

独立行政法人科学技術振興機構  
バイオインフォマティクス推進センター事業

生命情報データベースの高度化・標準化

第Ⅱ期 研究開発課題

(追跡調査報告書)

研究開発課題：ホヤプロテイン統合データベースの構築

(平成18年4月～平成23年3月)

代表研究者氏名：稲葉 一男

(筑波大学下田臨海実験センター 教授)

# 目次

## 本編

1. 研究開発による成果.....	1
1.1. 研究開発課題の目標及び新規性・独創性 .....	1
1.2. 研究開発開始時の課題を取り巻く研究・技術水準及び分野における 課題の位置づけ .....	1
1.3. 研究開発終了時の成果概要 .....	2
1.4. 研究開発の達成度 .....	3
2. 研究開発による成果の活用状況や発展状況.....	4
2.1. 構築されたデータベース・ソフトウェア等の活用状況.....	4
2.1.1. データベース・ソフトウェア等の継続状況や発展状況 .....	4
2.1.2. 第三者によるデータベース・ソフトウェア等の活用事例 .....	8
2.1.3. データベース・ソフトウェア等へのアクセス数/ダウンロード数、visit 数 . . .	9
2.2. 課題終了後の研究開発成果の継続状況や発展状況.....	10
2.2.1. BIRD 終了から現在まで、BIRD で取り組んだ課題に関連した研究開発成果の 継続状況や発展状況（国内外の研究者との共同研究へ発展した等） .....	10
2.2.2. BIRD 終了後に発表された論文リスト.....	11
2.2.3. 研究開発成果の現在の国際的な評価・位置づけ .....	11
2.3. 現在の科学技術研究における研究開発成果の活用状況、発展状況のまとめ.....	11
3. 研究開発による成果の科学技術的、社会的及び経済的な効果.....	12
3.1. バイオインフォマティクス分野及びライフサイエンス分野の研究への貢献.....	12
3.1.1. バイオインフォマティクス分野の研究への貢献 .....	12
3.1.2. ライフサイエンス分野（バイオインフォマティクス以外）や その他、科学技術分野の研究への貢献 .....	12
3.2. 人材育成の面から参加研究者の活動状況 .....	13
3.2.1. 研究開発に参加した研究者のキャリアアップ .....	13
3.3. 社会的及び経済的な効果 .....	13
3.3.1. 研究開発成果が大学や公的研究機関、企業等で、応用に向けて 継承または発展した例 .....	13
3.3.2. その他、研究開発成果が社会的、経済的な効果・効用につながる兆し、 可能性 .....	13

## 資料編

1. 論文リスト .....	14
2. 主要論文の被引用回数.....	17

3.	学会招待講演・基調講演.....	19
4.	新聞発表等 .....	20
5.	特許出願・成立 .....	21
6.	学会賞等の受賞 .....	21
7.	グラントの獲得実績.....	21
8.	書籍等の執筆実績 .....	21
9.	総説の執筆実績 .....	21
10.	参加研究者の活動状況.....	21

本調査報告書は平成 26 年 4 月に作成  
表紙の代表研究者所属は平成 25 年 10 月時点

## 1. 研究開発による成果

### 1.1. 研究開発課題の目標及び新規性・独創性

ホヤは、進化系統学上で脊椎動物の祖先にあたり、ヒトを理解するためのモデル動物として広く研究に用いられている。ホヤに関するポストゲノム研究の成果を集約し、ひいてはヒトの疾患遺伝子の機能解明に貢献するため、既存のゲノミクスデータベースに発生や細胞機能へのリンク情報を盛り込んだ、ホヤプロテインデータベースを構築することを目標とした。

構築にあたっては、ホヤやショウジョウバエなどのモデル生物の遺伝子/タンパク質のホモログ/オルソログ情報を引き出すウィンドウを充実させることとした。また、ホヤのゲノム情報、タンパク質情報に加え、三次元画像情報や細胞内小器官のプロテオミクスデータを含む細胞情報をも盛り込むこととした。

また、実験研究者にとって真に有用な汎用データベースとするため、質量分析 (MS/MS) 情報によるデータベースの検証、プロテオミクス検索ツールの開発、電気泳動パターンへのタンパク質情報の貼付け、発生に伴うタンパク質変動・組織特異的タンパク質の割りだし、遺伝子発現プロファイル・細胞内局在情報・胚三次元像などの付加情報の収集と貼付けなどを行って情報を集約させ、また、公開後のユーザーフィードバックによるデータベースの再構築によってユーザビリティの向上を目指した。

### 1.2. 研究開発開始時の課題を取り巻く研究・技術水準及び分野における課題の位置づけ

カタユウレイボヤの基本的なゲノム情報は、2001年に開発されたデータベース Ghost に蓄積され、多くの研究者に利用されてきたが、タンパク質に関するデータベースは存在していなかった。ウニ、トゲウオ、ナメクジウオ、ヤツメウナギなどについてもゲノムが決定され、これまで以上に脊索動物のゲノム情報が増加し、比較解析の重要性がますます高まっている一方、各種生物の網羅的タンパク質情報の増加量は、ゲノムに比べるとまだ十分であるとは言いにくい。

また、同種のホヤにおける近交系ゲノムや、近縁種のホヤのゲノムプロジェクトなどが進展してきており、データベースのアップデートも行われている中で、本研究課題で開発するホヤプロテインデータベースでは、Ghost のゲノム情報へのアノテーションや、他生物とのホモログ/オルソログ情報、さらにそれらの情報を逐次アップデートすることが求められていた。

本研究開発は、ホヤのゲノム情報、タンパク質情報、三次元画像情報や細胞内小器官のプロテオミクスデータを含む細胞情報などを統合した、広範囲なタンパク質情報を引き出すことのできるデータベースの開発、特に、実験研究者の参加により実験研究者のユーザビリティを重視したデータベース構築を目指した。これにより、他データベースとの連携、

データベースの一貫性と個々のデータのバージョン管理の両立、解析用アプリケーションとの有機的連携、情報の集約および個別データへのアクセシビリティの向上が図られる。さらに、機能未知の遺伝子情報と遺伝子未知微生物の機能情報の関連など、収集したデータを利用した情報解析も進めることが可能になる。

一方、脊索動物の基本体制を有し、ゲノム構成がきわめてシンプルなホヤの蛋白質統合データベースが完備されることにより、ホヤだけでなく他の生物を対象とする研究者にも有用であると期待され、特に実験系が困難なヒトの未知遺伝子、疾患関連遺伝子の機能を類推する上で、本データベースから得られる情報が貢献できる可能性を有する。

### 1.3. 研究開発終了時の成果概要

ホヤ蛋白質統合データベース「CIPRO (サイプロ)」(<http://cipro.ibio.jp/2.5>)を開発、公開した。開発にあつたては、実験系およびバイオインフォマティクス系の研究を協動的に促進するために、「実験研究者が有用な情報を即座に取得できる」ことを第一の優先事項とした。CIPROの特徴は以下のとおりである。

①遺伝子予測モデルの問題やアセンブリの断片化を克服するために、最新の cDNA 全長配列情報や追加の EST データをもとに新たな遺伝子モデル (KH 遺伝子モデル) を作成し、再整備したデータセットを用いた。

