



## 6. 拠点形成の目的

細胞内シグナルネットワークの制御機構の解明は、現代分子生物学にとっての重要課題であり、分子生物学による解析的研究が進んでいる。しかし、複雑に入り組んだネットワークを細胞の総体として理解するためには、特定のシグナル系の作動の必然性を予測できるシステム生物学・理論生物学の分野を開拓することが肝要である。本COE申請の目的は、細胞増殖や発生分化、生物時計、遺伝子発現に関わる交錯したシグナルネットワークの構成因子を解明する研究とこのような理論的研究、つまりシステム生命科学の世界的拠点を作ることである。

より具体的には、(1) 細菌、酵母、植物、動物など多様な生物系における多彩な生命現象を分子ネットワークという視点から解析し、多様な分子ネットワークの実体を解明すること、(2) そのネットワークの代表的な構成因子について、一分子計測を含めて分子間相互作用の実験的・理論的方法論の確立と解析を行うこと、(3) 複数のネットワーク間の相互作用やシグナル経路の動的状態をシミュレーションできるような理論生物学の基礎を作ること、(4) このような研究を推進するために、本プログラムの支援により若手招聘グループを作り、それらから成る二つの中心的な研究グループ、分子シグナルシステム学（高度な実験によりあらゆるシグナル伝達系をゲノムワイドに研究する科学）と生命システム学（タンパク質間相互作用の理論を基礎にシグナルネットワークの流れをシミュレーションできるような理論生物学）グループを開設することである。すなわち、分子シグナルシステムの統合的理解に向けた実験的・理論的研究に関する世界的拠点を作ることが目的である。

このような拠点作りは、ポストゲノム研究のための重点課題の一つであり、我が国には人材が不足している分野であり、この分野の若手研究者を育成することは、我が国の基礎生物学の発展にとって焦眉の課題である。また、システム生命科学は、学術的貢献をすると同時に、知的所有権の拡大につながる。さらに、この学問は、生命の統合的理解を研究するものであり、その成果は、組み換え食品や遺伝子治療といった最先端技術が抱える予測困難な諸問題を科学的に解決する方途を提供すると期待される。

## 7. 研究実施計画

### 7-1. 研究拠点実施計画

本研究計画では、モデル生物を総動員して、それぞれに特徴的な分子ネットワークを解明し、その統合的理解に向けたシステム生命科学をめざす。そのために、既存の研究グループの再編成を行い、「分子シグナルシステム学」と「生命システム学」という二つの研究グループを作り、COE予算により、若手研究者を招聘する。

### 7-2. 年度別の具体的な研究拠点実施計画

【平成14年度】主なもののみ記す。若手招聘グループの助教授を選ぶ。生命システム学では決定する。

松本：線虫をモデル生物として、発生過程における細胞運命、細胞極性、器官形成を制御するシグナル伝達ネットワーク解明する。近藤：概日時計遺伝子の発現制御に関係する遺伝子を網羅的に検索する。光による時計のリセットに関係する遺伝子を探索する。町田：植物細胞質分裂に関わるNACK1キネシン/NPK1 MAPKKKの下流因子を探る。関連する *Arabidopsis* 変異体の探索。西田：サイズ決定における新規遺伝子をショウジョウバエの複眼や翅で強制発現し、機能を解析する。黒岩：標的遺伝子群分離同定系の確立をする。藤沢：マウスと線虫を対象にして、系統的にセマフォリン、ニューロピリン、プレキシン遺伝子のノックアウト株を作製する。堀：メダカトランスポゾン Toll がコードするトランスポゼースの発現量の定量法の開発をする。楠見：細胞内1分子イメージング・操作法の開発をさらに推進する。本間：Motorタンパク質の大量精製を行い、*in vitro* 再構成系を確立する。饗場：Mlcの膜局在化とその活性化の機構を解明する。新規にTOFMASS を申請する。

【平成15年度】分子シグナル学の若手招聘グループの人選をする。生命システム学の新教授を決定する。

松本：分子遺伝学的・生化学的手法により、さらに新規シグナル伝達因子群を見いだす。近藤：H14年に同定した遺伝子のうち重要なものの変異体を作製し、表現型を解析する。町田：植物細胞質分裂制御に関わる NACK1/NPK1 MAPKKK の上流因子を探り、因子を生化学的に関連づける。西田：発育に関わる既知の突然変異どうしの遺伝的相互作用を解析する。黒岩：標的遺伝子群の分離同定を行う。藤沢：H14に引き続いてノックアウト株を作製し、神経回路形成の解析を行なう。堀：H14 の継続。楠見：PKCの活性化などについて、1分子レベルでの分子間相互作用キネティクス/メカニクスを検討する。これとバルク生化学の結果とを比較検討する。本間：Motorタンパク質の結

