

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 | 大阪大学 | | 学 長 名 | 宮原 秀夫 | 拠点番号 | A 1 5 |
| 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) | 生体システムのダイナミクス (Dynamics of biological systems) 副題を添えている場合は、記入して下さい(和文のみ) | | | | | |
| 研究分野及びキーワード | <研究分野:生命科学> (ナノイロジ-) (細胞機能) (個体機能) (脳神経工学) (生体のダイナミクス) | | | | | |
| 3. 専攻等名 | 生命機能研究科 (生命機能専攻) | | | | | |
| 4. 事業推進担当者 | 計 25 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における分担事項) | | |
| (拠点リーダー) | | | | 拠点形成の総括 | | |
| Yanagida Toshiro | 柳田 敏雄 | 生命機能研究科 (生命機能専攻) 教授 | ナノ生体科学・工博 | 生体ナノシステムの研究推進 | | |
| Namba Keiichi | 難波 啓一 | 生命機能研究科 (生命機能専攻) 教授 | ナノ生体科学・工博 | 生体ナノシステムの研究推進 | | |
| Kawamura Satoru | 河村 悟 | 生命機能研究科 (生命機能専攻) 教授 | ナノ生体科学・理博 | 生体ナノシステムの研究推進 | | |
| Yoneda Yoshihiro | 米田 悦啓 | 生命機能研究科 (生命機能専攻) 教授 | 細胞ネットワーク・医博 | シグナル分子ネットワーク・細胞機能の研究推進 | | |
| Kondoh Hisato | 近藤 壽人 | 生命機能研究科 (生命機能専攻) 教授 | 細胞ネットワーク・理博 | シグナル分子ネットワーク・細胞機能の研究推進 | | |
| Nagata Shigekazu | 長田 重一 | 生命機能研究科 (生命機能専攻) 教授 | 時空生物学・理博 | 細胞・個体機能の時間的・空間的制御機構の研究推進 | | |
| Yagi Takeshi | 八木 健 | 生命機能研究科 (生命機能専攻) 教授 | 時空生物学・理博 | 細胞・個体機能の時間的・空間的制御機構の研究推進 | | |
| Hanaoka Fumio | 花岡 文雄 | 生命機能研究科 (生命機能専攻) 教授 | 時空生物学・薬博 | 細胞・個体機能の時間的・空間的制御機構の研究推進 | | |
| Hirano Toshiro | 平野 俊夫 | 生命機能研究科 (生命機能専攻) 教授 | 個体機能学・医博 | 個体機能の成立・管理・修復・外環境適応の研究推進 | | |
| Hamada Hiroshi | 濱田 博司 | 生命機能研究科 (生命機能専攻) 教授 | 個体機能学・医博 | 個体機能の成立・管理・修復・外環境適応の研究推進 | | |
| Tanaka Kiyoji | 田中亀代次 | 生命機能研究科 (生命機能専攻) 教授 | 個体機能学・医博 | 個体機能の成立・管理・修復・外環境適応の研究推進 | | |
| Ohzawa Izumi | 大澤 五住 | 生命機能研究科 (生命機能専攻) 教授 | 脳神経工学・PhD | 脳機能を例とした生体機能の可塑性と高次情報処理の研究推進 | | |
| Murakami Fujio | 村上富士夫 | 生命機能研究科 (生命機能専攻) 教授 | 脳神経工学・工博 | 脳機能を例とした生体機能の可塑性と高次情報処理の研究推進 | | |
| Fujita Ichiro | 藤田 一郎 | 生命機能研究科 (生命機能専攻) 教授 | 脳神経工学・理博 | 脳機能を例とした生体機能の可塑性と高次情報処理の研究推進 | | |
| Yamamoto Nobuhiko | 山本 亘彦 | 生命機能研究科 (生命機能専攻) 教授 | 脳神経工学・工博 | 脳機能を例とした生体機能の可塑性と高次情報処理の研究推進 | | |
| Ogura Akihiko | 小倉 明彦 | 生命機能研究科 (生命機能専攻) 教授 | 脳神経工学・理博 | 脳機能を例とした生体機能の可塑性と高次情報処理の研究推進 | | |
| Kurahashi Takashi | 倉橋 隆 | 生命機能研究科 (生命機能専攻) 教授 | 生体ダイナミクス・理博 | 生体ダイナミクスの計測と理論の研究推進 | | |
| Kinoshita Shuichi | 木下 修一 | 生命機能研究科 (生命機能専攻) 教授 | 生体ダイナミクス・理博 | 生体ダイナミクスの計測と理論の研究推進 | | |
| Inoue Yasushi | 井上 康志 | 生命機能研究科 (生命機能専攻) 教授 | 生体ダイナミクス・工博 | 生体ダイナミクスの計測と理論の研究推進(平成18年4月1日追加) | | |
| Sugino Akio | 杉野 明雄 | 生命機能研究科 (生命機能専攻) 教授 | 細胞ネットワーク・理博 | シグナル分子ネットワーク・細胞機能の研究推進(平成18年9月22辞退) | | |
| Shinomura Ichiro | 下村 伊一郎 | 生命機能研究科 (生命機能専攻) 教授 | 個体機能学・医博 | 個体機能の成立・管理・修復・外環境適応の研究推進(平成18年4月1日辞退) | | |
| Okamoto Mitsuhiro | 岡本 光弘 | 生命機能研究科 (生命機能専攻) 教授 | 細胞ネットワーク・医博 | シグナル分子ネットワーク・細胞機能の研究推進(平成18年3月31日定年退職) | | |
| Nakamura Osamu | 中村 収 | 生命機能研究科 (生命機能専攻) 教授 | 生体ダイナミクス・工博 | 生体ダイナミクスの計測と理論の研究推進(平成17年1月23日死亡) | | |
| Norioka Shigemitsu | 乗岡 茂巳 | 生命機能研究科 (生命機能専攻) 教授 | 生体ダイナミクス・理博 | 生体ダイナミクスの計測と理論の研究推進(平成16年10月10日辞退) | | |
| Kitamura Yukihiro | 北村 幸彦 | 生命機能研究科 (生命機能専攻) 教授 | 時空生物学 | 細胞・個体機能の時間的・空間的制御機構の研究推進(平成16年3月31日定年退職) | | |
| 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) | 258,000 | 220,000 | 213,000 | 223,000 (22,300) | 208,090 (20,809) | 1,122,090 |

6. 拠点形成の目的

医学から工学まで広い範囲の研究分野を融合し、従来の生命科学の範疇を越えた分野横断的な研究教育環境を整備し、生命機能のより深い理解をめざす世界最高水準の研究・教育拠点を打ち立てる。また、そこでえられた知見を、医療やまったく新しい原理に基づく"ものづくり"に発展させることを目的とする。

現在、生命科学は分子細胞生物学や構造生物学を中心として飛躍的な進展を遂げている。これらの研究では、主に生命機能を担う分子や細胞の同定、役割、性質そして形などを明らかにしてきたが、生命機能はこれら分子や細胞が組織化されたシステムではじめて発現する。したがって、生命機能を真に理解するには、従来の研究に加え、生体分子や細胞が構成するシステム(ネットワーク)を研究することが重要である。生体システムは、複雑な構成でありながら極めて巧妙に出来上がっている。また、状況に柔軟に対応してダイナミックに変化する。このような生体をシステムレベルで研究するためには、イメージング、ナノテクノロジーなどの最先端計測技術、大量のデータ解析を行うコンピュータサイエンス、そして複雑系などの解析理論の導入が必須である。

そのために、これまでは、分子生物学、医学、脳科学、応用物理学等さまざまな専門分野に別れていた第一線の研究者を集合させ、世界的にも新しい、最高水準の研究拠点をつくる。そこで多くの共同研究を実施し、分子・細胞・個体の多階層にわたる動的な生体システムの機構、生命機能の創発機構を統一的に理解するための、新しい研究分野を創成する。

ポストゲノム時代とよばれる現代にあって、医学・生物科学と理工学の融合による学際的な研究教育が将来の生命科学の中心を担うだろうという認識は、世界的なものであり、本研究拠点にとどまらず、スタンフォード大学のバイオXなど、学際的生命科学の研究教育拠点が次々と産声をあげている。

