

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	京 都 大 学	学長名	尾 池 和 夫	拠点番号	A13	
1. 申請分野	(A)<生命科学> B<化学・材料科学> C<情報・電気・電子> D<人文科学> E<学際・複合・新領域>					
2. 拠点のプログラム名称 (英訳名)	先端生命科学の融合相互作用による拠点形成 (COE Formation In Frontier Life Sciences by Unifying Interactions)					
研究分野及びキーワード	<研究分野：生物科学> (細胞) (染色体構築・機能・分配) (脳・神経) (免疫) (細胞情報・動態)					
3. 専攻等名	生命科学研究科 (統合生命科学専攻、高次生命科学専攻) ウイルス研究所					
4. 事業推進担当者	計 23 名					
ふりがな<ローマ字> 氏 名	所属部局(専攻等)・職名	現在の専門 学 位	役割分担 (事業実施期間中の拠点形成計画における分担事項)			
(拠点リーダー)						
YONEHARA SHIN 米原 伸	生命科学(高次専攻)・教授 平成18年4月1日から拠点リーダー	分子細胞生物学、免疫学 京都大学理学博士	癌と生体防御、細胞と染色体			
YANAGIDA MITSUHIRO 柳田充弘	生命科学研究科・教授 平成17年3月31日定年退職 拠点リーダーと事業推進担当者辞任	分子生物学、細胞生物学 東京大学理学博士	細胞と染色体、癌と生体防御			
SHIMOTOHNO KUNITADA 下遠野邦忠	ウイルス研究所・教授	ウイルス学、分子生物学 北海道大学薬学博士	癌と生体防御、細胞と染色体			
NAKANISHI SHIGETADA 中西重忠	生命科学(高次専攻)・教授 平成17年3月31日定年退職で辞任	生化学、分子生物学、神経科学 京都大学医学博士	脳と神経発生			
NISHIDA EISUKE 西田栄介	生命科学・研究科長	分子生物学、細胞生物学 東京大学理学博士	細胞と染色体、癌と生体防御			
KAGEYAMA RYOICHIRO 影山龍一郎	ウイルス研究所・所長	分子生物学、発生生物学 京都大学医学博士	脳と神経発生、細胞と染色体			
SATO FUMIHIKO 佐藤文彦	生命科学(統合専攻)・教授	植物分子細胞生物学 京都大学農学博士	細胞と染色体			
UEMURA TADASHI 上村 匡	生命科学(統合専攻)・教授	分子発生生物学 京都大学理学博士	脳と神経発生、細胞と染色体			
INABA KAYO 稲葉カヨ	生命科学(高次専攻)・教授	免疫学 京都大学理学博士	癌と生体防御			
YAMAMOTO KENJI 山本憲二	生命科学(統合専攻)・教授 平成17年4月1日追加	農芸化学 京都大学農学博士	細胞と染色体、脳と神経発生			
KUMAGAI HIDEHIKO 熊谷英彦	生命科学(統合専攻)・教授 平成16年3月31日定年退職で辞任	農芸化学 京都大学農学博士	細胞と染色体、脳と神経発生			
ITO KOREAKI 伊藤維昭	ウイルス研究所・教授	分子生物学 京都大学理学博士	細胞と染色体、癌と生体防御			
KAKIZUKA AKIRA 垣塚 彰	生命科学(高次専攻)・教授	生化学、分子生物学 京都大学医学博士	脳と神経発生、癌と生体防御			
MINATO NAGAHIRO 湊 長博	生命科学(高次専攻)・教授	免疫学 京都大学医学博士	癌と生体防御			
TAKEYASU KUNIO 竹安邦夫	生命科学(統合専攻)・教授	生化学、生物物理学 広島大学理学博士	細胞と染色体			
IZUI KATSURA 泉井 桂	生命科学(統合専攻)・教授 平成17年3月31日定年退職で辞任	植物分子代謝制御学 京都大学理学博士	細胞と染色体			
YODOI JUNJI 淀井淳司	ウイルス研究所・教授	免疫学、細胞生物学 京都大学医学博士	癌と生体防御			
ISHIKAWA FUYUKI 石川冬木	生命科学(統合専攻)・教授	分子生物学 東京大学医学博士	細胞と染色体、癌と生体防御			
KOZUTSUMI YASUNORI 小堤保則	生命科学(高次専攻)・教授	生化学、分子生物学 京都大学薬学博士	癌と生体防御、脳と神経発生			
NEGISHI MANABU 根岸 学	生命科学(高次専攻)・教授 平成17年4月1日追加	分子生物学 京都大学薬学博士	脳と神経発生、細胞と染色体			
NORI KAZUTOSHI 森 和俊	生命科学(高次専攻)・助教授 平成16年3月31日所属部局変更 理学研究科(生物科学専攻)・教授	分子生物学 京都大学薬学博士	細胞と染色体、癌と生体防御			
SHINKAI YOICHI 眞貝洋一	ウイルス研究所・教授	細胞生物学、分子生物学 順天堂大学医学博士	細胞と染色体、癌と生体防御			
TAKEICHI MASATOSHI 竹市雅俊	生命科学(高次専攻)・連携併任教授 (理化学研究所センター長)	発生生物学、細胞生物学 京都大学理学博士	脳と神経発生			
5. 交付経費(単位:千円)千円未満は切り捨てる () : 間接経費						
年 度(平成)	1 4	1 5	1 6	1 7	1 8	合 計
交付金額(千円)	224,000	212,000	203,000	209,000 (20,900)	194,760 (19,476)	1,042,760

