胞の機能分化及びクロマチン構造の安定的調節と制御を分子レベルで明らかにし、エピジェネティックな調節の関与を明らかにした。特にクロマチン構造の安定的調節と制御を遺伝子、分子レベルで実現しようとしている。見るべき成果があがりつつあるが、着想の秀抜さから、期待にこたえる為にもなお一層の努力が要求される。

若杉 桂輔 研究者（東京大学大学院総合文化研究科 助教授）

シグナル伝達の制御を人工分子の創出によって可能にすることを目指した。本領域でただ一人の工学畑出身者である。蛋白質工学的的手法により新規の蛋白質を構築し、シグナル伝達の制御を人工分子の創出により可能にすることが近いことを示した。今回国内に於いて他の

生物学・医学分野出身者との直接的交流が実現したことは、人脈の拡大、発想の転換をもたらした多様な影響を与えた。そのプラス効果は研究対象範囲を拡大させるとともに今後の成長に役立つものと期待してよい。すでにその現実化が始まっていることに注目したい。

若松 義雄 研究者（東北大学大学院医学系研究科 講師）

幹細胞の根本に関わる問題を神経堤由来細胞を用いて検討し、神経系幹細胞の分化と非対称分裂に関与する新規の分子を単離し、その作用機序を明らかにすることを目指した。幹細胞の特性の一つとして細胞の不均等分裂に焦点を絞り、神経系においてその存在が想定されている幹細胞の確認を実現するとともに、このような体性幹細胞の存在維持と分化方向決定の鍵を握る遺伝子発現機構を遺伝子および分子レベルで明らかにした。現在かなりの進展を見つつあるが、更なる努力が必要な段階にある。ユニークな実験系と発想をもっていることから今後を期待したい。

8-2:第二期生(13名)(平成16年度修了研究者)

笠原 浩二 研究者（東京都臨床医学総合研究所 独立研究員）

細胞上に存在するシアル酸を含むスフィンゴ糖脂質であるガングリオシドからなる脂質ラフトの機能を中枢神経系で明らかにすることを目指した。スフィンゴ糖脂質と会合している蛋白質を同定し、神経突起形成の調節に関わるシグナル伝達系に関与していること、脂質ラフトが生体内シグナル伝達系で中継点として作用していることを明らかにした。脳を特徴付けるガングリオシドの機能解明に向かって新たな一歩を進めたことは評価し得る。今後の課題として、対象としているマイクロドメインの動的な、機能的超分子構造の解析にも更なる一歩を進めて欲しい。

菊地 和也 研究者（大阪大学大学院工学研究科 教授）

生きている細胞内で機能する分子をリアルタイムで活性化あるいは不活化することで生きた状態における生体分子の機能を可視化を通して解析することを目指した。このため、新たな実験系として生細胞蛍光プローブと名付けた化学プローブをデザイン・合成し、生きた細胞や生きている個体に直接応用した。研究課題は極めて順調に進行しており、将来への更なる展開を期待できる成果をあげ、この分野のリーダーシップをとりつつあることは評価出来る。生物学者、更には医学分野の研究者など異分野の研究者との交流、連携、共同に一層心がけ、それにより、単なる課題解決型研究に止まることなく、課題発見型研究へと展開する転機をつかんで欲しい。

後藤 由季子 研究者（東京大学分子細胞生物学研究所 教授）

大脳皮質をモデル系として、神経系前駆(幹)細胞の増殖・自己複製に関与する分子とニューロン分化に関与する分子の同定とその分子機構の解明を目指した。Wnt シグナル経路、Notch-STAT3 経路、Wnt- β -カテニン経路を明らかにした。神経幹細胞の自己複製からニューロン分化への運命転換では、同じシグナル分子に対する神経幹細胞側の応答性の時期依存的な変化(intrinsic な細胞状態の変化)が、重要な鍵を握っていることを示唆した。この成果は今後の中枢神経移植再生医療に大きな貢献することが期待される。今後、単なるシグナル分子種、および関連遺伝子の個別的な追求にとどまることなく、新たなブレークスルーに向かって焦点を定め、設定課題の本質の解明に向かって掘り下げた研究を進めて欲しい。

齊藤 実 研究者（東京都神経科学総合研究所 部門長）

加齢に伴う記憶・学習能力の低下(加齢性記憶障害:AMI)に関与する分子機構の解明を目指した。ほ乳動物モデルと共通した学習記憶の分子メカニズムをもつことが知られている寿命の短いショウジョウバエを用いた。*amnesiac* 遺伝子変異体のハエが加齢性記憶障害を示すハエと同じ記憶障害を持つことを発見した。*amnesiac* 遺伝子は中期記憶と関連する遺伝子で

あることが知られており、ヒトを含めほ乳動物にも同様な遺伝子の存在が認められていることから、この成果はヒトの加齢に伴うAMIに対しても大きな示唆を与えるものである。新しい領域を拓きつつある研究として高く評価し得る。高齢化社会を迎えつつあるわが国にとっても重要な寄与を期待し得る。分子メカニズムの追求はこれからであるが、シグナル系路の単なる特定に止まらないよう配慮しつつ、研究を進めて欲しい。

佐田 政隆 研究者（東京大学大学院医学系研究科 客員助教授）

動脈硬化や血管形成術後の再狭窄、移植後血管障害といった血管病の発症に至る機構の解明を目指した。長年受け入れられてきた平滑筋細胞の蓄積機構が「中膜平滑筋細胞が血管内皮下へ遊走し増殖する」という考え方に対して、「新生内膜の大部分は流血細胞由来である」ことを証明した。その平滑筋ならびに内皮前駆細胞の「骨髄からの動員」「傷害血管への定着」「血管細胞への分化」「増殖」の過程を分子レベルで明らかにし、血管リモデリングの新しい概念を確立し、動脈硬化研究にブレークスルーをもたらした。臨床医学分野に対しても、波及効果の高い成果が挙げられつつある。特に、新しいコンセプトをもたらし、それが認められつつあることは注目に値する。

篠原 彰 研究者（大阪大学蛋白質研究所 教授）

減数分裂期のゲノムの再編を司る相同組換えと呼ばれる DNA 鎖の交換反応機構を分子レベルで解明することを目指した。組換えは体細胞分裂期では空間的に“近い”姉妹染色体間で起こるのに対して、減数分裂期は空間的に“遠い”相同染色体間で起こる。このような組換えの特異性を決める減数分裂期特異的な蛋白質群を明らかにするために、酵母のゲノム情報の網羅的解析と *in silico* 解析による RecA ホモログの機能に関わる新規遺伝子の同定に成功した。減数分裂期の組換えの欠損は不妊症やダウン症に代表される異数体病を引き起こす。分裂異常で起きる種々の疾患や人工受精での効率向上への寄与が期待される成果である。減数分裂の機構解明に一つのブレークスルーをもたらしたことは高く評価したい。この分野の重要性は高まっており、研究はこれからである。発表論文の質は高い。

鈴木 匡 研究者（大阪大学大学院医学系研究科 特任助教授）

自らが発見した小胞体における品質管理機構に関連する酵素、細胞質ペプチド: *N*-グリコナーゼ (PNGase)、の機能解析を目指した。PNGase が機能的な構造が取れない糖タンパク質、あるいは正しいサブユニット構造をとれない糖タンパク質を分解、除去する小胞体関連分解 (ERAD) とよばれる過程に関わっていることを明らかにした。出芽酵母における細胞質 PNGase 複合体の同定とプロテアソーム分子、ERAD 経路との遺伝学的相互作用、PNGase の反応により生じる遊離 N 型糖鎖の代謝機能の解析を行った。その結果から、酵母の *in vivo* での ERAD / PNGase のアッセイ系を確立した。この系を用いて細胞質における遊離高マンノース型 N 型糖鎖の細胞質における主要な代謝の分子機構の詳細を明らかにした。課題発見型の研究を可能にする新しいコンセプトを提唱する段階にまでこぎつけたことを評価する。医学分野との連携を実現することにも前向きに取り組んで欲しい。