この新しい研究分野の創成による生命機能の解明に重要なことは、広い範囲の研究分野の融合に対応した新しいスタイルの人材育成を、研究の開拓と

平行して大学院教育として実施することである。まず、この新たな研究分野のもとで、世界の最先端研究を担う研究者を育成する。ナノテクノロジーや理論解析を駆使する医学・生命科学研究者、医学・生命科学に習熟した工学系研究者などの新しいスタイルの研究者を育成する。研究分野の最先端を切り拓くと同時に、国際感覚豊かな、そして社会の多様なニーズに即応できる人材を育てる。

本研究・教育拠点の研究成果から、"多因子による統合の破綻"が要因となっている多くの疾病の新しい治療への応用が期待される。また、"ものづくり"の観点からすると、生命機能の解明は、柔軟性、自律性そして自己組織性といった生体特有の優れた機能に学んだ知的デバイス、センサー、アクチュエータそして、脳型コンピュータなど、いわゆるポストシリコン時代の主流をなすべき、人間にとってやさしい機械の開発に結びつくであろう。

本研究拠点が目指すもの、すなわち、動的なシステムとしての生体を様々な角度から解析し、深く理解する新しい学問体系を発展させることによって、生命機能研究にこれまでにない新しい道が拓かれ、社会全体の成り立ちにかかわる大きな成果が挙げられるものと期待される。また、本研究拠点で育ち社会に出ていく、高度の知識と豊かな識見をもった人材によって、本研究拠点の成果は社会に還元されていくであろう。

7. 研究実施計画

本研究拠点の構成メンバーは、生命科学の中でも、とくにその機能発現にかかわる分野の開拓者たちである。各々の研究はすでに世界的なレベルで高く評価されているが、本研究教育拠点においては、個々の研究では達成できない、より深化させた生命機能の発現機構を明らかにする。これは世界的な視点からも極めて斬新な挑戦であるとともに、本研究教育拠点に集うメンバーの秀でた研究力と融合研究への強い志向性によってはじめて実現されると考える。

各研究者が、さまざまな課題に、ときには主となりときには従となって参加する。具体的には、次のような統合的課題について研究を深める。

1. 細胞および生体のシステム機能研究

生命機能は、蛋白質や核酸などの生体高分子がナノスケールの分子として働きつつ、複数の分子機械から超分子機械を自己構築し、細胞内小器官から細胞へ、各組織から個体へと、階層的により複雑でより柔軟な相互作用のネットワークを形成してゆく。物質代謝・物質輸送・細胞運動等のエネルギー変換機構や分子モーター機構は、同時にシグナル伝達や応答の素機構であり、また、発生・分化・アポトーシスなどの生命機能のシステムの基盤となっている。さらには、サイトカインネットワークなど、細胞間の動的相互作用は、免疫やホメオスタシスなど、個体を舞台としたシステム基盤となる。そして知覚・記憶・学習などの高次脳機能は、細胞内システム・細胞間システムの上にさらに高次のシステムをなして実現する。

生命機能の基本的理解は、各階層のシステムのダイナミクスとして把握することによってのみ可能である。また、階層の異なるシステムの原理を比較することにより、より上位のシステム(メタシステム)の原理が見えてくるだろう。そこではじめて、複数の因子の異常によって発生する疾患や病態の原理解明が可能になり、その対策としての先端的医療戦略を考案し実践することが可能になる。

本研究教育拠点構成メンバーがすでに個々に進めている世界最先端の研究を相補的かつ統合的に融合させることにより、本研究教育拠点は世界をリードするバイオサイエンスのフロンティアとなる。

2. 生命機能の先端計測技術

上記のような、超分子機械、細胞内小器官、細胞および生体のシステム解析的な機能研究には、各

階層の構成要素について、機能発現の基盤となる立体構造、発現パターン、相互作用、経時変化を、詳細かつ高時間・空間分解能で計測することが必要であり、また得られた膨大なデータや情報を統合的に解析することが必要である。

その目的に向けて、本研究教育拠点では、物理学・工学・医学・生命科学の研究グループ間で密接に協力しあい、DNA・プロテインチップ、分子顕微鏡、分子操作、レーザー科学、極低温電子顕微鏡、X線回折、個体3次元イメージングなど、先端計測技術を駆使し、また、さらに新たな先端計測技術・解析技術を開発する。

3. 生体情報ダイナミクスの統合的研究

上記のように、遺伝子や蛋白質の一次構造と高次構造、それらの細胞内外での動態、細胞内および細胞間のシグナル伝達、物質輸送、エネルギー変換、脳における高次統合機能などについて、さまざまなデータが先端計測技術によってえられるであろうが、これらを「情報」という視点からとらえて、生命機能の制御原理を探るアプローチを行う。

すなわち、複数のマイクロ要素間相互作用の結果として発現するマクロな生命現象を、非線形物理学、カオス理論などにもとづいてモデル化し、法則を導き出す。これは新しいバイオ情報科学の創造となるだろう。

これらの研究を、学際的研究体制のもとで実施することにより、さまざまな生命機能の創発原理が明らかになれば、新たな医療・医薬・産業分野への応用可能性が広がる。たとえば、細胞内での分子ダイナミクスに立脚した新しい創薬、多因子疾患の病態解明、生物の特徴である自己修復能の原理を適用したメンテナンスフリーの人工システムの創製、脳における計算原理に基づいた柔軟な情報処理と創造能力を備えた新世代の計算機、筋肉のようにしなやかで繊細な動きができる運動機械などが、その展開範囲に含まれる。

本研究教育拠点の目標は、あくまでも生命機能の原理の解明であり、学術的な知の世界への挑戦であるが、その成果は、革新的な医療や産業の実現を通じて、また次世代の知を生む教育を通じて、投資を上回る収穫として社会に還元されるだろう。

8. 教育実施計画

1. 教育目標

医学・生命科学と、理学・工学との技術・理論の融合によって、新たな学問分野を創成する。その現場を国際的で刺激溢れる競争環境に保ち、そこで教育を受ける大学院生を、学際的かつ国際的に活躍する研究者に育てる。

これを実現するために、いわゆる生命系以外の学術分野で学部教育を受けた学生を広く受け入れるとともに、次の教育体制をとり、また、新しい教育方法を導入する。

2. 教育体制（生命機能研究科）

1) 研究分野の障壁を取り払い、一体で行う教育

本研究教育拠点の母胎となる大阪大学生命機能研究科の研究者は、分子から個体に至るまで、全階層を網羅している。この特徴を、教育に最大に活かすため、研究科を部門に分けず全体で1専攻の体制をとっている。

また、下に学部のない独立研究科とすることで、さまざまな教育背景を持った学生を、日本全国から（外国からも）入学させる。教員レベルでの学的広がり、学生レベルでの学的広がり、既存の個々の学問分野の固定観念にとらわれない、自由で柔軟な発想を可能にする。

2) 5年一貫制教育

上記のように、下に学部のない独立研究科で、学部卒業研究という助走期間を期待せず、しかも修了後には国際的なレベルで活躍できる最先端研究者として巣立たせるには、修士課程・博士課程に分けて、それぞれの段階ごとに成果を求める教育方式はそぐわない。5年一貫制の体制とし、個々の学生の特性を見極めて、長期的な視点で研究者育成を図る。

また、秀でた能力のある学生には、積極的に早期に学位を授与し、研究者として巣立たせる。これによって、若々しい発想を研究に活かすことが可能になるうえ、ポストドクトラルフェローやアカデミックスタッフ、あるいは企業での研究リーダーとして、有給研究者の地位に就くことも可能になる。

3. 教育方法

1) いわゆる非生命系の学部出身者（数学・物理・化学・工学など）を積極的に入学させる。

2) 非生命系の学部教育を受けてきた学生には、入学後集中的に生命科学の基礎教育を行う一方、生命系の学部教育を受けてきた学生には、物理学・化学・数学・情報科学の基礎教育を実施する。