6. 拠点形成の目的

先端の学問として爆発的規模で発展しつつある生命科学の世界的な変革状況に対応し、世界最高クラスの研究成果と優れた人材を生み出す教育体制をつくりあげるためには、従来の我が国における生命科学関連諸分野（医学、理学、農学、薬学等）で確立された科学的思考と評価の枠組みから、新たな思考、価値判断基準に沿った学問体系として生命科学を抽出、作成しなおす必要がある。そのためには、既存の諸分野における先端領域を融合し、生命の基本原理解を構成する「細胞・分子・遺伝子」を共通言語として多様な生命体とそれらによって形成される環境を統合的に理解する新しい生命科学の独創的研究と教育を展開しなければならない。このような考えに基づき、京都大学大学院生命科学研究科は生命科学に関係する既存の研究科等で先端的な研究・教育を行ってきた研究グループが同一研究科内で切磋琢磨することにより、新たな世界最高レベルの拠点を形成すべくわが国初の生命科学研究科として発足した。また、生命科学研究科は新たに融合した本体のみで機能するのではなく、学内で生命科学領域の連携を実践してきたウイルス研究所や、学外の連携講座である理化学研究所発生・再生科学総合研究センターと密接な連携の基に新たな研究と教育を展開し発展していく必要がある。我が国においては、多くの独立研究科が既存の特定の研究科を母体として発足している場合や、その構成分野が独立研究科へ完全には移動しない状況が見られるが、本研究科では個々の既存の研究科内で先端的かつ高度の教育・研究を行ってきた複数の研究分野が生命科学研究科に完全に移動し、一つの研究科内において相互の交流を深めており、真に21世紀における日本の新しい研究・教育体制の融合的かつ世界最高レベルの先端的な拠点を形成している。

一方、ウイルス研究所は京都大学の付置研究所として既存の生命科学関連諸研究科との大学院教育における連携を実践してきた。その結果、理学系出身の大学院生が医学系の研究を行う場所、また医学部出身の研究者や学生と理学系出身の研究者や学生が交流をおこなう場所を提供してきた。このような土壌は、優秀な研

究・教育者を育てるうえで、非常に重要な役割を果たしてきた。具体的には、ウイルス研究所大学院出身者から26名、教官出身者から22名の現職の教授相当の研究・教育者を輩出しており、融合の実践によって新たな学問領域の発展に寄与してきた。さらに、生命科学研究科発足においてはその母体の一つとして融合を促進し、また4つの協力講座を介して密接な協力・共同関係を築いており、さらに発展した共同体制で世界最高レベルの研究・教育を行うために、新しい拠点に集結し、共同で本申請を行うこととなった。

本拠点は融合と先端性を目指して新規に発足する組織であり、従来の約束事にとらわれない運営を実行し、新たな組織や体制の立ち上げに取り組み柔軟性と進取性を必然的に有している。先端の学問として爆発的スピードで世界的に発展しつつある生命科学において、世界最高クラスの研究成果と優れた人材を生み出す教育体制をつくりあげるためには、従来の我が国における生命科学関連諸分野の枠組みだけでは不十分であり、新たな学問体系としての生命科学を再編成、作製しなおす必要がある。21世紀に開かれた新しい生命科学領域に挑戦するには、それに相応しい新しい受け皿が必要であり、その受け皿たる本拠点が研究・教育の先端化のみならず産業の活性化をも誘導し、これを通じて近い将来に実現する独立行政法人としても特色ある運営が可能と考えている。京都大学において生命科学研究科とウイルス研究所の先端領域が融合的に相互作用する本申請が、21世紀における日本の新しい研究・教育体制の融合的かつ先端的な世界最高レベルの真の拠点として発展していくことを本拠点形成の目的とする。

7. 研究実施計画

平成 14 年度： 研究拠点の組織基盤を確立する。具体的には、研究の柱として設定した 3 つの重点領域「細胞と染色体」、「脳と神経発生」、「癌と生体防御」の研究を遂行するために、必要な概念・手法を研究メンバー（教官、ポスドク、大学院生が参加）の交流により確認する。これにより、各研究領域内および各研究領域間で相乗効果を生みだして研究を遂行するための組織的な基盤を確立する。

海外からノーベル賞受賞者も含む著名な研究者を招聘し、主に「細胞と染色体」と「がんと生体防御」グループの研究の現状と今後の展開について討論を行い、本拠点発足時の評価を受け、さらなる発展へつなげる。また、このような機会を利用して、大学院生も英語による討論に参加させ、大学院生の国際化をはかる。

平成 15 年度： 各研究領域内および各研究領域間で、各研究遂行者特有の優れた研究基盤や技術を軸に、共同研究を積極的に推進し、効率的に研究を進展させる。その成果は学内シンポジウムや各種学会などで内外に知らせる。

時限付き助手や博士研究員を採用し、新たな世界最高クラスの研究・教育を充実させる。

海外から著名な研究者を招聘し、主に「脳と神経発生」グループの研究の現状と今後の展開について討論を行い、評価を受け、さらなる発展へつなげる。また、このような機会を利用して、大学院生も英語による討論に参加させ、大学院生の国際化をはかる。

平成 16 年度： 独自の視点から発展した 3 つの研究領域における研究成果を、世界レベルの科学的効果があがっているか、また経済的効果の面からも再評価する。外部機関との連携も視野に入れ、研究成果を社会へ還元する方策も実施する。

海外から著名な研究者を招聘し、主に「がんと生体防御」と「細胞と染色体グループ」のグループの研究の現状と今後の展開について討論を行い、評価を受け、さらなる発展へつなげる。また、このような機会を利用して、大学院生も英語による発表やプログラム作成に参加させ、大学院生の国際化を一段とはかる。

平成 17 年度： 本拠点の研究成果を発表し、海外からの招聘者との討論も行う公開国際シンポジウムを開催する。また、このシンポジウムにおいて、本拠点による研究教育活動に対する外部評価を行う。

この時期には、生命科学研究科やウイルス研究所の研究に用いることが可能な建物のスペース緩和が見込まれるので、任期制の独立助教制度の導入をはかり、「生命継承学研究センター」と共に、若手独立研究グループを積極的に設置し、国際競争力の備わった独立研究者を養成していく。

平成 18 年度：

研究拠点として成し遂げてきた科学的な成果により、世界に最高レベルの新しい生命科学の情報を発信し続けると同時に、研究アプローチ・経済効果・実用化といった多方面において、研究拠点としての外部機関との連携を確立する。公的・民間や規模の大小を問わず、外部機関に対し研究成果を提供し、さらに新しい民間等の共同作業や人材の育成・供給を行う機能を果たすことによって、本研究グループは高次複合体化した新しい世界最高レベルの研究拠点の核として成長する。