②タンパク質のアミノ酸配列から得られる情報として、分子量、等電点、相同性検索、近縁種である *C. savignyi* におけるオルソログ、機能モチーフ、分子系統樹、二次構造予測、立体構造予測、細胞内局在、遺伝子発現データ、文献データ、これまで利用されてきた遺伝子モデルとの対応表などとのリンクを付与した。

③ホヤの有する実験系のメリットを用いて、特に機能未知遺伝子/タンパク質の機能解明や、疾患遺伝子の機構解明に貢献するため、ヒトや他のモデル生物の遺伝子/タンパク質のホモログ/オルソログ情報や疾患遺伝子情報 (MIM) を引き出すためのウィンドウを充実させ、ライフサイエンスに携わる広範な研究者が情報を取得できるように工夫した。

④タンパク質データベースの基礎となるデータセットに関しては、まず二次元電気泳動による発現情報について、未受精卵、発生胚、幼生、成体の器官、細胞に関して、各スポットの定量情報、質量分析による同定情報を掲載し、それぞれのスポットから、各タンパク質の情報にリンクできるようにした。質量分析 (MS/MS) 情報に関しては、データプロファイリングとペプチドデータベースを構築し、CIPRO とリンクさせた。

⑤ホヤの発生の様子、変態から成体の器官形成を三次元的にビジュアル化したデータベース FAB A、FABA2 を開発し、この情報と、CIPRO のタンパク質データをリンクさせた。さらに、ホヤの形態的情報を含む遺伝子発現データベース CiAID を構築し、タンパク質の局在のデータも付与し、分子—細胞—胚といった関連づけをビジュアルで理解できるようにした。

以上のような特徴を有する CIPRO は、国内では「ライフサイエンス統合データベースプロジェクト」へ組み込まれた。また、国外では「ホヤウェブポータル」(フランス CNRS: <http://tunicate-portal.org/>) からリンクが張られており、ホヤタンパク質データベースの国際基準と認識されるに至った。

#### 1.4. 研究開発の達成度

当初の開発計画に掲げた目標は概ね達成した。他生物種との有機的リンク、および、オントロジー整備については、遺伝子名の種間不統一の問題から技術的解決が難しく、多生物ゲノムとの比較解析情報収集、オントロジー整備に必要なシステム構築、国際協力体制始動の段階までが行われた。組み込んだデータセットとして、二次元電気泳動像によるプロテオームデータと比較発現データ、MS/MS データによるタンパク質発現の有無、局在予測データ、比較解析結果などがある。これらの結果を統合して表示しており、ネットワーク解明へ有力な手掛かりを提供することができた。また、タンパク質の時間空間的な情報を提供する場を構築するために、まず足場となるホヤ発生過程の時間軸に沿った解剖学的情報を再定義する必要があったが、FABA と FABA2、CiAID の開発によりホヤ発生過程の卵から幼若体までの発生段階を網羅できた。また、タンパク質の発現情報の収集に関しては、視覚的に三次元的なタンパク質の局在を理解することが可能な 3DPL を開発することができた。

配列データ、cDNA データ、電気泳動画像データ、タンパク質発現データなどの各種データが収集、整理され、それらが CIPRO を中心とするデータベース群にまとめられ、無料公開が継続中となっており計画通りに進んだ。ホヤゲノムデータベースの統合化を行わなかったが、現在進行中の研究の多様性を考慮した点ではむしろ望ましい判断であった。また、ホヤ研究者コミュニティの国際標準データベースとなったことは、想定外の望ましい展開であった。

## 2. 研究開発による成果の活用状況や発展状況

### 2.1. 構築されたデータベース・ソフトウェア等の活用状況

#### 2.1.1. データベース・ソフトウェア等の継続状況や発展状況

	ツール名	URL	公開状況	備考
(1)	CIPRO データベース Version 2.5	<a href="http://cipro.ibio.jp/2.5">http://cipro.ibio.jp/2.5</a>	無料にて公開継続中	
(2)	Ghost データベース	<a href="http://hoya.zool.kyoto-u.ac.jp/cgi-bin/gbrowse/kh/">http://hoya.zool.kyoto-u.ac.jp/cgi-bin/gbrowse/kh/</a>	無料にて公開継続中	<i>Ciona intestinalis</i> の cDNA クローンの配布は、現在は理研バイオリソースセンターが実施している <a href="http://ghost.zool.kyoto-u.ac.jp/contacter_kh.html">http://ghost.zool.kyoto-u.ac.jp/contacter_kh.html</a>
(3)	CiAID ( <i>Ciona intestinalis</i> Adult In situ hybridization Database) ver.2 beta	<a href="http://bioinfo.s.cheiba-u.jp/ciaid/">http://bioinfo.s.cheiba-u.jp/ciaid/</a>	無料にて公開継続中	
(4)	FABA (Four-dimensional Ascidian Body Atlas)	<a href="http://chordate.bpni.bio.keio.ac.jp/faba/top.html">http://chordate.bpni.bio.keio.ac.jp/faba/top.html</a>	無料にて公開継続中	
(5)	FABA2 (Four-dimensional Ascidian Body Atlas Ver.2) βバージョン	<a href="http://chordate.bpni.bio.keio.ac.jp/faba2/2.0/top.html">http://chordate.bpni.bio.keio.ac.jp/faba2/2.0/top.html</a>	無料にて公開継続中	
(6)	3DPL (Three-dimensional Phenotype List)	<a href="http://chordate.bpni.bio.keio.ac.jp/3dpl/top.html">http://chordate.bpni.bio.keio.ac.jp/3dpl/top.html</a>	無料にて公開継続中	
(7)	ACBD (Ascidians Chemical Biological Database)	<a href="http://chordate.bpni.bio.keio.ac.jp/acbd/top.html">http://chordate.bpni.bio.keio.ac.jp/acbd/top.html</a>	無料にて公開継続中	

課題終了後は、データベースの維持と発展のためにさまざまな予算要求を行ないつつ、北海道大学において公開の維持を行なっている。本プロジェクトで開発した主要なデータベース CIPRO については、他のデータベースとの統合やさまざまな生物データベースへのリンクを検討し、BIRD メンバーを中心に継続・発展に向けて、予算獲得等のための活動を続けている。

#### (1) CIPRO データベース Version 2.5

*Ciona intestinalis* (カタユウレイボヤ) におけるポストゲノム研究の成果を集結し、ホヤタンパク質に関する分子情報、発現情報、オルソログ情報など提供することを目的としたデータベースである。既存のゲノミクスデータベースとの新たな統合をはかり、発生の3次元細胞情報や細胞内局在情報を盛り込むことにより、ホヤで発現しているタンパク質情報を統合的に提供することを目指している。

*Ciona intestinalis* の全プロテイン配列情報を中心として、個々の配列ごとに各種の実験データとバイオインフォマティクス解析結果を集約し、さらに各タンパク質に関する全てのデータを一画面で把握できるよう、各情報がグラフィックで表現されており、ユーザアノテーションツールが搭載されている。また、研究コミュニティの協力による、14,000 以上のアノテーションデータ (2011 年 1 月時点) を含む。BIRD の最終年度から、EST カウントやマイクロアレイの遺伝子発現量と、本開発の 2D-PAGE および MS/MS データによるタンパク質量に関する情報をアップロードした。タンパク質情報とのリンクにより、遺伝子発現量とタンパク質発現量の発生段階や組織における差異が個々のタンパク質で明らかになった。これは、細胞レベルでの研究の発展が期待されるホヤコミュニティに極めて重要な情報源となっている。