3) 指導教員と、それとは専門分野を異にする副指導教員とによって多角的な指導を行う。

4) 3年次に、1・2年次とは異なる研究室で一定期間の研究経験を与える科目を必修科目として課す。

5) こうして育成した新しいスタイルの研究者が、最先端の研究を担う能力をもつとともに、企業や社会の需要にも対応できるよう、また、企業や社会に対して新しい人材への注目を喚起することをも目指して、積極的に企業や学外から客員教授・寄附講座教授として招き、教育を担当してもらう。

4. 教育の国際性

外国人教員をできるだけ多く招き、教育に積極的に参加してもらうとともに、多くのポストドクトラルフェローや大学院生を海外から招く。

海外からの受験者が現地で受験できるように、Graduate Record Examinations (Educational Testing Service)が行う国際的な統一試験)およびTOEFLによる入学試験を導入する。

国際サマースクールを実施し、特に途上国からの学生を招いて、最先端の生命機能研究に触れさせるとともに、彼らを通じて本研究教育拠点が国際研究ハブ機関を目指す意志を世界に発信する。

本研究科の大学院生に、国外学会での研究発表機会や海外研究室での研究機会をできるだけ多く与える。

これらの、常に自分が世界の中にあるような環境のもとで、大学院生には豊かな国際感覚を身につけさせ、ポストドクトラルフェローには、すでに国際舞台に立っていることの自覚を与える。

5. 若手研究者の育成

分野融合的な研究を推進するため、若手教員間の共同研究やポストドクトラルフェロー・大学院生が主導する共同研究プロジェクトを、研究科内グラントの形で公募し、審査の上助成する。

ポストドクトラルフェロー世代の研究者にポストを提供し、アカデミックスタッフとして教育にも参加させる試みを行う。

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

右の表に、いわゆるトップジャーナルに掲載された当拠点発の論文を挙げた。これらの中にNature誌のarticleが3報含まれることは、その分野のトレンドを生み出す成果として、誇るに足る成果と考える。これらを代表例として、当拠点の学術成果は質・量とも世界最高水準にあると自負する。また、発表誌には、医学・生物学系の有力誌ばかりでなく、物理・工学系の有力誌も含まれており、当拠点の広がりの大きさを示している。さらに、こうした「ナンバー・ワン」をかちとった研究ばかりでなく、たとえばモルフォ蝶の羽色を干渉色として物理的に解明した研究など、他に類似の例を見ない「オンリー・ワン」の独創的研究も着実に進行している。目的の第一に掲げた分野融合研究も進んでいる。研究室間の共同研究もすでにCell誌、Nature Cell Biol誌などの有力誌への学術論文発表として結実した。これらの成果には、分野交流・研究室間交流を促す企画、たとえば研究科内グラント制度、月例フロンティア・バイオサイエンス・コロキウム、研究教育交流会、3年次学生の他研究室参加（必修科目）など、が効果を上げている。国際化への取り組みとして、学生・若手研究者の国際学会発表・海外滞在研究支援、外国人研究者の招聘、国際シンポジウムの開催などの企画に取り組んだ。これらは、当拠点の弱点であった発足間もないことによる知名度の低さを、一挙に高めることに貢献した。また、主としてアジア地域の学生・若手研究者を招いて行うサマースクールは、当拠点が将来東アジア地域における国際的研究ハブ機関となるために重要な活動として位置づけ、2004年と2006年の2回開催し、成功させた。医療・産業への貢献という大目標は、もとより短期間に実現することではないが、すでに24件の特許を取得し、また寄附講座・連携講座を通じての具体的社会還元も着々と進んでいる。これらの成果を総合して、本研究教育拠点計画は「1. 想定以上の成果を挙げた」と自己評価する。

2) 人材育成面での成果と拠点形成への寄与

異分野融合を実現するには、幅広い分野から研究者と大学院生を集めることが重要である。本研究教育拠点の推進母体は、大阪大学の多くの部局から活発に研究を行っている24の研究室を集めて平成14年度に発足した新大学院、生命機能研究科である。研究科は、多様な教育背景をもった学生を日本全国から集めるため、あえて下に学部を持たない15年一貫制の独立研究科とした。期待通り、55名の定員に対して全国から（海外からも）例年200名程度の志願者があり、さまざまな出身の優秀な学生が入学した。こうして「異文化」交流環境を整えた上で、さらに融合研究を実質的に推進するため、多くの企画を行った。たとえば、若手研究者・大学院生中心の研究室間共同研究に対して資金助成する研究科内グラント制度、全教員と大学院生が参加する研究教育交流会、毎月各研究室が企画して研究科の若手研究者と外来講師が論戦を交えるフロンティア・バイオサイエンス・コロキウム、などである。さらに、人材育成のための制度

として、以下のような企画を行った。

特任助手(5年間で7名雇用)優秀な若手研究者に、有期限のポストを提供し、研究者と教育者としての経験を積ませた。自分の研究だけでなく、学生実習や大学院生の指導補助など、研究室運営にも積極的に加わらせ、次の時代のアカデミック・スタッフとしての自覚を育てた。

特任研究員(5年間で約60名雇用)学位取得直後の、気力・体力の充実した世代に、その能力を発揮できる場を提供した。また、優秀な外国人若手研究者に活動の場を提供した。

リサーチアシスタント(5年間で約490名雇用)日本の大学院制度の大きな問題である生活財政支援の弱さを補い、意欲旺盛な学生に研究に没頭できる環境を提供するため、指導教員の推薦する優秀な院生(博士後期課程相当)に、審査の上インセンティブを与えた。(*「のべ」とは、1年契約で複数年雇用した例を含む数)

2002-2006の期間に本研究教育拠点から発表した論文のうち、雑誌インパクトファクターが5以上のもの

| | | |
|-----------------------|--------|----|
| Annu Rev Immunol | 47.400 | 1 |
| Nat Rev Immunol | 47.400 | 1 |
| Science | 30.927 | 4 |
| Nat Rev Mol Cell Biol | 29.852 | 1 |
| Cell | 29.431 | 4 |
| Nature | 29.273 | 10 |
| Nat Immunol | 27.011 | 6 |
| Nat Genet | 25.797 | 1 |
| Nat Cell Biol | 19.717 | 4 |
| Nat Rev Genet | 19.211 | 1 |
| Genes Dev | 15.610 | 4 |
| Immunity | 15.156 | 1 |
| Mol Cell | 14.971 | 4 |
| PLoS Biol | 14.672 | 1 |
| Dev Cell | 14.609 | 11 |
| Neuron | 14.304 | 4 |
| J Exp Med | 13.965 | 6 |
| Am J Hum Genet | 12.649 | 1 |
| Prog Neurobiol | 11.789 | 1 |
| Curr Biol | 11.732 | 1 |
| J Cell Biol | 10.951 | 6 |
| PNAS | 10.231 | 13 |
| Blood | 10.131 | 2 |
| EMBO J | 10.053 | 9 |
| Nano Lett | 9.847 | 1 |
| Circ Res | 9.408 | 1 |
| Cytok Growth Fac Rev | 9.075 | 2 |
| Curr Opin Neurobiol | 8.527 | 1 |
| Cell Death Differ | 7.785 | 4 |
| EMBO Rep | 7.663 | 1 |
| Cancer Res | 7.616 | 1 |
| Development | 7.603 | 20 |
| Nucl Acids Res | 7.552 | 3 |
| J Neurosci | 7.506 | 14 |
| Phys Rev Lett | 7.489 | 2 |
| Mol Cell Biol | 7.093 | 13 |
| Oncogene | 6.872 | 2 |
| Tr Microbiol | 6.648 | 1 |
| J Cell Sci | 6.543 | 1 |
| Mol Biol Cell | 6.520 | 1 |
| J Immunol | 6.387 | 10 |
| Mol Biol Evol | 6.233 | 1 |
| Mol Microbiol | 6.203 | 1 |
| Cereb Cort | 6.187 | 4 |
| J Biol Chem | 5.854 | 38 |
| Structure | 5.543 | 1 |
| Mol Cancer Res | 5.417 | 2 |
| NeuroImage | 5.288 | 1 |
| Dev Biol | 5.234 | 7 |
| J Mol Biol | 5.229 | 12 |
| J Virol | 5.178 | 2 |
| Carcinogenesis | 5.108 | 1 |
| DNA Repair | 5.016 | 20 |