8. 教育実施計画

従来の我が国における生命科学関連諸分野（医学、理学、農学、薬学等）で養成してきた人材は、それぞれの領域で今日の社会の発展に大きく貢献してきた。しかしながら、本拠点が目指す新たな生命科学は、先端的な教育研究を行ってきた従来の諸分野に所属していた研究分野が同一組織内で融合相互作用することにより、21世紀の新たな社会が要請する新しい世界レベルの研究教育を行うことを目的とするものである。従来の関連研究科では対処が困難な、変動する新たな世紀における、社会からの多様な要請に応えていく人材を生命科学研究科がウイルス研究所と協力して養成することを目的とする。ウイルス研究所は研究を中心とした活動という研究所としての特性を活かしながら、大学院生と共に研究を行う中から積極的に同様の人材育成を生命科学研究科と共にやっていく。そのような人材は、生命科学を総合的に深く理解し、研究教育の場では指導者となり、未来の人間社会を支える役割を果たすことが期待される。教育の目的とするところは、（1）生命の基本原理を追求、発見し、世界最高レベルの新しい生命科学を推進する研究者、（2）地球環境保全と人類の健康・福祉と幸福を目指し、企業等の研究機関で社会に貢献する研究者、（3）多彩な生命現象全般を深く理解し、教育や行政を通じて社会に貢献する教育・研究者を育てていくことである。

このような人材を育成するために、以下のような制度を積極的に推進する。

1) 本研究拠点は世界最高レベルの大学院として発展し続ける必要があるが、このような高レベルの大学院においても学生をとりまく経済環境は苦しく、学生の研究や学習の意欲を阻害する要因（例えば日本育英会奨学金制度の変更）が昨今増加している。そこで、大学院学生が世界最高レベルの指導の基に研究活動に専念できるような環境を確立する。

2) 高度な生命科学研究を推進できる能力を身につけた人材を集中的に育てるために、博士研究員および任期制の教官（助手、助教授）を新たに採用し、多様な研究教育をさらに強化する。

3) 学生の英語能力を高めるため、native speakerによる個別指導を行う。また、英語の講義やセミナーも積極的に開催する。

4) 生命科学研究科およびウイルス研究所に所属する学生の国際シンポジウム（特に海外で開催されるもの）への参加・発表を積極的に支援し、学術的に世界レベルの国際感覚を身につけた高い能力を有する研究者を育成する。

5) ウイルス研究所の伊藤嘉明元所長は、現在、シンガポール大学・分子生物学研究所所長として活躍し、生命科学研究科の学生の教育を指導委託で行っているが、このような海外の高レベルの大学研究機関との学生を含む交流を更に深める。学生が多く参加できる国際ワークショップ等の共同開催も計画する。

6) 生命科学の最先端の研究者を海外からも招聘し学生と密に接触してもらうことにより、大学院生の国際性を深めることを強力に推進する。

7) 広い視野を有する研究者・教育者を育てるため、人文科学や社会科学系の生命文化学講座を生命科学研究科に設け、幅広い生命科学の教育を実施する。

8) 新しい生命科学に対応する学生の入学を推進するために、大学院入学試験制度の抜本的改革を実施する。

9. 研究教育拠点形成活動実績

目的の達成状況

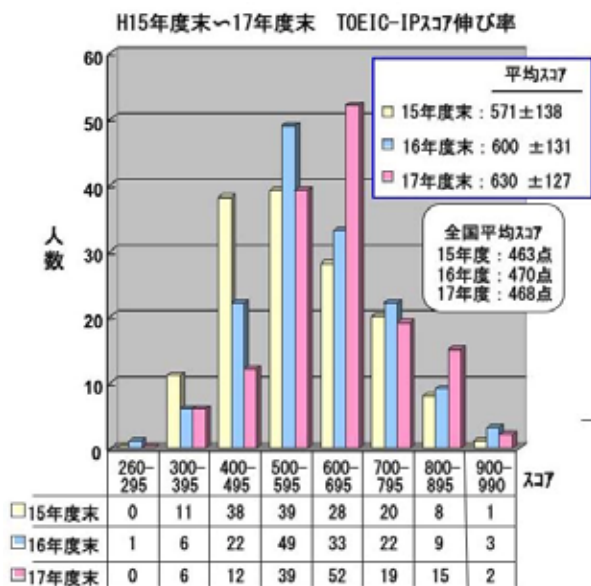
1) 世界最高水準の研究教育拠点形成計画全体の目的達成度

本研究教育拠点においては、世界最高水準の研究を実施し、世界最高レベルの英文雑誌に数多くの論文を発表(2002-2006年に658報、Impact factor 10以上のJournalに111報)するとともに、平成14-18年の5年間に164名、平成15-18年の4年間に160名の課程博士を世に輩出し(生命科学研究科が設立後、平成15年から課程博士を輩出しはじめた)、生命科学領域の世界的な拠点として発展してきた。そして、「2. 想定どおりの成果をあげた」と考えている。また、2回開催した外部評価会(Nobel賞学者Tim Hunt博士や前パーゼル免疫学研究所所長Fritz Melchers博士等を審査員として招聘)では、研究内容に高い評価を受けると同時に、大学院生を中心とした育ちつつある若手研究者への強い興味と期待が表明された。

2) 人材育成面での成果と拠点形成への寄与

本拠点で課程博士を取得した者の約8割が学外へ輩出されている。また、20を超える海外の研究機関で研究を実行する博士研究員を輩出してきた。

実践的な英語力を兼ね備えた研究者を涵養するために、native speakerによる個別指導を行ってきたが、博士後期課程に所属する大学院学生の英語力が実際に向上したことを毎年実施