芹沢 尚 研究者（独立行政法人科学技術振興機構 CREST 研究員）

哺乳動物では、嗅覚細胞に存在するどの種類の嗅覚受容体 (OR) が匂い分子を受容したかという情報を、脳の嗅球表面上に存在するどの組み合わせの糸球が発火したかという位置情報 (匂いマップ) として捉えている。匂いマップが形成される際の2つの分子基盤、OR 遺伝子の単一発現制御 と 嗅神経細胞軸索投射のそれぞれの分子機構を遺伝子構造側から解明することを目指した。このために世界に先駆けて開発した YAC (yeast artificial chromosome) トランスジェニックマウスによる OR 遺伝子の発現系を駆使して、ほ乳動物の嗅覚神経による匂いの分別認識機構を遺伝子レベルで明らかにする種々の成果を挙げた。対象としている嗅覚分野は競争が激しくなっている。遺伝発現のメカニズムの解明はフェノーム領域として把

握されるようになった。そうした現時点で、好適な実験系の樹立に成功した本研究の新たな展開を期待する。発表論文数は少ないが質は高い。

中山 潤一 研究者（理化学研究所発生・再生科学総合研究センター チームリーダー）

個体の多様性はDNAの一次配列の変化だけでは説明できず、エピジェネティクスと呼ばれる現象が重要な働きをしている。クロマチン構造に基づいたエピジェネティックな遺伝現象が、どのように形成され、細胞分裂を通して維持されるのか、分子レベルで明らかにすることを目指した。分裂酵母をモデルに用いて、クロマチンの基本構成単位に含まれるヒストンの修飾と、クロマチン結合蛋白質の動態を詳細に解析し、高次クロマチンであるヘテロクロマチンの形成・維持の機構を明らかにした。今後、エピジェネティック機構解明領域では、その重要性の認識とともに競争も国際レベルで激化しつつある。これまでに注目すべき成果を上げつつあり、ハイランク研究者としての今後の着実な成長が期待できよう。発表論文の質は高い。

深川 竜郎 研究者（国立遺伝学研究所 助教授）

細胞周期の間に複製された染色体はセントロメアと呼ばれる構造を介して娘細胞に分配される。正しい染色体分配が起きるために必要なセントロメアの形成機構を分子レベルで明らかにすることを目指した。各種セントロメア蛋白質のノックアウト解析による表現型の解析を通して、新規のセントロメア蛋白質を同定した。更に、新しく樹立したヒト 21 番染色体を保持するニワトリDT40 細胞を対象にしてRNAiマシーナリーに關与する Dicer 遺伝子がセントロメア形成に關わる役割を明らかにした。セントロメアを中心とする視座からの挑戦であり、ポストゲノム期に入った現在、本研究領域での競争は激しくなりつつある。その中で、着実に成果を上げてきたことを評価したい。今後の展開に注目している。

古川 貴久 研究者（大阪バイオサイエンス研究所 部長）

網膜視細胞（光受容体細胞）の分化・発生機構を遺伝子の立場から明らかにすることを目指した。網膜視細胞と松果体に特異的に発現する転写因子 Crx 遺伝子を単離し、いくつかの網膜変性疾患の原因遺伝子であることを明らかにした。さらに、Crx のコンディショナルノックアウトマウス解析から、網膜幹細胞から視細胞に分化する際の最初の鍵を握る遺伝子が Otx2 であることを明らかにした。また Otx2 が網膜視細胞および松果体の初期発生を制御する最上流に位置する遺伝子であることも明らかにした。本研究領域を対象としている研究者は多い。その中であって着実に成果をあげてきていることを評価する。細胞の運命決定と分化メカニズムの解明という基本課題の解決にどのように焦点をしぼって迫っていくか。視細胞系という特徴ある実験系に取り組んでいるだけに、今後を期待する。

星野 幹雄 研究者（京都大学大学院医学研究科 助手）

神経回路網形成に果たす神経細胞移動の役割を分子レベルで明らかにすることを目指した。子宮内エレクトロポレーション法を用いたコンディショナルノックアウトマウスの作製を通して、Rho 類似 G 蛋白質 Rac1 の作用だけでなく、その上流因子（神経栄養因子-P-Rex1 / STEF/Tiam1）および下流因子（JNK-MAP1B-微小管）の存在を証明し、神経細胞移動に關わる新しいシグナル伝達カスケードを提唱した。更に、研究過程で得られた小脳無形成マウスの遺伝学的解析から、GABA 作動性細胞の形質獲得の道筋を明らかにした。試行錯誤的な状況が続いていたが、漸く独自の優れた実験系を立ち上げることに成功し、注目すべき成果が上がり始めた。こうした成長経過は、PRESTOによる若手育成の一つのモデルであって参考になり、注目してよい。今後の成果を見守りたい。それを十分に期待し得るだけの素質が現れてきている。

横溝 岳彦 研究者（九州大学大学院医学研究院 教授）

医薬品開発の標的として注目されている細胞膜にあるG蛋白質共役受容体(GPCR)のうち

でリガンドの不明な孤児受容体に注目した。受容体の過剰発現系を用いて細胞膜移行を解析した。その中でこれまでリゾリン脂質(LPC)受容体と考えられていたG2A受容体が細胞外プロトン濃度に感受性を示すpHセンサーとして働く受容体であり、LPCはむしろ拮抗作用を有することを示した。更に、強力な炎症起炎性物質であるロイコトリエンB4の高親和性受容体BLT1、低親和性受容体BLT2の同定と解析を進めた。BLT1欠損マウスの作成・解析から、この受容体が気管支喘息など免疫反応・炎症反応で重要な役割を果たしている可能性を指摘した。GPCRは対象とする受容体分子の数が多いだけに、研究開始の初期段階では、研究焦点の分散化が懸念された。それが見事に克服され、注目すべき成果が現在着実に上げられつつある。医学部出身者としての本領を活かして、医療分野への波及効果にも見るべきものがある。今後の着実な成長とブレークスルーを期待できる逸材である。

8-3: 第三期生(10名)(平成17年度修了研究者)

岡澤 均 研究者 (東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授)

RNAポリメラーゼIIの機能障害による神経細胞死の機構解析をテーマにした。RNAポリメラーゼIIの機能障害による神経細胞死は、アポトーシス、ネクローシス等の細胞死や、大規模なオートファジーとは異なる形態を示すことから、この細胞死をトリアドと命名し、トリアドを制御する蛋白質分子YAPdeltaCを同定した。ハンチントン病ショウジョウバエモデルを作製し、その複眼を用いてYAPdeltaCが神経変性を抑制する可能性を示唆した。この系の開発は第二期生の齊藤研究者との共同研究である。ハンチントン病などのポリグルタミン病の神経変性疾患の病態解明に迫るとともに、治療法を目指す注目すべき成果をあげつつある。こうした研究は本来、中・長期を要する課題であり、今後の展開を期待する。

佐渡 敬 研究者 (国立遺伝学研究所 助手)

X染色体不活性化の鍵を握る*Xist*とそのアンチセンス遺伝子*Tsix*をモデルとして、non-coding RNAがDNAやヒストンの修飾と協調的に作り上げる遺伝子発現制御機構やクロマチン構造制御機構の理解を目指した。解析に用いた遺伝子改変マウス作成は、業者に委託することなく研究室で作製できるようにした。エピジェネティクスはポストゲノム解読時代の重要なテーマとして急速に関心を集め、現在non-coding RNAを中心に展開されつつある。本研究はその基盤を構成している“しくみ”の解明に迫り、制御因子の単離においては一步譲ったものの注目すべき成果をあげることが出来たとみてよい。問題はこれからであり、RNAワールド中心に推移する現在の研究の趨勢は、次第にその枠を拡大しつつある。Genome対Phenomeという生物多様性の中核的テーマの解明に迫り得る壮大な構想へと発展することを期待する。既発表論文の質は高い。

下村 伊一郎 研究者 (大阪大学大学院医学系研究科/生命機能研究科 教授)

脂肪細胞以外の細胞からの内分泌因子と生活習慣病(主に糖尿病)との関連が示唆される肥満との関係を明らかにすることをテーマとした。食事により産生が調節される内分泌因子群をsignal sequence trap法で、網羅的に解析し、種々の候補遺伝子を抽出した。その一つに、骨格筋から“Musclin”を同定した。網羅的アプローチは誰も試みるところであるが、それを医療に具体化しようとするところに特色がある。その狙いの成就是、常に対象とするところを自分の眼でみ、自分の手でふれることから自ずと生じる医学思想の形成があって始めて可能となるであろう。さもなければ、散漫なデータの集積にとどまってしまう。たとえ、因子の同定に個別的成功したとしてもである。本研究者は優れた医学的感覚と臨床医としての才能に恵まれているだけに将来の大成を期待したい。