晶化を行い、相互作用部位の高次構造を解析する。饗場：解糖系のブロックがRNase E による *ptsG* mRNA の分解促進に関与する因子を同定する。

【平成16年度】松本：15年度までに同定された因子のネットワークの詳細を詰めていく。近藤：時計蛋白質のリン酸化、細胞内局在、複合体形成を調査する。時計蛋白質複合体の生化学的機能を解明する。町田：NPK1シグナル伝達系を *Arabidopsis* 変異体を用いて遺伝学的に関連づける。西田：H15 のような実験を繰り返し、成長制御の遺伝子機能とカスケードを明らかにする。黒岩：標的遺伝子群の機能解析と、*in vitro* でのHoxタンパク質群による転写調節機構を解析する。高木（藤沢）：線虫を用いて、受容体の下流に来る因子を単離する。堀：トランスポゼースプロモータに働く因子の同定、転移に対するDNAメチル化の影響を検討する。楠見：上記の系について、1分子レベルでの運動と分布を調べ、情報伝達の空間的制御を明らかにする。本間：同様の研究を進める。饗場：tmRNAによるトランス翻訳の標的生成機構を解明する。

【平成17年度】松本：線虫で得られた成果を基に、*Xenopus* などを用いて高等脊椎動物の形態形成ネットワークの解明を目指す。近藤：上記の解析から概日時計の制御ネットワークのモデルを作製する。環境要因や遺伝的要因の概日時計への影響を測定し、モデルを検証する。町田：NACK1 キネシンと結合する因子について分子間相互作用の詳細を検討し、相互作用の機構を解析する。西田：生化学的にカスケードをつなぎ、分子間相互作用の研究をする。黒岩：標的遺伝子群の機能解析と、*in vivo* でのHoxタンパク質群による転写調節機構を解析する。高木（藤沢）：単離された因子どうしの相互作用を生化学的に研究する。堀：メダカトランスポゾンの誘発転位による変異メダカを分離する。楠見：上記の研究を統合して、シグナル分子の膜へのリクルートの仕組みと細胞膜の情報処理システムの働き方との関連を解明する。本間：高感度・高分解能の顕微計測システムを使い、べん毛回転を、結晶構造と回転機能とその制御をシステムとして理解する。饗場：解糖系のブロックでRNase Eによる分解が促進される遺伝子群を解明する。

【平成18年度】ここで明らかにされるシグナルネットワークのキーポイントの詳細を実験系で研究する。また、一分子計測により構築される分子間相互作用の理論を用いて、これらネットワーク作動の関連性を解明する。さらに、シグナルネットワーク間の関連と動的状態の理解へ向けた理論的解析を発展させる。

## 8. 教育実施計画

### 1. 基本教育方針-高度な研究のみが高度な教育を可能とする

生命理学専攻は修士課程35名、博士課程17名の定員の専攻であり、大学院充足率、学位授与率もこれまで満足すべき成果を収めている。専攻はこれまで伝統的な研究現場主義、すなわち高度な研究のみが高度な教育を可能とするという考え、に基づいて、個々の研究指導を通じて多くの創造的な研究者を育成してきた（例えば、複数の日本のゲノム科学の指導的研究者）。この方針は真に創造的な研究者を育成するための唯一の手段であり、研究内容の変化に係わらず、教育の基本的方針として継承していく。

### 2. 自由闊達な雰囲気-自立した研究者の育成

大学院生のもつ多くの可能性を引き出すために不可欠な要素は、研究においては全員が対等であるということであり、その具体的な現れとして当専攻は伝統的に自由闊達な雰囲気の維持に努めてきた。2001年度に実施された外部評価でもこの雰囲気は貴重なものであるとの評価を受けたが、これも今後も教育の基本的方針として維持していく。

### 3. 21世紀の生命科学にむけた教育プログラムの充実

拠点形成の提案にもあるように、21世紀の生命科学は、これまでの分子生物学による要素還元のみでなく、その成果を統合し生命現象を再構築するシステム生物学的方法を必要とする。前者の教育はすでに十分なされているが、後者については特に配慮して大学院生がシステム生物学的方法を習得できるようにする必要がある。従って本計画では以下の科目について、現在の教官、新任予定の教官、招聘研究者、非常勤講師などで分担して、修士課程のうちに講義を行う。また学内の工学研究科の教官からも協力の内諾を得ている。

- ・生命機能計測学：ナノレベルの技術に基づいた生体分子の動態のリアルタイム解析（楠見、本間）
- ・比較ゲノム情報学：遺伝情報の構造とその発現制御、ゲノム情報の系統進化（堀）
- ・システム細胞学：細胞機能をシグナル分子のネットワークの統合として理解する（松本、西田、近藤、石浦、饗場）
- ・システム発生学：発生、形態形成を細胞のネットワークの統合として理解する（黒岩、藤沢、町田）
- ・理論生物学：生命現象に見られる制御システムのモデリングとその予測（招聘、新任）

- ・構造生物学：細胞内ネットワークの要素としての蛋白質の構造、相互作用および機能（招聘、新任）

### 4. 広い視野の教育

大学院生はともすれば身近な分野に集中しがちである。当専攻でカバーしていない他の生命科学の分野（系統学、生態学など）や物理、化学、および工学分野などの履修の機会を与える。具体的には非常勤講師の集中講義、学内の他専攻の単位互換制度を活用し、広い視野をもった研究者の育成に努める。

### 5. 複数指導性

博士後期課程の学生を、これまで以上に適切に指導するために、指導教官以外の研究室の教官の中からアドバイザー1名を選び、指導教官とともに毎年研究の進捗状況を検討する。