3) 研究活動面での新たな分野の創成と、学術的知見等
冒頭に述べたように、幅広い分野で質の高い成果が数多く生み出された。これらの成果は有力な学術誌に掲載され、国際的に高い評価を受けている。また、成果に生命系と物理・工学系のトップジャーナルが混在している点が特徴的で、高いレベルでの異分野融合が実質的に進みつつあることを示している。以下に代表的な学術的知見を挙げる。また、本研究教育拠点は、世界のトップを目指す研究だけでなく、現在のトレンドにとらわれない(次の時代のトレンドとなる)独創的研究を育てることも、同様に重要視しており、ナンバー・ワンの研究とオンリー・ワンの研究のバランスに意を用いている。

1 赤血球から排除された核の“Eat me”シグナル

赤血球の核は分化の最終段階で前駆細胞から排出される。排出された核の表面にはフォスファチジルセリンが暴露され、これをマクロファージが認識して貪食、分解する。Nature 437:754-758 (2005)

2 死細胞が身体から撤去されないとき自己免疫疾患を引き起こす

アポトーシス細胞はマクロファージによって迅速に撤

去、分解される。この過程が速やかに起こらないマウスは核やDNAなどの細胞成分に対する抗体を産生し、ループ様の自己免疫疾患を発症する。Science 304:1147-1150 (2004)

3 TLR 信号は細胞内亜鉛シグナルを介して樹状細胞の成熟化を誘導する

LPS はTRIF 依存性に亜鉛トランスポーターの発現を大きく変化させ樹状細胞の遊離亜鉛量を減少させる。その細胞内亜鉛の恒常性の変化が樹状細胞の成熟化の誘導に必須であった。Nature Immunol 7:971-977 (2006)

4 LIV1 は原腸陥入時の上皮間葉転換を制御する

亜鉛トランスポーターLIV1 が、体の形作りにおける上皮 間葉転換のマスターレギュレーターである Zinc-finger 型転写因子Snail の核移行を制御し、細胞に可動性を獲得させることを明らかにした。Nature 429:298-302 (2004)

5 マウス胚の頭尾を決める細胞移動の機構

Nodal 抑制分子であるLefty の非対称な発現が、マウス胚の頭尾を決める際の細胞移動の方向を決めていることを明らかにした。Nature 428:387-392 (2004)

6 転写因子 核輸送因子複合体の結晶構造

転写因子SREBP-2 と核輸送因子importin の複合体の結晶構造解析に成功した。Science 302:1571-1575 (2003)

7 UV によるXPC タンパク質のコピキチン化

紫外線照射によってXPC タンパク質がコピキチン化されること、その反応にはUVDB複合体の持つコピキチン・リガーゼ活性が働いていることを明らかにした。Cell 121:387-400 (2005)

8 神経回路の多様性形成の基盤分子機構の同定

神経細胞の個性決定に関わる転写因子制御下の軸索ガイダンス分子レセプターとそのリガンドを同定し、神経回路の多様性を形成する分子メカニズムの一端を明らかにした。Neuron 50:841-853 (2006)

9 神経細胞の個性をもたらす遺伝子制御機構

プロトカドヘリン 遺伝子には、染色体レベルでの新規な遺伝子制御が存在することを明らかにした。神経細胞の個性をもたらすメカニズムであることを示唆した。Nature Genet 37:171-176 (2005)

10 大脳皮質側頭葉が両眼立体視に関与する

大脳皮質側頭葉に両眼視差情報を伝える細胞があり、その性質が霊長類の両眼立体視の特徴を説明することを示した。この結果は側頭葉が両眼立体視に関与することを示唆した。J Neurosci 25:10796-10802(2005)

11 べん毛フックのユニバーサルジョイント機構

X 線と電子顕微鏡で解いたべん毛フックの分子構造をもとに計算シミュレーションを行い、分子間の滑りを伴う特殊な相互作用が自在継ぎ手のしくみを支えていることを解明した。Nature 431:1062-1068 (2004)

12 キネシンはエントロピーの力で一方向に動く

1 分子ナノ計測法を使って輸送を担う分子モーター、キネシンが、人工機械にとっては邪魔者の熱ノイズを逆に利用して一方向に動く仕組みを明らかにした。Nature Chem Biol 1:346-351 (2005)

13 DNA を分子振動でナノイメージングする

ナノメートルの空間分解能で分子を光イメージングする顕微鏡を開発した。アデニン固有の分子振動からの非線形ラマン散乱により、DNAのネットワーク構造を可視化した。Physic Rev B 69:1-11 (2004)

14 結合振動子系での結合関数の決定

自然界のリズムの仕組みを実験的に調べる方法として、2つの振動子間の結合関数を求めるだけで解析できる新しい手法を開発した。Phys Rev Lett 19401 (2006)

4) 事業推進担当者相互の有機的連携

本研究教育拠点には、医学・理学・工学の幅広い分野の研究者が集まった。しかし、研究科という容器ができれば自動的に交流が始まるわけではない。そこで、本計画では、研究室間交流や共同研究の助成に力点を置いた。別研究室に属する複数の研究者が、異なる発想や技術を持ち寄って立ち上げる共同研究プロジェクトを科内で募集し、審査を経て助成した。助成した企画には、中間報告会や成果報告会での成果発表を課した。

こうした中から、多くの共同研究が生まれた。先の7の研究 (Cell 121:387-400 (2005); 細胞構造研究室と細胞機能学研究室の共同研究) や、ES細胞の神経分化が核移行制御分子importin のサブタイプ転換に起因することの発見 (Nature Cell Biol 9:72-79 (2007)); 形態形成研究室と細胞内分子移動学研究室の共同研究)、大脳皮質層構造の形成に関連する遺伝子の同定 (Cereb Cort 14:1144-1152 (2004)); 分子神経生物学研究室と脳システム構築学研究室の共同研究)、サル大脳皮質内の軸索投射に関与する遺伝子の同定 (Neuroscience 137:401-412 (2006)); 分子神経生物学研究室と認知脳科学研究室の共同研究) などの成果をすでに発表した。既発表以外にも、受精卵の卵割に伴う表面粘弾性の測定から骨格の再編成を示唆する研究(形態形成研究室と非平衡物理学研究室の共同研究)や、細胞内膜のレーザー穿孔により二次メッセンジャーを放出させて細胞応答を修飾する研究(ナノバイオフォニクス研究室と神経可塑性生理学研究室の共同研究)など、今後の発展が期待される分野融合研究が次々と生まれている。

5) 国際競争力ある大学づくりへの貢献度

本研究教育拠点の若手研究者や大学院生を海外の学会・研究会に送り出し、海外機関での研究実施を支援した(両者あわせて132件)。彼らはその経験を自身の国際感覚に活かすとともに、本研究教育拠点の存在を世界に認知させ、国際競争力ある大学づくりに貢献した。いっぽう、海外から研究者を招聘してセミナーを行い(76件)、外国研究者を中長期滞在させて共同研究を行った(19件)。こうした活動を、いわば日常的に行うことで、研究科全体に国際的なアトモスフェアが醸成され、拠点メンバー・学生に国際競争に参加している実感を与えている。同時に、招聘研究者たちも、本研究教育拠点の存在を世界に認知させる「広告塔」となっている。さらに、2004年と2006年には、国際サマースクールを開催して、本研究教育拠点が「国際的な研究ハブ機関として積極的な役割を果たす」という意志を、内外に向けて示した。2回あわせて39名の参加者は、主として東アジア地域の「将来の研究リーダー」たちであり、彼らもまた、当拠点の存在を母国において喧伝してくれるだろう。

6) 国内外に向けた情報発信

国内外の学術誌に550報以上の英文論文を発表した。そのうちとくに顕著な業績については、ホームページ上に記事として掲載し、すみやかに発信した。実際、本研

研究教育拠点のホームページには、毎日極めて多数のアクセスがある。

本研究教育拠点が主催または共催して、あわせて8件の国際学術集会を開いた。2006年1月には、海外4か国から8名、国内から3名の著名研究者を招き、2日間にわたるCOE国際シンポジウムを開いた。本研究教育拠点事業推進者からは6名が最新の知見を発表し、情報発信を行った。国内シンポジウムも、東京で2回福岡で1回開き、情報発信に努めた。