瀬藤 光利 研究者 (岡崎国立共同研究機構生理学研究所 助教授)

蛋白翻訳後修飾としての側鎖アミノ酸付加の機構と機能解析をテーマとした。微小管の構成分子 α 、 β -チューブリンにグルタミン酸を付加する酵素を同定し、構造決定を行い、各チューブ

リンに特異的な酵素が存在することを示した。モーター蛋白質の末端での物質の蓄積を防ぐ蛋白質として Scrapper を同定した。更に、質量分析顕微鏡を作製し、マウス脳内でのチューブリンの分布を可視化することに成功した。質量分析顕微鏡の開発にみられるように、多彩な資質に恵まれているだけに、興味を分散させること無く、常に何を最重要な課題としているかに思いを致し、進んでいって欲しい。論文のまとめは新たな課題の存在を提示し、盡きることがない。その意味で論文作成は研究終末ではない。研究の全行程を百里とすれば、その五十里と云ってよい。論文作成は新たな道程へと研究者を導く貴重な実り多い作業であることを銘記すべきであろう。

高倉 伸幸 研究者（金沢大学がん研究所 教授）

造血幹細胞の幹細胞性（自己複製能、未分化性維持）機構の解明をテーマとした。遺伝子改変マウスによる機能解析を主な実験手段とし、造血幹細胞の DNA 複製に関する遺伝子改変マウス PSF1 の機能解析、造血幹細胞の幹細胞性に関わる基盤分子 TIE2 の機能解析、造血幹細胞の接着、細胞死抑制に関する候補遺伝子、galectin-3 の機能解析などを行った。TIE2 が恒常的に活性化状態にあると幹細胞が休眠状態にあることを示し、骨髄における骨芽細胞由来のアンジオポエチン-1 が幹細胞の休眠状態を誘導するという仮説を証明した。取りあげたテーマは単に造血組織のみにかかわるものではなく、幹細胞生物学の根幹にかかわるものである。3年間という短い期間において波及効果の高い成果をあげ得たことは、高く評価される。また、再生医療に対する寄与においても新しい可能性を開拓したと云ってよいであろう。

高橋 考太 研究者（久留米大学分子生命科学研究所 教授）

染色体の分配機構に中心的な働きをするセントロメアに焦点を当て、その構造と機能の解析をテーマとした。分裂酵母遺伝学を駆使して、Cnp1 のセントロメア DNA 局在化因子、Mad2 のキネトコア局在化因子などを単離し、Mad2 および CENP-A のキネトコア局在機構の分子的解明を推進し、染色体分配の安定性とカリオタイプ変動の可塑性についての基本原理の一端を明らかにした。紡錘体形成チェックポイントと並んで、細胞が異数化することを未然に阻止するシステムのひとつを提案した。本課題は発癌機構の解明へと繋がっている。その重要性を指摘しておきたい。たとえば、細胞の癌化がカリオタイプの異常な変化を必ず伴っていることは昔からよく知られているが、その重要な生物学的意味は未解決のまま現在に至っている。

畑田 出穂 研究者（群馬大学生体調節研究所附属生体情報ゲノムリソースセンター 助教授）

ゲノムインプリンティングを対象とし、ゲノムのエピジェネティック情報の維持とリプログラミング機構の解明をテーマにした。遺伝子改変マウス(Dicer ノックアウトマウス、Ago2 ノックアウトマウス等)を用いてリプログラミングの過程を解析した。エピジェネティック情報の異常は生殖細胞でのリプログラミングに影響しないという結論を得たが、この結果は、今後、同一性のみによる交配技術など応用につながると考えられる。エピジェネティック情報の網羅的解析法としてゲノム DNA のメチル化を正確に把握できる“Microarray-based Integrated Analysis by Isomerization (MIAMI 法)”を開発した。エピジェネティック生物学がいわゆるポストゲノム解読期の重要課題として急速に浮上しつつある。ゲノム DNA のメチル化解析に注目しての新しい解析法を開発したことは評価してよい。その波及効果はこれからであって見守りたいところ。ただ、エピジェネティックスの抱えている課題は RNAi レベルにとどまらず、より大きな広がりを見せつつある。当該研究者の本分野での先駆者としての優れた活躍を期待する。

松野 健治 研究者（東京理科大学基礎工学部 助教授）

ショウジョウバエをモデル生物として、Notch を介する情報伝達でのO-フコシル化の多面的機能を明らかにすることをテーマとした。ヒト免疫不全症(先天性グリコシル化異常症 II C)患

者で見られる発生異常や精神遅延の原因が Notch 情報伝達系の機能低下に関係することを示した。蛋白質の糖質化の重要性がポストゲノム解読期に入った現在、注目を浴びつつある。本研究者はこの分野において、細胞シグナル伝達、発生・分化に重点的な役割を演ずるシグナル伝達受容体蛋白質の機能に、糖鎖化が必須で極めて重要な役割を果たしているという予期しない新知見をショウジョウバエを使って見出した。このブレークスルー的発見によって国際舞台におどり出たといつてよい。発生・再生、癌、免疫、脳等において、糖鎖の重要性が以前から示唆され、その役割の解明が期待されている現在、糖鎖関連遺伝子クローンの60%を有する我が国において、当該研究者に期待するところは大きい。

三浦 猛 研究者（愛媛大学農学部 教授）

魚類を用いて、雄と雌の配偶子形成過程で共通に認められる制御機構の解析をテーマとした。卵巣細胞の培養系を確立し、黄体ホルモンは成熟後期にのみ作用するのではなく、減数分裂開始という配偶子形成の初期過程に対しても雌雄とも、重要な役割を果たすことが明確となった。また精子形成に関しては、これまで全く精子形成への関与が示されていなかった副腎皮質系ステロイドや消化酵素であるトリプシンが黄体ホルモンの制御下で機能することが明らかとなった。黄体ホルモンの細胞生理学的な研究を、生化学的実態に結びつけた。本研究は、配偶子形成研究の方向を大きく変換させるものであるとともに、応用面でも波及効果の高い技術開発につながる可能性が高く、今後の展開を期待する。

水島 昇 研究者（東京都臨床医学総合研究所 室長）

バルクな細胞内蛋白質分解系であるオートファジー過程とその機能解析をテーマにした。オートファジーに特異的な蛋白質を同定し、オートファジー欠損マウスでの表現系の変化を解析した。オートファジーが哺乳動物においても重要な過程（栄養補給（飢餓応答）と細胞内浄化（細胞内品質管理））に関与していることを世界に先駆け明らかにし、神経変性疾患においてもオートファジーが重要な役割を果たしている可能性を指摘した。新しく開発したオートファジー能欠損マウスは世界中で利用されている。その結果、栄養学、加齢医学領域でもオートファジー現象を踏まえての新たな視座を中心に胎動が始まっている。今後の展開を見守りたい。

9. 研究総括総合所見

当領域においては、人材の育成も一つの目標とした。研究活動をとおして、分野を越えた人脈ネットワークが出来たことは、各研究者の生涯で大きな財産となるであろう。選考基準の上位に領域を幅広く捉え大胆な発想を持つかどうか、独創性があるかどうかを置いたことは、研究者のその後の成長から間違っていなかったことは明らかである。次々に昇進し、また新ポジションを獲得していくのは研究総括及び領域アドバイザーとしての大きな喜びである。数年間の議論を重ねる内に研究者としての自信を付け成長していくのが見て取れた。彼らの多くは我が国の生命科学研究を担う重要な人材となるだろう。

研究領域評価資料 添付資料(さきがけタイプ)

研究領域:タイムシグナルと制御

1. 応募件数・採用件数

採択年度	応募件数	面接選考件数	採用件数
2000年(第一期生)	216	32	16
2001年(第二期生)	191	35	13
2002年(第三期生)	172	25	10
合計	579	92	39

2. 主要業績

論文数は、平成18年2月17日現在「外部発表投稿票」および「外部発表連絡票」が事務所に届いたものを合わせた数。特許数は平成18年2月17日現在の国内出願数。プレス発表数は平成18年2月17日現在の数。

外部発表件数など

第一期生(研究期間:2000.10.1~2003.9.30)(平成18年2月17日現在)

