

戦略的創造研究推進事業
- さきがけプログラム -

研究領域「素過程と連携」

研究領域評価用資料

平成 15 年 3 月 17 日

1．研究領域

「素過程と連携」(平成9年度発足)

領域の概要：

生命の営みにおける個々の細胞内要素の素過程と、複数の素過程の連携によるさまざまな形質発現のダイナミックな様相を包括的に研究する。

例えば、刺激の認識と信号伝達、DNA 結合タンパク質の活性調節と転写因子の活性化などの素過程からなる遺伝子転写制御系、また細胞周期、成熟分裂への移行、物質輸送、修復と再生から器官分化と形態形成に関する研究などを含む。

2．研究総括

大嶋 泰治(関西大学工学部 教授)

3. 採択課題・研究費

(百万円)

採択年度	研究者	所属・役職 上段：終了時、下段：応募時	研究課題名	研究費
平成 9年度	上村 匡	京都大学ウイルス研究所 教授 京都大学大学院理学研究科 助手	神経突起のパターン形成におけるシグナリング機構	37
	大矢 禎一	東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授 同上大学院理学系研究科 助教授	細胞の形態形成を決定する分子機構の研究	55
	杉本 亜砂子	東京大学大学院理学系研究科 助手 同上	線虫の発生におけるプログラム細胞死の制御機構	41
	清木 誠	科学技術振興事業団 さきがけ研究 21 研究者 フライブルグ大学 ポストドクトラルフェロー	脊椎動物の新しい神経系形態形成遺伝子の同定	57
	高橋 克仁	大阪府立成人病センター研究所 主任研究員兼大阪大学大学院薬学研究科 助教授 大阪府立成人病センター研究所 主任研究員	組織修復と器官形成を制御する新しい細胞内分子機構	58
	高浜 洋介	徳島大学ゲノム機能研究センター 教授 筑波大学基礎医学系 講師	Tリンパ球の分化と選択を決定づける細胞内信号	57
	谷 時雄	九州大学大学院理学研究院 助教授 同上大学理学部 助教授	mRNA を運ぶしくみ：制御ネットワークと核の動的機能構造	41
	升方 久夫	大阪大学大学院理学研究科 教授 同上 助教授	試験管内反応系を用いた分裂酵母複製開始制御機構の解析	43
	三浦 猛	北海道大学大学院水産科学研究科 助教授 北海道大学水産学部 助手	ウナギが解き明かす精子形成の謎	43
	初山 明子	岡崎国立共同研究機構生理学研究所 助手 長崎大学医学部 日本学術振興会特別研究員	脊髄ニューロンにおける痛み信号の処理機構	47

(百万円)

採択年度	研究者	所属・役職 上段：終了時、下段：応募時	研究課題名	研究費
平成 10 年度	荒木 弘之	国立遺伝学研究所 微生物遺伝研究部門 教授 同上	DNA 複製開始から DNA 鎖伸長過程への移行機構	45
	伊藤 啓	岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所 助手 同上	細胞系譜の観察によるショウジョウバエの脳 神経回路モジュール構造の解析	55
	岩崎 博史	横浜市立大学大学院総合理学研究科 助教授 大阪大学微生物病研究所 助手	相同組換えにおけるホリデー中間体プロセッ シングの機構	49
	金井 好克	杏林大学医学部 教授 同大学 助教授	蛋白質 / 蛋白質相互作用による物質輸送機能 発現の機構	38
	川口 正代司	東京大学大学院総合文化研究科 助手 同上	ミヤコグサで開く根粒共生系の分子遺伝学	40
	岸田 昭世	広島大学医学部 講師 同上 助手	体軸形成における Wnt シグナル伝達経路と Axin の役割	50
	倉橋 隆	大阪大学大学院基礎工学研究科 教授 大阪大学大学院理学研究科 助教授	「味」と「香り」を認識する分子機構	53
	後藤 由季子	東京大学分子細胞生物学研究所 助教授 同上	神経細胞の生存シグナル伝達機構の解析	51
	佐々木 裕次	高輝度光科学研究センター 副主幹研究員 日立製作所基礎研究所 研究員	X 線 1 分子計測による細胞膜動的機能解析	57
	澤 斉	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 科学技術振興事業団 CREST 研究員	細胞はどのようにして非対称に分裂するか？	43

(百万円)

採択年度	研究者	所属・役職 上段：終了時、下段：応募時	研究課題名	研究費
平成 10 年度	関本 弘之	東京大学大学院総合文化研究科 助手 同上	植物における異性の認識と有性生殖成立の機構	51
	多田 政子	科学技術振興事業団さきがけ研究 21 研究者 鳥取大学医学部 日本学術振興会特別研究員	体細胞から個体発生におけるゲノム再プログラム化機構	42
	田中 正史	科学技術振興事業団さきがけ研究 21 研究者 東海大学総合医学研究所 奨励研究員	転写制御の基本的枠組みを探る：モデル制御系の構築とその定量的解析	50
	仁木 宏典	国立遺伝学研究所 助教授兼放射線アイソトープセンター長 熊本大学医学部 講師	DNA はいかにして分配されていくのか？	42
	野村 一也	九州大学大学院理学研究院 助教授 九州大学理学部 助教授	血液型糖鎖を通じて知る生命の素過程	47
	疋田 正喜	岡山大学工学部 講師 同上	胚中心における新規な B 細胞選択機構の解明	40
	平田 大	広島大学大学院先端物質科学研究科 助教授 同上	酵母の形態形成と細胞増殖との連携制御機構	48
	平田 たつみ	国立遺伝学研究所脳機能研究部門 助教授 名古屋大学大学院理学研究科 助手	神経軸索の伸長経路を決める道標細胞の発現分子の探索	49
	水島 徹	岡山大学薬学部 助教授 同上	染色体 DNA 複製の再開抑制機構の解明	38
	三谷 昌平	東京女子医科大学医学部 助教授 同上	分子遺伝学と逆遺伝学による線虫の神経発生の解析	42

(百万円)

採択年度	研究者	所属・役職 上段：終了時、下段：応募時	研究課題名	研究費
平成 11年度	加川 貴俊	科学技術振興事業団さきがけ研究 21 研究員 岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所 非常勤研究員	光を求めて動く葉緑体の運動機構の解明	48
	川崎 雅司	バージニア大学生物学部 准教授 同上	電気魚が解き明かす超短時間感覚のメカニズム	47
	仲嶋 一範	慶応義塾大学医学部 教授 東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所 部門長 講師	中枢神経細胞が層構造を形成するメカニズム	55
	中島 利博	聖マリアンナ医科大学難病治療センター 助教授 筑波大学応用生物化学系 講師	多元的遺伝情報発現系の分子モーター複合体 による協調化機構の解明	45
	古田 寿昭	東邦大学理学部 助教授 同上 講師	シグナル伝達の時空間動態を光で制御して光 で解析する	51
	水島 昇	岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所 助手 同上 非常勤研究員	オートファジーの分子機構と生理的役割	46
	山野 博之	科学技術振興事業団さきがけ研究 21 研究者 ICRF ポストドクトラルフェロー	タンパク質分解ユビキチンシステムと細胞機能 の連携制御機構	42
	渡辺 嘉典	東京大学大学院理学系研究科 助教授 同上	生殖細胞の染色体分配の仕掛け	45
総研究費				1,788

4．研究領域の課題とねらい

「素過程と連携」領域では、生物に共通する基本的原理と細胞の包括的な理解を目標とする研究を推進し、将来の革新的学術の発展を促すことを目的として、この領域課題を掲げた。この目標に挑戦するにあたっては、従来の研究が生化学と分子生物学に重点を置き、詳細ではあるが個別で静的な解明に終始したことの教訓から、遺伝学的解析に重点を置くことを考えたのである。しかも特定の生物と形質に対象を限定することなく、研究対象とする形質あるいは現象の解明に、微生物から植物、動物にいたる最適と考えられる**モデル生物**を用いての研究計画を重点的に採用した。すなわち、1) モデル生物による遺伝学の導入を図り、2) モデル生物間の情報と材料の融通性により、得られた知見の他生物種への波及を狙った。すなわち、農林、畜産、漁業あるいは医学、環境などの現実的な課題から一時離れても、生物種に共通する基本的原理の解明を優先するには、さまざまモデル生物を用いての研究が最適と考えた。多くのノーベル医学生理学賞、特に2001年度(分裂酵母を用いての細胞周期の研究)および2002年度(線虫を用いての器官分化の研究)のそれは、まさに上記の考えに従った研究である。