前述のサマースクールも国際情報発信の一環である。また、月例のフロンティア・バイオサイエンス・コロキウムは、国内から招待した著名研究者と本研究教育拠点の若手研究者との論戦企画であり、これも情報発信の役割を担った。

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)

別項記載のように、使途の最も大きな部分を占めるのは、大学院生(博士後期課程相当年次生)に対するRA雇用である。これが効果的であったかどうかは、今後の彼らの活躍を待って判定すべきで、現時点では判断しかねるが、当拠点計画が次世代教育に力を注いでいることの端的な表われといえる。当補助金は、単純な意味での研究助成に用いてはいない。研究助成は分野融合的な研究企画に対して、また若手研究者主導の企画に重点をおいて審査のうえ配分しており、いずれも明確な位置づけをもったものである。

研究の成功には、事務・会計のサポートが欠かせない。しかし、国立大学の法人化以降、急激に増した各種報告等で常勤スタッフは手一杯である。そこで、本計画実施にともなう事務の処理には新たなサポートが必要と判断し、本補助金の使途の一つとして、事務補佐員の雇用を行った(5名)。これは、本計画の順調な運転に効果的であった。

今後の展望

本研究計画は順調に進展し、想定以上の成果を挙げたと自負する。しかし、もちろん不足の点も挙げられる。基礎研究上の成果に比較すると、医療・産業への応用的成果は、当初の期待を十分に満たしたとはいえない。もとより、基礎研究の成果が実用に還元されるまでには、5年のスパンは短か過ぎるのではあるが、今後は寄附講座、客員講座、連携講座(2007年4月より制度化)を通じて、より一層の社会還元を目指す。

いっぽう、研究成果の社会還元には、実用化以外にも、高校生や市民の科学リテラシーの向上に寄与するという形がある。遺伝子組み換え作物への懐疑論、ヒトES細胞をめぐる論議など、先端バイオ技術や医療の水準が、市民の理解水準と乖離してしまい、社会に漠然たる先端科学・技術への不信の空気が流れている。この空気は、長期的にみてわが国の科学・技術の発展を阻む一因となりかねず、本研究教育拠点も座視するわけにいかない。今後は、拠点の学生教育だけでなく、市民啓発活動にも相応の努力を割く必要がある。

本研究教育拠点の当初メンバーの一人が、論文データの改竄という、研究者にあるまじき不正を行った事件は、慙愧に堪えない。本研究教育拠点では、不正に対して毅然たる処断を直ちに下すとともに、こうした事件がくりかえされることのないよう、予防制度を整備し、研究者

倫理教育を強化した。今後もこの努力を継続する。

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)

本研究教育拠点の推進母体である大阪大学生命機能研究科は、2002年発足の若い機関である。にもかかわらず、設立後短期間に相当の知名度をえることができた。これは、本研究教育拠点の設立が社会の要求に合致していたためと、本助成の支援を受けて、その要求に応えることができたためであろう。

大学院として、下に学部機構をもたないことは、教育運営上の大きな不安要因であったが、毎年多くの入学志願者をえつつけている。これも本研究教育拠点の掲げた目標が、若者の意欲に訴えかけ、それと共鳴した結果であると考えられる。