研究者名	国内			国際			合計	特許	プレス発表
	口頭	論文	出版物	口頭	論文	出版物			
小阪 美津子	9	0	0	4	1	1	15	3	0
佐甲 靖志	13	0	3	3	3	1	23	1	0
柴原 慶一	17	0	5	3	4	1	30	0	0
渋谷 彰	16	1	7	6	10	3	43	0	0
下田 修義	6	0	1	0	3	0	10	0	0
清野 研一郎	4	1	3	1	2	0	11	0	0
高田 彰二	46	0	3	4	9	0	62	0	0
田中 光一	0	0	0	0	8	0	8	1	0
田辺 康人	2	0	0	0	3	0	5	0	0
中野 裕康	12	0	2	6	21	0	41	0	0
尾藤 晴彦	8	3	0	4	12	0	27	0	0
星 美奈子	4	0	3	2	2	0	11	0	1
三木 裕明	4	0	0	0	11	0	15	0	0
山下 政克	9	0	0	2	6	0	17	0	0
若杉 桂輔	11	0	0	0	3	0	14	0	0
若松 義雄	1	0	0	3	4	0	8	0	0

第二期生(研究期間:2001.12.1~2005.3.31)(平成18年2月17日現在)

研究者名	国内			国際			合計	特許	プレス発表
	口頭	論文	出版物	口頭	論文	出版物			
笠原 浩二	7	0	2	9	3	0	21	0	0
菊地 和也	26	0	0	1	2	0	29	2	0
後藤 由季子	9	0	0	3	5	0	17	0	0
齊藤 実	3	0	1	3	1	1	9	1	1
佐田 政隆	1	0	0	0	10	0	11	2	0
篠原 彰	13	0	1	8	3	0	25	0	1
鈴木 匡	9	2	2	6	9	1	29	0	0
芹沢 尚	0	0	0	4	4	0	8	1	1
中山 潤一	10	0	1	2	1	0	14	0	0
深川 竜郎	19	0	4	1	9	1	34	0	1
古川 貴久	10	0	1	6	1	0	18	1	1
星野 幹雄	14	1	0	9	15	0	39	0	1
横溝 岳彦	12	1	0	10	12	0	35	0	0

芹沢 尚研究者の特許はグループメンバーのもの。

第三期生(研究期間:2002.11.1~2006.3.31)(平成18年2月17日現在)

研究者名	国内			国際			合計	特許	プレス発表
	口頭	論文	出版物	口頭	論文	出版物			
岡澤 均	8	0	0	0	10	0	18	1	0
佐渡 敬	10	0	5	4	8	0	27	0	0
下村 伊一郎	0	0	0	0	2	0	2	0	0
瀬藤 光利	6	0	0	2	0	0	8	3	0
高倉 伸幸	0	0	0	1	2	0	3	1	0
高橋 考太	15	0	5	4	7	1	32	0	0
畑田 出穂	0	0	0	1	0	0	1	0	0
松野 健治	7	0	1	3	2	2	15	0	0
三浦 猛	3	0	0	4	4	0	11	0	0
水島 昇	24	6	2	10	21	0	63	0	1

外部発表件数、特許出願件数、プレス発表件数(平成18年2月17日現在)

		件数(200.10.1~2006.1.6)		
		国内	国際	合計
外部 発表	口頭発表	368	129	497
	論文	15	231	246
	その他(出版物)	52	12	64
	合計	435	372	807
特 許		17		
プレス発表		9		

[各研究者の代表的な論文]

平成 15 年度修了研究者

小阪 美津子 研究者 (理化学研究所 発生・再生化学総合研究センター ユニットリーダー)

- ① Haruta M, Kosaka M, Kanegae Y, Saito I, Inoue T, Kageyama R, Nishida A, Honda Y, Takahashi M. (2001) Induction of photoreceptor-specific phenotypes in adult mammalian iris tissue. *Nature Neuroscience* 12:1163-1164.
- ② Kosaka M, Sun GW, Haruta M, Takahashi M. Multipotentiality of Iris pigment Epithelial Cells in Vertebrate Eye. *In Adult Stem Cells* (Humana Press, 2003) pp253-268.
- ③ Amemiya K, Haruta M, Takahashi M, Kosaka M, Eguchi G. (2004) Adult human retinal pigment epithelial cells capable of differentiating into neurons. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 315: 1-5.

佐甲 靖志 研究者 (大阪大学大学院生命機能研究科 助教授)

- ① Ueda, M., Sako, Y., Tanaka, T., Devreotes, P. N., and Yanagida, T. (2001) Single molecule analysis of chemotactic signaling in *Dictyosteryum* cells. *Science*, 294, 864-867.
- ② Sako, Y. and Uyemura, T. (2002) Total internal reflection fluorescence microscopy for single-molecule imaging in living cells. *Cell Struct. Funct.*, 27, 357-365.
- ③ Hibino, K., Watanabe, T., Kozuka, J., Iwane, A. H., Okada, T., Kataoka, T., Yanagida, T., and Sako, Y. (2003) Single- and multiple-molecule dynamics of the signaling from H-Ras to c-Raf1 visualized on the plasma membrane of living cells. *Chem. Phys. Chem.*, 4, 748-753.
- ④ Sako, Y. and Yanagida, T. (2003) Single-molecule visualization in cell biology. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 4, SS1-5.
- ⑤ Sako, Y., Ichinose, J., Morimatsu, M., Ohta, K., and Uyemura, T. (2003) Optical Bioimaging; From Living tissue to a single molecule; Single-molecule visualization of cell signaling processes of epidermal growth factor receptor. *J. Pharmacol. Sci.* 93, 253-258.

柴原 慶一 研究者 (国立遺伝学研究所 助教授)

- ① Kaya, H., Shibahara, K-i, Tasaka, K-I, Iwabuchi, M, Stillman, B., and Araki, T. (2001). FASCIATA genes for chromatin assembly factor-1 in *Arabidopsis* maintain the cellular organization of apical meristems. *Cell.* 104, 131-142.

渋谷 彰 研究者 (筑波大学基礎医学系 教授)

- ① Yotsumoto K., Okoshi Y., Shibuya K., Yamazaki S., Tahara-Hanaoka S., Honda S., Osawa M., Kuroiwa A., Matsuda Y., Tennen D. G., Iwama A., Nakauchi H., Shibuya A (2003). Paired activating and inhibitory immunoglobulin-like receptors, MAIR-1 and MAIR-II, regulate mast cell and macrophage activation. *J. Exp. Med.* 198:223-233.

下田 修義 研究者 (国立長寿医療センター再生再建医学研究部 室長)

- ① K. Yamakoshi and N. Shimoda (2003) De novo DNA Methylation at the CpG island of the Zebrafish no tail Gene, *Genesis*, 37, 195-202
- ② K. Yamakoshi and N. Shimoda (2003) PCR-based Cloning of an Intronless Zebrafish no tail Gene, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 306, 598-602.

清野 研一郎 研究者 (理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター 研究員)

- ① Seino K., Fukao, K., Muramoto, K., Yanagisawa, K., Takada, Y., Kakuta, S., Iwakura, Y., Luc Van Kaer, Takeda, K., Nakayama, T., Taniguchi, M., Bashuda, H., Yagita, H., and Okumura, K. (2001) Requirement of natural killer T (NKT) cells in the induction of allograft tolerance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 98, 2577-2581.

高田 彰二 研究者 (神戸大学大学院自然科学研究科 助教授)

- ① Akira R Kinjo and Shoji Takada (2003) Competition between Protein Folding and Aggregation with Molecular Chaperones in Crowded Solutions: Insight from Mesoscopic Simulations, *Biophysical Journal*, 85, 3521–3531.
- ② Fumiko Takagi, Nobuyasu Koga and Shoji Takada (2003) How protein thermodynamics and folding mechanisms are altered by the chaperonin cage: Molecular simulations, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 100, 11367–11372.

田中 光一 研究者 (東京医科歯科大学大学院疾患生命科学部 教授)

- ① Voutsinos-Porche, B., Bonvento, G., Tanaka K., Steiner P., Welker, E., Chatton, J.-Y., Magistretti, P.J., Pellerin, L.(2003) Glial glutamate transporters mediate a functional metabolic crosstalk between neurons and astrocytes in the mouse developing cortex. *Neuron* 37. 275–286.