特筆すべきことは、上記のごとく、本領域ではさまざまな分野の研究者を採用したため、一般の学会、研究会あるいは文部科学省科研費での集いの多くに見られる限定された研究課題のもとでの集会とは大きく様相を異にし、さながら異業種交流の場であった。これが各研究者の巾を大きく広げる効果をもたらしたと確信する。

5．選考方針

5-1．選考基準

さきがけ研究21の趣旨に鑑み、基本的選考基準を以下の如くとした。

- 1) 自ら独立して研究を実施する研究者を対象とする。
- 2) 領域課題「素過程と連携」の感覚に富むものを優先する。
- 3) 時代を先駆ける独創性の強い基礎的研究を優先する。
- 4) 今後大きく開花の望みのある世代を優先する(30~40才が最も望ましい)。
- 5) 機会均等のため、過去に本事業団の諸事業を含む何らかの有力な研究支援を受けた経験のない申請課題を優先する。

5-2．選考方法

申請書の選考においては、総括が先ず全申請書を読み、各申請について査読を担当するアドバイザー2名を決めた。査読者の決定においては、()2名の査読者の両者共に同一生物種に専攻をもつアドバイザーとする、()専攻を申請内容と同一分野の生物種とするアドバイザーと対象生体は異なるが類似機構を専攻とするアドバイザー、()申請内容と同一専攻のアドバイザーと専攻を全く異にするアドバイザーの組合せとするなど、申請課題の内容により様々な組合せで査読を依頼した。いずれの査読者にも、総合評価としてA(採用)、B(採用してもよい)、C(採用不可)の3段階のランク付けと、その結論に至った理由の箇条書報告書の提出を願った。

各査読者の報告書から、ABCランクによる評価一覧表をまとめ、全アドバイザー出席の選考会議で、各回20名または32名(第二期生採用時のみ)の一次選考合格者の選抜作業を行った。その選考手順は、AAA評価の申請は合格、AABを次点とし、()AAC、()ABB、()ABC、()ACCの評価を受けた申請には、()では特にC評価の意見を聞き、()では全員の意見を、()についてはA評価者の意見を徴した。評価がBBB以下の申請は概ね却下した。この作業を通して20または30を若干超える申請を残すように調整した。次にこれらの申請に付いて、その生物種と研究対象、研究者の地域分布、所属機関、性別、年齢を勘案して、前述の如く20名または32名の一次選考合格者を選定した(添付資料の1. 応募件数・採択件数の表参照)。

最終選考は日を定めて一次選考合格者に出席を要請し、それぞれ15分間の説明、15分間の質問による面接を行った。このとき、一次選考時の評価結果を考慮することなく、白紙

に戻して判断することとした。面接順序については、面接会場が東京（JST 東京展示館）にあることから、申請者の地域による出席の便を考えて順番を決めた。面接が終了すると、面接評価により上位、中位、下位の大まかなランクを決め、そのランクに加えて、改めて、生物種と研究対象、研究者の地域分布、所属機関、性別および年齢を勘案して採用者を選定した。採用年度毎の選考結果は上表にまとめた（最終合格者 38 名）。一次選考および最終選考の合格者の決定は、いずれも最終的には総括の意志が優先した。

5-3．不採用者への通知

第二期生の選考以降は、不採用者よりの問い合わせに対し、総括による返答文で応じた。それには、前もって査読時および面接時に判定意見の記入方法のある程度の統一を図り、それに従って提出された各アドバイザーのメモが役立った。

6．領域アドバイザーについて

領域アドバイザーには、本領域の研究対象生物種が多岐に亘ることを考慮し、それぞれの生物種に通じた現役教授に就任を要請した。すなわち、大島靖美（九大理教授：分裂酵母、線虫）、小川智子（遺伝研教授：大腸菌、分裂酵母）、勝木元也（元東大医科研、現基生研：マウス）、東江昭夫（東大理：出芽酵母、植物）、西田育巧（名大理：ショウジョウバエ）の 5 名に、事業団からの要請に基づき医学・薬学分野からの参加を考慮して、岡山博人（東大医教授：分裂酵母、霊長類、医学）、古沢 満（第一製薬：線虫、製薬）の 2 名を加え、計 7 名とした。さらに、平成 12 年 4 月からは、「遺伝と変化」領域から 4 名の継続研究者を預かることに伴い、豊島久真男（元「遺伝と変化」領域総括：住友病院院長）にもアドバイザーとして加わっていただいた。

領域アドバイザー名	所 属	役 職	任 期
大島 靖美	九州大学大学院理学研究院	教授	平成 9 年 4 月～ 平成 15 年 3 月末
岡山 博人	東京大学大学院医学系研究科	教授	同上
小川 智子	岩手看護短期大学	副学長 / 教授	同上
勝木 元也	岡崎国立共同研究機構 基礎生物学研究所	所長	同上
東江 昭夫	東京大学大学院理学系研究科	教授	同上
西田 育巧	名古屋大学大学院理学研究科	教授	同上
古澤 満	第一製薬株式会社創薬基盤研究所	特別参与	同上
豊島 久真男	(財)住友病院	院長	平成 12 年 4 月～ 平成 15 年 3 月末

所属、役職は平成 14 年 9 月末現在

7. 研究領域の運営について

7-1. 研究支援活動、研究成果の報告等：

研究支援の開始に先立ち、あるいは早い機会に研究者の所属する機関を訪問し、その環境条件を確認すると共に、上司（教授）および担当事務職員が了承していることを確認した。

支援期間には、各期生の最終報告会（“生命の全体像に迫る”と題するシンポジウム）を主に 10 月か 11 月に開催するほか、定期的に研究計画あるいは研究進捗状況を報告し議論する「領域会議」を、毎年主に 5 月と 11 月の 2 回開催した。開催場所は、東京周辺と大阪地区を主とし、研究者の分布を勘案して九州（別府）、中国（広島）、東海道（伊豆）、北海道（札幌）でも開催した（添付資料の 3. シンポジウム等を参照）。

「領域会議」での報告は、各研究者 1 年に 1 回とし（すなわち各期の研究生の半数が報告の義務を負う）、それぞれの持ち時間は 40 分（報告 20 分、討論 20 分）とした。また、夕食後などの余裕時間には、随時機会と場を提供し、個別討論を十分に行えるように配慮した。さらに上記の如く、本領域は異業種交流の場であるから、参加者の多くに付いては専門外の話題と考えて、報告会での言辞と要旨記述には、出来るだけ平易な用語を用いるよう指導した。特に要旨の執筆において、推敲を依頼すること再三であった。しかし、各研究者個々の研究内容に深く立ち入り、その方向性を指導するには、その課題について永年の経験が必要であり、総括または専門を同じくするアドバイザーといえども、具体的な指示は不可能であった。立ち入り可能な研究内容では、取るに足らない研究と言えよう。

このほか、研究期間終了後には各期毎に「生命機構の全体像に迫る」と題するシンポジウム（外部の方も自由に参加できる最終報告会）を各人持ち時間 30 分（発表 25 分、討論 5 分）で開催した。さらに、研究期間終了後には、各研究者の自己評価、また研究期間中では半年毎に研究報告書の提出を求め、研究進捗状況の把握と個々の指導に努めた。

7-2. 予算配分について：

本領域で支援した研究の多くは、微生物から植物、動物のさまざまなモデル生物を用いた研究であり、その使用材料と対象課題により研究コストは異なり、均等配分は不合理であった。そこで、支援研究者の決定後に、全員の研究計画書と予算書を予め吟味し、必要あればコメントを付けて返却し、改めて計画書と予算書の提出を求めた。その後全体を眺めて全研究者と面談し、それぞれの納得を得た上で研究費の配分を申し渡した。この方法で、研究費（3 年間の総研究費実額：「3. 採択課題・研究費」の項参照）は、各個人配分額は決して一律ではなく、研究課題と材料により、また各研究者 3 年間の支出の変動により、各年度の配分額も勘案して決めた。すなわち困窮度と必要度を研究者間で平均化したのである。この操作に対し、これまで研究者からは何の苦情も寄せられていない。

7-3. 支援組織：

支援組織として領域事務所を大阪府豊中市新千里東町 1-4-2、千里ライフサイエンスセンタービル 11 階に設け、以下の職員が常勤した。文部科学省科研費におけるが如く、既存の大学その他の不慣れな事務経理担当者に過重負担を掛ける方式と異なり、専属の支援組織の存在は、煩雑な物品購入から金銭出納業務のすべてに付いて、研究者からの雑用を可及的に排除することで好評であった。

- ・技術参事：高野 勇（平成 9 年 4 月（発足時）～12 年 8 月までは北野一昭担当、その後病気のため引退、以後は高野 勇が担当）
- ・事務参事：一ノ瀬 善弘
- ・事務員：平田 澄子（事務補助員として、藤堂律子のちに木下彰子、一時期は東野令奈を採用）