### 6. 奨学制度の充実：ティーチング（リサーチ）アシスタント

欧米の大学で見られるティーチングアシスタント、リサーチアシスタントの制度は院生への経済的支援のみでなく、その自立を促すことに大きな効果がある。しかし現状では採用数が限られており、充分ではない。そこで本計画では後期（博士）課程全員にその機会を与える。

### 7. 短期派遣制度

院生の視野を広げ、研究能力を引き出すためには外部の研究室と共同研究の経験をもつことが有意義である。現在でも1-3年の受託制度はあるが、より機動性を高め多くの機会を提供する必要がある。現実には1-3ヶ月程度の派遣が有効なケースが多いが、多くの場合経済的理由で実現が困難である。そこで短期派遣制度をもうけ、他の研究室（海外も含む）に派遣できるようにする。

## 9. 研究教育拠点形成活動実績

### ①目的の達成状況

#### 1)世界最高水準の研究教育拠点形成計画全体の目的達成度

COE運営のために、6人委員会を設置した(町田泰則(リーダー)、松本邦弘、近藤孝男、黒岩厚、楠見弘明(H16.4より近藤滋)、本間道夫)。

計画通り、「分子シグナルシステム学」グループと「生命システム学」グループを作り、研究専念型のポストを設置した。前者には、COE 予算を使用して、21 COE 特任教授【藤沢肇(神経回路形成)】と特任助教授【伊藤素行(神経細胞発生)】を採用した(図1)。後者には、定員内のポストを使用して、システ



【図 1. COE 研究グループ】

21 COE では、名古屋大学高等研究院(右)の中にCOE 研究グループ(左)を作った。

ム生物学の分野で先駆的な研究成果を上げた近藤滋を教授として迎えた。さらに、助教授【八木田和弘(哺乳類の生物時計)】を採用した(定員ワクを任期付きで使用した)(図2参照)。

#### <COE 研究グループの成果>

(1) 近藤滋は、すでに魚の「縞模様」形成の現象が、チューリングにより提唱された反応拡散原理によりうまく説明できることを示していた。彼は、反応拡散原理が現実の生物で作用していることを、理論とゼブラフィッシュの分子遺伝学的手法を使って分子レベルで解明しようとしている。これまでに、ゼブラフィッシュの色素細胞を人為的に消去し、その回復過程が

反応拡散原理に従うとしたときの理論と一致することを示した。また、縞模様の変異体から、模様形成原理に関連していると期待される遺伝子のクローニングを行った(共同研究)。その結果、イオンチャネル様の因子が二つ同定され、模様形成とこれらの因子が関わるシグナル経路との間に関連性があることを伺わせ、さらに理論との関連で将来に期待できる。このように、原理が実際の生命現象にどのように貫いているかを実証する研究は、生物学では希有であり、貴重な研究成果である。

(2) 八木田和弘は、哺乳類概日時計の鍵分子である転写因子BMAL1の周期性転写を、時計遺伝子mPerやmCryが負に制御していることを明らかにした。この成果は、Proc. Natl. Acad. Sci. USA に掲載された。

(3) 藤沢肇は、神経の軸索ガイダンスに関わるリガンドであるセマフォリンとその受容体(ニューロピリンとプレキシン)のノックアウトマウスを用いた研究を行い、記憶や学習など海馬が司る脳機能の発現の基盤となっている苔状繊維の海馬での層特異的な投射を支配しているセマフォリン(6A)とプレキシン(A2, A4)の組み合わせを、世界で初めて明らかにした。この成果は、最近の Neuron に掲載された。

(4) 伊藤素行は、ゼブラフィッシュを用いた分子遺伝学により、Nrarp (Notch-regulated ankyrin repeat protein) が、Wnt シグナルを介して、末梢神経や色素細胞の元となる神経冠細胞の発生を正に制御していることを明らかにした。さらに、その過程は、これまで知られていた Notch シグナルとは独立していることを示した。この成果は、Nature Cell Biologyに掲載された。

本 COE プログラムは、4年半の時限であり、伊藤は正味3年半、八木田は2年半でこのような成果をあげることができたことは、研究専念型のポジションが、研究遂行という観点からも優れていることを示している。

その他のグループからも、全体で322報の原著論文を出版した。そのうち、104報が、大学院生が第一著者であった。これらの論文が掲載された代表的な雑誌



【図 2. COE 研究グループの組織図】

としては、NATURE (3 報), NATURE CELL BIOLOGY (3報), SCIENCE (4報), CELL (3報), GENES & DEVELOPMENT (15報), DEVELOPMENTAL CELL (2報), NERON (2報), EMBO J. (6報), EMBO Rep. (5報), Proc. Natl. Acad. Sci. USA (13報) などをあげることができる。このことから、世界最高水準に近い研究拠点が形成されつつあると判断される。

大学院生の研究・教育活動への支援としては、院生を Research Assistant として採用し研究に専念させた (30-40人/年間)。また、この期間内に4回の中間報告会を実施し、学位論文作成へ向け指導した。



【COE RA による博士論文中間報告会の風景】

さらに、一人の院生に対して、複数の教官が指導者になり、多角的なコメントした。その結果、平成14年が23人、H15, 20人、H16, 18人、H17, 15人、H18, 21人が博士号を取得した。