田辺 康人 研究者 (三菱化学生命科学研究所 チームリーダー)

- ① Yamazaki H, Sekiguchi M, Takamatsu M, Tanabe Y* and Nakanishi S*, Distinct Ontogenic and Regional Expressions of Newly Identified Cajal-Retzius Cell-Specific Genes during Neocorticalogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 101, 14509–14514, 2004.
- ② Hasegawa H, Ashigaki S, Takamatsu M, Suzuki-Migishima R, Ohbayashi N, Itoh N, Takada S, Tanabe Y, Laminar Patterning in the Developing Neocortex by Temporally-Coordinated FGF Signalling. *J. Neurosci.* 24, 8711–8719, 2004.
- ③ Takiguchi-Hayashi K, Sekiguchi M, Ashigaki S, Takamatsu M, Hasegawa H, Suzuki-Migishima R, Yokoyama M, Nakanishi S, Tanabe Y, Generation of reelin-positive marginal zone cells from the caudomedial wall of telencephalic vesicles. *J Neurosci.* 24, 2286–95, 2004.

中野 裕康 研究者 (順天堂大学医学部 講師)

- ① Sakon, S., X. Xue, M. Takekawa, T. Sasazuki, T. Okazaki, Y. Kojima, J.H. Piao, H. Yagita, K. Okumura, T. Doi, and H. Nakano (2003) NF- κ B inhibits TNF-induced accumulation of ROS that mediate prolonged MAPK activation and necrotic cell death. *EMBO J* 22:3898–3909.

尾藤 晴彦 研究者 (東京大学大学院医学系研究科 助教授)

- ① Takemoto-Kimura S, Terai H, Takamoto M, Ohmae S, Kikumura S, Segi E, Furuyashiki T, Arakawa Y, Narumiya S, Bito H. (2003) Molecular cloning and characterization of CLICK-III /CaMKI γ ; a novel membrane-anchored neuronal Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase (CaMK). *J. Biol. Chem.* 278: 18597–18605.
- ① Bito H, Takemoto-Kimura S. (2003) Ca²⁺/CREB/CBP-dependent gene regulation: a shared mechanism critical in long-term synaptic plasticity and neuronal survival. *Cell Calcium*, 34: 425–430.
- ③ Furuyashiki T, Arakawa Y, Takemoto-Kimura S, Bito H and Narumiya S (2002) Multiple spatiotemporal modes of actin reorganization by NMDA receptors and voltage-gated Ca²⁺-channels. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 99: 14458–14463.
- ④ Arakawa Y, Bito H, Furuyashiki T, Tsuji T, Takemoto-Kimura S, Kimura K, Nozaki K Hashimoto N and Narumiya S. (2003) Control of axon elongation via an SDF-1 α / Rho / mDia pathway in cultured cerebellar granule neurons. *J. Cell Biol.*, 161: 381–391.
- ⑤ Bito H. Dynamic control of neuronal morphogenesis by Rho signaling (2003). *J. Biochem.*

星 美奈子 研究者 (三菱化学生命科学研究所 チームリーダー)

- ① Hoshi M, Sato M, Matsumoto S, Noguchi A, Yasutake K, Yoshida N and Sato, K. (2003) Spherical aggregates of β -amyloid (amylospheroid) show high neurotoxicity and activate tau protein kinase I/glycogen synthase kinase-3 β : Morphology and toxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 100, 6370-6375 (May 27)

三木 裕明 研究者 (東京大学医科学研究所 助教授)

- ① Suetsugu, S., Hattori, M., Miki H., Tezuka, T., Yamamoto, T., Mikoshiba, K., and Takenawa, T. (2002) Sustained Activation of N-WASP through Phosphorylation Is Essential for Neurite Extension. *Developmental Cell*. 3, 645~658.
- ② Sawa, M., Suetsugu, S., Sugimoto, A., Miki H., Yamamoto, M., and Takenawa, T. (2003) Essential role of the *C. elegans* Arp2/3 complex in cell migration during ventral enclosure. *J. Cell Sci*. 116, 1505-1518.

山下 政克 研究者 (千葉大学大学院医学研究院 助教授)

- ① Yamashita M., Ukai-Tadenuma, M., Kimura, M., Omori, M., Inami, M., Taniguchi, M., and Nakayama, T. (2002) Identification of a conserved GATA3 response element upstream proximal from the interleukin-13 gene locus. *J. Biol. Chem*. 277:42399-42408.

若杉 桂輔 研究者 (東京大学大学院総合文化研究科)

- ① Wakasugi K., Nakano, T., and Morishima, I. (2003) Oxidized human neuroglobin acts as a heterotrimeric Galpha protein guanine nucleotide dissociation inhibitor. *J Bjo]. Chem*. 278, 36505-36512.
- ② Wakasugi K., Nakano T. and Morishima I. (2004) Association of human neuroglobin with Cystatin C, a Cystein proteinase i. *Biochemistry*, 43, 5119-5125.
- ③ Wakasugi K., Nakano T., Kitatsuji C. and Morishima I. (2004) Human neuroglobin interacts with flotillin-1, a lipid raft microdomain-associated protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 318, 435-460.

若松 義雄 研究者 (東北大学大学院医学系研究科 講師)

- ① Endo, Y., Osumi, N., Wakamatsu, Y. (2003) *Deltex/Dtx* mediates NOTCH signaling in regulation of Bmp4 expression for cranial neural crest formation during avian development. *Dev. Growth Differ*. 45, 241-248.

平成 16 年度修了研究者

笠原 浩二 研究者 (東京都臨床医学総合研究所 独立研究員)

- ① Kasahara, K., Watanabe, K., Kozutsumi, Y., Oohira, A., Yamamoto, T. and Sanai, Y. (2002) Association of GPI-anchored protein TAG-1 with src-family kinase Lyn in lipid rafts of cerebellar granule cells. *Neurochemical Res*. 27 823-829.

菊地 和也 研究者 (大阪大学大学院工学研究科 教授)

- ① S. Mizukami, T. Nagano, Y. Urano, A. Odani & K. Kikuchi*, (2004) A Fluorescent Anion Sensor That Works in Neutral Aqueous Solution for Bioanalytical Application. *J. Am. Chem.*

Soc., 124, 3920–3925.

- ② K. Hanaoka, K. Kikuchi*, H. Kojima, Y. Urano & T. Nagano. (2004) Development of a Zinc Ion-selective Luminescent Lanthanide Chemosensor for Biological Applications. *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 12470–12476

後藤 由季子 研究者 (東京大学分子細胞生物学研究所 教授)

- ① Kamakura, S., Oishi, K., Yoshimatsu, T., Nakafuku, M., Masuyama, N. and Gotoh, Y. (2004) Hes binding to STAT3 mediates crosstalk between Notch and JAK–STAT signaling. *Nat. Cell Biol.* 6, 547–554
- ② Oishi, K., Kamakura, S., Isazawa, Y., Yoshimatsu, T., Kuida, K., Nakafuku, M., Masuyama, N. and Gotoh, Y. (2004) Notch promotes survival of neural precursor cells via mechanisms distinct from those regulating neurogenesis. *Dev. Biol.* 276, 172–184.
- ③ Hirabayashi, Y., Itoh, Y., Tabata, H., Nakajima, K., Akiyama, T., Masuyama, N. and Gotoh, Y. (2004) The Wnt–beta–catenin pathway directs neuronal differentiation of cortical neural precursor cells. *Development* 131, 2791–2801.

齊藤 実 研究者 (東京都神経科学総合研究所 部門長)

- ① Horiuchi J, Saitoe M (2005). Can flies shed light on our own age-related memory impairment? *Ageing Res Rev* 4, 83–101.
- ② Tamura T, Chang AS, Ito N, Liu HP, Horiuchi J, Tully T, Saitoe M. (2003) Aging specifically impairs *amnesiac*-dependent memory in *Drosophila*. *Neuron* 40, 1003–1011.

佐田 政隆 研究者 (東京大学大学院医学系研究科 客員助教授)

- ① Sata, M., Saiura, A., Kunisato, A., Tojo, A., Okada, S., Tokuhisa, T., Hirai, H., Makuuchi, M., Hirata, Y., Nagai, R. (2002) Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nature Medicine*. 8. 403–409
- ② Sata, M. (2003) Molecular strategies to treat vascular diseases; Circulating vascular progenitor cell as a potential target for prophylactic treatment of atherosclerosis. *Circ J*. 67: 983–991.
- ③ Tanaka, K., Sata, M., Hirata, Y., Nagai, R. (2003) Diverse contribution of bone marrow cells to neointimal hyperplasia after mechanical vascular injuries. *Circ Res.* 93: 783–790.