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 | 大阪大学 | 拠点番号 | A-15 |
|------------|--|------|------|
| 拠点のプログラム名称 | 生体システムのダイナミクス | | |
| 1. 研究活動実績 | <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> <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() : 拠点からコビ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> <ol style="list-style-type: none"> Kozuka J, Yokota H, <u>Arai Y</u>, Ishii Y, Yanagida T: Dynamic polymorphism of single actin molecules in the actin filament. <i>Nature Chem Biol</i> 2, 83-86 (2006). <u>Moriya N</u>, Minamino T, Hughes KT, Macnab RM & Namba K. The type III flagellar export specificity switch is dependent on FliK ruler and a molecular clock. <i>J Mol Biol</i> 359, 466-477, (2006). Kitao A, Yonekura K, Maki-Yonekura S, Samatey FA, Imada K, Namba K & Go N. Switch interactions control energy frustration and multiple flagellar filament structures. <i>Proc Natl Acad Sci</i> 103, 4894-4899, (2006). Takemoto T, Uchikawa M, Kamachi Y, & Kondoh H. Convergence of Wnt and PGF signals in the genesis of posterior neural plate through activation of the Sox2 enhancer N-1. <i>Development</i> 133, 297-306 (2006). Kawane K, Ohtani M, Miwa K, Kizawa T, Kanbara Y, Yoshioka Y, Yoshikawa H & Nagata S. Chronic polyarthritis caused by undigested mammalian DNA in macrophages. <i>Nature</i> 443, 998-1002, (2006). Kaneko R, Kato H, <u>Kawamura Y</u>, <u>Esumi S</u>, Hirayama T, Hirabayashi T, & Yagi T. Allelic gene regulation of protocadherin-α and -γ clusters involving both monoallelic and biallelic expression in single Purkinje cells. <i>J Biol Chem</i> 281, 30551-30560, (2006). <u>Morishita H</u>, Umitsu M, Murata Y, Shibata N, Udaka K, Higuchi Y, Akutsu H, Yamaguchi T, Yagi T, & Ikegami T. Structure of the CNR/Protocadherin-alpha first cadherin domain reveals diversity across cadherin families. <i>J Biol Chem</i> 281, 33650-33663, (2006). <u>Esumi S</u>, Kaneko R, <u>Kawamura Y</u>, & Yagi T. Split single cell RT-PCR analysis of Purkinje cells. <i>Nature Protocols</i> 1, 2143-2151, (2006). <u>Yuasa MS</u>, Masutani C, <u>Hirano A</u>, Cohn MA, Yamaizumi M, Nakatani Y & Hanaoka F. A human DNA polymerase complex containing Rad18, Rad6 and Rev1; proteomic analysis and targeting of the complex to the chromatin-bound fraction of cells undergoing replication fork arrest. <i>Genes Cells</i> 11, 731-744 (2006). <u>Ohkumo T</u>, <u>Kondo Y</u>, Yokoi M, Tsukamoto T, Yamada A, <u>Sugimoto T</u>, <u>Kanao R</u>, Higashi Y, Kondoh H, Tatematsu M, Masutani C & Hanaoka F. UV-B radiation induces epithelial tumors in mice lacking DNA polymerase δ and mesenchymal tumors in mice deficient for DNA polymerase ϵ. <i>Mol Cell Biol</i> 26, 7696-7706 (2006) Sawa S, Kamimura D, Jin G-H, Morikawa H, <u>Kamon H</u>, Nishihara M, Ishihara K, Murakami M & Hirano T. Autoimmune arthritis associated with mutated IL-6 receptor gp130 is driven by STAT3/IL-7-dependent homeostatic proliferation of CD4+ T. <i>J Exp Med</i> 203, 1459-1470, (2006). Kitamura H, Morikawa H, <u>Kamon H</u>, Iguchi M, Hojyo S, Fukada T, Yamashita S, Kaisho T, Akira S, Murakami M & Hirano T. Toll-like receptor-mediated regulation of zinc homeostasis influences dendritic cell function. <i>Nature Immunol</i> 7, 971-977, (2006). Takaoka K, Yamamoto M, Shiratori H, Meno C, Rossant J, Saijoh Y, & Hamada H. Mouse embryo is autonomously patterned for anterior-posterior polarity at implantation. <i>Dev Cell</i> 10, 451-459, (2006). <u>Nakamura T</u>, Mine N, Nakaguchi E, Mochizuki A, Yamamoto M, Yashiro K, Meno C, & Hamada H. Generation of robust left-right asymmetry in the mouse embryo requires a self enhancement lateral inhibition system. <i>Dev Cell</i> 11, 495-504, (2006). Sanada TM, & Ohzawa I. Encoding of three-dimensional surface slant in cat visual areas 17 and 18. <i>J Neurophysiol</i> 95: 2768-2786, (2006). Nishimoto S, Ishida T, Ohzawa I. Receptive field properties of neurons in the early visual cortex revealed by local spectral reverse correlation. <i>J Neurosci</i> 26, 3269-3280, (2006). Tanaka H, & Ohzawa I. Neural basis for stereopsis from second-order contrast cues. <i>J Neurosci</i> 26, 4370-4382, (2006). Kawauchi D, Taniguchi H, <u>Watanabe H</u>, Saito T & Murakami F. Direct Visualization of Nucleogenesis by Precerebellar Neurons: Involvement of Ventricle-directed, Radial Fibre-Associated Migration. <i>Development</i> 133, 1113-1123, (2006). Taniguchi H, Kawauchi D, Nishida K & Murakami F. Classic Cadherins Regulate Tangential Migration of Precerebellar Neurons in the Caudal Hindbrain. <i>Development</i> 133, 1923-1931, (2006). <u>Tanaka DH</u>, Maekawa K, Yanagawa Y, Obata K & Murakami F. Multidirectional and multizonal tangential migration of GABAergic interneurons in the developing cerebral cortex. <i>Development</i> 133, 2167-2176, (2006). Shirasaki R, Lewcock JW, Lettieri K & Pfaff SL. FGF as a Target-Derived Chemoattractant for Developing Motor Axons Genetically Programmed by the LIM Code. <i>Neuron</i> 50, 841-853, (2006). <u>Kamikubo Y</u>, Egashira Y, <u>Tanaka T</u>, Shinoda Y, Tominaga-Yoshino K & Ogura A. Long-lasting synaptic loss after repeated induction of LTD: Independence to the means of LTD induction. <i>Eur J Neurosci</i> 24, 1606-1616, (2006). Yoshioka S & Kinoshita S. Structural or pigmentary? Origin of the distinctive white stripe on the blue wing of a Morpho butterfly. <i>Proc R Soc Lond</i> 273, 129-134, (2006). Miyazaki T & Kinoshita S. Determination of a coupling function in multicoupled oscillators. <i>Phys Rev Lett</i> 96, 194101, (2006). Verma P, Yamada K, Watanabe H, Inouye Y & Kawata S. Near-field Raman scattering investigation of tip effects on C60 molecules. <i>Phys Rev B</i> 73, 045416, (2006). <u>Taniguchi Y</u>, Nishiyama M, Ishii Y, Yanagida T: Entropy rectifies the Brownian steps of kinesin. <i>Nature Chem Biol</i> 1, 342-347 (2005). Sampath AP, Strissel KJ, Elias R, Arshavsky VY, McGinnis JF, Chen J, Kawamura S, Rieke F & Hurley JB. Recoverin improves rod-mediated vision by enhancing signal transmission in the mouse retina. <i>Neuron</i> 46, 413-420 (2005). Shimauchi-Matsukawa Y, Aman Y, Tachibanaki S & Kawamura S. Isolation and characterization of visual pigment kinase-related genes in carp retina: Polyphyly in GRK1 subtypes, GRK1A and 1B. <i>Mol Vis</i> 11, 1220-1228 (2005). Tachibanaki S, Arinobu D, Shimauchi-Matsukawa Y, Tsushima S & Kawamura S. Highly effective phosphorylation by G protein-coupled receptor kinase 7 of light-activated visual pigment in cones. <i>Proc Natl Acad Sci</i> 102, 9329-9334 (2005). Kotera I, Sekimoto T, Miyamoto Y, Saiwaki T, Nagoshi E, Sakagami H, Kondo H, & Yoneda Y. Importin transports Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase type IV (CaMKIV) to the nucleus without utilizing importin β. <i>EMBO J</i> 24, 942-951, (2005). Matsumata M, Uchikawa M, Kamachi Y, & Kondoh H. Multiple N-cadherin enhancers identified by systematic functional screening indicate its Group B1SOX-dependent regulation in neural and placodal development. <i>Dev Biol</i> 286, 601-617 (2005). Yoshimoto A, <u>Saigou Y</u>, Higashi Y, & Kondoh H. Regulation of ocular lens development by Smad-interacting protein 1 involving Foxe3 activation. <i>Development</i> 132, 4437-4448 (2005). Yoshida H, Kawane K, Koike M, Mori Y, Uchiyama Y & Nagata S. Phosphatidylserine-dependent engulfment by macrophages of nuclei from erythroid precursor cells. <i>Nature</i> 437, 754-758, (2005). <u>Esumi S</u>, Kakazu N, <u>Taguchi Y</u>, Hirayama T, Sasaki A, Hirabayashi T, Koide T, Kitsukawa T, Hamada S, & Yagi T. Monoallelic yet combinatorial expression of variable exons of the Protocadherin-α gene cluster in single neurons. <i>Nature Genet</i> 37, 171-176, (2005). Sugasawa K, Okuda Y, Saijo M, <u>Nishi R</u>, Matsuda N, Chu G, Mori T, Iwai S, Tanaka K, Tanaka K & Hanaoka F. UV-induced ubiquitylation of XPC protein mediated by UV-DDB-ubiquitin ligase complex. <i>Cell</i> 121, 387-400 (2005). Martomo SA, Yang WW, Wersto RP, <u>Ohkumo T</u>, <u>Kondo Y</u>, Yokoi M, Masutani C, Hanaoka F & Gearhart PJ. Different mutation signatures in DNA polymerase δ- and MSH6-deficient mice suggest separate roles in antibody diversification. <i>Proc. Natl. Acad. Sci</i> 102, 8656-8661 (2005). Baba D, Maita N, Jee J-G, Uchimura Y, Saitoh H, Sugasawa K, Hanaoka F, Tochio H, Hiroaki H & Shirakawa M. Crystal Structure of | | |