#### (2) Ghost データベース

カタユウレイボヤのゲノム DNA および cDNA が登録されている。ゲノムブラウザの利用や BLAST 検索の実行、発生ステージごとの遺伝子発現パターンの検索などが可能である。BLAST 検索は、ゲノムや EST、ゲノムショットガンリードのデータベースに対して行うことができる。

プロテインデータベースの作成には基礎情報としてゲノム情報の充実が必要であり、BIRD 期間中には既存のゲノム・遺伝子発現情報のデータベースである Ghost を充実・発展させた。

最新の cDNA 全長配列情報や追加の EST データを基にして新たに開発した KH 遺伝子モデルは、ホヤゲノムの遺伝子モデルの中でもっとも信頼性が高いとして評価を得ているが、「遺伝子モデル」の常として完全ではあり得ず、定期的なアップデートが必要である。そこで、遺伝子モデルを作成したプログラムを一部修正して、遺伝子モデルのアップデート用のパイプラインを完成させ、2010 年度に一度アップデートを行った。併せて、Ghost デ

データベースも KH アセンブリを基盤に置いた統合的なデータベースにアップデートし、CIPRO をゲノム情報から補完する役割を担っている。

### (3) CiAID (*Ciona intestinalis* Adult In situ hybridization Database) ver.2 beta

カタユウレイボヤ幼若体の遺伝子発現プロファイルデータベースである。WISH データ (約 1,700) を各種関連データ (組織別 EST グラフ、ステージ別 EST グラフ、ステージ別マイクロアレイグラフ、ghost KH-ID、ghost clone-ID、ghost gene collection-ID、ghost CLSTR-ID、CIPRO-ID) と統合するとともに、CiAID (約 1,700) および *Ciona* Ghost データベース (約 28,386) に対する 2 通りの検索 (基本検索、組み合わせ検索) が可能である。また、幼若体の三次元的構造の理解を容易にするため、各種形態情報 (360 度回転観察データ、3D-CG モデル、連続切片、連続切片からの立体構築モデル) やタイムラプスビデオといった技術情報を公開している。2010 年度以降は、より多様化したユーザーの利用環境やニーズに合わせるため、各種の端末やブラウザで利用可能なようにサイトの再構築を行った。特に、スマートフォンをはじめとするモバイル端末の普及に合わせて、iPhone や iPod touch で利用可能なサイト : CiAID mobile を立ち上げ、手軽に遺伝子発現プロファイル情報の検索やアトラスの閲覧が出来るようにしている。

### (4) FABA (Four-dimensional Ascidian Body Atlas, ホヤ発生過程四次元データベース)

ホヤ (特にカタユウレイボヤ) では、孵化後に重要な発生過程 - 幼生神経組織の成熟、遊泳行動を司る尾部の吸収 - を経る。この過程は「変態」と呼ばれ、成体になるための準備期間である。ホヤの変態は主に以下の 5 つの過程に分けられる。付着器による固着、尾部のアポトーシス退化と吸収、被囊の脱皮、体軸回転、そして成体器官の分化である。したがって、孵化後ホヤ幼生の発生過程の詳述は、幼生器官のアポトーシスや成体器官の起源を理解する上でとても重要である。しかし、今まで細胞レベルでの時空間的描写はされてこなかった。

FABA は、前述したとおり多細胞生物の発生の時間的経過を三次元構造画像で追うことができるデータベースである。カタユウレイボヤの受精卵から孵化後幼生までの 26 段階の発生ステージについて、形態の三次元画像および断面画像を取得し、データベース化している。これらの画像は、Alexa 蛍光ファロイジンで染色したホヤの F-アクチンを、共焦点レーザー走査顕微鏡で可視化し、3000 枚以上の画像を時間的・空間的に構成することにより得られたものである。

構成方法としては、まず、タンパク質発現情報を各発生段階に正確に紐付けしていくための基準となる「発生段階」をあらためて定義するため、共焦点レーザー走査顕微鏡を用いて胚全体を 1 細胞レベルで撮影し画像データベースを構築した。続いて、標準発生段階表に基づき、受精卵から孵化後幼生までの各タンパク質の胚全体における三次元的な局在画像を収集した。

これらのデータは、共焦点レーザー走査顕微鏡の機能、分解能の向上および画像処理技術の発展に伴いバージョンアップを継続している。これらは多細胞生物の形態形成を解読するのにも役立つ。

また、タンパク質の機能を知るツールとして阻害剤などの小分子化合物の情報も整備した。

#### (5) FABA2 (Four-dimensional Ascidian Body Atlas Ver.2) $\beta$ バージョン

FABA2では、カタウレイボヤの孵化後の細胞の時空間的形態変化を明らかにし、網羅的発生ステージ表を作製することを目的に、後期の各発生ステージ（受精後 17.5 時間幼生～受精後 7 日幼若体）に対応する形態の三次元画像および断面画像を取得し、データベース化している。これらの画像は、上記の FABA と同様の手法で取得した。

さらに、実体顕微鏡によるタイムラプスイメージを行い、そのイメージとレーザー走査顕微鏡で得られた 31 ステージに対応する画像を対応させた。これらのデータを使うことで、幼若体までホヤの発生を 1 細胞／組織レベルで追うことが可能になる。高感度および高性能の培養顕微鏡が開発され、より精密な時間空間的形態変化が記録されようとしており、逐次アップデートを行う。将来は、FABA2 は他のデータベース（CIPRO、Aniseed etc.）との統合を考えている。

※なお、[http://chordate.bpni.bio.keio.ac.jp/faba2/2.2/ja/developmental\\_table.html](http://chordate.bpni.bio.keio.ac.jp/faba2/2.2/ja/developmental_table.html) では、40 ステージまで公開中（2014 年 2 月 7 日現在）。

#### (6) 3DPL (Three-dimensional Phenotype List)

FABA および FABA2 の発生ステージ表に基づく各ステージにおけるさまざまなタンパク質の局在情報の三次元イメージ（免疫局在、GFP 融合タンパクの発現）やそのタンパク質の機能阻害時の表現型等を個体丸ごと 1 細胞レベルで三次元的に表示するデータベースである。これらのデータを使うことで、タンパク質の発生過程における局在や機能類推が可能になる。

FABA および、FABA2 におけるホヤ胚発生段階表を足場として、薬剤やミュータント表現型（蛋白質の局在、特定の遺伝子の機能を小分子化合物またはアンチセンスオリゴ等により阻害した胚、遺伝子の過剰発現胚等）の形態を比較するためのプラットフォーム作成を目指し、全ホヤ発生ステージに対応したタンパク質・遺伝子の三次元的局在情報の視覚的な表示システムである 3D ホヤ表現型 DB システム（3DPL）を開発した。3DPL の機能概要としては、タンパク質局在の 3D 表示、スライス断面表示に加え、キーワード検索機能を備えている。また、Web API を介し、ホヤプロテイン統合データベース（CIPRO）と相互連携されているだけでなく、FABA と ANISEED へもリンクしている。

完成したプロトタイプの 3DPL データベースにおいて、研究開発終了時には 129 件のタンパク質の時間・空間的な発現情報を CIPRO データベースの 3DPL モジュールへ組み込み、

これらのデータは CIPRO データベースからも既に公開された。さらに、脊索局在タンパク質のデータを新たに追加し、同時期のタンパク質局在情報の総レコード数は 174 件であった。