しているTOEIC試験の結果として示すことができる(図を参照)。

さらに、第四回と第五回の国際学生セミナーでは、海外の一流の研究室から大学院生を中心とした若手研究者を多数招待して合同のシンポジウムと交流会を実施することにより、国際的な経験を深めるだけでなく、同年代の国際的な人的ネットワークの形成を試みてきた。そして、国際的な研究者としての感性を本拠点の大学院生が修得し、精神的に自立した若い研究者集団を育成し、真に挑戦的な研究に取り組む国際的な研究者を世に輩出していくことを実行し、着実な成果をあげてきた。

3) 研究活動面での新たな分野の創成と、学術的知見等

本拠点からは、多くの新しい学術的知見が発信されてきた。具体的には、Nature 4報、Cell 6報、Science 3報を含む、Impact factor 10以上のtop journalに111報を報告した。これらは、全て新たな分野の創成や学術的知見を含むものであるが、全てを紹介することはスペースの問題から無理であるので、代表的な例を二つ紹介する。

従来生物時計は、概日リズムの24時間周期が知られてきたが、本拠点から新たに2時間を刻む生物時計を発見し、新たな概念を提唱してきた。また、この2時間周期の生物時計が、個体発生時の体節形成に重要な役割をはたすこと

2時間を刻む生物時計： 発生の進行を制御

京都大学ウイルス研究所
影山龍一郎 研究室

Science, 2002年; Genes Dev, 2003年; Nat Genet, 2004年,
Proc Natl Acad Sci USA, 2006年

生物時計

- ◎24時間を刻む体内時計
日照期に依存した「朝」「昼」「夜」のリズム
- ◎発生の進行を制御する体節時計
一つ一つの体節形成を2時間で実行する
→ 基本的な生物時計か?



も示してきた(図を参照)。その後の本拠点内の複数研究室による研究から、このような2時間を刻む生物時計は生命現象の様々なところで見いだされ、生命の基本現象のひとつである

ことが示されつつある。

また、本拠点内の大学院生が中心となって実行した研究として、神経軸索伸長の制御機構の解明がある。セマフォリンという神経の軸索伸長を阻害する反発因子の作用機構を明らかに



した（図を参照）。本研究は、この系で初めて機能が明らかとなった細胞内因子R-Rasの機能の解明へさらに発展している。

先に記したように、他にも個々に挙げた研究と遜色のない、優れた研究が本拠点内で多数実行され、世界に発信され続けている。

4)事業推進担当者相互の有機的連携

事業指針担当者間で実施され、論文としてまとまった共同研究は、下記のとおりである。

西田栄介と米原伸

(*Curr Biol*, 16, 1171-1182, 2006)

上村匡と竹市雅俊

(*Dev Cell*, 7,205-216, 2004)

下遠野邦忠と影山龍一郎

(*Gastroenterology*, 127, 1775-1786, 2004)

湊長博と影山龍一郎

(*Mol Cell Biol*, 25, 4262-4271, 2005)

(*EMBO J*, 24, 4052-4060, 2005)

柳田充弘と竹安邦夫

(*EMBO J*, 22, 2764-2775, 2003)

淀井淳司と眞貝洋一

(*FASEB J*, 20, 121-123, 2006)

この他にも、現在進行中の共同研究が多数存在している。推進担当者相互の有機的連携は、COE拠点としての活動を深めていくことに相関して、毎年強まってきている。

5)国際競争力ある大学づくりへの貢献度

本21世紀COE拠点が後援し、第五回京都大学国際シンポジウムが京都大学とシンガポール大学との共催でシンガポールにおいて開催された。本拠点から、12名の研究者と23名の選抜された大学院学生が総長とともに参加した。このシンポジウムは、研究者間、大学間、大学院生間の交流を深めただけでなく、本学(本拠点)の国際的に高い水準の研究を国際的に知らしめることとなった。



また、本拠点が開催してきた国際学生セミナーによって、海外から招待した多数の大学院生に、本拠点ならびに本学の高いレベルの研究をアピールすることとなった。

さらに、外部評価会を介して、本COE拠点が実行している大学院教育が、Nobel賞学者を含む世界トップレベルの研究者の注目を集めることとなり、本拠点で育成され輩出されていく若手研究者に関する強い関心が示された。

6)国内外に向けた情報発信

先に記したように、本拠点からは数多くの国際的に卓越した研究成果が発表され、658報の英文論文（うち111報がimpact factor 10以上のJournalへの論文）として発表されている。

本拠点が開催してきた国際学生セミナーは、大学院学生や若手研究者が運営・実行する英語を用いた世界最高レベルの研究者のセミナーや討論会（第一回、第二回）、海外の優れた研究室から多数の大学院学生・若手研究者を招いた合同のシンポジウムと交流会（第四回、第五回）を実施するという新しい取り組みであり、国内外への情報発信という意味でも高い成果

をあげている。とくに、第四回と第五回国際学生セミナーの取り組みは、国内外から招聘した審査員から高い評価を受けると共に、国際的な注目を集め、Nature誌（vol.441 p380, 2006）にも取り上げられ、国内外に本拠点の研究と教育に関する情報を発信することとなった（図を参照）。



さらに、国際学生セミナーに招待した海外からの大学院学生を介しても情報の発信がなされている。招待者の感想として、「とてもよい経験であった。自分は日本でポスドクをすることを考え始めている、自国でもこのようなセミナーを行うべきである、また、生命の学生のプレゼンテーション能力に感銘を受けた」というものがある。彼の受けた感銘は現地の研究室の人たちにも伝わっており、十二分な情報の発信ができたと考えている。

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）

本拠点における拠点形成費等補助金の使途については、次のような基本的な考え方に基づいている。すなわち、「個別研究には使わない」、

「大学院生や若い研究者のための環境改善に向ける」、「まずは英語の実務能力の向上」、「院生にアシスタントとしての正当な給与を支払う」という考え方である。個別研究には使用せず、大学院生や若い研究者のために使用するという考え方に基づき、効率的かつ効果的な使用を行ってきた。また、英語講座においては、受講者が一部費用を負担する体制を確立し、効率的な使用を試みてきた。