- SUMO1-conjugated thymine DNA glycosylase. *Nature* 435, 979-982 (2005).
38. Nonaka S, Yoshida S, Watanabe D, Ikeuchi S, Goto T, Marshall W & Hamada H. de novo formation of left-right asymmetry by posterior tilt of node. *PLoS Biol.* 3(8), e268, (2005).
39. Watanabe M, Kobayashi Y, Inoue Y, & Isa T. Effects of local nicotinic activation of the superior colliculus on saccades in monkeys. *J Neurophysiol* 93, 519-534, (2005).
40. Nishimoto S, Arai M, & Ohzawa I. Accuracy of subspace mapping of spatiotemporal frequency domain visual receptive fields. *J Neurophysiol* 93, 3524-3536, (2005).
41. Uka T, Tanabe S, Watanabe M & Fujita I. Neural correlates of fine depth discrimination in monkey inferior temporal cortex. *J Neurosci* 25, 10796-10802, (2005).
42. Shinomoto S, Miyazaki F, Tamura H & Fujita I. Regional and laminar differences in in vivo firing patterns of primate cortical neurons. *J Neurophysiol* 94, 567-575, (2005).
43. Uesaka N, Hirai S, Maruyama T, Ruthazer E & Yamamoto N. Activity-dependence of cortical axon branch formation: A morphological and electro-physiological study using organotypic slice cultures. *J Neurosci* 25, 1-9, (2005).
44. Yamamoto M, Urakubo T, Tominaga-Yoshino K & Ogura A. Long-lasting synapse formation in cultured rat hippocampal neurons after repeated PKA activation. *Brain Res* 1042, 6-16, (2005).
45. Takeuchi H & Kurahashi T. Mechanism of Signal Amplification in the Olfactory Sensory Cilia. *J Neurosci* 25, 11084-11091, (2005).
46. Kinoshita S & Yoshioka S. Structural colors in nature. A role of regularity & irregularity in the structure. *Chem Phys Chem* 6, 1443-1459, (2005).
47. Watanabe H, Hayazawa N, Inoue Y & Kawata S. DFT vibrational calculations of Rhodamine 6G adsorbed on silver: Analysis of tip-enhanced Raman spectroscopy. *J Phys Chem B*, 109, 5012-5020, (2005).
48. Tanabe S, Doi T, Umeda K & Fujita I. Disparity-Tuning characteristics of neuronal responses to dynamic random-dot stereograms in macaque visual area V4. *J Neurophysiol* 94, 2683-2699, (2005).
49. Samatey FA, Matsunami H, Imada K, Nagashima S, Shaikh TR, Thomas DR, Chen JZ, DeRosier DJ, Kitao A & Namba K. Structure of the bacterial flagellar hook and implication for the molecular universal joint mechanism. *Nature* 431, 1062-1068, (2004).
50. Sekimoto T, Fukumoto M, & Yoneda Y. 14-3-3 suppresses the nuclear localization of threonine 157-phosphorylated p27Kip1. *EMBO J* 23, 1934-1942, (2004).
51. Miyamoto Y, Saiwaki T, Yamashita J, Yasuda Y, Kotera I, Shibata S, Shigeta M, Hiraoka Y, Haraguchi T, & Yoneda Y. Cellular stresses induce the nuclear accumulation of importin and cause a conventional nuclear import block. *J Cell Biol* 165, 617-623, (2004).
52. Tanaka S, Kamachi Y, Tanouchi A, Hamada H, Jing N, & Kondoh H. Interplay of SOX and POU factors in regulation of the Nestin gene in neural primordial cells. *Mol Cell Biol* 24, 8834-8846 (2004).
53. Hanayama R, Tanaka M, Miyasaka K, Aozasa K, Koike M, Uchiyama Y & Nagata S. Autoimmune disease and impaired uptake of apoptotic cells in MFG-E8-deficient mice. *Science* 304, 1147-1150, (2004).
54. Murata Y, Hamada S, Morishita H, Mutoh T, & Yagi T. Interaction with Protocadherin- α regulates the cell-surface expression of Protocadherin- α . *J Biol Chem* 279, 49508-49516, (2004).
55. Yamashita S., Miyagi C, Fukuda T, Kagara N, Che Y-S & Hirano T. Zinc transporter LIV1 controls epithelial-mesenchymal transition in zebrafish gastrula organizer. *Nature* 429, 298-302, (2004).
56. Yamamoto M, Saijoh Y, Perea-Gomez A, Shawlot W, Behringer R, Ang S-L, Hamada H & Meno C. Nodal antagonists regulate migration of the visceral endoderm along the future anterior-posterior axis of the mouse embryo. *Nature* 428, 387-392, (2004).
57. Yashiro K, Zhao X, Uehara M, Yamashita K, Nishijima M, Nishino J, Saijoh Y, Sakai Y & Hamada H. Regulation of retinoic acid distribution is required to establish the proximo-distal patterning and outgrowth of the developing limbs. *Dev Cell* 6, 411-422, (2004).
58. Horibata K, Iwamoto Y, Kuraoka I, Jaspers NGJ, Kurimasa M, Oshimura M, Ichihashi M & Tanaka K. Complete absence of Cockayne syndrome group B gene product gives rise to UV-sensitive syndrome but not Cockayne syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 101, 15410-15415, (2004).
59. Tanabe S, Umeda K & Fujita I. Rejection of false-matches for binocular correspondence in macaque visual cortical area V4. *J Neurosci* 24, 8170-8180, (2004).
60. Tamura H, Kaneko H, Kawasaki K & Fujita I. Presumed inhibitory neurons in the macaque inferior temporal cortex: visual response properties and functional interactions with adjacent neurons. *J Neurophysiol* 91, 2782-2796, (2004).
61. Zhong Y, Takemoto M, Fukuda T, Hattori Y, Murakami F, Nakajima D, Nakayama M & Yamamoto N. Identification of the genes that are expressed in the upper layers of the neocortex. *Cereb Cortex* 14, 1144-1152, (2004).
62. Hanamura K, Harada A, Katoh-Semba R, Murakami F & Yamamoto N. BDNF and NT-3 promote thalamocortical axon growth with distinct substrate and temporal dependency. *Eur J Neurosci* 19, 1485-1493, (2004).
63. Kitazawa T & Kinoshita S. Near-field Brillouin scattering as a probe of low-frequency dynamics at an interface. *Chem Phys Lett* 386, 179-183, (2004).
64. Watanabe J, Tohji M, Ohtsuka E, Miyake H & Kinoshita S. Direct comparison of the temperature dependence of the response functions measured by light scattering and optical Kerr effect spectroscopy. *Chem Phys Lett* 396, 232-237, (2004).
65. Ichimura T, Hayazawa N, Hashimoto M, Inoue Y, & Kawata S. Tip-Enhanced Coherent Anti-Stokes Raman Scattering for Vibrational Nanoimaging. *Phys Rev Lett* 92, 220801-1 - 220801-4, (2004).
66. Watanabe H, Ishida Y, Hayazawa N, Inoue Y, & Kawata S. Tip-enhanced near-field Raman analysis of tip-pressurized adenine molecule. *Phys Rev B*, 69, 155418, 1-11, (2004).
67. Sako Y, Yanagida T. Single-molecule visualization in cell biology. *Nature Rev Mol Cell Biol*. SS1-5. Review. (2003).
68. Maki-Yonekura S, Yonekura K & Namba K. Domain movements of HAP2 in the cap-filament complex formation and growth process of the bacterial flagellum. *Proc Natl Acad Sci USA* 100, 15528-15533, (2003).
69. Lee SJ, Sekimoto T, Yamashita E, Nagoshi E, Nakagawa A, Imamoto N, Yoshimura M, Sakai H, Chong KT, Tsukihara T & Yoneda Y. The structure of importin bound to SREBP-2: Insights into nuclear import of a transcription factor. *Science* 302, 1571-1575, (2003).
70. Uchikawa M, Ishida Y, Takemoto T, Kamachi Y, & Kondoh H. Functional analysis of chicken Sox2 enhancers highlights an array of diverse regulatory elements that are conserved in mammals. *Dev Cell* 4, 509-519 (2003).
71. Kawane K, Fukuyama H, Yoshida H, Nagase H, Ohsawa Y, Uchiyama Y, Okada K, Iida T & Nagata S. Impaired thymic development in mouse embryos deficient in apoptotic DNA degradation. *Nat Immunol* 4, 138-144, (2003).
72. Nishimoto S, Kawane K, Watanabe-Fukunaga R, Fukuyama H, Ohsawa Y, Uchiyama Y, Hashida N, Ohguro N, Tano Y, Morimoto T, Fukuda Y & Nagata S. Nuclear cataract caused by a lack of DNA degradation in the mouse eye lens. *Nature* 424, 1071-1074, (2003).
73. Kuraoka I, Endou E, Yamaguchi Y, Wada T, Handa H, & Tanaka K. Effects of endogenous DNA base lesions on transcription elongation by mammalian RNA polymerase II: Implications for transcription-coupled DNA repair and transcriptional mutagenesis. *J Biol Chem* 278, 7294-7299, (2003).
74. Groisman R, Polanowska J, Kuraoka I, Sawada J, Saijo M, Drapkin R, Kisselev AF, Tanaka K & Nakatani Y. The ubiquitin ligase activity in the DDB2 and CSA complexes is differentially regulated by the COP9 signalosome in response to DNA damage. *Cell* 113, 357-367, (2003).
75. Tanaka D, Nakaya Y, Yanagawa Y, Obata K & Murakami F. Multimodal tangential migration of neocortical GABAergic neurons independent of GPI-anchored proteins. *Development* 130, 5803-5813, (2003).
76. Takeuchi H, Imanaka Y, Hirono J & Kurahashi T. Cross-adaptation between olfactory responses induced by two-subgroups of odorant molecules. *J General Physiol* 122, 255-264, (2003).
77. Nishiyama M, Higuchi H, Yanagida T. Chemomechanical coupling of the ATPase cycle to the forward and backward movements of single kinesin molecules. *Nature Cell Biol* 4, 790-797 (2002).
78. Miyamoto Y, Hieda M, Harreman MT, Fukumoto M, Saiwaki T, Hodel AE, Corbett AH, & Yoneda Y. importin can migrate into the nucleus in an importin- β and Ran-independent manner. *EMBO J* 21, 5833-5842 (2002).
79. Yamashita S, Miyagi C, Carmany-Rampey A, Shimizu T, Fujii R, Schier AF & Hirano T. Stat3 controls cell movements during zebrafish gastrulation. *Dev Cell* 42, 363-375, (2002).
80. Atsumi T, Ishihara K, Kamimura D, Ikushima H, Ohtani T, Hirota S, Kobayashi H, Park S-J, Saeki Y, Kitamura Y & Hirano T. A point mutation of Tyr-759 in interleukin 6 family cytokine receptor sub-unit gp130 causes autoimmune arthritis. *J Exp Med* 196, 979-990, (2002).
81. Kamiuchi S., Saijo M., Citterio E., de Jager, Jan, M., Hoeijmakers, H.J. & Tanaka, K. Translocation of Cockayne syndrome group A protein to the nuclear matrix: possible relevance to transcription-coupled DNA repair. *Proc Natl Acad Sci* 99, 201-206, (2002).
82. Takeuchi H & Kurahashi T. Photolysis of caged cyclic AMP in the ciliary cytoplasm of the new olfactory receptor cell. *J Physiol* 541, 825-833, (2002).