上記したように、事業担当者が世界的に見てもレベルの高い論文を出版しただけでなく、COE 研究グループも、期間内に優れた論文を出版し、若手が次のポストを得ることができたこと、システム生命科学と構造生物学の研究グループ (講座とセンター) を創設したこと、院生指導に新たな制度を取り入れたことなどから、「1. 想定以上の成果を挙げた」と評価できる。

## 2) 人材育成面での成果と拠点形成への寄与

COE 研究グループに採用した伊藤と八木田は、COEが終了するまでに上記したような成果をあげ、それぞれ次のポストを得た (伊藤は名古屋大学のテニュアトラックポジションの助教授、八木田は大阪大学医学部の助教授)。このように、研究専念型のポストを新設したことは、研究成果の蓄積、キャリア・パスを開くという意味で、人材育成に貢献し拠点形成に寄与したと言える。

また、本 COEの期間内に、助手から海外で研究室を開いた2名の若手が生まれた。また、博士号を取得した院生のうち、17人が大学や民間の研究者、11人が海外のポストドク、31人が国内のポストドクとして就職した。

## 3) 研究活動面での新たな分野の創成と、学術的知見等

本COE研究グループでは、構造生物学に力を注いできた。特に、タンパク質の構造生物学の専門家である前田雄一郎を教授として招聘し、この分野を充実させた。彼は、平成18年度に、独創的なNMR技術を開発した甲斐正恒を、COE 特任教授に招聘し、構造生物学研究センターの基礎を作った。その結果、平成19年4月から、構造生物学研究センターが開設されることになった。このようなセンターは本学では初めてであり、本COEが新たな学問分野の創成に貢献した成果と言える。

以上の1) -3) の成果を考えると、当初の想定以上の成果をあげたと考えられる。

## 4) 事業推進担当者相互の有機的連携

2つの中核的研究グループの中心メンバーに関しては、有机的かつ活発な連携が行われている。例えば、松本、近藤、町田は、細胞内シグナルネットワークの研究を発展させるため、名古屋大学の高等研究院に応募し採用された。実際に、町田と松本の研究室では、共同研究も行われ、Cell 誌に論文を発表した。また、近藤と町田は、蛋白質のリン酸化や蛋白質の細胞内局在の研究では、研究室全体で活発な協力が行われている。COE客員助教授の伊藤は、松本、本間、町田、黒岩の研究室から、多くのサポートを受けており、このような状況が既存の研究室間の連携を促進してきた。

## 5) 国際競争力ある大学づくりへの貢献度

我々は、国際的に活躍できる人材を育成し、研究面では国際的に評価の高い成果を出すことを目標にしている。実際に、我々の専攻はシグナルネットワークの研究で国際的に高い成果をあげてきた。さらに、システム生命科学によりこのような成果を進展させ、この分野の世界的拠点になることを目指している。そのためには優れた研究成果をあげ、人材を世界に供給することが肝要であると考えている。すでに、2名の助手が海外で研究室を開き、11名が留学した。また、海外の研究所の評価委員に選ばれた教官もいた。また、国際生物学賞受賞記念シンポジウムなどで10名以上の海外からの研究者が訪れたとこに見られるように、本専攻の活動は、国際競争力のある大学づくりへ貢献してきたと言える。

## 6) 国内外に向けた情報発信

研究者の最も重要な情報発信は、論文発表である。さらに、国際的な学会・研究集会での発表である。また、共同研究を推進することも重要であろう。この期間内に、我々の専攻では、レベルの高い専門誌に論文

を発表し、また、国際学会での発表も行ってきた。その意味では、十分な情報発信をしていると言える。我々は、より一般的な情報発信を充実させるために、COE 経費を使い、学科・専攻のホームページを作成し、公開した (<http://www.bio.nagoya-u.ac.jp:8001>)。ここでは、新論文の内容をわかりやすく解説しており、最新の成果に触れることができる。また、各種の論文発表会、セミナーなどの諸活動、授業内容などを見ることができる。さらに、できるだけ多くの学生が利用できるようにするために、携帯電話からアクセスも可能にした。

#### 7) 拠点形成費等補助金の使途について (拠点形成のため効果的に使用されたか)

COE 経費の約 40% を、COE研究グループの研究費と人件費のために、25% を COEプログラム全体の運営のために、35% を大学院生の研究・教育の支援のために使用してきた。これは、本 COE事業の方向と一致しており、適切に使用されたと判断される。

#### ② 今後の展望

以上のように、本COEプログラムは成功したと評価される。今後、ここで基礎を作った、若手研究者支援、大学院生のサポートシステムを維持しつつ、新しい基礎生物学を切り開く努力を積み重ねることにより、世界の拠点として発展すると期待される。

#### ③ その他 (世界的な研究教育拠点の形成が学内外に与えた影響度)

本COEは、これまでの本専攻の学問的歴史、つまり分子生物学の基礎を踏まえ、今後の基礎生物学としてシステム生物学を提案した。本専攻は発生学、遺伝学、生理学に秀でており、その上に分子生物学が発展してきた歴史をもつ。本 COEプログラムでは、名古屋大学の分子生物学的成果の上に立って、今後の基礎生物学の方向性を明確に示したと言える。さらに、その延長線上に、より強力な生命系の組織が必要であることを示している。