今後の展望

本拠点で実行してきた高い研究レベルの拠点として、国際的に卓越した若手研究者を育成・輩出していくという試みは、数年間という短時間で達成されるものではなく、継続して取り組んでいくことが必要不可欠である。さらに、今後は海外の大学等の研究機関と本拠点の間に大学院生や若手研究者の相互留学制度を確立する等、国際性のある、また将来は国際的なリーダーとなる研究者の育成を継続して行っていく。本拠点の中核となっている生命科学研究科へは、現状では多数の大学院入学希望者が存在し、課程博士の学位取得者もコンスタントに輩出している。このような状況の基に、さらに国際性のあるユニークな教育を実行することにより、次代を担う若手研究者を育成・輩出し続けることが重要であると考えている。

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）

21世紀COEが開始される2002年に、本拠点から「個別研究には使わない」、「大学院生や若い研究者のための環境改善に向ける」、「まずは英語の実務能力の向上」、「院生にアシスタントとしての正当な給与を支払う」等の考え方が発信され、全国的に大きなインパクトを与え、その後の我が国におけるCOEプログラム全体の方向性に大きな影響を与えたと自負している。今後も引き続き、このような考えに基づく教育・研究を実行していきたい。

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	京 都 大 学	拠点番号	A13
拠点のプログラム名称	先端生命科学の融合相互作用による拠点形成		
1．研究活動実績			
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】			
・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） ・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 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 波下線（ ）：拠点からコピーが提出されている論文 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			
<u>Takeda K.</u> and <u>Yanagida M.</u> Regulation of nuclear proteasome by Rhp6/Ubc2 through ubiquitination and destruction of the sensor and anchor Cut8. <i>Cell</i> 122, 393-405, (2005). <u>Hayashi, T.</u>, <u>Fujita, Y.</u>, <u>Iwasaki, O.</u>, <u>Adachi, Y.</u>, <u>Takahashi, K.</u>, and <u>Yanagida, M.</u> Mis16 and Mis18 are required for CENP-A loading and histone deacetylation at centromeres. <i>Cell</i> 118, 715-729, (2004). <u>Nagao, K.</u>, <u>Adachi, Y.</u>, and <u>Yanagida, M.</u> Separase-mediated cleavage of cohesin at interphase is required for DNA repair. <i>Nature</i> 430, 1044-1048, (2004). <u>Obuse, C.</u>, <u>Iwasaki, O.</u>, <u>Kiyomitsu, T.</u>, <u>Goshima, G.</u>, <u>Toyoda, Y.</u>, and <u>Yanagida, M.</u> A conserved Mis12 centromere complex is linked to heterochromatic HP1 and outer kinetochore protein Zwint-1. <i>Nat Cell Biol</i> 6, 1135-1141, (2004) <u>Aono N.</u>, <u>Yanagida M.</u> Cnd2 has dual roles in mitotic condensation and interphase. <i>Nature</i> 417, 197-202, (2002). <u>Ohgushi M.</u>, <u>Kuroki S.</u>, <u>Fukamachi H.</u>, <u>O'Reilly LA.</u>, <u>Kuida K.</u>, <u>Strasser A.</u>, and <u>Yonehara S.</u> Transforming growth factor β-dependent sequential activation of Smad, Bim, and caspase-9 mediates physiological apoptosis in gastric epithelial cells. <i>Mol Cell Biol</i> 25, 10017-10028, (2005). <u>Nakagiri S.</u>, <u>Murakami A.</u>, <u>Takada S.</u>, <u>Akiyama T.</u>, and <u>Yonehara S.</u> Viral FLIP enhances Wnt signaling downstream of stabilized β-catenin, leading to control of cell growth. <i>Mol Cell Biol</i> 25, 9249-9258, (2005). <u>Yonehara S.</u> Death receptor Fas and autoimmune disease: from the original generation to therapeutic application of agonistic anti-Fas monoclonal antibody. <i>Cytokine Growth Factor Rev</i> 13, 393-402, (2002). <u>Yamamoto T.</u>, <u>Ebisuya M.</u>, <u>Ashida F.</u>, <u>Okamoto K.</u>, <u>Yonehara S.</u>, and <u>Nishida E.</u> Continuous ERK activation downregulates antiproliferative genes throughout G1 phase to allow cell-cycle progression. <i>Curr Biol</i> 16, 1171-1182, (2006). <u>Torii, S.</u>, <u>Kusakabe, M.</u>, <u>Yamamoto, T.</u>, <u>Maekawa, M.</u>, and <u>Nishida, E.</u> Sef is a spatial regulator for Ras/MAP kinase signaling. <i>Dev Cell</i> 7, 33-44, (2004). <u>Matsubayashi, Y.</u>, <u>Ebisuya, M.</u>, <u>Honjoh, S.</u>, and <u>Nishida, E.</u> ERK activation propagates in epithelial cell sheets and regulates their migration during wound healing. <i>Curr Biol</i> 14, 731-735, (2004). <u>Kusakabe, M.</u>, and <u>Nishida, E.</u> The polarity-inducing kinase Par-1 controls Xenopus gastrulation in cooperation with 14-3-3 and aPKC. <i>EMBO J</i> 23, 4190-4201, (2004). <u>Hanafusa, H.</u>, <u>Nishida, E.</u> Sprouty1 and Sprouty2 provide a control mechanism for the Ras/MAPK signalling pathway. <i>Nature Cell Biol</i> 4, 850-858, (2002). <u>Kametani Y.</u> and <u>Takeichi M.</u> Basal-to-apical cadherin flow at cell junctions. <i>Nat Cell Biol</i> 9, 92-98, (2007). <u>Abe K.</u> and <u>Takeichi M.</u> NMDA-receptor activation induces calpain-mediated beta-catenin cleavages for triggering gene expression. <i>Neuron</i> 53, 387-397, (2007). <u>Otani T.</u>, <u>Ichii T.</u>, <u>Aono S.</u>, and <u>Takeichi M.</u> Cdc42 GEF Tuba regulates the junctional configuration of simple epithelial cells. <i>J Cell Biol</i> 175, 135-146, (2006). <u>Takeichi, M.</u>, and <u>Abe, K.</u> Synaptic contact dynamics controlled by cadherin and catenins. <i>Trends in Cell Biol</i> 15, 216-221, (2005). <u>Abe, K.</u>, <u>Chisaka, O.</u>, <u>van Roy, F.</u>, and <u>Takeichi, M.</u> Stability of dendritic spines and synaptic contacts is controlled by alphaN-catenin. <i>Nature Neurosci</i> 7, 357-363, (2004). <u>Masamizu Y.</u>, <u>Ohtsuka T.</u>, <u>Takashima Y.</u>, <u>Nagahara H.</u>, <u>Takenaka Y.</u>, <u>Yoshikawa K.</u>, <u>Okamura H.</u>, and <u>Kageyama R.</u> Real-time imaging of the somite segmentation clock: revelation of unstable oscillators in the individual presomitic mesoderm cells. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 103, 1313-1318, (2006). <u>Hirata, H.</u>, <u>Bessho, Y.</u>, <u>Masamizu, Y.</u>, <u>Yamada, S.</u>, <u>Lewis, J.</u>, and <u>Kageyama, R.</u> Instability of Hes7 protein is critical for the somite segmentation clock. <i>Nat Gen</i> 36, 750-754, (2004). <u>Bessho, Y.</u>, <u>Hirata, H.</u>, <u>Masamizu, Y.</u>, and <u>Kageyama, R.</u> Periodic repression by the bHLH factor Hes7 is an essential mechanism for the somite segmentation clock. <i>Genes Dev</i> 17, 1451-1456, (2003). <u>Hirata, H.</u>, <u>Kageyama, R.</u> Oscillatory expression of the bHLH factor Hes1 regulated by a negative feedback loop. <i>Science</i> 298, 840-843, (2002). <u>Oinuma I.</u>, <u>Katoh H.</u>, and <u>Negishi M.</u> Semaphorin 4D/Plexin-B1-mediated R-Ras GAP activity inhibits cell migration by regulating beta(1) integrin activity. <i>J Cell Biol</i> 173, 601-613, (2006). <u>Oinuma, I.</u>, <u>Ishikawa, Y.</u>, <u>Katoh, H.</u>, and <u>Negishi, M.</u> The semaphorin 4D receptor Plexin-B1 is a GTPase activating protein for R-Ras. <i>Science</i> 305, 862-865, (2004). <u>Katoh H.</u>, <u>Negishi M.</u> RhoG activates Rac1 by direct interaction with the Dock180-binding protein Elmo. <i>Nature</i> 424, 461-464, (2003).			