#### (7) ACBD (Ascidians Chemical Biological Database)

ホヤ研究においてこれまでに使われたことのある低分子化合物、あるいは単離された低分子化合物のデータベースである。過去の論文 800 報 (1970-2009 年) から、実験条件やホヤに対する効果などの情報を抽出した後、化合物の PubChemID や潜在的な標的ホヤタンパク質の探索を行い、これらすべてのマニュアルアノテーションをデータベース ACBD に組み込み、それらの標的がホヤの遺伝子予測モデル (KH 遺伝子モデル) のどれに対応するかをすべて調べ上げて ACBD データベースに登録した。

ACBD データベースの構築により、1964 年から研究開発終了時まで 351 種類の化合物についてホヤへの添加実験が行われていることがわかった。同じく研究開発終了時において、DrugBank の標的タンパク質の情報に基づき、ホヤに未使用であるが、ホヤタンパク質を標的とする可能性のある化合物が 1,777 種類あること、即ち、全ホヤタンパク質のうち約 8% が低分子化合物の標的である可能性が示唆され、また、351 の使用実績のある化合物と化学構造が類似する未使用化合物は 1,226 種類あることがわかった。今後、この ACBD における KH 遺伝子モデルを介して表現型とタンパク質のつながりだけでなく、MS/MS や 2D 等の情報とを有機的につなげて行く。

#### 2.1.2. 第三者によるデータベース・ソフトウェア等の活用事例

研究開発成果のデータベースは、世界的に研究論文、教科書および Review などに活用・引用されている。この分野で著名な専門雑誌および Review において CIPRO が第三者により引用された具体例を示す。

1. Cathy Fisch and Pascale Dupuis-William, Ultrastructure of cilia and flagella-back to the future, *Biology of the Cell*, Vol.103, Issue 6, 249-270(2011)  
繊毛、鞭毛の超微細構造について研究した論文において、毛様体先端部のキャップ構造のタンパク質は利用できる繊毛、鞭毛のプロテオームに含まれているべきである、という記載があり、利用可能なプロテオームの例に研究代表者の CIPRO に関する論文が引用されている。
2. Patric Lemaire, Evolutionary crossroads in developmental biology : the tunicates, *Development*, 138, 2143-2152(2011)  
ホヤは、脊索動物の進化とゲノム配列と遺伝子制御ネットワークアーキテクチャの変化が先祖の脊索動物のボディープランの保存にどのように対応しているかを探索するための強力なシステムであるとする論文において、ゲノムデータ解析と、分子と解剖学的データを統合し胚発生の仮想表現を促進する強力な計算方法やインフラ

が特に *C. intestinalis* で開発されているとして、CIPRO に関する論文が引用されている。

3. Alberto Stolfi and Lionel Christiaen, Genetic and Genomic Toolbox of the Chordate *Ciona intestinalis*, Genetics, Vol.192 No.1, 55-66(2012)  
カタユレイボヤにおける遺伝子機能の解明のために、利用可能なツール、技術、およびリソースをまとめた論文において、本研究課題の CIPRO、KH 遺伝子モデルが on-line リソースとして記載されている。
4. J. Armengaud, E. Marie Hartmann, C. Bland, Proteogenomics for environmental microbiology, PROTEOMICS, Vol.13, Issue 18-19, 27311-2742(2013)  
環境微生物学におけるプロテオゲノミクスに関する論文において、手法を標準化し、プロテオゲノミクス結果を評価するためにメトリクスについて議論するにはまだ時間を要すると思われるが、実験データの適切なレポジトリを作り、他の研究グループのさらなるメタ解析に利用できるようにすることが求められる。他の研究分野の例として CIPRO 2.5 が記載されている。
5. C. Franco et al., Understanding regeneration through proteomics, PROTEOMICS, Vol.13, Issue 3-4, 686-709(2013)  
種々の動物モデル、組織、臓器に関する種々の側面からの再生研究で、プロテオミクスが形成してきた知識に焦点をあてている論文において、CIPRO について、オリジナルの大規模トランスクリプトームやプロテオームなどのデータベースからのデータで信頼性の高い遺伝子のモデルを統合したものであり、海洋無脊椎動物の最初の統合データベースであると記載されている。

### 2.1.3. データベース・ソフトウェア等へのアクセス数/ダウンロード数、visit 数

	ツール名	アクセス数、ダウンロード数、visit 数	集計期間	備考
(1)	CIPRO データベース Version 2.5	アクセス数：68,582 ユーザー、2,582,236 ページビュー	2009年7月～2010年6月	研究開発終了報告書 (2010年2月)
		Annotation report 数：126,009	2010年7月～2013年2月	
(2)	Ghost データベース	有効アクセス数：約 25 万件	2010 年度	研究開発終了報告書 (2010年2月)
(3)	CiAID ( <i>Ciona intestinalis</i> Adult In situ hybridization Database) ver.2 beta	日仏米伊独英中ほか全 34ヶ国、365 ユーザー、22,392 ページビュー	2009年4月1日～2010年2月12日 (Google Analytics)	研究開発終了報告書 (2010年2月)

(4)	FABA1 (Four-dimensional Ascidian Body Atlas)	アクセス数：2,131セッション、1,049ユニークユーザー、3,276ページビュー、1.54平均ページビュー	公開日から	ホヤ胚における標準発生段階表として、事実上世界標準となりつつある。 研究開発終了報告書（2010年2月）
(5)	FABA2 (Four-dimensional Ascidian Body Atlas Ver.2) $\beta$ バージョン	アクセス数：113	2008年の公開（正式公開は2011年）から	研究開発終了報告書（2010年2月）
(6)	3DPL (Three-dimensional Phenotype List)	アクセス数：276セッション	公開日から	研究開発終了報告書（2010年2月）
(7)	ACBD (Ascidians Chemical Biological Database)	フォローしていない		研究開発終了報告書（2010年2月）

## 2.2. 課題終了後の研究開発成果の継続状況や発展状況

### 2.2.1. BIRD 終了から現在まで、BIRD で取り組んだ課題に関連した研究開発成果の継続状況や発展状況（国内外の研究者との共同研究へ発展した等）

CIPRO データベースは広く研究者に利用され、ホヤ研究者の国際標準と認められたことは極めて大きな成果である。国際データベースのタンパク質／細胞情報の一翼を担うことになったことから、本データベースが研究者のニーズに応じて更に進化することが期待される。個々のグループの成果としては、CIPRO の基盤となっている KH 遺伝子モデル、および CIPRO データベースに関する論文はそれぞれ *Genome Biology* および *Nucleic Acid Research (DB issue)* に公表され、本開発を代表する成果である。

課題終了後は、データベースの維持と発展のためにさまざまな予算要求を行ないつつ、北海道大学において公開の維持を行なっている。本プロジェクトで開発した主要なデータベース CIPRO については、他のデータベースとの統合やさまざまな生物データベースへのリンクを検討し、BIRD メンバーを中心に継続・発展に向けて、予算獲得等のための活動を続けている。

## 2.2.2. BIRD 終了後に発表された論文リスト

Nakachi M, Nakajima A, Nomura M, Yonezawa K, Ueno K, Endo T, Inaba K. Proteomic profiling reveals compartment-specific, novel functions of ascidian sperm proteins. *Mol Reprod Dev.* 2011 Jul; 78(7):529-49.