8. 研究を実施した結果と所見

本領域は平成 9 年の春発足し、その 10 月から研究支援事業を開始した。第一期生として 10 名、二期生 20 名、三期生 8 名、計 38 名の研究を支援し、平成 14 年 9 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（但し、最終報告会は同年 11 月 1 日）。以下、各研究者の研究成果の概略を各期別に 50 音順に示す。

8-1. 第一期生（10 名）

上村 匡は、複雑に分岐する樹状突起と軸索が識別可能なショウジョウバエの初期胚の神経系を対象に、その**パターン形成**に焦点を当てた研究を行った。先ずニューロンで強く発現する細胞膜結合タンパク質 Flamingo を同定し、軸索と樹状突起のパターン形成におけるその役割を明らかにし、これが上皮細胞の極性にも関わることを示した。また、緑色蛍光タンパク質を応用した簡便な方法を考え、ニューロンで限定発現する遺伝子の検索を行い、多くの候補遺伝子を収集した。

大矢 禎一は、細胞形態がどのようにして決められるかについて出芽酵母を用いて研究した。まず、GFP 蛍光タンパク質を結合した**細胞壁グルカン合成酵素**の生細胞での動態から、本酵素がアクチン・パッチに乗って、細胞膜上を移動しながら均質な細胞壁を合成することを示した。さらにグルカン合成酵素の活性調節に関与する因子の検索を行い具体的な糸口を付けた。

杉本 亜砂子は、多細胞生物の形態形成において重要な役割を果たす**プログラム細胞死**についての制御機構を解明するために、**線虫の染色体欠失変異体**より巨大細胞死を示す *tdf6* 変異と、胚発生後期に死細胞数が増加し体躯と咽頭前部の伸長不全の表現型を示す *cdl-1* 変異について集中的な解析を行い、それぞれの原因遺伝子を同定し、線虫における細胞死の一端を確かに把握した。

清木 誠は、胎外で発生が進行する小型魚類の**ゼブラフィッシュ**は、受精卵よりの発生過程を終始観察できる上に遺伝学的解析が可能なことから、脊椎動物の発生・分化過程の研究に好適な材料として取り上げた。この特徴に注目して、神経系の前後軸形成機構の解明を目標として、突然変異の大規模スクリーニングの可能なフライブルグ大学において実験を行い、いくつかの遺伝子 DNA クローンを得て、神経系形成に新たな知見を加えた。また、より効率良く突然変異体を分離することの必要性を痛感し、GFP 蛍光遺伝子をレポーターとしたエンハンサートラップ法を考案した。最近では、この方法をメダカにも適用し、発生中の胚を観察しながら突然変異体を選択分離する方法を開発した。この**新しいモデル生物**のわが国への導入普及の努力を評価したい。

高橋 克人は、ニワトリ砂嚢平滑筋アクチン結合タンパク質として単離精製した**カルボニン**について、その発現部位と骨形成における機能の解明を行っている。この過程で種々のヒト肉腫細胞でカルボニン遺伝子が異常に強く発現していることを見出した。この知見から肉腫細胞のみを選択的に破壊する新規 HSV-1 ベクターを構築し、腫瘍内へのウイルスの直接注入による**平滑筋肉腫の遺伝子治療法**の可能性を導いたことを高く評価したい。この

成果については、2001 年国内に、翌年には米国とカナダに特許出願されている。

高浜洋介は、胸腺内における有用/有害 T リンパ球の分化と選択の機構について解析した。胸腺内への DNA 導入技術を開発し、上記の選択には複数の MAP キナーゼ信号伝達系が関与することを見出している。また培養中の胸腺細胞の顕微鏡下での追跡観察技術の開発により、幼若リンパ球の胸腺内移動、あるいは T リンパ球の胸腺移出機構の解析にも進んだ。これらの成果は、生体内 T リンパ球制御に重要な糸口を見出し、**後天的免疫寛容の獲得法**などの開発に貢献することが期待され、国内はじめ米国、欧州（5 カ国指定）カナダに特許出願されているほか、2000 年には日本免疫学会賞が与えられている。

谷 時雄は、真核生物における mRNA の核膜を通過しての細胞質移行機構について、分裂酵母を材料に関与するタンパク質因子の検索を行った。制限温度（37℃）で生育不能となる温度感受性突然変異細胞の集団から、mRNA 分子を核内に留める変異株を mRNA 分子の 3' 末端ポリ A 配列に結合するオリゴ dT をプローブとして分離した。次いで、それら変異株より *ptr1*⁺ から *ptr8*⁺ と命名する 8 遺伝子の DNA 断片を得た。その内の *ptr1*⁺ と *ptr3*⁺ はタンパク質ユビキチン化反応に関わり、*ptr6*⁺ と *ptr8*⁺ は転写因子をコードすると示唆された。また、*ptr7*⁺ は生育に必須の核タンパク質をコードし、ATP の外に様々なタンパク質と結合して分子スイッチとして働くことを示唆した。

升方久夫は、高度に制御された染色体 DNA の複製の全貌を明かにすることを目的に、分裂酵母をモデルに、**複製開始とその制御の試験管内再現**を目標として研究を行った。その結果、染色体 DNA 上の複製開始領域ほか複製開始因子 (Orc; origin recognition complex) やそこに働く各種タンパク質因子を検出し、それらの作用点について顕著な進歩を見せた。

三浦 猛は、試験管内で精子形成が誘導可能なウナギに着目して、脊椎動物の精子形成機構の解明を行った。本支援期間の研究では、既知の性ステロイドホルモンの機能と精子形成諸過程の変化を手掛かりに、新しい諸因子の発見と機能の解明に努め、雌性ホルモンのエストラジオール 17β が精巣で精原幹細胞の増殖誘導因子を誘導発現すること、精原細胞の増殖を促進する雄性ホルモン 11-ケトテストステロンの機能を抑制する新因子の発見、pH 制御因子のカルボニック・アンヒドラーゼ が精子成熟に深く関ることなど、多くの知見をもたらした。この研究成果は**魚類の繁殖技術**の発展に寄与すると期待する。

初山明子は、脊髄ニューロンでの知覚情報伝達機構の解明を目指して、その発生する電気信号を**パッチクランプ法**によって追跡する技術の開発を行った。その過程で、これまで未知であった成熟脊髄において、痛み伝達物質 NMDA の受容体が場所により異なり、痛み信号を脊髄から中枢に伝える脊髄視床路は視床にまで軸索を伸ばしていることを見出している。この脊髄視床路ニューロンに注目して、視床に蛍光色素を注入して標識し、**視床ニューロンの動きを可視化**する方法を確立した。

8-2. 第二期生（20 名）

荒木弘之は、出芽酵母における DNA の複製開始から DNA 鎖伸長に関わるタンパク質相互の機能順序の決定を行っている。特に、本研究者が検出した Dpb11 と Sld2 の 2 種のタンパク質を始めとする数種のタンパク質と Orc（第一期生升方の項参照）との協調性について着実に解明を進めた。本研究は、国際的に関心の高い**細胞周期制御機構と DNA 複製制御機構の連携**を示すことに意義がある。

組織分化の機構解明を目標に、伊藤 啓は複雑なショウジョウバエの脳神経回路に焦点を合わせて形態学的な研究を続け、任意の神経幹細胞とその子孫のみをラベルする技術、また既存の細胞と新生細胞を染め分ける独創的な技術を開発し、**昆虫脳神経の分化発達の様相**を明かにした。

岩崎博史は、染色体交叉のメカニズムとして、古くから考察されてきた**ホリデーモデル**について、原核生物の大腸菌と真核生物の酵母を材料に、そこに働く数々のタンパク質について具体的に機能の同定を行った。本成果に対し 2001 年日本遺伝学会奨励賞が与えられている。

金井好克は、哺乳類のアミノ酸トランスポーターが、12 回膜貫通型の主サブユニットと 1 回膜貫通型の補助サブユニットからなることを示している。本研究期間では、二種類の異なる補助サブユニットが主サブユニットの活性を調節し、細胞増殖制御に働くことを見出した。その全容が明らかになれば、**悪性腫瘍の治療**に応用される可能性が示唆され、アミノ酸トランスポーターとその遺伝子に関し 1999 年特許出願している（国内のみ）。

川口正代司は、さきがけ研究に採用されるまでに、マメ科植物と根粒菌の共生による窒素固定メカニズムの解明のモデル生物として**ミヤコグサ**に着眼し、既存の Gif u 系統に対する交配パートナーを探索し、Miyakojima 株を得ていた。本研究支援期間に、根粒形成の制御に働く 2 種の宿主遺伝子変異を同定し、雑誌 nature にもとりあげられるなど、植物学界に大きな波紋を広げた。将来、**窒素固定機構**の改善を通して、農業に寄与することが期待される。