## 21世紀COEプログラム 平成14年度採択拠点事業結果報告書

機 関 名	名古屋大学	拠点番号	A11
拠点のプログラム名称	システム生命科学：分子シグナル系の統合		
<p>1. 研究活動実績</p> <p>①この拠点形成計画に関連した主な発表論文名・著書名【公表】</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> <p>・事業推進担当者（拠点リーダーを含む）が事業実施期間中に既に発表したこの拠点形成計画に関連した主な論文等〔著書、公刊論文、学術雑誌、その他当該プログラムにおいて公刊したもの〕</p> <p>・本拠点形成計画の成果で、ディスカッション・ペーパー、Web等の形式で公開されているものなど速報性のあるもの</p> <p>※著者名（全員）、論文名、著書名、学会誌名、巻(号)、最初と最後の頁、発表年（西暦）の順に記入</p> <p>波下線（_____）：拠点からコピーが提出されている論文</p> <p>下線（_____）：拠点を形成する専攻等に所属し、拠点の研究活動に参加している博士課程後期学生</p> </div> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Soyano, T., Nishihama, R., Morikiyo, K., <u>Ishikawa, M.</u>, and Machida, Y.: NQK1/NtMEK1 is a MAPKK that acts in the NPK1 MAPKKK-mediated MAPK cascade and is required for plant cytokinesis. <i>Genes Dev.</i> 17, 1055-1067 (2003)</li> <li>2. Sasabe, M., <u>Soyano, T.</u>, <u>Takahashi, Y.</u>, Sonobe, S., Igarashi, H., Itoh, T.J., *Hidaka, M., and Machida, Y.: <u>Phosphorylation of NtMAP65-1 by a MAP kinase down-regulates its activity of microtubule bundling and stimulates progression of cytokinesis of tobacco cells.</u> <i>Genes Dev.</i> 20, 1004-1014 (2006)</li> <li>3. Ueno, Y., <u>Ishikawa, T.</u>, <u>Watanabe, K.</u>, <u>Terakura, S.</u>, Iwakawa, H., Okada, K., Machida, C. and Machida, Y.: Histone deacetylases and ASYMMETRIC LEAVES2 are involved in the establishment of polarity in leaves of <i>Arabidopsis</i>. <i>Plant Cell</i> 19, 445-457 (2007).</li> <li>4. Tanaka, H., <u>Watanabe, M.</u>, Sasabe, M., Hiroe, T., Tanaka, T., Tsukaya, T., <u>Ikezaki, M.</u>, Machida, C., and Machida, Y.: Novel receptor-like kinase ALE2 controls shoot development by specifying epidermis in <i>Arabidopsis</i>. <i>Development</i> 134, 1643-1652 (2007)</li> <li>5. McGuire, S.E., Le, P.T., Osborn, A.J., Matsumoto, K., and Davis, R.L.: Spatiotemporal rescue of memory dysfunction in <i>Drosophila</i>. <i>Science</i> 302, 1765-1768 (2003).</li> <li>6. Nakada, D., Matsumoto, K., and Sugimoto, K.: ATM-related Tell1 associates with double-strand breaks through an Xrs2-dependent mechanism. <i>Genes Dev.</i> 17, 1957-1962 (2003).</li> <li>7. Mizuno, T., Hisamoto, N., Terada, T., Kondo, T., Adachi, M., Nishida, E., Kim, D.H., Ausubel, F.M., and Matsumoto, K.: The <i>C. elegans</i> MAPK phosphatase VHP-1 mediates a novel JNK-like signaling pathway in stress response. <i>EMBO J.</i> 23, 2226-2234 (2004).</li> <li>8. <u>Inoue, H.</u>, Hisamoto, N., An, J.H., Oliveira, R.P., Nishida, E., Blackwell, T.K., and Matsumoto, K.: The <i>C. elegans</i> p38 MAPK pathway regulates nuclear localization of the transcription factor SKN-1 in oxidative stress response. <i>Genes Dev.</i> 19, 2278-2283 (2005).</li> <li>9. <u>Sakiyama, J.</u>, Yamagishi, A. and Kuroiwa, A.:Tbx4-Fgf10 system controls lung bud formation during chicken embryonic development. <i>Development</i> 130, 1225-1234(2003).