Mizuno K, Shiba K, Okai M, Takahashi Y, Shitaka Y, Oiwa K, Tanokura M, Inaba K. Calaxin drives sperm chemotaxis by Ca<sup>2+</sup>-mediated direct modulation of a dynein motor., *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012 Dec 11;109(50):20497-502.

Sasakura Y, Siervo N, Nakai K, Inaba K, Kusakabe TG., Genome structure, functional genomics, and proteomics in ascidians, *Genome Mapping and Genomics in Animals Volume 4*, 2012, pp 87-132

## 2.2.3. 研究開発成果の現在の国際的な評価・位置づけ

開発した KH アセンブリ・KH 遺伝子モデル、およびそれに基づく CIPRO はデファクトスタンダードとして、国際的にも標準データベースとして認められるなど、その開発意義は大きい。さらに国際連携により、国内外で作成された他のホヤ関連データベースと連携している点で、高い評価を受けている。また、FABA の構築と 3DPL への発展により、各ステージの指標となる形態的特徴やタンパク質情報を 1 細胞レベルで提供することが期待されている。ホヤの発生時間軸に沿った細胞の三次元局在情報も掲載していることから、このデータベースがホヤの標準発生段階表として国際コミュニティにおいても認識されるに至っている

開発公開時から、ホヤにおけるタンパク質データベースの世界標準として国内外の研究者に利用されている。実際に FABA は、ホヤ胚における標準発生段階表として事実上世界標準となりつつある。

具体例としてはフランスの国立科学研究センター CNRS の Patrick Lemaire が主宰する ANISEED がある (<http://tunicate-portal.org/wordpress/>)。

FABA はすでにリンクが張られ、日本国内のホヤデータベースと相互に連絡を取り合っているが、アノテーションに関しては、個々のデータベースで相違する点もある。

代表研究者等の発表論文も最近のものは海外の研究グループによる引用件数も 2 桁以上を記録しているものもあり、評価されていることを示している。

## 2.3. 現在の科学技術研究における研究開発成果の活用状況、発展状況のまとめ

研究開発成果である CIPRO データベース Version2.5、Ghost データベース、CiAID ver.2 beta、FABA、FABA2、3DPL、ACBD は公開されている。

ホヤプロテイン統合データベースである CIPRO は、国内では「ライフサイエンス統合データベースプロジェクト」に組み込まれ、国外では、「ホヤウェブポータル (Tunicate Web

Portal: <http://tunicate-portal.org/>)」からリンクが張られており、ホヤタンパク質データベースの国際基準と認識されるに至っている。知的財産権は取得しなかったが、ホヤ研究者の国際標準と認められたことは極めて大きな成果である。国際データベースのタンパク質／細胞情報の一翼を担うことになったことから、本データベースが研究者のニーズに応じて更に進化することが期待される。

CIPRO の基盤となっている KH 遺伝子モデル、および CIPRO データベースはこの分野で著名な権威ある専門雑誌および Review において CIPRO が第三者により引用されている。

FABA、3DPL はホヤの発生時期軸に沿った細胞の三次元局在情報も掲載しており、ホヤの標準発生段階表として国際コミュニティでも認識されるに至っている。

一方、当初の開発計画に掲げた目標のうち、他生物との有機的リンクとオントロジー整備については、遺伝子名の種間不統一の問題から技術的解決が困難であり、多生物ゲノムとの比較解析情報収集、オントロジー整備に必要なシステム構築、国際協力体制始動の段階までを行った。

### **3. 研究開発による成果の科学技術的、社会的及び経済的な効果**

#### **3.1. バイオインフォマティクス分野及びライフサイエンス分野の研究への貢献**

##### **3.1.1. バイオインフォマティクス分野の研究への貢献**

本研究開発は、実験系研究者のユーザビリティを重視したデータベースの開発を目指したものであり、研究開発チームに多くの実験系研究者を参加させ、システムの開発と構築、タンパク質データセットと関連情報の収集、質量分析ツールの開発、タンパク質の細胞機能情報との統合において、実験系研究者の意見を多く取り入れた実験データとバイオインフォマティクスの解析結果を統合化したユニークなものとなっている。数値化されたデータだけでなく、さまざまな実験データを有機的に取り込んでいく手法は、今後のバイオインフォマティクス分野の研究に貢献するものと考えられる。

ゲノム情報の活用に関しては、ゲノム由来の配列だけではなく、cDNA 情報をタンパク質データセットのアノテーションの基盤とする方法は、ゲノム情報をより実用度の高いゲノム配列へアップデートする手法としてきわめて有益であることが示された。

##### **3.1.2. ライフサイエンス分野（バイオインフォマティクス以外）やその他、科学技術分野の研究への貢献**

ヒトや他のモデル生物の遺伝子／タンパク質のホモログ／オルソログ情報や疾患遺伝子情報（MIM）を引き出すためのウィンドウを充実させ、ライフサイエンスに携わる広範な

研究者が情報を取得できるように工夫されている。ホヤの有する実験系のメリットを用いて、特に機能未知遺伝子／タンパク質の機能解明や、疾患遺伝子の機構解明に貢献すると期待される。

ホヤは、脊椎動物の進化を考える上では重要な位置を占める生物であり、本データベースはその研究の基盤を形作るものである。進化発生学に大きく寄与することが期待される。

### **3.2. 人材育成の面から参加研究者の活動状況**

#### **3.2.1. 研究開発に参加した研究者のキャリアアップ**

本研究開発課題に参加した者で、その後新たなポジションを得た者は6名いた。

### **3.3. 社会的及び経済的な効果**

#### **3.3.1. 研究開発成果が大学や公的研究機関、企業等で、応用に向けて継承または発展した例**

現在までのところ応用に発展した例は無い。

#### **3.3.2. その他、研究開発成果が社会的、経済的な効果・効用につながる兆し、可能性**

ホヤ研究は100年以上の歴史をもち、特に発生学に関しては非常に多くの知識の蓄積がある。ホヤはヒトと同じ脊索動物であるという意味で進化的にも重要な位置にある。また、モザイク卵であり細胞系譜が決定されている、少数の細胞で脊索動物の体制を作っている、発生観察が容易であるなどの特色がある。ホヤはショウジョウバエより系統的にヒトに近く、また類似の体制を持つため、例えば疾患遺伝子の解析など、医学的な基礎研究でのブレイクスルーをもたらす可能性があり、本データベースの波及効果は大きい。また、今後、海洋科学や環境科学の観点から、海洋生物のデータベースが増加すると予想されるが、本開発データベースはそれらのモデルケースになることは必至である。

今後もデータベースの外枠だけでなく、コンテンツの作成が可能で、加えてフォーマット統一を目的としたオントロジー促進のための施策も重要である。また、我が国でも生物学者と情報学者、画像認識・画像処理分野の専門家との積極的な共同研究が芽生えようとしている。バイオインフォマティクスの分野でも特に画像認識・画像処理分野での研究が発展しつつある。さらに、統合によるデータベースの維持を図る動きがある。発展的統合は必要であり、個々のデータベースのユニークな点をさらに発展させるような発展型支援も重要であろう。ホヤの分野では国際連携が進行しており、その中で本開発のデータベースは中心的役割を果たしつつある。