岸田昭世は、初期胚発生時の体軸形成を制御する Wnt シグナル伝達系に属する因子について、アフリカツメガエルを用いてその機能を調べ、体軸形成に関わる多くの遺伝子の発現を直接支配する β -カテニンの安定化と崩壊の選択機構、またこれを支配する制御因子に関連する新規因子の検出を行ない、本シグナル伝達系についての知見を着実に深めている。これらの成果に対しては、2001 年日本癌学会奨励賞が与えられている。

倉橋 隆は、世界に先駆けて匂い物質を検知する分子メカニズムについて研究し、嗅覚情報変換に G タンパク質を頂点とするカスケードが、また二次伝達物質として cAMP が働く系を解明した。さらに、複数の匂い物質を嗅ぐときのマスキング効果の解析、さらにケージド化合物（第三期生古田の研究参照）を使用しての解析から**味覚情報処理機構**の解明に進んでいる。

分化を遂げた神経細胞は数十年の寿命をもつが、細胞培養は非常に死に易い。後藤由季子はここにアポトーシスとの関連を見出し、その死にカスパー 9 と Akt が関わること、また細胞間相互作用に関わる Notch も関与し、これらが**神経細胞への生存シグナル**の伝達に働くと示唆している。

様々な生体分子間の反応や干渉、例えば DNA 上の特異的認識配列やタンパク質の機能ドメインにおける反応は、究極的には分子間の親和性の変化で説明される。このレベルを超えた機構は物理学の世界であり、分子生物学では答えられない。佐々木裕次の意図するところは、この問題についてのブレークスルーであり、具体的には**タンパク質の 1 分子計測**を課題として研究した。幸いにも SPring-8 の優れた装備に恵まれて成果を挙げることができた。

多細胞生物では受精卵から分化を重ねて個体となる。その基本的機構は**非対称分裂**である。澤 斉は細胞系譜の追跡が可能な線虫を用い、その分裂で表皮細胞と神経細胞を生む T 細胞を対象に、分裂後に表皮細胞のみとなる突然変異を求め、既知の *lin-17* の他に 12 個の *psa* 変異を得た。それらの解析から既知の酵母接合型変換で起る非対称分裂の機構に深い共通性を見出している。現在、組織分化の研究は広く ES 細胞に向けられているが、線虫での非対称分裂の研究には、より稔りある成果が期待される。

関本弘之は、単細胞藻類のミカズキモを材料に、植物の有性生殖過程における**配偶子間の相互認識機構**について研究を行った。その成果として、その特異な有性生殖過程を明らかにし、+ 型あるいは - 型細胞が分泌する性フェロモンの部分精製、それぞれに対する異性細胞の挙動、また性フェロモンをコードする cDNA のクローニングにまで研究を進めた。

多田政子は、近年のクローン動物の造成あるいは組織再生への興味から、体細胞が全能性を示すに必要な**体細胞ゲノムの再プログラム化**の研究を行った。具体的には、ES 細胞と体細胞あるいは生殖性幹細胞（EG 細胞）間の融合細胞の未分化状態への復帰について検討を重ね、要点については未だにブラックボックスの状態であるが、実験を積み重ねる間に考案した多能性幹細胞の作成法について特許出願（2001 年）を行った。

田中正史は、これまで提唱されてきた**遺伝子転写制御機構**について、出芽酵母を用いて、緑色蛍光タンパク質で可視化した転写因子タンパク質の動きを *in vivo* で確認する実験を

行ってきた。本研究の成果として、転写因子タンパク質がプロモーター上の特異的認識配列への結合には、既知の DNA 結合ドメインの外に、DNA 結合モデュレーターと称するドメインが関与することを示唆した。

仁木宏典は、大腸菌における染色体配分について、FISH 法によりその複製開始点と終結点の動きを可視化することにより、これまで想像の域を出なかった細菌染色体の動きを具体的に示した。また複製開始点として働く DNA 領域の限定にある程度の成功した。真核生物の DNA 分配機構との対比が可能となれば、相互の違いに着目した新しい抗菌剤の開発につながる可能性がある。

一般に、生命科学においては遺伝子とタンパク質の研究が大勢を占め、糖鎖の研究、特に基礎的研究は等閑に付されていた。野村一也は、ヒトの血液型を決定する糖鎖がツメガエルでは細胞接着分子となっていることの発見に端を発し、様々な糖鎖の生理学的意義を明らかにしている。特に最近では、線虫の糖タンパク質であるコンドロイチン合成酵素活性の操作により、発生初期における細胞分裂が逆転する特異な現象を見出し注目されている。

通説では、個々の B 細胞が示す抗原結合性は一旦骨髄中で決定されると、末梢リンパ組織では変化しないとされている。しかし、末梢リンパ組織中でも遺伝子組換え機能が認められ、抗体可変部遺伝子の再々構成が示唆されていた。疋田正喜はこの疑問に対して、特殊なマウスあるいは組換え検出ベクターを用いた実験で、いずれも抗体可変部遺伝子の再々構成を支持する結果を得た。その組換え機構が明らかになれば、自己免疫の予防が可能となるであろう。

細胞増殖では、DNA の複製と細胞周期は細胞形態の変化として表現される。平田 大は、出芽酵母における形態変化に関連する Ca^{2+} シグナル伝達系の発見を端緒に研究を始め、その後、細胞周期に豊富な知見が蓄積されている分裂酵母に手を広げ、タンパク質合成阻害剤や形態異常突然変異の分離により、関与する数個の新規タンパク質を検出し、DNA 複製と細胞周期との連携に関わる因子の研究を着実に進めている。これらの成果に対し、1999 年日本農芸化学会奨励賞が授与されている。

平田たつみは、神経軸索が伸長すべきところへ向かって的確に伸長する機構の解明を目的に、マウス胚の子宮外培養法を考案し、嗅球 - 終脳神経回路の神経軸索の伸長を対象に研究した。その結果、モノクローナル抗体 lot1 が認識する神経細胞が所定の位置へ移動して軸索を導き、その Lot1 抗体が認識するのは、代謝型グルタミン酸リセプター-1 であることを見出した。なお、これらの成果に関し 2002 年 3 件の特許を出願している。

真核生物では DNA の複製開始が細胞周期毎に一回に制限されている。水島 徹はこの問題に出芽酵母を材料として、まず DNA 複製開始点結合する Orc (第一期生升方参照) と、その結合に関係する Cdc6 タンパク質に着目して、それらの機能を探った。先ず、これらタンパク質の DNA 複製開始点への結合を、試験管内で再構成することを行い、次にこの再構成系を用いて、これらタンパク質の ATPase 活性と、ATP/ADP の関係を生化学的に明確にした。

三谷昌平は、線虫における転写制御因子タンパク質 (ここでは多種類のニューロンで発現し、その分化に関係すると示唆されている UNC-86 タンパク質) を GFP でマークし、その転写支配下にある遺伝子を抗 GFP 抗体で効率よく分離し、ゲノム上の位置を決定する方法で被支配遺伝子を同定する方法を開発した。また、トリメチルソラレンと紫外線処理で欠失変異体を得る方法を考案し、国内外の研究者に向けて多くの突然変異体を供給している。

8-3. 第三期生 (8 名)

植物の葉緑体は強光下では逃避し、弱光下では分散して受光効率を上げる。加川貴俊は、シロイヌナズナについて、この動きを支配するフォトトロピン遺伝子の *PHOT1* と *PHOT2* を同定した。*phot2* 変異では逃避が、*phot1 phot2* 二重変異では葉緑体の展開が不能となる。この二重変異体では光屈性と気孔の開閉も停止する。またその分子構造から、フォトトロピンが光の強弱を認識する受容体として統合的に機能すると考察した。この成果は、環境

の光強度を認識し、光受容体の葉緑体と二酸化炭素取込みのための気孔を連動して開閉するメカニズムの解明につながるものと期待され、**光合成**に関連して行う植物操作法に新たな可能性を与えるものである。

生体には百万分の1秒から十万分の1秒の時間差を鋭く識別する能力がある。**電気魚**のジムナルカスは周波数 300 ~ 500 ヘルツの微弱な電流を発して他の接近を知り、互いに周波数を僅かにずらせて混信を回避する。**川崎雅司**は、この電気魚を対象に、その鋭敏な**時間差識別機構**の解明を行った。時間差の異なる2種の電気信号の一方は卵形細胞と認定された細胞に、それを蓋いつくす大きな神経シナプスで伝達され、他方は比較的小型の樹状突起シナプスで入力されることを見出している。次いで、検出された時間差信号は中脳の半円隆起に伝達され、そこに時間差と振幅変調情報を統合するニューロンの存在を明らかにし、動物の鋭敏な時間差識別機構の解明に端緒をつけた。