篠原 彰 研究者 (大阪大学蛋白質研究所 教授)

- ① Hayase, A., Takagi, M., Miyazaki, T., Oshiumi, H., Shinohara, M. and A. Shinohara. (2004) A conserved complex containing Mei5 and Sae3 promotes the assembly of the meiosis-specific homolog Dmc1. *Cell*. 119 927–940.
- ② Miyazaki T., Bressan, D.A., Shinohara, M., Haber, J.E. and A. Shinohara. (2004) *In vivo* assembly and disassembly of Rad51 and Rad52 complexes during double-strand break repair. *EMBO. J.* 23. 939–949.

鈴木 匡 研究者 (大阪大学大学院医学系研究科 特任助教授)

- ① T. Suzuki, K. Yano, S. Sugimoto, K. Kitajima, W. J. Lennarz, S. Inoue, Y. Inoue, and Y. Emori (2002) Endo- α -*N*-acetylglucosaminidase, an enzyme involved in the processing of free oligosaccharides in the cytosol. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99, 9691–9696.
- ② T. Suzuki (2004) Oligosaccharide chains: free, *N*-linked, *O*-linked. *Encycl. Biol. Chem.*, 3, 161–164.

芹沢 尚 研究者 (独立行政法人科学技術振興機構 CREST研究員)

- ① Serizawa S, Miyamichi K, Nakatani H, Suzuki M, Saito M, Yoshihara Y, Sakano H. (2003) Negative feedback regulation ensures the one receptor-one olfactory neuron rule in mouse. *Science* 302: 2088-2094.
- ② Serizawa S, Miyamichi K, Sakano H. (2004) One neuron-one receptor rule in the mouse olfactory system. *Trends Genet.* 20. 648-653.

中山 潤一 研究者 (理化学研究所発生・再生科学総合研究センター チームリーダー)

- ① Sadaie, M., Iida, T., Urano, T., and Nakayama, J. (2004) A chromodomain protein, Chp1, is required for the establishment of heterochromatin in fission yeast. *EMBO J.* 303: 3825-3835.

深川 竜郎 研究者 (国立遺伝学研究所 助教授)

- ① Ai Nishihashi, Tokuko Haraguchi, Yasushi Hiraoka, Toshimichi Ikemura, Vinciane Regnier, Helen Dodson, William C. Earnshaw, and Tatsuo Fukagawa. (2002) CENP-I is essential for centromere function in vertebrate cells. *Developmental Cell*, 2, 463-476.
- ② Tetsuya Hori, Tokuko Haraguchi, Yasushi Hiraoka, Hiroshi Kimura, and Tatsuo Fukagawa. (2003) Dynamic behavior of Nuf2-Hec1 complex that localizes to the centrosome and centromere and is essential for mitotic progression in vertebrate cells. *J. Cell Sci.* 116, 3347-3362.
- ③ Tatsuo Fukagawa, Masahiro Nogami, Mitsuko Yoshikawa, Masashi Ikeno, Tuneko Okazaki, Yasunari Takami, Tatsuo Nakayama, and Mituso Oshimura. (2004) Dicer is essential for formation of the heterochromatin structure in vertebrate cells. *Nature Cell Biology*, 6, 784-791 & Cover.

古川 貴久 研究者 (大阪バイオサイエンス研究所 部長)

- ① Nishida, A., Furukawa, A., Koike, C., Tano, Y., Aizawa, S., Matsuo, I., and Furukawa, T. (2003) Otx2 homeobox gene controls retinal photoreceptor cell fate and pineal gland development. *Nature Neurosci.* 6, 1255-1263.

星野 幹雄 研究者 (京都大学大学院医学研究科 助手)

- ① Takeshi Kawauchi, Kaori Chihama, Yo-ichi Nabeshima, and Mikio Hoshino*
The in vivo roles of STEF/Tiam1, Rac1 and JNK in cortical neuronal migration.
EMBO J., 22, 4190-4201 (2003)
- ② Masato Yoshizawa, Takeshi Kawauchi, Masaki Sone, Yoshiaki V. Nishimura, Mami Terao, Kaori Chihama, Yo-ichi Nabeshima and Mikio Hoshino* (2005) Involvement of a Rac activator, P-Rex1, in neurotrophin-derived signaling and neuronal migration. *J. Neurosci.* 25, 4406-4419.
- ④ Mikio Hoshino, Shoko Nakamura, Kiyoshi Mori, Takeshi Kawauchi, Mami Terao, Yoshiaki V. Nishimura, Akihisa Fukuda, Toshimitsu Fuse, Naoki Matsuo, Masaki Sone, Masahiko Watanabe, Haruhiko Bito, Toshio Terashima, Christopher V.E. Wright, Yoshiya Kawaguchi, Kazuwa Nakao and Yo-ichi Nabeshima. (2005) *Pt1fa*, a bHLH Transcriptional gene, defines GABAergic neuronal fates in cerebellum. *Neuron*, 47, 1-13.

横溝 岳彦 研究者 (九州大学大学院医学研究院 教授)

- ① Okuno T, Ago H, Terawaki K, Miyano M, Shimizu T, Yokomizo T. (2003) Helix 8 of the leukotriene B4 receptor is required for the conformational change to the low-affinity state after G-protein activation. *J. Biol. Chem.* 278, 41500-41509.
- ② Murakami N, Yokomizo T, Okuno T, Shimizu T. (2004) G2A is a proton-sensing G-protein

coupled receptor antagonized by lysophosphatidylcholine. *J. Biol. Chem.* 279, 42484–42491.

平成17年度修了研究者

岡澤 均 研究者 (東京医科歯科大が苦難治疾患研究所 教授)

- ① Okuda T, Hattori H, Takeuchi S, Shimizu J, Ueda H, Palvimo JJ, Kanazawa I, Kawano H, Nakagawa M, and Okazawa H (2003) PQBP-1 transgenic mice show a late-onset motor neuron disease phenotype. *Human Molecular Genetics* 12, 711–725.
- ② Marubuchi S, Wada Y, Okuda T, Hara Y, Qi ML, Hoshino M, Nakagawa M, Kanazawa I and Okazawa H (2005) Polyglutamine tract-binding protein-1 dysfunction induces cell death of neurons through mitochondrial stress. *J. Neurochem.* 95, 858–70.
- ③ Hoshino M, Qi M-I, Yoshimura N, Miyashita T, Tagawa K, Wada Y-i, Enokido Y, Marubuchi S, Harjes P, Arai N, Oyanagi K, Blandino G, Sudoi M, Rich T, Kanazawa I, Wanker EE, Saitoe M, and Okazawa H (2006) Transcriptional repression induces a slowly progressive atypical neuronal death associated with changes of YAP isoforms and p73. *J. Cell Biol.* in press.

佐渡 敬 研究者 (国立遺伝学研究所 助手)

- ① Sado, T., Hoki, Y., and Sasaki, H. (2005). *Tsix* silences *Xist* through modification of chromatin structure. *Dev. Cell*, 9, 159–165.
- ② Ohhata, T, Tachibana M., Tada, M., Tada, T., Sasaki, H., Shinkai, Y., and Sado, T. (2004). X-inactivation is stably maintained in mouse embryos deficient for histone methyltransferase G9a. *Genesis* 40,151–156.
- ③ Sado, T., Okano, M., Li, E., and Sasaki, H. (2004) *De novo* DNA methylation is dispensable for the initiation and propagation of X chromosome inactivation. *Development* 131, 975–982.

下村 伊一郎 研究者 (大阪大学大学院医学系研究科/生命機能研究科)

- ① Kitazawa H, Nishihara T, Nambu T, Nishizawa H, Iwai M, Fukuhara A, Kitamura T, Matsuda M and Shimomura I. (2004) Intectin, a novel small intestine-specific glycosylphosphatidylinositol-anchored protein, accelerates apoptosis of intestinal epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 279, 42864–42874
- ② Nishizawa H, Matsuda M, Yamada Y, Kawai K, Suzuki E, Makishima M, Kitamura T and Shimomura I (2004) Musclin, a novel skeletal muscle derived secretory factor. *J. Biol. Chem.* 279, 19391–19395.