</li> <li>10. <u>Suzuki, M.</u>, Ueno, N. and Kuroiwa, A.:Hox proteins functionally cooperate with the GC box-binding protein system through distinct domains. <i>J. Biol. Chem</i> 278, 30148-30156(2003).</li> <li>11. <u>Mizoguchi, T.</u>, Izawa, T., Kuroiwa, A. and Kikuchi, Y. :Fgf signaling negatively regulates Nodal-dependent endoderm induction in zebrafish. <i>Dev. Biol.</i> 300, 612-622(2006)</li> <li>12. <u>Kitayama Y.</u>, Iwasaki H, Nishiwaki T, Kondo T.: KaiB functions as an attenuator of KaiC phosphorylation in the cyanobacterial circadian clock system. <i>EMBO J</i> 22: 2127-2134, (2003)</li> <li>13. Nakajima M, Imai K, Ito H, Nishiwaki T, Murayama Y, Iwasaki H, Oyama T, Kondo T. Reconstitution of Circadian Oscillation of Cyanobacterial KaiC Phosphorylation <i>in vitro</i>. <i>Science</i> 308, 414-5 (2005)</li> <li>14. <u>Tomita, J.</u>, Nakajima M, Kondo T, Iwasaki H (2005) <u>No transcription-translation feedback in circadian rhythm of KaiC phosphorylation.</u> <i>Science</i> 307: 251-254 (2005)</li> <li>15. Taniguchi Y, Katayama, M, Ito R, Takai N, Kondo T, Oyama T.: <i>labA</i>: a novel gene required for negative feedback regulation of the cyanobacterial circadian clock protein KaiC, <i>Genes &amp; Dev</i> 21:60-70 (2007)</li> <li>16. <u>Yagasaki, J.</u>, Okabe, M., Kurebayashi, R., Yakushi, T. and Homma, M. : Roles of the intramolecular disulfide bridge in MotX and MotY, the specific proteins for sodium-driven motors in <i>Vibrio</i> spp. <i>J. Bacteriol.</i> 188(14), 5308-5314 (2006)</li> <li>17. <u>Hizukuri, Y.</u>, Yakushi T., Kawagishi I. and Homma, M. : Role of the intramolecular disulfide bond in FlgI, the flagellar P-ring component of <i>Escherichia coli</i>. <i>J. Bacteriol.</i> 188(12), 4190-4197 (2006)</li> <li>18. Sowa, Y., Rowe, A.D. , Leake, M.C. , Yakushi, T., Homma, M., Ishijima, A., and Berry, R.M. : Direct observation of steps in rotation of the bacterial flagellar motor . <i>Nature.</i> 437, 916-919 (2005)</li> <li>19. <u>Homma, M.</u>, Shiomi, D., Homma, M., and Kawagishi, I. : Attractant binding alters arrangement of chemoreceptor dimers within its cluster at a cell pole. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA.</i> 101, 3462-3467 (2004)</li> <li>20. Suzuki, N., Hirata, M., and Kondo, S: Traveling stripes on the skin of a mutant mouse <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 100, 9680-9685 (2003)</li> <li>21. Watanabe M, Iwashita M, Ishii M, Kurachi Y, Kawakami A, Kondo S and Okada N. : Spot pattern of leopard Danio is caused by mutation in the zebrafish connexin41.8 gene <i>EMBO Rep.</i> (2006)</li> <li>22. Kazuki Horikawa, Kana Ishimatsu, Eiichi Yoshimoto, Shigeru Kondo and Hiroyuki Takeda: Noise-resistant and synchronized oscillation of the segmentation clock. <i>Nature</i> 441, 719-723 (2006)</li> </ol>			