- Yamamoto M, Ueda R, Takahashi K, Saigo K, and Uemura T. Control of axonal sprouting and dendrite branching by the Nrg-Ank complex at the neuron-glia interface. *Curr Biol* 16, 1678-1683, (2006).
- Shimada Y, Yonemura S, Ohkura H, Strutt D, and Uemura, T. Polarized transport of Frizzled along the planar microtubule arrays in *Drosophila* wing epithelium. *Dev Cell* 10, 209-222, (2006).
- Sugimura, K., Satoh, D., Estes, P., Crews, S., and Uemura, T. Development of morphological diversity of dendrites in *Drosophila* by the BTB-zinc finger protein abrupt. *Neuron* 43, 809-822, (2004).
- Shima, Y., Kengaku, M., Hirano, T., Takeichi, M., and Uemura, T. Regulation of dendritic maintenance and growth by a mammalian 7-pass transmembrane cadherin. *Dev Cell* 7, 205-216, (2004).
- Niwa, R., Uemura, T. Control of actin reorganization by Slingshot, a novel family of phosphatases that dephosphorylate ADF/cofilin. *Cell* 108, 233-246, (2002).
- Moriyoshi, K., Iijima, K., Fujii, H., Ito, H., Cho, Y., and Nakanishi, S. Seven in Absentia Homolog 1A Mediates Ubiquitination and Degradation of Group1 Metabotropic Glutamate Receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 101, 8614-8619, (2004).
- Yamazaki, H., Sekiguchi, M., Takamatsu, M., Tanabe, Y., and Nakanishi, S. Distinct Ontogenic and Regional Expressions of Newly Identified Cajal-Retzius Cell-Specific Genes during Neocortigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 101, 14509-14514, (2004).
- Watanabe, D. & Nakanishi, S. mGluR2 postsynaptically senses granule cell inputs at Golgi cell synapses. *Neuron* 39, 821-829, (2003).
- Hikida, T., Kitabatake, Y., Pastan, I. & Nakanishi, S. Acetylcholine enhancement in the nucleus accumbens prevents addictive behaviors of cocaine and morphine. *Proc Natl Acad Sci USA* 100, 6169-6173, (2003).
- Kitabatake, Y., Hikida, T., Watanabe, D., Pastan, I. & Nakanishi, S. Impairment of reward-related learning by cholinergic cell ablation in the striatum. *Proc Natl Acad Sci USA* 100, 7965-7970, (2003).
- Funayama R, Saito M, Tanobe H, and Ishikawa F. Loss of linker histone H1 in cellular senescence. *J Cell Biol* 175, 869-880, (2006).
- Nishiyama A., Muraki K., Saito M., Ohsumi K., Kishimoto T. and Ishikawa F. Cell-cycle-dependent Xenopus TRF1 recruitment to telomere chromatin regulated by Polo-like kinase. *EMBO J* 25, 575-584, (2006).
- Sadaie, M., T. Naito and F. Ishikawa. Stable inheritance of telomere chromatin structure and function in the absence of telomeric repeats. *Genes Dev* 17, 2271-2282, (2003).
- Ohniwa RL, Morikawa K, Kim J, Ohta T, Ishihama A, Wada C, and Takeyasu K. LinksDynamic state of DNA topology is essential for genome condensation in bacteria. *EMBO J* 25, 5591-5602, (2006).
- Yokokawa M, Wada C, Ando T, Sakai N, Yagi A, Yoshimura SH, and Takeyasu K. Fast-scanning atomic force microscopy reveals the ATP/ADP-dependent conformational changes of GroEL. *EMBO J* 25, 4567-4576, (2006).
- Nakatogawa H, Murakami A, Mori H, and Ito K. SecM facilitates translocase function of SecA by localizing its biosynthesis. *Genes Dev* 19, 436-444, (2005).
- Murakami, A., Nakatogawa, H. and Ito, K. Translation arrest of SecM is essential for the basal and regulated expression of SecA. *Proc Natl Acad Sci USA* 101, 12330-12335, (2004).
- Akiyama, Y., Kanehara, K. and Ito, K. RseP (YaeL), an *E. coli* RIP protease, cleaves transmembrane sequences. *EMBO J* 23, 4434-4442, (2004).
- Kanehara, K., Ito, K. and Akiyama, Y. YaeL proteolysis of RseA is controlled by the PDZ domain of YaeL and a Gln-rich region of RseA. *EMBO J* 22, 6389-6398, (2003).
- Nakatogawa, H., Ito, K. The ribosomal exit tunnel functions as a discriminating gate. *Cell* 108, 629-636, (2002).
- Tachibana, M, Ueda, J, Fukuda, M, Takeda, N, Ohta, T, Iwanari, H, Sakihama, T, Kodama, T, Hamakubo, T, & Shinkai, Y. Histone methyltransferases G9a and GLP form heteromeric complexes and are both crucial for methylation of euchromatin at H3-K9. *Genes Dev* 19, 815-826, (2005).
- Tachibana, M. Shinkai, Y. G9a histone methyltransferase plays a dominant role for euchromatic histone H3 lysine 9 methylation and is essential for early embryogenesis. *Genes Dev* 16, 1779-1791, (2002).
- Ishida D, Su L, Tamura A, Katayama Y, Kawai Y, Wang SF, Taniwaki M, Hamazaki Y, Hattori M, and Minato N. Rap1 signal controls B cell receptor repertoire and generation of self-reactive B1a cells. *Immunity* 24, 417-427, (2006).
- Ishida, D, Kometani, K., Yang, H, Kakugawa, K., Masuda, K., Iwai, K, Suzuki, M, Itohara, S, Nakahata, T, Hiai, H, Kawamoto, H., Hattori, M, and Minato, N. Myeloproliferative stem cell disorders by deregulated Rap1 activation in SPA-1-deficient mice. *Cancer Cell* 4, 55-65, (2003).
- Watashi K, Ishii N, Hijikata M, Inoue D, Murata T, Miyanari Y, and Shimotohno K. Cyclophilin B is a functional regulator of hepatitis C virus RNA polymerase. *Mol Cell*. 19, 111-122, (2005).
- Liu, W., Nakamura, H., Shioji, K., Tanito, M., Oka, S., Ahsan, M. K., Son, A., Ishii, Y., Kishimoto, C., and Yodoi, J. Thioredoxin-1 ameliorates myosin-induced autoimmune myocarditis by suppressing chemokine expressions and leukocyte chemotaxis in mice. *Circulation* 110, 1276-1283, (2004).
- Takabayashi, A., Kishine, M., Asada, K., Endo, T., Sato, F. Differential usage of two cyclic electron flows in C4 photosynthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 102, 16898-16903, (2005).
- Kami, C., Mukougawa, K., Muramoto, T., Yokota, A., Shinomura, T., Lagarias, J. C., and Kohchi, T. Functional Complementation of Phytochrome-Deficient Arabidopsis Plants by Expression of Phycocyanobilin:Ferredoxin Oxidoreductase. *Proc Natl Acad Sci USA* 101, 1099-1104, (2004).
- Miyoshi, M., Ezaki, O., & Kakizuka, A. PGC-1 β /ERR1 is an ERR protein ligand, whose expression induces a high-energy expenditure and antagonizes obesity in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 100, 12378-12383, (2003).
- Iyoda, T. Inaba, K. The CD8+ dendritic cell subset selectively endocytoses dying cells in culture and in vivo. *J Exp Med* 195, 1289-1302, (2002).