瀬藤 光利 研究者 (岡崎国立共同研究機構生理学研究所 助教授)

- ① Setou M., Hayasaka T. and Yao I. (2004) Axonal Transport versus Dendritic Transport. *J. Neurobiol.* 58, 201–206.

高倉 伸幸 研究者 (金沢大学ガン研究所 教授)

- ① Ueno M., Itoh M., Kong L., Sugihara K., Asano M., and Takakura N. *PSF1* is essential for Early Embryogenesis in mice. (2005) *Mol. Cell. Biol.* 25. 10528–10532.
- ② Kong L., Ueno M., Itoh M., Yoshioka K., and Takakura N. Identification and Characterization of Mouse PSF1 Binding Protein, SLD5. (2006) *Biochem. Biophys. Res. Commu.* 339, 1204–1207.

高橋 考太 研究者 (久留米大学分子生命科学研究所 教授)

- ① Chen ES, Saitoh S, Yanagida M, Takahashi K. A cell cycle-regulated GATA factor promotes centromeric localization of CENP-A in fission yeast. *Molecular Cell*, 11; 175–187, 2003.

- ② Takahashi K, Takayama Y, Masuda F, Kobayashi Y, Saitoh S. Two distinct pathways responsible for the loading of CENP-A to centromeres in the fission yeast cell cycle. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 360; 595–607, 2005.
- ③ Saitoh S, Ishii K, Kobayashi Y, Takahashi K. Spindle checkpoint signaling requires the Mis6 kinetochore subcomplex, which interacts with Mad2 and mitotic spindles. *Molecular Biology of the Cell*, 16; 3666–3677, 2005.

畑田 出穂 研究者（群馬大学生体調節研究所附属ゲノムリソースセンター 助教授）

- ① Hatada I, Fukasawa M, Kimura M, Morita S, Yamada K, Yoshikawa T, Yamanaka S, Sakurada A, Sato M, Endo C, Kondo T, Horii A, Ushijima T, & Sasaki H. (2005) Genome-wide profiling of promoter methylation in human. *Oncogene*. (in press)

松野 健治 研究者（東京理科大学基礎工学部 助教授）

- ① Ishikawa, H. O., Higashi, S., Ayukawa, T, Sasamura, T., Aoki, K., Ishida N., Sanai, Y. and Matsuno, K. (2005) A *Drosophila* model of congenital disorder of glycosylation IIc implicates the deficiency of Notch signaling in its pathogenesis *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (in press).

三浦 猛 研究者（愛媛大学農学部 教授）

- ① Miura, T. , Ohta, T., Miura, C. I., and Yamauchi, K.: Complementary Deoxyribonucleic acid cloning of spermatogonial stem cell renewal factor.(2003) *Endocrinology* 144: 5504–5510.
- ② Miura, T. and Miura, I. C. (2004) Molecular control mechanisms of fish spermatogenesis. *Fish Physiol. Biochem.* 28: 181–186 (2004)
- ③ Miura, C. Kuwahara, R. and Miura T.: Transfer of spermatogenesis-related cDNA into eel testis germ-somatic cell coculture pellets by electroporation: methods for analysis of gene function. *Mol. Reprod. Dev.* (in press)
- ④ Ozaki, Y., Miura, C. and Miura, T.: Molecular cloning and gene expression of Spo11 and Dmc1 during spermatogenesis in the Japanese eel, *Anguilla japonica*. *Comp. Biochem. Phys.* (In press)

水島 昇 研究者（東京都臨床医学総合研究所 室長）

- ① Matsui, M., Yamamoto, A., Kuma, A., Ohsumi, Y., Mizushima, N. Organelle degradation during the lens and erythroid differentiation is independent of autophagy. (2006) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 339, 485–489.
- ② Mizushima, N., The pleiotropic role of autophagy: from protein metabolism to bactericide. (2005) *Cell Death Differ*, 12, 1535–1541.
- ④ Kuma, A., Hatano, M., Matsui, M., Yamamoto, A., Nakaya, H., Yoshimori, T., Ohsumi, Y., Tokuhisa, T., Mizushima, N. The role of autophagy during the early neonatal starvation period. *Nature*. 432, 1032–1036 (2004).
- ④ Mizushima, N., Yamamoto A., Matsui, M., Yoshimori, T. and Ohsumi, Y. (2004) In vivo analysis of autophagy in response to nutrient starvation using transgenic mice expressing a fluorescent autophagosome marker. *Mol. Biol. Cell*. 15, 1101–1111.

3. シンポジウム等
(研究報告会)

シンポジウム名	日時	場 所	入場者数
平成15年度研究報告会	平成15年12月18日	アルカディア市ヶ谷	126名
平成16年度研究報告会	平成16年12月22日	東京国際フォーラム (さきがけライブ2004)	152名
平成17年度研究報告会	平成18年1月27日	学士会館	47名

(領域会議)

	日 時	場 所	対象者
第1回	平成12年11月17, 18日	湘南国際村センター	第一期生
第2回	平成14年2月22, 23日	JTBフォレスト	第一、二期生
第3回	平成14年8月30, 31日	コスモスクエア国際交流センター	第一、二期生
第4回	平成15年2月28日、3月1日	JTBフォレスト	第一、二、三期生
第5回	平成15年9月8, 9日	アルカディア市ヶ谷	第一、二、三期生
第6回	平成16年1月15, 16日	名古屋クラウンホテル	第二、三期生
第7回	平成16年7月15日、16日	アランヴェールホテル 京都	第二、三期生
第8回	平成16年12月23日	銀座キャピタルホテル	第三期生
第9回	平成17年6月17, 18日	ホテルサンルート松山	第三期生
第10回	平成18年1月28日	フォーラム8	第二、三期生(有志)

4. その他の業績

[受賞等]

中野 裕康

平成13年度 Young Investigators' Grants Award (Human Frontier Science Program)

尾藤 晴彦

平成14年度 Young Investigators' Grants Award (Human Frontier Science Program)

日本薬理学会学術奨励賞(平成15年年3月)

星 美奈子

第35回 内藤記念科学奨励金(研究助成)受賞

笠原 浩二

湯山耕平(グループメンバー)

平成 16 年 第7回日本糖質学会ポスター賞受賞

菊地 和也

平成 14 年 日本薬学会奨励賞受賞

平成 14 年 とやま賞受賞

平成 16 年 日本バイオイメーjing学会奨励賞受賞

後藤 由季子

平成 15 年 第 1 回分子生物学会三菱化学奨励賞

平成 16 年 第 9 回日本女性科学者の会奨励賞

平成 16 年 平成 16 年度日本癌学会奨励賞

佐田 政隆

平成 13 年 日本心臓病学会 Young Investigator's Award 最優秀賞

平成 14 年 日本循環器学会八木賞

平成 14 年 The Japanese Vascular Biology Organization Young Investigator's Award

平成 15 年 日本循環器学会佐藤賞

平成 15 年 日本炎症・再生医学会第9回奨励賞

深川 竜郎

平成 14 年 日本遺伝学会奨励賞

平成 15 年 平成 14 年度文部科学大臣表彰若手科学者賞

瀬藤 光利

平成 16 年 平成 15 年度東京都医師会医学研究賞奨励賞

下村 伊一郎

平成 15 年度 日本糖尿病学会賞リリ一賞

水島 昇

平成 17 年 第 3 回分子生物学会三菱化学奨励賞

[特許出願]

発明人:小阪 美津子

発明の名称:「虹彩色素上皮細胞を用いた中枢神経系再生」

特願:2002-136321

出願人:特殊法人科学技術振興事業団

出願日:平成 14 年 5 月 10 日

発明人:小阪 美津子

発明の名称:「虹彩組織由来の神経幹細胞から網膜神経細胞を生産する方法、および、その方法により得られる網膜神経細胞」

特願:2003-166646

国際出願番号:PCT/JP2004/008222 (K05204US(PCT))

出願日:平成 15 年 6 月 11 日

発明人:小阪 美津子

発明の名称:「動物の虹彩色素上皮細胞由来の多能性幹細胞から組織細胞を生産する方法、
および、その方法により得られる組織細胞」

特願:2003-166684

国際出願番号:PCT/JP2004/008120 (K05205US(PCT))