哺乳類の脳は複雑な神経回路網から成っている。**仲嶋一範**は、マウス胎児での大脳皮質の発生期を対象に、この形成過程が如何に進行するかを調べた。その研究過程で**子宮内胎児の脳**に対して電気穿孔法により外来遺伝子を導入し、移動中の神経細胞を可視化する方法を開発した。この方法により、従来考えられていた様相とは異なる**多極性細胞移動**と呼ぶ現象を発見し、大脳皮質が発生するプロセスを具体的に示した。さらに、この電気穿孔法には様々な応用が考えられ、今後の研究に大いに役立つと期待される。研究期間中の成果については、2つの学会賞を受賞する他に2件の特許出願も行っている。

真核生物における転写と翻訳は核と細胞質に分かれて行われている。**中島利博**は、その転写と翻訳の進行を統合する因子の一つとして RNA ヘリケースを想定してその検証を行った。RNA ヘリケースのショウジョウバエのホモログである雌雄決定因子のMle タンパク質は、これまで転写後の過程で機能すると考えられていたが、本研究で、Mle が転写にも関与することを認めた。この研究は**リ्यूマチ**病理の解明と治療法の開発に関わるものであり、2002年には2つの学会賞を受賞している。

古田寿昭は、生理活性物質の活性部位を特異な化合物を結合してマスク（**ケージド化合物**）し、光の照射により瞬時にその活性部位を露出する技法の研究を行なっている。光分解性保護基として既に 6-プロモ-7-ヒドロキシマリン-4-イルメチル基（Bhc 基）を開発し、神経伝達物質としてのアミノ酸類やペプチド類に応用し、白血病細胞におけるアポトーシスの光制御に成功した。また、本領域の他研究者の注目を引き、cAMP などのケージド化合物を合成し、メダカの色素胞で cAMP 関与の信号伝達系を任意に操作することを示した。さらにメッセンジャーRNA をケージド化し、ゼブラフィッシュの初期胚中で、任意の時点に翻訳を行わせることも可能とした。その他、様々な可能性を示唆しており、新しい研究技法として注目される。

細胞内の殆どのタンパク質、一部の核酸や糖質、またミトコンドリアなどのオルガネラは**オートファジー機構**によりゆっくりと分解され、リサイクルされる。**水島 昇**は、まず出芽酵母を用いた研究で、この現象の主要過程であるオートファゴソームの形成に必要なタンパク質3種を検出した。次いでマウスを用いた実験で、これまで認められていた肝臓のみでなく、広く様々な臓器・器官の細胞でもオートファゴソームが、同様なタンパク質の関与のもとで機能することを検証した。これらの成果は、これまで殆ど不明であった細胞内物質リサイクルのメカニズムの解明に糸口を付け、医学における**リソソーム異常疾患**への対応をはじめ、細胞培養工学全般に影響を及ぼすことが期待される。この研究により2001年日本生化学会奨励賞を受賞している。

細胞内で不要になった特定のタンパク質が、ユビキチン化による厳密な選定のもとで、**プロテアソーム**により速やかに分解される機構がある。その基質の一つに細胞周期の適切な進行に必要なサイクリン B がある。**山野博之**は、ユビキチンリガーゼ APC (anaphase promoting complex; M 期後期進行複合体) のサイクリン B 認識機構を分裂酵母について研究し、新開発の免疫精製法により APC を純化し、ユビキチン化の動力学、細胞周期による APC の質的变化と細胞内所在の可視化、さらに APC のその他の基質として S 期サイクリンを

同定した。特に、細胞周期の適切な進行に必要なタンパク質除去機構についての知見を深めた。なお、APC 活性化剤は**抗がん活性**をもつものと期待される。

体細胞分裂において染色体は均等に分配される。そこでは染色体接着因子コヒーシンが重要な役割を果たしている。一方、生殖細胞の形成時の還元分裂では姉妹染色分体が同じ極に引き寄せられる。この違いについて、**渡辺嘉典**は、分裂酵母を用いた研究により、体細胞分裂では Rad21、還元分裂では Rec8 と、コヒーシンの分子種によるセントロメアへの局在性の違いにより説明した。これらの成果により、**染色体分配**が整然と行われる機構が具体的となってきた。この成果は、すべての動・植物の繁殖と結実に関わる知見である。

9．総合所見

以上、38 名の研究はいずれも基礎的研究であり、社会的課題に直接対応するものではないが、研究期間に学会や論文に発表した件数（別紙資料 2：主要業績の表参照）特に、総計 282 報（国内 4、海外 278）に及ぶ原著論文は、これら研究者の基礎研究への大きな貢献を示すものであり、これらにより学界における研究者の評価が窺われる。研究期間中、学会賞などの受賞結果（添付資料 4：受賞関係の表参照）をみると、対象となる学会は多種多様であり、本領域が異業種交流の場でもあることを反映しているといえよう。また、各研究者の本領域採用から研究期間終了までの 3 年間に、38 名中、助手、講師あるいは助教授から 7 名の教授昇進、助手あるいは講師から 7 名の助教授昇進者があったこと（3．採択課題・研究費の項参照）さらには研究期間終了後ではあるが現在までに、助教授から教授昇進者 3 名（谷 時雄、三浦 猛：第一期生、中島利博：第三期生）、助手ほかから助教授昇進者 3 名（伊藤 啓、川口正代司、澤 斉：いずれも二期生）がみられることは、採用当初の趣旨に沿った多くの優秀な若い研究者が選抜されことを物語っている。

特許出願については、基礎的研究の性格上件数としては少ない（添付資料 2：主要業績の表参照）。出願には、特定な物質の測定法やスクリーニング法（発明者：金井好克）形質転換動物の作成法（発明者：仲嶋一範）抗体抗原分子の同定法（発明者：平田たつみ）といった研究技法に関わる発明のほか、遺伝子治療（発明者：高橋克仁）免疫療法（発明者：高浜洋介）再生医療（発明者：多田政子、仲嶋一範）など 21 世紀の治療法として期待される発明も見られ、これらのいくつかは既に外国出願されている（添付資料 6：その他の添付資料を参照）。そのなかであって、特に高橋克仁（第一期生）の特許（発明の名称：細胞特異的発現複製ベクター）は、実用化に際し GMP (Good Manufacturing Practice) に適合した安全性試験や臨床試験など乗り越えなければならない課題は多く残されているが、直接癌治療に関わる新技術として期待される。

以上、総合的にみて本領域の初期の目標は概ね達していると評価できるが、研究者による成果・業績に軽重の相違が明かであり、38 名の研究者いずれもが優れているとはいい難く、玉石混交といわざるを得ない。しかし、いずれにしても、本領域を通じての交流が契機となり、日本あるいは世界を代表するようなスケールの大きな研究者に成長することを期待したい。

最後に、終始機に臨んで適切な議論とご教示を戴いたアドバイザー諸氏はじめ、関係者の方々に深く感謝する。

以上

研究領域評価用資料 添付資料(さきがけプログラム)
研究領域「素過程と連携」

1. 応募件数・採択件数

採用年度別 応募件数・採択件数

採用年度	応募件数	一次選考件数	採用数
1997 年(第一期生)	176	20	10
1998 年(第二期生)	263	32	20
1999 年(第三期生)	264	20	8
計	703	72	38

2. 主要業績(終了報告書から集計):

2-1:外部発表

論文数は平成 14 年 12 月末現在の国内外を合わせた数。()内はそのうち外国件数。

特許数は国内出願数。()内は外国出願で、複数国を指定した場合でも 1 件とした。

(1) 平成 12 年度終了研究者

研究者名	論文数	特許数
上村 匡	3(3)	0(0)
大矢 禎一	11(11)	0(0)
杉本 亜砂子	4(4)	0(0)
清水 誠	6(6)	0(0)
高橋 克仁	17(16)	1(1)
高浜 洋介	11(11)	1(1)
谷 時雄	9(9)	0(0)
升方 久夫	5(5)	0(0)
三浦 猛	7(7)	0(0)
粕山 明子	2(2)	0(0)
合計	75(74)	2(2)

(2) 平成 13 年度終了研究者

研究者名	論文数	特許数
荒木 弘之	2(2)	0(0)
伊藤 啓	2(2)	0(0)
岩崎 博史	21(21)	0(0)
金井 好克	32(32)	1(0)
川口 正代司	3(3)	0(0)
岸田 昭世	13(13)	0(0)
倉橋 隆	5(5)	0(0)
後藤 由季子	8(8)	0(0)
佐々木 裕次	4(4)	0(0)
澤 斉	5(5)	0(0)
関本 弘之	5(5)	0(0)
多田 政子	2(2)	1(1)
田中 正史	0(0)	0(0)
仁木 宏典	5(5)	0(0)
野村 一也	1(1)	0(0)
疋田 正喜	1(1)	0(0)