## 資料編

### 1. 論文リスト

1. Hozumi A, Satouh Y, Makino Y, Toda T, Ide H, Ogawa K, King SM, Inaba K. Molecular characterization of *Ciona* sperm outer arm dynein reveals multiple components related to outer arm docking complex protein 2. *Cell Motil Cytoskeleton* (2006) 63: 591-603.
2. #\* Hotta, K, Mitsuhara, K, Takahashi, H, Inaba, K, Gojobori, T, Oka, K. and Ikeo, K. The 3D real image resources of developmental embryos in *Ciona intestinalis*. I. From fertilized egg to hatching larva. *Dev. Dyn.*(2007) 236, 1790-1805, 2007.
3. Inaba K, Nomura, M., Nakajima, A. and Hozumi, A. Functional Proteomics in *Ciona intestinalis* - A Breakthrough in the Exploration of the Molecular and Cellular Mechanism of Ascidian Development. *Dev. Dyn.* (2007) 236, 1782-1789.
4. Azumi K, Sabau SV, Fujie M, Usami T, Koyanagi R, Kawashima T, Fujiwara S, Ogasawara M, Satake M, Nonaka M, Wang HG, Satou Y, Satoh N. (2007) Gene expression profile during the life cycle of the urochordate *Ciona intestinalis*. *Dev Biol.* 308(2):572-82.
5. Keduka E, Kaiho A, Hamada M, Watanabe-Takano H, Takano K, Ogasawara M, Satou Y, Satoh N, Endo T. M-Ras evolved independently of R-Ras and its neural function is conserved between mammalian and ascidian, which lacks classical Ras. *Gene* (2008) 429(1-2):49-58.
6. Kawada T, Sekiguchi T, Itoh Y, Ogasawara M, Satake H. Characterization of a novel vasopressin/oxytocin superfamily peptide and its receptor from an ascidian, *Ciona intestinalis*. *Peptides* (2008) 29(10):1672-1678.
7. Sasakura Y, Konno A, Mizuno K, Satoh N, Inaba K. Enhancer detection in the ascidian *Ciona intestinalis* with transposase-expressing lines of Minos. *Dev Dyn.* (2008) 237, 39-50.
8. Hozumi, A., Padma, P., Toda, T., Ide, H. and Inaba, K. Molecular Characterization of Axonemal Proteins and Signaling Molecules Responsible for Chemoattractant-Induced Sperm Activation in *Ciona intestinalis*. *Cell Motil. Cytoskel.*(2008) 65, 249-267.
9. Sasakura Y, Konno A, Mizuno K, Satoh N, Inaba K. Enhancer detection in the ascidian *Ciona intestinalis* with transposase-expressing lines of Minos. *Dev Dyn.* (2008) 237, 39-50.
10. #\* Satou Y, Mineta K, Ogasawara M, Sasakura Y, Shoguchi E, Ueno K, Yamada L,

- Matsumoto J, Wasserscheid J, Dewar K, Wiley GB, Macmil SL, Roe BA, Zeller RW, Hastings KEM, Lemaire P, Lindquist E, Endo T, Hotta K, and Kazuo Inaba. Improved genome assembly and evidence-based global gene model set for the chordate *Ciona intestinalis*: new insight into intron and operon populations. *Genome Biol* (2008) 9, R152.
11. Hotta K, Takahashi H, Satoh N and Gojobori T. Brachyury-downstream gene sets in a primitive chordate, *Ciona intestinalis*: Integrating notochord specification, morphogenesis and chordate evolution. *Evolution and Development* (2008) 10:37-51.
  12. #\* Nomura M, Nakajima A. and Inaba K. Proteomic profiles of embryonic development in the ascidian *Ciona intestinalis*. *Dev. Biol.* (2009) 325, 468-481.
  13. Yamada L, Saito T, Taniguchi H, Sawada H, Harada Y. Comprehensive egg-coat proteome of an ascidian *Ciona intestinalis* reveals gamete recognition molecules involved in self-sterility. *J. Biol. Chem.* (2009) 284, 9402-9410
  14. Satouh Y, Inaba K. Proteomic characterization of sperm radial spokes identifies a novel spoke protein with an ubiquitin domain. *FEBS Lett.* (2009) 583:2201-2207.
  15. Konno A, Kaizu M, Hotta K, Horie T, Sasakura Y, Ikeo K, Inaba K. Distribution and structural diversity of cilia in tadpole larvae of the ascidian *Ciona intestinalis*. *Dev Biol.* (2010) 337:42-62.
  16. Konno A, Padma P, Ushimaru Y, Inaba K. Multidimensional Analysis of Uncharacterized Sperm Proteins in *Ciona intestinalis*: EST-Based Analysis and Functional Immunoscreening of Testis-Expressed Genes. *Zool Sci.* (2010) 27: 204–215
  17. #\* Endo T, Ueno K, Yonezawa K, Mineta K, Hotta K, Satou Y, Yamada L, Ogasawara M, Takahashi H, Nakajima A, Nakachi M, Nomura M, Yaguchi J, Sasakura Y, Yamazaki C, Sera M, Yoshizawa AC, Imanishi T, Taniguchi H, Inaba K.: CIPRO 2.5: *Ciona intestinalis* protein database, a unique integrated repository of large-scale omics data, bioinformatic analyses and curated annotation, with user rating and reviewing functionality. *Nucleic Acids Res. Suppl* 1, D807-D814, 2011.
  18. Terakubo HQ, Nakajima Y, Sasakura Y, Horie T, Konno A, Takahashi H, Inaba K, Hotta K, Oka K. Network structure of projections extending from peripheral neurons in tunic of ascidian larva. *Developmental Dynamics.* (2010) 239(8):2278-2287.
  19. #\* O. Tassy, D. Dauga, F. Daian, D. Sobral, F. Robin, P. Khoueiry, D. Salgado, V. Fox, D. Caillo, M. Contensin, Renaud Schiappa, Anne Rios, Guillaume Luxardi, M. Gilchrist, K. Makabe, K. Hotta, Fujiwara, T. Kusakabe, N. Satoh, Y. Satou and P. Lemaire. The ANISEED database: digital representation, formalization and elucidation of a chordate developmental program. *Genome Research.* (2010)

Oct:20(10):1459-68.

20. # Nakachi M, Nakajima A, Nomura M, Yonezawa K, Ueno K, Endo T, Inaba K. Proteomic profiling reveals compartment-specific, novel functions of ascidian sperm proteins. *Mol Reprod Dev.* 2011 Jul; 78(7):529-49.
21. Nakachi M, Nakajima A, Nomura M, Yonezawa K, Ueno K, Endo T, Inaba K. Proteomic profiling reveals compartment-specific, novel functions of ascidian sperm proteins. *Mol Reprod Dev.* 2011 Jul; 78(7):529-49.
22. Mizuno K, Shiba K, Okai M, Takahashi Y, Shitaka Y, Oiwa K, Tanokura M, Inaba K. Calaxin drives sperm chemotaxis by Ca<sup>2+</sup>-mediated direct modulation of a dynein motor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012 Dec 11;109(50):20497-502.
23. Sasakura Y, Sierro N, Nakai K, Inaba K, Kusakabe TG., Genome structure, functional genomics, and proteomics in ascidians, *Genome Mapping and Genomics in Animals Volume 4*, 2012, pp 87-132