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））

第1回外部評価会

2002年12月1日、京都大学、参加者72名（外国人3名）

招待審査委員：Tim Hunt博士（ICRF, UK）2001年 Nobel賞受賞者（医学・生理学賞）、Erich Nigg博士（Max-Planck Institute, Germany）、Jim Maller博士（Univ. Colorado, Health Science Center, USA） et al.

第2回外部評価会

2003年12月14日、京都大学、参加者69名（外国人2名）

招待審査委員：Fritz Melchers博士（前Basel免疫学研究所所長）、Reed B. Wickner博士（NIH, USA）、et al.

第1回国際学生セミナー（The 1st International Student Seminar）

2003年8月29日、京都大学、シンポジウム参加者153名（外国人8名）、討論会参加者31名（外国人3名）

招待講演者：Dr. Paul Nurse, 2001年 Nobel賞受賞者（医学・生理学賞）

第2回国際学生セミナー（The 2nd International Student Seminar）

2004年3月29日、京都大学、シンポジウム参加者80名（外国人6名）、討論会参加者31名（外国人3名）

招待講演者：Dr. Fritz Melchers, 前バーゼル免疫学研究所 所長

第3回国際学生セミナー（The 3rd International Student Seminar）

2004年11月25日、京都大学、シンポジウム参加者302名（外国人10名）

招待審査委員：Dr. Fritz Melchers, 前バーゼル免疫学研究所 所長

第5回京都大学国際シンポジウム（京都大学とシンガポール大学が共催。本21世紀COEが講演）

(Kyoto University-NUS International Symposium “Regulation of cell fate and cell function”)

2005年1月27-29日、Matrix Building at Biopolis, Singapore

招待講演者：David Lane, Edison Liu, Mohan K. Balasubramanian, et al.