出願日:平成 15 年 6 月 11 日

発明人:上村 武、佐甲 靖志、柳田 敏雄

発明の名称:「新規光学系、およびその光学系を備える顕微鏡」

特願:2002-090015

出願人:特殊法人科学技術振興事業団

出願日:平成 14 年 3 月 27 日

発明人:田中 光一(50%)、原田 高幸(50%)

発明の名称:グルタミン酸トランスポーターGLAST 機能欠損マウス

特願:2003-114793

国際出願番号:PCT/JP2004/005253

出願人:特殊法人科学技術振興事業団

出願日:平成 14 年 4 月 21 日

発明人:菊地 和也、水上 進、長野 哲雄

発明の名称:「水中、中性溶液中で機能するアニオン蛍光プローブ」

特願:2002-61098

出願人:特殊法人科学技術振興事業団

出願日:平成 14 年 3 月 6 日

発明人:菊地 和也、岩澤 伸哉、長野 哲雄

発明の名称:「蛍光性ランタニド錯体」

特願 2003-045786

国際出願番号:PCT/JP2004/001680

出願人:独立行政法人科学技術振興機構

出願日:平成 15 年 2 月 24 日

発明人:菊地 和也、水上 進、長野 哲雄

発明の名称:「アニオン検出用蛍光センサー」

特願 2002-61098、特開 2003-254909

出願人:独立行政法人科学技術振興機構

出願日:平成 14 年 3 月 6 日

発明人:斎藤 実

発明の名称:「老人性記憶障害モデル非ヒト哺乳類及び非哺乳類動物」

特願 2003-402319

出願人:独立行政法人科学技術振興機構(50%)

東京都医学研究機構(50%)

出願日:平成 15 年 12 月 1 日

発明人:佐田 政隆

発明の名称:「脂肪細胞を利用した血管再生療法」

出願人:独立行政法人科学技術振興機構

発明人:佐田 政隆、畑江 和夫(コアフロント株式会社)
発明の名称:「絹タンパク質フィブロインを用いた人工血管」
出願人:独立行政法人科学技術振興機構

発明人:黄 科(芹沢尚研究者のグループメンバー)
発明の名称:「ベクターに含まれる非ウイルス由来のエンハンサー」
特願 2004-363338
出願人:独立行政法人科学技術振興機構
出願日:平成 16 年 12 月 15 日

発明人:古川貴久
発明の名称:「Otx2 遺伝子を用いた網膜視細胞の再生と新生」
特願 2003-026353(平成 15 年 2 月 3 日)
出願人:独立行政法人科学技術振興機構(50%)
大阪バイオサイエンス研究所(50%)
出願日:平成 15 年 2 月 3 日

発明人:瀬藤 光利
発明の名称:ユビキチンリガーゼ SCF 複合体の F-box タンパク質、及び該タンパク質をコードする核酸分子
機構整理番号:K052P10
特願 2004-006551
出願人:独立行政法人科学技術振興機構
出願日:平成 16 年 1 月 14 日
(外国出願せず)

発明人:瀬藤 光利
発明の名称:グリシン付加酵素、グリシン付加酵素活性の測定方法、及び、グリシン付加酵素を用いる細胞増殖制御物質のスクリーニング
機構整理番号:K052P11
特願 2004-006552
出願人:独立行政法人科学技術振興機構
出願日:平成 16 年 1 月 14 日
(外国出願せず)

発明人:瀬藤 光利
発明の名称:ポリグルタミン付加酵素の同定とそれを用いたスクリーニング
機構整理番号:K052P12
特願 2004-006553
出願人:独立行政法人科学技術振興機構
出願日:平成 16 年 1 月 14 日
(外国出願せず)

発明人:高倉 伸幸(80%)、山田賢裕(20%)
発明の名称:脂肪組織を用いた心筋細胞の作製技術とその応用
機構整理番号 K052P14(K05208US(PCT))
特願 2004-429088:PCT/JP2004/17778

出願人: 金沢大学 TLO (80%)
独立行政法人科学技術振興機構 (20%)
出願日: 平成 16 年 12 月 25 日

[プレス発表]

星 美奈子

平成 15 年 5 月 13 日

“アルツハイマー病発症における神経細胞死の解明に向けて -新規毒性物質(アミロスフェロイド)の発見-”

Proc. Natl. Acad. Sci. USA:

“Spherical aggregates of α -amyloid (amylospheroid) show high neurotoxicity and activate tau protein kinase I/glycogen synthase kinase-3 α ”

(β -アミロイドの球状凝集体(アミロスフェロイド)は高い神経毒性を示し、タウ蛋白質キナーゼ α /グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 α)の内容に関するもの。

齊藤 実

科学技術振興機構報 第 14 号(平成 15 年 12 月 2 日)

“ショウジョウバエを用いた老人ボケを引き起こす記憶過程の解明”

Neuron:

“Aging specifically impairs *amnesiac*-dependent memory in *Drosophila*”

(加齢により特異的に障害されるショウジョウバエ *amnesiac* 遺伝子依存性の記憶成分の同定)の内容に関するもの。

篠原 彰

科学技術振興機構報 第 139 号(平成 16 年 12 月 24 日)

精子・卵子(配偶子)の多様性を産み出す蛋白質複合体の発見～不妊の原因解明、遺伝子治療や品種改良への期待～

Cell:

“A protein complex containing Mei5 and Sae3 promotes the assembly of the meiosis-specific RecA homolog Dmc1”

(Mei5 と Sae3 を含む蛋白質複合体は減数分裂期特異的な RecA ホモログ Dmc1 の集合反応に必要である)

の内容に関するもの。

芹沢 尚

科学技術振興機構報 第 8 号(平成 15 年 10 月 28 日)

“匂い知覚のメカニズム ～匂いセンサーの特性は“負のフィードバック機構”が決定する～”

Science:

“Negative feedback regulation ensures the one receptor-one olfactory neuron rule in mouse”

(マウスにおいて、負のフィードバック機構が “1 匂いセンサー、1 受容体”ルールを保証する)の内容に関するもの。

深川 竜郎

科学技術振興機構報 第 90 号(平成 16 年 7 月 9 日)

“染色体分配を制御する RNA 分子 ～がんの要因解明とがん創薬への期待～”

Nature Cell Biology:

“Dicer is essential for formation of the heterochromatin structure in vertebrate cells”

(脊椎動物においてダイサーはヘテロクロマチン形成に必須である。)
の内容に関するもの。

古川 貴久

科学技術振興機構報 第 12 号(平成 15 年 11 月 14 日)

“網膜再生治療への期待 ～網膜視細胞の発生メカニズムの解明～”

Nature Neuroscience:

“*Otx2* homeobox gene controls retinal photoreceptor cell fate and pineal gland development”

(*Otx2* 遺伝子は網膜視細胞と松果体の発生を制御する)

の内容に関するもの。

星野 幹雄

科学技術振興機構報 第 188 号(平成 17 年 7 月 19 日)

“小脳の抑制性神経細胞の誕生機構の解明—天寿を全うする笑納の無いマウスから得られたもの—”

Neuron:

“*Ptf1a*, a bHLH transcriptional gene, defines GABAergic neuronal fates in cerebellum”

(bHLH型の転写因子をコードする*Ptf1a*遺伝子は小脳のGABA作動性神経細胞の運命を決定する)

の内容に関するもの。

岡澤 均

平成 18 年 2 月 9 日

“神経変性疾患を引き起こす緩慢な神経細胞死のメカニズム—転写抑制により生じる新しい神経細胞死のかたち—”

Journal of Cell Biology

“Transcriptional repression induces a slowly progressive atypical neuronal death associated with change of YAP isoforms and p73”

(転写抑制は、YAP アイソフォームと p73 の変化を伴う緩徐進行性非典型的神経細胞死を誘発する)

の内容に関するもの。

水島 昇

科学技術振興機構報 第 122 号(平成 16 年 11 月 1 日)

“飢餓適応機構としての自己蛋白質分解の意義の解明 ～新生児は出生に伴う飢餓をオートファジーで凌ぐ～”

Nature:

“The role of autophagy during the early neonatal starvation period”

(新生児初期の飢餓期におけるオートファジーの役割)の内容に関するもの。

5. 事後評価報告書

平成 15 年度

平成 16 年度

平成 17 年度