# : 今回の追跡調査において研究代表者が主要な論文として指定したもの（上限 30 報）

\* : 研究開発期間終了後の終了報告書において研究代表者が主要な論文として指定したもの

## 2. 主要論文の被引用回数

論文	国内外別件数		分野別件数																				出版年別件数								
	国内件数	海外件数	農学	生物学・生化学	化学	臨床医学	コンピュータサイエンス	経済学・経営学	工学	環境・生態学	地球科学	免疫学	材料科学	数学	微生物学	分子生物学・遺伝学	複合領域	神経科学・行動科学	薬理学・毒物学	物理学	植物学・動物学	精神医学・心理学	社会科学・一般	宇宙科学	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
2. * Hotta, K, Mitsuhashi, K, Takahashi, H, Inaba, K, Gojobori, T, Oka, K, and Ikeo, K. The 3D real image resources of developmental embryos in <i>Ciona intestinalis</i> . I. From fertilized egg to hatching larva. <i>Dev. Dyn.</i> (2007) 236, 1790-1805, 2007.	11	22	0	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	27	0	0	0	0	1	0	0	0	-	2	3	3	10	6	9
10. * Satou Y, Mineta K, Ogasawara M, Sasakura Y, Shoguchi E, Ueno K, Yamada L, Matsumoto J, Wasserscheid J, Dewar K, Wiley GB, Macmill SL, Roe BA, Zeller RW, Hastings KEM, Lemaire P, Lindquist I E, Endo T, Hotta K, and Kazuo Inaba. Improved genome assembly and evidence-based global gene model set for the chordate <i>Ciona intestinalis</i> : new insight into intron and operon populations. <i>Genome Biol</i> (2008) 9, R152.	22	19	0	9	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	22	0	0	0	0	7	0	0	0	-	-	0	4	14	16	7	
12. * Nomura M, Nakajima A. and Inaba K. Proteomic profiles of embryonic development in the ascidian <i>Ciona intestinalis</i> . <i>Dev. Biol.</i> (2009) 325, 468-481.	3	4	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	1	2	3	1	
17. * Endo T, Ueno K, Yonezawa K, Mineta K, Hotta K, Satou Y, Yamada L, Ogasawara M, Takahashi H, Nakajima A, Nakachi M, Nomura M, Yaguchi J, Sasakura Y, Yamazaki C, Sera M, Yoshizawa AC, Imanishi T, Taniguchi H, Inaba K.: CIPRO 2.5: <i>Ciona intestinalis</i> protein database, a unique integrated repository of large-scale omics data, bioinformatic analyses and curated annotation, with user rating and reviewing functionality. <i>Nucleic Acids Res. Suppl</i> 1, D807-D814, 2011.	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	2	2	
19. * O. Tassy, D. Dauga, F. Daian, D. Sobral, F. Robin, P. Khoeiry, D. Salgado, V. Fox, D. Caillou, M. Contensin, Renaud Schiappa, Anne Rios, Guillaume Luxardi, M. Gilchrist, K. Makabe, K. Hotta, Fujiwara, T. Kusakabe, N. Satoh, Y. Satou and P. Lemaire. The ANISEED database: digital representation, formalisation and elucidation of a chordate developmental program. <i>Genome Research.</i> (2010) Oct;20(10):1459-68.	7	10	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	13	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	0	8	9	
20. Nakachi M, Nakajima A, Nomura M, Yonezawa K, Ueno K, Endo T, Inaba K. Proteomic profiling reveals compartment-specific, novel functions of ascidian sperm proteins. <i>Mol Reprod Dev.</i> 2011 Jul;78(7):529-49.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	0	0	

- ・本追跡調査において研究代表者が主要な論文として指定したもの（上限30報）について、トムソン・ロイター社 Web of Science で調査した。調査対象は、2012年12月まで。被引用情報が取得できたもののみ記載した。
- ・論文番号は「資料編1. 論文リスト」に対応している。
- ・\*：研究開発期間終了後の終了報告書において研究代表者が主要な論文として指定したもの。
- ・[国内外別件数] は、被引用文献の国内外別件数。被引用文献の著者の所属国のうち JAPAN が一つでもあれば国内としている。国内外の合計が全被引用文献数となる。
- ・[分野別件数] は、被引用文献の分野別件数。被引用文献が論文の場合のみカウントしている。
- ・[出版年別件数] は、被引用文献の出版年別件数。「-」は、データなしを表す。

論文	Web of Science 国内外別件数(2012年12月まで)			Google Scholar	
	国内件数	海外件数	合計	～2014年4月24日	～2012年
2. * Hotta, K, Mitsuahara, K, Takahashi, H, Inaba, K, Gojobori, T, Oka, K, and Ikeo, K. The 3D real image resources of developmental embryos in Ciona intestinalis. I. From fertilized egg to hatching larva. Dev. Dyn.(2007) 236, 1790–1805, 2007.	11	22	33	59	37
10. * Satou Y, Mineta K, Ogasawara M, Sasakura Y, ShoguchiE, Ueno K, Yamada L, Matsumoto J, Wasserscheid J, Dewar K, Wiley GB, Macmil SL, Roe BA, Zeller RW, Hastings KEM, Lemaire1 P, Lindquist1E, Endo T, Hotta1K, and Kazuo Inaba. Improved genome assembly and evidence-based global gene model set for the chordate Ciona intestinalis: new insight into intron and operon populations. Genome Biol (2008) 9, R152.	22	19	41	76	52
12. * Nomura M, Nakajima A. and Inaba K. Proteomic profiles of embryonic development in the ascidian Ciona intestinalis. Dev. Biol. (2009) 325, 468–481.	3	4	7	20	13
17. * Endo T, Ueno K, Yonezawa K, Mineta K, Hotta K, Satou Y, Yamada L, Ogasawara M, Takahashi H, Nakajima A, Nakachi M, Nomura M, Yaguchi J, Sasakura Y, Yamazaki C, Sera M, Yoshizawa AC, Imanishi T, Taniguchi H, Inaba K.: CIPRO 2.5: Ciona intestinalis protein database, a unique integrated repository of large-scale omics data, bioinformatic analyses and curated annotation, with user rating and reviewing functionality. Nucleic Acids Res. Suppl 1, D807–D814, 2011.	1	3	4	20	10
19. * O. Tassy, D. Dauga, F. Daian, D. Sobral, F. Robin, P. Khoeiry, D. Salgado, V. Fox, D. Caillio, M. Contensin, Renaud Schiappa, Anne Rios, Guillaume Luxardi, M. Gilchrist, K. Makabe, K. Hotta, Fujiwara, T. Kusakabe, N. Satoh, Y. Satou and P. Lemaire. The ANISEED database: digital representation, formalisation and elucidation of a chordate developmental program. Genome Research. (2010) Oct;20(10):1459–68.	7	10	17	46	26
20. Nakachi M, Nakajima A, Nomura M, Yonezawa K, Ueno K, Endo T, Inaba K. Proteomic profiling reveals compartment-specific, novel functions of ascidian sperm proteins. Mol Reprod Dev. 2011 Jul;78(7):529–49.	0	0	0	6	0

・情報科学・計算機科学分野における研究開発成果では、会議予稿集での発表に引用されることが多いため、Google Scholar での被引用件数を参考情報として添付した。

・Google での調査方法

対象論文のタイトルを検索し、当該論文を「引用元」とする件数を取得した。

最新の被引用件数と、それから2013年以降の被引用件数を引いたものを2012年までとした。ただし、年が明確でないものは引かれていないため、2012年までの被引用件数が実際よりも多くなっている可能性がある。