23. Yamaguchi, M., Yoshimoto, E. and Kondo, S.: Pattern Regulation in the Stripes of Zebrafish, *Proc Natl Acad Sci USA*. 104, 4790-4793. (2007)
24. Ishitani T, Matsumoto K, Chitnis AB, Itoh M. Nrarp functions to modulate neural-crest-cell differentiation by regulating LEF1 protein stability. *Nat. Cell. Biol.* 7, 1106–1112 (2005)
25. Tsutsumi M, Itoh M. Novel transcript nort is a downstream target gene of the Notch signaling pathway in zebrafish. *Gene Expr Patterns*. 7, 227-32 (2007)
26. Fujii, T., Nakao, F., Shibata, Y., Shioi, G., Kodama, E., Fujisawa, H., and Takagi, S.: *C. elegans* plexinA, PLX-1, interacts with transmembrane semaphorins and regulates epidermal morphogenesis. *Development* 129, 2053-2063 (2002)
27. Suto, S., Murakami, Y., Nakamura, F., Goshima, Y., and Fujisawa H.: Identification and characterization of a novel mouse plexin, plexin-A4. *Mech. Dev.* 120, 385-96 (2003)
28. Toyofuku, Y., Zhang, H., Kumanogoh, A., Takegahara, N., Suto, F., Kamei, J., Aoki, K., Yabuki, M., Hori, M., Fujisawa, H., and Kikutani, H.: Dual roles of Sema6D in cardiac morphogenesis through region-specific association of its receptor, Plexin-A1, with off-track and vascular endothelial growth factor receptor type 2. *Genes & Dev.* 18, 435-447 (2004)
29. Suto, F., Ito, K., Uemura, M., Shimizu, M., Shinkawa, Y., Sanbo, M., Shinoda, T., Tsuboi, M., Takashima, S., Yagi, T., and Fujisawa, H.: Plexin-A4 mediates axon-repulsive activities of both secreted and transmembrane semaphorins and plays roles in nerve fiber guidance. *J. Neurosci.* 25, 3628-3637 (2005)
30. Suto, F., Tsuboi, M., Kamiya, H., Mizuno, H., Kiyama, Y., Komai, S., Shimizu, M., Sanbo, M., Yagi, T., Hiromi, Y., Chédotal, A., Mitchell, K. J., Manabe, T., and Fujisawa, H.: Interactions between plexin-A2, plexin-A4 and semaphorin 6A control lamina-restricted projection of hippocampal mossy fibers. *Neuron* 53, 535-547 (2007)
31. Kiyohara Y.B, Tagao S, Tamanini F, Morita A, Sugisawa Y, Yasuda M, Yamanaka I, Ueda H.R, van der Horst GTJ, Kondo T, and Yagita K. The BMAL1 C terminus regulates the circadian transcription feedback loop. *Proc. Natl. Acad. Ssci. USA*, 103, 10074-9, 2006.
32. Nishii K, Yamanaka I, Yasuda M, Kiyohara YB, Kitayama Y, Kondo T, Yagita K., Rhythmic post-transcriptional regulation of the circadian clock protein mPER2 in mammalian cells: A real-time analysis. *Neurosci. Lett.* 401, 44-48, 2006
33. Morita, T., Maki, K., and Aiba, H. (2005) RNase E-based ribonucleoprotein complexes: mechanical basis of mRNA destabilization mediated by bacterial noncoding RNAs. *Genes Dev.* 19, 2176-2186
34. Morita, T., Mochizuki, Y. and Aiba, H. Translational repression is sufficient for gene silencing by bacterial small non-coding RNAs in the absence of mRNA destruction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 4858-4863 (2006)
35. Kawamoto, H., Morita, T., Shimizu, A., Inada, T. and Aiba, H. Implication of membrane localization of target mRNA in the action of a small RNA: mechanism of post-transcriptional regulation of glucose transporter in *Escherichia coli*. *Genes Dev.* 19, 328-338 (2005).
36. Kanamori A, Yamamura A, Koshiba S, Lee JS, Orlando EF, Hori H.: Methyltestosterone efficiently induces male development in the self- fertilizing hermaphrodite fish, *Kryptolebias marmoratus*. *Genesis* 44: 495-503 (2006).
37. Tsutsumi M, Imai S, Kyono-Hamaguchi Y, Hamaguchi S, Koga A, Hori H. : Color reversion of the albino medaka fish associated with spontaneous somatic excision of the *Tol-I* transposable element from the tyrosinase gene. *Pigment Cell Res.* 19, 243-247 (2006)
38. Kuhara, A. and Mori, I.: Molecular physiology of the neural circuit for calcineurin-dependent associative learning in *C. elegans*. *J. Neurosci.* 26, 9355-9364 (2006)
39. Kodama, E., Kuhara, A., Mohri-Shiomi, A., Kimura, K. D., Okumura, M., Tomioka, M., Iino, Y., and Mori, I.: Insulin-like signaling and the neural circuit for integrative behavior in *C. elegans*. *Genes Dev.* 20, 2955-2960 (2006)
40. Tanizawa, Y., Kuhara, A., Inada, H., Kodama, E., Mizuno, T., and Mori, I.: Inositol Monophosphatase regulates localization of synaptic components and behavior in the mature nervous system of *C. elegans*. *Genes Dev.* 20, 3296-3310 (2006)
41. Hattori, M., Miyake, H. and Sugita, M.: A pentatricopeptide repeat protein is required for RNA processing *clpP* pre-mRNA in moss chloroplasts. *J. Biol. Chem.* 282, 10773-10782 (2007).
42. Matsuo, T., Onai, K., Okamoto, K., Ito, G., Minagawa, J, and Ishiura, M.: Real-time monitoring of chloroplast gene expression by a luciferase reporter: evidence for nuclear regulation of chloroplast circadian period. *Mol Cell Biol.* 26, 863-870 (2006)
43. Furukawa, K., Sugiyama, S., Osouda, S., Goto, H., Inagaki, M., Horigome, T., Omata, S., McConnell, M., Fisher, P. A. and Nishida, Y.: Barrier-to-autointegration factor plays crucial roles in cell cycle progression and nuclear organization in *Drosophila*. *J. Cell Sci.* 116, 3811-3823 (2003)
44. Sawada, H., Tanaka, E., Ban, E., Yamasaki, C., Fujino, J., Ooura, K., Abe, Y., Matsumoto, K., and Yokosawa, H.: Self/nonself recognition in ascidian fertilization: vitelline coat protein HrVC70 is a candidate allorecognition molecule. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101, 15615-15620 (2004)
45. Kelsh, R. N., Inoue, C., Momoi, A., Furutani-Seiki, M., Kondoh, H., Ozato, K., and Wakamatsu, Y.: The Tomita collection of medaka pigmentation mutants as a resource for understanding neural crest cell development. *Mech.Dev.* 121 (7-8), 841-859 (2004)