第4回国際学生セミナー（The 4th International Student Seminar）

2006年3月6-9日、京都大学、シンポジウム参加者392名（外国人30名）、交流会参加者56名（外国人20名）

招待講演者

Emily E. Arial from Dr. Johannes C. Walter's Laboratory

Takaki Komiyama from Dr. Liqun Luo's Laboratory

Nathan W. Gerhring from Dr. Jon Beckwith's Laboratory

et al.

第5回国際学生セミナー（The 5th International Student Seminar）

2007年2月27-3月2日、京都大学、シンポジウム参加者292名（外国人20名）、交流会参加者45名（外国人14名）

招待講演者

Marie-Theres Schmid from Dr. Magdalena Gotz' Laboratory

Qian Yang from Dr. Kun-Liang Guan's Laboratory

Michael W. Tusche from Dr. Tak W. Mak's Laboratory

et al.

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

A. native speakerによる少人数クラスの英語講座

大学院学生を含む若手研究者の英語による研究発表・議論の能力を高めることを目的に、native speakerによる少人数クラスの講座を開講してきた。具体的には、1クラス当たり5-8名のクラスを編成し、週一回90分間のnative speakerを講師とした講座を8ヶ月/年実施してきた。受講者数は下記のとおりである。

H14年度：365名（修士課程学生141名、博士後期課程学生135名、博士学位取得後の若手研究者48名）

H15年度：364名（修士課程学生156名、博士後期課程学生159名、博士学位取得後の若手研究者49名）

H16年度：374名（修士課程学生163名、博士後期課程学生167名、博士学位取得後の若手研究者44名）

H17年度：この年度から、受講料を一部個人負担とする体制とした。

285名（修士課程学生136名、博士後期課程学生119名、博士学位取得後の若手研究者30名）

H18年度：295名（修士課程学生152名、博士後期課程学生113名、博士学位取得後の若手研究者30名）

B. 国際学生セミナー

英語教育および世界最高レベルの若手研究者の育成を目的に、本COE拠点に所属する大学院学生が主催し、主体的に実施する国際学生セミナーと討論集会を実施してきた。

第一回国際学生セミナーと討論集会：2001年ノーベル医学生理学賞受賞者Paul Nurse博士を迎え、2003年8月29日に開催した。

第二回国際学生セミナーと討論集会：外部評価会に参加し、本拠点の学生教育に対する強い興味を表明した前パーゼ免疫学研究所所長Fritz Melchers博士を招待し、大学院学生が主催し、主体的に実施する第二回の国際学生セミナーと討論集会を2004年3月30日に実施した。

英語講座の成果を基盤に、世界最高レベルの研究者と英語で実際に討論を行い、自らの主催するセミナーを持つことにより、世界に羽ばたく研究者としての意識や自覚を持って成長する糧になったと考えている。

第三回国際学生セミナー（Fresh All Stars 2004 京大院生、英語で語る！）：本COE拠点に所属する大学院学生を中心とした若手研究者による英語による研究発表会として、2004年11月25日に開催した。86の演題（ポスター発表）の中から、20の演題を学生実行委員会がselectionして口頭発表を行った。Fritz Melchers博士をはじめとする外部審査員を招聘し、本COE拠点の大学院学生の研究と英語による表現力について評価を受け、優秀者は表彰するだけでなく、シンガポールで本COEが後援して開催した京都大学 シンガポール大学国際シンポジウムに参加発表させ、国際的な経験をつませた。

第四回国際学生セミナー：海外の一流研究室から大学院学生を中心とした若手研究者20名を招待し、本COEに所属する大学院学生と共同で英語による研究発表会と宿泊を含む討論集会を2006年3月6-9日に開催した。本学生セミナーは本COE内に形成した学生実行委員会が中心となって運営した。研究発表会では、88名の英語によるポスター発表があり、その中から実行委員会が選抜した40演題（海外招待者の20演題を含む）が英語による口頭発表を行った。外部審査員を招聘し、研究と英語による表現力について評価を受け、優秀者を6名表彰した。さらに泊まり込みでの討論集会では、若手研究者のおかれる環境や文化の異同について国際的な視点から討論がなされ、若手研究者間の交流がなされた。この国際学生セミナーは、Nature誌にも取り上げられ（vol.441 p380, 2006）、国際的にも注目された。

第五回国際学生セミナー：海外の一流研究室から大学院学生を中心とした若手研究者14名を招待し、本COEに所属する大学院学生・博士研究員と共同で英語による研究発表会と討論集会を2007年2月27-3月2日に開催した。本学生セミナーは本拠点内に形成した学生実行委員会が中心となって運営した。研究発表会では、招待した海外からの若手研究者14名と生命科学研究科とウイルス研究所からの14名の合計28名による英語の口頭発表と、85名による英語のポスター発表を行った。研究発表に対する外部審査員を招聘し、研究と英語による表現力について評価を受け、優秀者6名を表彰した。

C. 学生フェスティバル

第三回国際学生セミナーの学生実行委員から、本拠点内の学生間のサイエンスの交流をより深める催しを開催することが提案され、学生フェスティバルとして学生が口頭発表とポスター発表を行う学生主催の交流集会を実施した。2005年10月7日、2006年10月19日の二回、教員も参加する形式で開催し、学生間のサイエンスを土台とした交流が行われた。また、参加学生の投票による、優秀発表に対する表彰も行った。

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)

設定された目的は十分達成され、期待以上の成果があった

(コメント)

研究教育拠点形成全体については、本プログラム発足直前に、理農医を統合する生命科学研究科が創設され、時宜を得た大学院生に対する教育支援が行われたことによって、高い目標の達成に成功したと評価できる。

人材育成面では、それぞれ異なった入口から進学した大学院生を、現代の革新的な生命科学の枠組みで養成する本計画は優れたものであり、優秀な人材が育成されたものと評価する。

研究活動面では、従来から、事業推進担当者が優れた研究成果を上げており、本プログラムにより、その効果が一層高められ、拠点としての力を示した点は評価できる。

しかしながら、補助事業終了後に、さらなる発展を遂げるためには、継続に関する具体的な計画が必要であるが記載されておらず、今後明らかにすることが望まれる。