・論文番号は「資料編1. 論文リスト」に対応している。

・\*：研究開発期間終了後の終了報告書において研究代表者が主要な論文として指定したもの。

### 3. 学会招待講演・基調講演

1. Kazuo Inaba (筑波大学)、Functional proteomics for exploring molecular structure and cellular regulation of the axonemes. International Symposium on Bio-nanosystems, Matsushima, Miyagi, Japan, Sep 1-3, 2006.
2. 山田力志 (徳島大学分子酵素学研究センター)、LC/MS/MS 解析を用いたホヤプロテオミクスへの挑戦、77 回日本動物学会松江大会、島根大学、2006 年 9 月 21 日、招待
3. Mamoru Nomura, Ayako Nakajima and Kazuo Inaba (筑波大学) . Proteomic profiles of ascidian development: From unfertilized egg to tadpole larva. 4th International Tunicate Meeting、フランス、Villefranche-sur-Mer, Observatoire Oceanologique, Saint-Jean Cap Ferrat, Residence Delcloy、2007 年 6 月 23-27 日
4. 山田力志、谷口寿章 (徳島大学) LC/MS/MS-based proteomic approach for early embryogenesis of ascidian. 4th International Tunicate Meeting、Villefranche-sur-Mer, France、2007 年 6 月 26 日
5. Kohji Hotta (慶應義塾大学) , Kenta Mitsuhara, Hiroki Takahashi, Kazuo Inaba, Kotaro Oka, Takashi Gojobori & Kazuho Ikee. Developmental table for the ascidian *Ciona intestinalis* using 3D real image embryo: I. From fertilized egg to hatching larva. 4th International Tunicate Meeting、フランス、Villefranche-sur-Mer, Observatoire Oceanologique, Saint-Jean Cap Ferrat, Residence Delcloy、2007 年 6 月 23-27 日
6. 稲葉 一男 (筑波大学)、鞭毛繊毛研究の新展開：一次繊毛の発見とゲノム科学の浸透、第 80 回日本動物学会大会、2009 年 9 月、静岡
7. Inaba K (筑波大学) , Nomura M, Hozumi A, Zhu L, and Nakachi M. Molecular Signaling for the Activation of Sperm Flagella Motility in *Ciona intestinalis*. The 5th International Tunicate Meeting, Okinawa June 21-25, 2009.
8. Takahashi, H. (基礎生物学研究所) “Brachyury-downstream notochord genes in the chordate evolution.” Guest Speaker Seminar, Sars International Center for Marine Molecular biology October 27-29, 2008, Bergen, Norway. 招待
9. Toshinori Endo (北海道大学) , Keisuke Ueno, Kouki Yonezawa, Kazuo Inaba, Yasunori Sasakura, Mamoru Nomura, Ayako Nakajima, Mia Nakachi, Junko Yaguchi, Koji Hotta, Yutaka Satou, Hisaaki Taniguchi, Lixy Yamada, Michio Ogasawara, Hiroki Takahashi; ; CIPRO: *Ciona intestinalis* Protein Database The 5th International Tunicate Meeting, Okinawa, June, 2009.
10. Toshinori Endo (北海道大学) , Keisuke Ueno, Kouki Yonezawa, Kazuo Inaba, Yasunori Sasakura, Mamoru Nomura, Ayako Nakajima, Mia Nakachi, Junko Yaguchi, Koji Hotta, Yutaka Satou, Hisaaki Taniguchi, Lixy Yamada, Michio Ogasawara, Hiroki Takahashi; ; CIPRO: *Ciona intestinalis* protein database

equipped with intuitive graphical panels of protein information, International symposium Marine Genomics, Okinawa, December, 2009.

11. Yuichiro Hira (慶応義塾大学) , Jun Terai, Masaya Imoto, Kotaro Oka, Etsu Tashiro, Kohji Hotta. Ascidians: An Emerging Model in Chemical-Developmental Biology and High-throughput Whole-Animal Chemical Screening. The 5th International Tunicate Meeting, Okinawa, June, 2009.
12. Hiroshi Q. Terakubo (慶応義塾大学) , Hiroki Takahashi, Yoko Nakajima ,Yasunori Sasakura, Takeo Horie, Kohji Hotta, Kotaro Oka. The structure and evolution of caudal epidermal neurons in ascidian larva. The 5th International Tunicate Meeting, Okinawa, June, 2009.
13. Kohji Hotta (慶応義塾大学) , Akitsu Fukuzawa , Kenta Mitsuhara, Kazuho Ikeo, Takashi Gojobori, Kazuo Inaba, Kotaro Oka. FABA2: Three dimensional real-image embryo reconstructions for standardizing developmental stages from hatching larva to juvenile. The 5th International Tunicate Meeting, Okinawa, June, 2009.
14. Yamada, L. (徳島大学) , Yoshizawa, A.C., and Taniguchi, H. Global protein profiling of ascidian *C. intestinalis*: toward the comprehensive understanding at the protein level. The 5th International Tunicate Meeting, Okinawa, June, 2009.
15. Yutaka Satou (京都大学) , Current status of the Ghost Database, International Tunicate Meeting, Okinawa, June, 2009.
16. Kohji Hotta (慶應義塾大学) Current status of tunicate databases, FABA 1st Tunicate Information System Meeting、Nice, France (2010 年 11 月 11-13 日)
17. Yutaka Satou (京都大学) , Ken Hastings. Expectations from the community I-Transcriptional studies. 1st Tunicate Information System Meeting, Nice, France (2010 年 11 月 11-13 日)
18. Yutaka Satou (京都大学) , Current status of the Ghost Database, 1st Tunicate Information System Meeting, Nice, France (2010 年 11 月 11-13 日)
19. Janet Chenevert, Kazuo Inaba (筑波大学) . Expectations from the community II-Protein. 1st Tunicate Information System Meeting、Nice, France (2010 年 11 月 11-13 日)
20. Toshinori Endo (北海道大学) , Remo Sanges. Expectations from the community II Computational predictions. 1st Tunicate Information System Meeting, Nice, France (2010 年 11 月 11-13 日)

#### 4. 新聞発表等

該当なし

## 5. 特許出願・成立

該当なし

## 6. 学会賞等の受賞

該当なし

## 7. グラントの獲得実績

1. 文部科学省ナショナルバイオリソースプロジェクト（ホヤ、ウミシダ）H19.4～

## 8. 書籍等の執筆実績

1. 「ゲノム情報と精子学」新編精子学、東京大学出版会（2006）稲葉一男（毛利秀雄監・星元紀 監修 森沢正昭・星和彦・岡部勝 編）
2. Inaba K, Mizuno K, Shiba K., Structure, function, and phylogenetic consideration of calaxin, In: Sexual Reproduction in Animals and Plants (Sawada, Inoue, Iwano, eds), 2014, pp 49-57, Springer.

## 9. 総説の執筆実績

1. 笹倉靖徳・稲葉一男・佐藤矩行：「カタユウレイボヤのバイオリソース化に向けて」、細胞工学 25, 1460-1461 (2006)
2. 笹倉靖徳、稲葉一男、佐藤矩行、赤坂甲治：NRBP(ナショナルバイオリソースプロジェクト)紹介-カタユウレイボヤ・ニッポンウミシダー海産無脊椎動物のリソース展開一、ビオフィリア 2008年12月(冬)号 (Vol.4-4 No.16)

## 10. 参加研究者の活動状況（個人情報が含まれるため非公開）