平田 大	8 (8)	0 (0)
平田 たつみ	4 (4)	3 (0)
水島 徹	3 3 (3 3)	0 (0)
三谷 昌平	3 (3)	0 (0)
合 計	1 5 7 (1 5 7)	5 (1)

(3) 平成 14 年度終了研究者

研究者名	論文数	特許数
加川 貴俊	6 (6)	0 (0)
川崎 雅司	2 (2)	0 (0)
仲嶋 一範	5 (5)	2 (0)
中島 利博	8 (8)	0 (0)
古田 寿昭	4 (3)	0 (0)
水島 昇	1 1 (1 0)	0 (0)
山野 博之	2 (2)	0 (0)
渡辺 嘉典	1 2 (1 1)	0 (0)
合 計	5 0 (4 7)	2 (0)

総 計	2 8 2 (2 7 8)	9 (3)
-----	-----------------	---------

2-2 代表的論文

第一期生については1報のみを、第二、第三期生については1乃至2報を挙げた。

【第一期生】

○ 上村 匡(京都大学 ウイルス研究所) :

- (1) Usui, T., Shima, Y., Shimada, Y., Hirano, S., Burges, R.W., Schwarz, T. L., Takeichi, M, and Uemura, T. Flamingo, a seven-pass transmembrane cadherin, regulates planar cell polarity under the control of Frizzled. *Cell* **98**, 585-595, 1999.

○ 大矢 禎一(東京大学大学院 新領域創成科学研究所) :

- (1) Inoue, S.B., Qadota, H., Arisawa, M., Watanabe, T., and Ohya, Y. Prenylation of Rho1p is required for activation of yeast 1,3- β -glucan synthase. *J. Biol. Chem.* **274**, 38119-38124, 1999.

○ 杉本亜砂子(東京大学大学院 理学系研究科) :

- (1) Maeda, I., Kohara, Y., Yamamoto, M. and Sugimoto, A. Large-scale analysis of gene function in *Caenorhabditis elegans* by high-throughput RNAi. *Current Biology* **11**, 171-176, 2001

○ 清木 誠(フライブルグ大学 第一生物学研究所) :

- (1) Shinya, M., Eschbach, V., Clark, M., Lehrach, H., and Furutani-Seiki, M. Zebrafish Dkk-1, induced by the pre-MBT Wnt signaling, is secreted from the prechoordal plate and patterns the anterior neural plate. *Mechanisms of Developments* **98**, 3-17, 2000.

○ 高橋 克仁(大阪府立成人病センター研究所) :

- (1) Ono, H., Yoshikawa, H., Ueda, T., Yamamura, H., Kudawara, I., Manou, M., Ishiguro, S., Funai, H., Koyanagi, Y., Araki, N., Hashimoto, N., Sonobe, H., Tatsuta, M., and Takahashi, K. Expression of smooth muscle calponin in synovial sarcoma. *Sarcoma* **3**, 107-113, 1999.

○ 高浜洋介(徳島大学 ゲノム機能研究センター) :

- (1) Sugawara, T., Di Bartolo, V., Miyazaki, T., Nakauchi, H., Acute, O., and Takahama, T. An improved retroviral gene transfer technique demonstrate inhibition of CD4-CD8-thymocyte development by kinase-inactive ZAP-70. *J. Immunology* **161**, 2888-2894, 1998.

○ 谷 時雄(九州大学大学院 理学研究院生物科学部門) :

- (1) Shibuya, T., Tsuneyoshi, S., Azad, A. K., Urushiyama, S., Ohshima, Y., and Tani, T. Characterization of the *ptr6+* gene in fission yeast: A possible involvement of transcriptional coactivator TAF in nucleocytoplasmic transport of mRNA. *Genetics* **152**, 869-880, 1999.

○ 升方 久夫(大阪大学大学院 理学研究科) :

- (1) Ogawa, Y., Takahashi, T. and Masukata, H. Association of fission yeast Orp1 and Mcm6 proteins with chromosomal replication origins. *Mol. Cell. Biol.* **19**, 7228-7236, 1999.

○ 三浦 猛(北海道大学大学院 水産科学研究科) :

- (1) Miura, T. Spermatogenetic cycle in fish. *Encyclopedia of Reproduction* **4**, 571-578, 1999.

○ 粕山 明子(岡崎国立共同研究機構 生理学研究所) :

- (1) Momiyama, A. Distinct synaptic and extrasynaptic NMDA receptors identified in dorsal horn neurons of the adult rat spinal cord. *J. Physiol.* **523**, 621-626, 2000.

【第二期生】

○ 荒木 弘之(国立遺伝学研究所) :

- (1) Masumoto, H., Sugino, A., and Araki, H. Dpb11 controls the association between DNA polymerase α and ϵ , and the ARS region of budding yeast. *Mol. Cell. Biol.* **20**, 2809-2817, 2000.

- (2) Kamimura, Y., Tak, Y.-S., Sugino, A. and Araki, H. Sld3, which interacts with Cdc45 (Sld4), functions for chromosomal DNA replication in *Saccharomyces cerevisiae*. *EMBO J.* **20**, 2097-2107, 2001.

○ 伊藤 啓(岡崎国立共同研究機構 基礎生物学研究所) :

- (1) Verkhusha, V. V., Otsuna, H., Awasaki, T., Oda, H., Tsukita, S., and Ito, K. An enhanced mutant

- of red-fluorescent protein DsRed for double labeling and developmental timer of neural fiber bundle formation. *J. Biol. Chem.* **14**, 29621-29624, 2001.
- 岩崎 博史 (横浜市立大学 総合理学研究科) :
 - (1) Hishida, T., Iwasaki, H., Ohno, T., Morishita, T., and Shinagawa, H. A yeast gene, *MGS1*, encoding a DNA-dependent AAA⁺ ATPase is required to maintain genome stability. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **98**, 8283-8289, 2001.
 - (2) Yoshikawa, M., Iwasaki, H., and Shinagawa, H. Evidence that phenylalanine 69 in *Escherichia coli* RuvC resolvase forms a stacking interaction during binding and destabilization of a Holliday junction DNA substrate. *J. Biol. Chem.* **276**, 10432-10436, 2001.
 - 金井 好克 (杏林大学 医学部) :
 - (1) Chairoungdua, A., Segawa, H., Kim, J.Y., Miyamoto, K., Haga, H., Fukui, Y., Mizoguchi, K., Ito, H., Takeda, E., Endou, H., and Kanai, Y. Identification of an amino acid transporter associated with the cystinuria-related type II membrane glycoprotein. *J. Biol. Chem.* **274**, 28845-28848, 1999.
 - (2) Kanai, Y., Fukasawa, Y., Cha, S.H., Segawa, H., Chairoungdua, A., Kim, D.K., Matsuo, H., Kim, J.Y., Miyamoto, K., Takeda, E., and Endou, H. Transport properties of a system y⁺L neutral and basic amino acid transporter: Insights into the mechanisms of substrate recognition. *J. Biol. Chem.* **275**, 20787-20793, 2000.
 - 川口 正代司 (東京大学 総合文化研究科) :
 - (1) Kawaguchi, M. *Lotus japonicus* 'Miyakojima' MG-20: An early flowering accession suitable for indoor handling. *J. Plant Res.* **113**, 507-509, 2000.
 - (2) Kawaguchi, M., Imaizumi-Anraku, H., Koiwa, H., Niwa, S., Ikuta, A., Syono, K., and Akao, S. Root, root hair and symbiotic mutants of the model legume *Lotus japonicus*. *Mol. Plant Microbe Interac.* **15**, 17-26, 2002.
 - 岸田 昭世 (広島大学 医学部) :
 - (1) Kadoya, T., Kishida, S., Fukui, A., Hinoi, T., Michiue, T., Asashima, M., and Kikuchi, A. Inhibition of Wnt signaling pathway by a novel Axin-binding protein. *J. Biol. Chem.* **275**, 37030-37037, 2000.
 - (2) Sakamoto, I., Kishida, S., Fukui, A., Kishida, M., Yamamoto, H., Hino, S.-I., Michiue, T., Takada, S., Asashima, M., and Kikuchi, A. A novel β -catenin binding protein inhibits β -catenin-dependent Tcf activation and axis formation. *J. Biol. Chem.* **275**, 32871-32878, 2000.
 - 倉橋 隆 (大阪大学大学院 基礎工学研究科) :
 - (1) Takeuchi, H., Tsunenari, T., Kurahashi, T., and Kaneko, A. Physiology of morphologically identified cells of the bull frog fungiform papilla. *NeuroReport* **12**, 2957-2962, 2001.
 - 後藤 由季子 (東京大学 分子細胞生物学研究所) :
 - (1) Masuyama, N., Oishi, K., Mori, Y., Ueno, T., Takahama, Y. and Gotoh, Y. Akt inhibits the orphan nuclear receptor Nur77 and T cell apoptosis. *J. Biol. Chem.* **276**, 32799-32805, 2001.
 - (2) Ura, S., Masuyama, N., Graves, J. and Gotoh, Y. Caspase cleavage of MST1 promotes nuclear translocation and chromatin condensation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **98**, 10148-10153, 2001.
 - 佐々木 裕次 (高輝度光科学研究センター) :
 - (1) Sasaki, Y. C., Ishibashi, M., Yanagihara, M., Toyota, K., Adachi, A., Suzuki, Y., and Yagi, N. Tracking of a single nanoparticle with X-ray diffraction, *Phys. Rev. E* **62**, 3843-3847, 2000.
 - (2) Sasaki, Y. C., Okumura, Y., Adachi, S., and Yagi, N. Picometre-scale dynamical X-ray imaging of single DNA molecules. *Phys. Rev. Lett.* **87**, 248102-248105, 2001.
 - 澤 斉 (理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター) :
 - (1) Rocheleau, C. E., Yasuda, J., Shin, T. H., Lin, R., Sawa, H., Okano, H., Priess, J. R., Davis, R. J., and Mello, C. C. WRM-1 activates the LIT-1 protein kinase to transduce anterior/posterior polarity signals in *C. elegans*. *Cell* **97**, 717-26, 1999.
 - (2) Sawa, H., Kouike, H., and Okano, H. Components of the SWI/SNF complex are required for