## ②国際会議等の開催状況【公表】

(事業実施期間中に開催した主な国際会議等の開催時期・場所、会議等の名称、参加人数(うち外国人参加者数)、主な招待講演者(3名程度))

- (1) 日時：2002年11月4日(月)～11月7日(木)  
場所：名古屋ガーデンパレス 参加人数：130人(7人)  
会議の名称：第13回ATI国際フォーラム  
主な招待講演者：B. George Barisas (Colorado State University), Julio Fernandez (Columbia University), James Keen (Thomas Jefferson University)
- (2) 日時：2003年8月20日(水)～8月22日(金)  
場所：名古屋ガーデンパレス 参加人数：180人(5人)  
会議の名称：第1回細胞膜の1分子バイオナノテクノロジーに関する国際会議  
ERATO楠見膜組織能プロジェクト成果報告会  
主な招待講演者：Michael Edidin (Johns Hopkins University), John Heuser (University of Washington), Satyajit Mayor (National Center for Biological Sciences)
- (3) 日時：2004年11月8日(月)～11日(木)  
場所：メルパール伊勢志摩 国際会議場(〒517-0604三重県志摩郡大王町船越3238-1)  
Phone: 0599-72-5566, FAX: 0599-72-5680, Homepage:  
会議の名称：The Fourth International Symposium on the Molecular and Cell Biology of Egg- and Embryo-Coats (MCBEEC)  
参加予定人数：120～150名(20名)  
主な招待講演者：  
Jerry L. Hedrick (Univ. of California Davis, CA, USA), Jurrien Dean (Lab. Of Cellular and Developmental Biology, National Inst. of Health, MSC, USA), Rosaria De Santis (Stazione Zoologica, Napoli, Italy)
- (4) 日時：2006年2月20日(月)～2月21日(火)  
場所：名古屋大学 野依記念学術交流館  
会議の名称：Mathematical Logics Behind Animal Markings(動物の模様形成の数理学)  
主な招待講演者：Hans Meinhardt (Max Planck Institute), Richard O. Prum (Yale University),  
参加人数：50人(5人)

## 2. 教育活動実績【公表】

博士課程等若手研究者の人材育成プログラムなど特色ある教育取組等についての、各取組の対象（選抜するものであればその方法を含む）、実施時期、具体的内容

本 COE の目的の一つは、生命理学専攻の大学院博士後期課程の教育を充実させることである。特に、院生が研究に専念できるようにすること、きめ細かな指導体制をつくること、博士後期課程に入ってから知識の巾を持たせること、国際性を身につけさせることを重視した。

そのために、4つの方針を立て、実行してきた。

(1) 院生を RA (Research Assistant) として採用し、研究・教育環境を充実させ、研究に専念させることである。RA としての採用は、指導教官が 2 月に推薦し、最終的には COE を運営している 6 人委員会が、下記の採用規定に従い決定した。このようにして、毎年 30-40 名の院生が採用された。

### \* 生命理学科における 21 COE RA の採用規定

1. 生命理学専攻のドクターコースの院生であり、指導教官が責任をもって研究遂行上必須であると判断する院生。
2. 他大学、他専攻の院生であっても、正式に手続きをして本専攻の受託院生（ドクターコースの院生）になっていること（教授会で認められていること）。
3. D3 が終わっていても、学位取得のために、ここの専攻の院生として在籍していること（指導教官が適当であると認めれば D6 まで可）。
4. 指導教官が責任をもって出勤簿を管理できること。
5. 日本育英会の奨学生とは重複は可能だが、学振の特別研究員は対象外。
6. RA に採用された院生は、D2 で開催される学位論文中間報告会で発表する義務がある。
7. 最終的な判断は、6 人委員会がする。

### (2) 博士課程中間報告会の実施

RA に採用された院生には、博士課程 2 年次の 11 月に、全教員の前で研究の進捗状況を発表することを義務づけた。これは、博士課程の途中で、教員や同僚から批判的コメントを受けて、よりよい学位論文の作成をめざすためである。2003 年には 16 名、2004 年には 9 名、2005 年には 13 名、2006 年には 9 名が発表し、質疑応答を行った。

### (3) 複数指導教官制の導入

一人の院生に対して、二人の指導教官をつけるという、複数指導教官制度を導入し、多角的できめ細かな指導をねらった。特に、分野が少し離れた教官を副指導教官に選んだ。

### (4) 大学院生向けセミナー、英語による講義の開催

国の内外から最先端の研究をしている研究者を招聘し、院生向けに、毎年約 10 回のセミナーを開催し、知識と研究に厚みを持たせることにした。また、2004 年から毎年一回、米国人による英語の講義を行うと同時に、院生の海外研究集会への参加を積極的に支援してきた。

### (5) 大学院生によるセミナーの企画・実行

大学院生の研究への積極性を引き出すために、本 COE がスタートして 3 年目から、大学院生主催のセミナーを提唱したが、直ぐには実現されなかった。実際には、平成 18 年になり、京都大学の柳田充弘先生をお迎えして一回ではあるが実行できたことは大変意義深い。

21世紀COEプログラム委員会における事後評価結果

(総括評価)

設定された目的は概ね達成され、期待どおりの成果があった

(コメント)

研究教育拠点形成計画全体については、限られたCOEプログラム経費の中で、特任教員を採用することで、新たな研究分野を開拓し、目標としたシステム生命科学としての実体が見えるようになったことは特筆される。その面では、本プログラムは成功した。

一方、大学院生の教育や人材育成面では、COEプログラムで提案された事業を着実に実行した教員の努力は評価できるが、それによる大学院生の積極性の向上などの資質変化の兆候は、顕著には見えず、今後のプログラムの工夫による更なる成果が期待される。

研究活動面では、COEプログラムに参加した個々の教員の研究業績は極めて優れ、また教員間の協業による新たな研究の展開でも顕著なものがある。

補助事業終了後の持続的な展開については、人材育成面での努力を引き続き期待し、貴学における生命科学分野のもうひとつのCOE拠点との連携を推進していただきたい。