- asymmetric cell division in *C. elegans*. *Mol. Cell* **6**, 617-24, 2000.
- 関本 弘之 (東京大学大学院 総合文化研究科) :
 - (1) Sekimoto, H. Intercellular communication during sexual reproduction of *Closterium* (Conjugatophyceae). *J. Plant Res.* **113**, 343-352, 2000.
 - (2) Fukumoto, R., Dohmae, N., Takio, K., Satoh, S., Fujii, T., and Sekimoto, H. Purification and characterization of a pheromone that induces sexual cell division in the unicellular green alga *Closterium ehrenbergii*. *Plant Physiol. Biochem.* 2001, *in press*.
 - 多田 政子 (京都大学 再生医科学研究所 : JST さきがけ研究 21) :
 - (1) Tada, M., Takahama, Y., Abe, K., Nakatsuji, N., and Tada, T. Nuclear reprogramming of somatic cells by in vitro hybridisation with ES cells. *Current Biology* **11**, 1553-1558, 2001.
 - (2) Tada, T., Obata, Y., Tada, M., Goto, Y., Nakatsuji, N., Tan, S., Kono, T., and Takagi, N. Imprint switching for non-random X-chromosome inactivation during mouse oocyte growth. *Development* **127**, 3101-3105, 2000.
 - 田中 正史 (JST さきがけ研究 21) : なし
 - 仁木 宏典 (国立遺伝学研究所) :
 - (1) Yamaichi, Y., and Niki, H. Active segregation by the *Bacillus subtilis* partitioning system in *Escherichia coli*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **97**, 14656-14661, 2000.
 - (2) Niki, H., Yamaichi, Y., and Hiraga, S. (2000). Dynamic organization of chromosomal DNA in *Escherichia coli*. *Genes Dev.* **14**, 212-223, 2000.
 - 野村 一也 (九州大学大学院 理学研究院) :
 - (1) 野村一也、水口惣平、但馬達哉、野村和子. 血液型物質と細胞接着 生化学 **72**, 91-104, 2000.
 - 疋田 正喜 (岡山大学 工学部) :
 - (1) Kanayana, N., Fukue, C., Magari, M., Ohtani, K., Hikida, M., Yamada, M., Matsuda, S., and Ohmori, H. Use of secondarily revised VH genes in IgE antibodies produced in mice infected with the nematode *Nippostrongylus brasiliensis*. *Immunol. Lett.* **3**, 181-186, 2001.
 - 平田 大 (広島大学大学院 先端物質科学研究科) :
 - (1) Suda, M., Fukui, M., Sogabe, Y., Sato, K., Morimatsu, A., Arai, R., Motegi, F., Miyakawa, T., Mabuchi, I., and Hirata, D. Overproduction of elongation factor 1 α , an essential translational component, causes aberrant cell morphology by affecting the control of growth polarity in fission yeast. *Genes Cells* **4**, 517-527, 1999.
 - (2) Suda, M., Yamada, S., Toda, T., Miyakawa, T., and Hirata, D. Regulation of Wee1 kinase in response to protein synthesis inhibition. *FEBS Letters* **486**, 305-309, 2000.
 - 平田 たつみ (国立遺伝学研究所) :
 - (1) Hirata, T., and Fujisawa, H. Environmental control of collateral branching and target invasion of mitral cell axons during development. *J. Neurobiol.* **38**, 93-104, 1999.
 - (2) Tomioka, N., Osumi, N., Sato, Y., Inoue, T., Nakamura, S., Fujisawa, H., and Hirata, T. Neocortical origin and tangential migration of guidepost neurons in the lateral olfactory tract. *J. Neurosci.* **20**, 5802-5812, 2000.
 - 水島 徹 (岡山大学 薬学部) :
 - (1) Mizushima, T., Takahashi, N. and Stillman, B. Cdc6p modulates the structure and DNA binding activity of the Origin Recognition Complex *in vitro*. *Genes & Dev.* **14**, 1631-1641, 2000.
 - (2) Makise, M., Mima, S., Tsuchiya, T. and Mizushima, T. Molecular mechanism for functional interaction between DnaA protein and acidic phospholipids; identification of important amino acids. *J. Biol. Chem.* **276**, 7450-7456, 2001.
 - 三谷 昌平 (東京女子医科大学 医学部) :
 - (1) Gengyo-Ando, K., and Mitani, S. Characterization of mutations induced by ethylethane-sulfonate, UV and trimethylpsoralen in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Biochem. Biophys.*

Res. Comm. 269, 64-69, 2000.

【第三期生】

○ 加川 貴俊 (岡崎国立共同研究機構 基礎生物学研究所: JST さきがけ研究 21) :

- (1) Kagawa, T., Sakai, T., Suetsugu, N., Oikawa, K., Ishiguro, S., Kato, T., Tabata, S., Okada, S., and Wada, M. NPL1, a phototropin homologue, controls the chloroplast high-light avoidance response in *Arabidopsis*. *Science* 291, 2138-2141, 2001.
- (2) Sakai, T., Kagawa, T., Kasahara, M., Swartz, T. E., Christie, J. M., Briggs, W. R., Wada, M., and Okada, K. *Arabidopsis* nph1 and npl1: Blue light receptors that mediate both phototropism and chloroplast relocation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 98, 6969-6974, 2001.

○ 川崎 雅司 (バージニア大学 生物学部) :

- (1) Kawasaki, M., and Guo, Y.-X. (in press). Emergence of temporal-pattern sensitive neurons in the midbrain of weakly electric fish *Gymnarchus niloticus*. *J. Comp. Physiol. Paris*.
- (2) Kawasaki, M. Cutaneous electrical oscillation in a weakly electric fish, *Gymnarchus niloticus*. *J. Comp. Physiol.* 187, 597-604, 2001.

○ 仲嶋 一範 (慶応義塾大学 医学部) :

- (1) Utsunomiya-Tate, N., Kubo, K., Tate, S., Kainosho, M., Katayama, E., Nakajima, K., and Mikoshiba, K. Reelin molecules assemble together to form a large protein complex, which is inhibited by the function-blocking CR-50 antibody. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97, 9729-9734, 2000.
- (2) Tabata, H., and Nakajima, K. Efficient in utero gene transfer system to the developing mouse brains using electroporation -- Visualization of neuronal migration in the developing cortex. *Neuroscience* 103, 865-872, 2001.

○ 中島 利博 (聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター) :

- (1) Aratani, S., Fujii, R., Oishi, T., Fujita, H., Amano, T., Ohshima, T., Hagiwara, M., Fukamizu, A., and Nakajima, T. Dual roles of RNA helicase A in CREB-dependent transcription. *Mol. Cell. Biol.* 21, 4460-4469, 2001.
- (2) Kawabata, H., Kawahara, K., Kanekura, T., Araya, N., Daitoku, H., Hatta, M., Miura, N., Fukamizu, A., Kanzaki, T., Maruyama, I., and Nakajima, T. Possible role of transcriptional coactivator P/CAF and nuclear acetylation in calcium induced keratinocyte differentiation. *J. Biol. Chem.* 277, 8099-8105, 2002.

○ 古田 寿昭 (東邦大学 理学部) :

- (1) Furuta, T., Hirayama, Y., and Iwamura, M. Anthraquinone-2-ylmethoxycarbonyl (Aqmoc): a new photovhemically removable protecting group for alcohols. *Org. Lett.* 3, 1809-1812, 2001.
- (2) Ando, H., Furuta, T., Tsien, R. Y., and Okamoto, H. Photo-mediated gene activation using caged RNA/DNA in zebrafish embryos. *Nature Genetics* 28, 317-325, 2001.

○ 水島 昇 (岡崎国立共同研究機構 基礎生物学研究所) :

- (1) Kuma, A., Mizushima, N., Ishihara, N., and Ohsumi, Y. Formation of the ~ 350 kD Apg12-Apg5-Apg16 multimeric complex, mediated by Apg16 oligomerization, is essential for autophagy in yeast. *J. Biol. Chem.* 277, 18619-18625, 2002.
- (2) Mizushima, N., Yamamoto, A., Hatano, M., Kobayashi, Y., Kabeya, Y., Suzuki, K., Tokuhiya, T., Ohsumi, Y., and Yoshimori, T. Dissection of autophagosome formation using Apg5-deficient mouse embryonic stem cells. *J. Cell Biol.* 152, 657-667, 2001.

○ 山野 博之 (Cancer Research UK: JST さきがけ研究 21) :

- (1) Hames, R.S., Wattam, S.L., Yamano, H., Bacchieri, R., and Fry, A.M. APC/C-mediated destruction of the centrosomal kinase Nek2A occurs in early mitosis and depends upon a cyclin A-type D-box. *EMBO J.* 20, 7117-7127, 2001.
- (2) Yamano, H., Kitamura, K., Kominami, K., Lehmann, A., Katayama, S., Hunt, T., and Toda, T. The

spike of S phase cyclin Cig2 expression at the G1-S border in fission yeast requires both APC and SCF ubiquitin ligases. *Mol. Cell.* *6*, 1377-1387, 2000.

○ 渡辺 嘉典 (東京大学大学院 理学系研究科) :

- (1) Watanabe, Y., Yokobayashi, S., Yamamoto, M., and Nurse, P. Pre-meiotic S-phase is linked to reductional chromosome segregation and recombination. *Nature* *409*, 359-363, 2001.
- (2) Nonaka, N., Kitajima, T., Yokobayashi, S., Xiao, G., Yamamoto, M., Grewal, S, and Watanabe, Y. Recruitment of cohesin to heterochromatic regions by Swi6/HP1 in fission yeast. *Nature Cell Biol.* *4*, 89-93, 2002.

3. シンポジウム等

終了報告会: シンポジウム

シンポジウム名	日時	場所	入場者数	特記事項
生命の全体像に迫る '00	H12.11.22(水)	東京カテドラル	171	
生命の全体像に迫る '01	H13.11.30(金)	東京カテドラル	143	東京、大阪の2会場に分けて実施
生命の全体像に迫る '01	H13.12.5(木)	千里ライフサイエンスセンター	100	
生命の全体像に迫る '02	H14.11.1(金)	東京カテドラル	100	

4. 受賞関係(11件)

受賞者名	賞の名称	受賞時期	受賞対象研究課題
高橋 克仁	Motohatsu Fujiwara 賞	1999 年 5 月	Evidence for cross-bridge regulation by calponin in contracting smooth muscle cells
高浜 洋介	日本免疫学会賞	2000 年 9 月	Tリンパ球の分化機構の研究
岩崎 博史	日本遺伝学会奨励賞	2001 年 9 月	
岸田 昭世	日本癌学会奨励賞	2001 年 9 月	Wnt シグナル伝達経路における β -カテニンの分解制御機構とその異常による癌化の分子機構
平田 大	日本農芸化学会奨励賞	1999 年 3 月	酵母の細胞増殖に必須な機能分子に関する研究
加川 貴俊	日本植物学会奨励賞	2001 年 10 月	葉緑体光定位運動機構の解明
仲嶋 一範	日本神経化学会最優秀奨励賞	2000 年 10 月	脳皮質形成のメカニズム
仲嶋 一範	第 5 回上田英雄賞	2001 年 4 月	脳神経細胞配置決定のメカニズム
中島 利博	国際ベトナム免疫学会賞	2002 年 3 月	Implication of transcriptional coactivator/cointegrator CBP complexes in rheumatoid synoviocytes
中島 利博	日本リウマチ学会賞	2002 年 4 月	RHA ヘリケース A を含む転写統合装置によるリウマチ研究
水島 昇	日本生化学会奨励賞	2001 年 10 月	オートファジーの分子機構に関する研究: Apg12 結合システムの役割

このほか、大嶋泰治研究総括が、生涯を通じて遺伝学に貢献したことに對して、2001年11月米国遺伝学会の Thomas Hunt Morgan Medal を受賞している。

5. その他の重要事項:取材関係(新聞・雑誌・テレビ等)

研究者名	取材題材・標題	新聞社、雑誌、 テレビ	掲載、放映年月日
倉橋 隆	ニオイのメカニズム	読売テレビ	平成 10 年 11 月 8 日
多田 政子	扉開いたクローン技術:再生医学、新たな医療を求めて	読売朝刊	平成 12 年 11 月 6 日
倉橋 隆	特命リサーチ 200X ほれ薬はできるのか	日本テレビ	平成 13 年 1 月 14 日
伊藤 啓	遺伝子 - なにを後世にのこす のか -	週刊誌「AERA」	平成 13 年 2 月 26 日
加川 貴俊	光逃避反応制御に関する論文 Science 掲載に関連して	読売、日刊工業、中 日、Japan Times ほか	平成 13 年 3 月 12 日 ~ 16 日
倉橋 隆	「新世紀の科学者たち」 “匂の認識機構”に関して	読売夕刊	平成 13 年 9 月 19 日
多田 政子	「新世紀研究マップ」ES 細胞“拒 絶反応をどうクリア”	京都新聞朝刊	平成 13 年 7 月 19 日
多田 政子	拒絶反応の少ない ES 融合細胞 の将来について	朝日、読売、京都など 数社	平成 13 年 10 月 3 日
佐々木裕次	DNA1 分子の動きをピコメートル 制度でキャッチ	朝日、読売、産経など 約 10 社	平成 13 年 12 月 11 日
倉橋 隆	40 万種類の匂いを識別	産経朝刊	平成 13 年 12 月 17 日
荒木 弘之	染色体複製機構に関する論文 Nature 掲載に関連して	朝日、読売、日経など 約 10 社	平成 14 年 1 月 24 日
古田 寿昭	“極微のカゴ”で遺伝子に迫る	読売朝刊	平成 14 年 8 月 27 日
川口正代司	根粒形成制御関連遺伝子論文の Nature 掲載に関連して	朝日、読売、日経など 約 10 社	平成 14 年 11 月 7 日

6. その他の添付資料

特許出願状況(国内出願)

(H14.12 月末現在)

発明者	発明の名称	出願又は公開番号 (出願日)	整理番号	外国出願 の有無
高橋 克仁	細胞特異的発現複製ベクター	特願 2001-143999 (2001.5.14)	K010P06	米国、カナダ
高浜 洋介	後天的免疫寛容の獲得方法	特願平 11-324771 (1999.11.15)	K010P02	米国、カナダ、 欧州(5カ国)
金井 好克	広い基礎選択性を有する.....及びその遺伝子	特願平 11-158571 (1999.6.4)	K010P03	なし
多田 政子	再プログラム化因子...組織、臓器の製造方法	特願 2001-290101 (2001.9.21)	K010P07	米国、カナダ、中国、欧州、AU
平田 たつみ	哺乳類細胞 cDNA 発現.....抗原分子の同定法	特願 2002-186974 (2002.6.26)	K010P08	(未定)
同 上	抗 GluR1 モノクローナル抗体の製造方法	特願 2002-186975 (2002.6.26)	K010P09	(未定)
同 上	抗 Nogo-A モノクローナル抗体の製造方法	特願 2002-186976 (2002.6.26)	K010P10	(未定)
仲嶋 一範	遺伝子導入動物の製造方法	特願 2001-378756 (2000.9.1)	K010P04	なし
同 上	中枢神経組織の再生方法	特願 2002-335249 (2002.11.19)	K010P11	(未定)

7. 事後評価報告書

平成12年

平成13年

平成14年

以上