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))

平成14年12月14日・国立京都国際会館、「Advances in the study of signaling in photoreceptors」、参加人数:100(2)、主招待講演者:Edward Pugh Jr.(米国)、Trevor Lamb(Australia)

平成15年2月20～23日・千里ライフサイエンスセンター、「International Symposium on "Regulation of Immune Response in Health and Disease"」、参加人数:434(40)、主招待講演者:Pippa Marrack(米国)、Michael Karin(米国)、John Kappler(米国)

※平成15年8月10～11日・千里ライフサイエンスセンター、「International Symposium "Dynamics of Neural Development"」、参加人数:100(10)、主招待講演者:Andrew Lumsden(英国)、Edward Ruthazer(米国)、Jean M. Hebert(米国)、竹市雅俊(日本)

平成15年9月12日・京都新都ホテル、「ERATO Kondoh Differentiation Signaling Project International Symposium "Mutants, Signaling and Differentiation"」、参加人数:130(10)、主招待講演者:Joachim Wittbrodt(ドイツ)、Paola Bovolenta(スペイン)、Heinz Himmelbauer(オーストリア)

平成15年12月3～4日・奈良県新公会堂能楽ホール、「第19回国際生物学賞シンポジウムー最先端光学顕微鏡法で明かされる分子・細胞ダイナミクスー」、参加人数:263(13)、主招待講演者:Vale, Ronald D(米国)、Goldman, Yale E.(米国)、Tsien, Roger Y.(米国)

※平成16年3月9～11日・名古屋大学シンポジオン、「Annual Flagella Research Discussion Meeting 2004」、参加人数:100(6)、主招待講演者:Ronald Vale(米国)、May Macnab(米国)、Noreen Francis(米国)

平成16年12月13～14日・大阪大学銀杏会館、「International Symposium "The Genetic and Cellular Basis of Life"」、参加人数:120(10)、主招待講演者:Geraldine Weinmaster(米国)、Jean-Marc Egly(フランス)、John Silke(オーストラリア)

※平成17年3月2～4日・白樺湖レイクサイドホテル山幸閣(長野県)、「Annual Flagella Research Discussion Meeting 2005」、参加人数:70(4)、主招待講演者:Ariel Blocker(英国)、Phillip Aldridge(英国)

平成17年6月17～19日・パシフィコ横浜、「RCAI-JSI International Symposium on Immunology 2005 Mechanisms of Immune Responses in Health and Diseases」、参加人数:553(40)、主招待講演者:Ralph M. Steinman(米国)、Arthur Weiss(米国)、岸本忠三(日本)

※平成17年9月16～17日・大阪大学銀杏会館、「Neuronal Differentiation in Cortical Development」、参加人数:80(6)、主招待講演者:Mriganka Sur(米国)、Zolan Molnar(英国)、Etienne Audiat(フランス)

平成17年10月2～4日・淡路島淡路夢舞台国際会議場、「International Symposium on Ran and Cell Cycle」、参加人数:111(7)、主招待講演者:Mary Dasso(米国)、Jonathon Pines(英国)、Murray Stewart(英国)

※平成18年1月12～13日・ホテル阪急エキスポパーク・オービットホール、「21世紀COE国際シンポジウム "Dynamics of Biological Systems"」、参加人数:250(9)、主招待講演者:Wolfgang Baumeister(ドイツ)、Martin Raff(英国)、Klaus Schulten(米国)、Daniel Finley(米国)

平成18年4月16～22日・万国津梁館(沖縄県)、「OIST International Workshop on Single Molecule Analysis」、参加人数:52(35)、主招待講演者:Wolfgang Baumeister(ドイツ)、Rudolf Rigler(スイス)、Yale Goldman(米国)、Helen Saibil(英国)

※平成18年6月17日・奈良県新公会堂、「Osaka-NAIST Joint COE Symposium "Cells into Organisms"」、参加人数:150(6)、主招待講演者:Marianne Bronner-Fraser(米国)、Mark Krasnow(米国)、Philippe Soriano(米国)

平成18年6月16～18日・はまぎんホール VIA MARE、「RCAI-JSI International Symposium on Immunology 2006 of Immune Responses in Allergy and Inflammation」、参加人数:513(40)、主招待講演者:Stephen J. Galli(米国)、Richard A. Flavell(米国)、高津聖志(日本)

※平成18年7月6～8日・大阪大学銀杏会館、「The 3rd International Nanophotonics Symposium Handai (INPS3)」、参加人数:155(16)、主招待講演者:Alfred Otto Heinrich Vogt(ドイツ)、Mark Bryden Cannell(ニュージーランド)、Karsten Koenig(ドイツ)、Paul Campagnola(米国)

※平成18年11月12～16日・沖縄コンベンションセンター、「The 5th East Asian Biophysics Symposium & 44th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan」、参加人数:1700(118)、主招待講演者:Li Liu(中国)、Young Kee Kang(韓国)、Kaushala Prasad Mishra(インド)、Tamir Gonen(米国)

平成18年12月10～13日・大阪国際会議場、「第36回日本免疫学会総会・学術集会 国際シンポジウム(文部科学省研究費補助金成果公開促進費補助事業)」、参加人数:2681(154)、主招待講演者:M. J. Bevan(米国)、F. W. Alt(米国)、W. Paul(米国)

※平成19年1月9～11日・淡路島淡路夢舞台国際会議場、「International Symposium on Functional Organization of the Nucleus」、参加人数:143(19)、主招待講演者:Iain Mattaj(ドイツ)、Yosef Gruenbaum(イスラエル)、Susan Gasser(スイス)、Tom Misteli(米国)

注:※は全部または一部について21世紀COEから何らかの支援が行われた会議等を示す。その他はメンバーが主催者または開催責任者であった会議等で21世紀COEからの支援を受けなかったものを示す。

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

本プロジェクトでは、医学・生命科学と、理工学系の最先端技術や理論との融合によって、新たな研究分野を創成し、その学問創成の現場で、そして国際的な研究環境のもとで教育を実行することを目標としている。その為に、多岐にわたる融合型共同研究、世界を先導する研究推進の現場での大学院教育を実施し、両者の発想と手法による新しい研究体制を大学院教育体制に導入し実施した。具体的には、1) 研究分野の障壁を取り払い新たな融合研究分野を開拓する教育の実施、2) 国際性の高い教育の実施、3) 若手研究者の育成、に取り組み、高い教育の成果が認められている。

教育体制（生命機能研究科）

1) 研究分野の障壁を取り払い新たな融合研究分野を開拓する教育の実施

1. 幅広い専門分野をもった大学院生を受け入れる大学院入試体制の実施。

生命系以外の学術分野で学部教育を受けた学生を広く受け入れる為に、大学院入試試験において、生命系ではない学部教育を受けた学生（物理・化学・数学・情報など）の受け入れを積極的に行う為に、生物学以外の数学・物理学、化学のみでも受験できる大学院入試体制を整え、実施した。その結果、生命機能研究科を受験する %が生物学以外での受験で入学し、生命系ではない学部教育を受けた学生を多く受け入れることが可能となっている。また、平成16年度の入試より、西欧、アジアをとわず海外からの受験者が現地で受験できるように、Graduate Record Examinations (Educational Testing Service)が行う国際的な統一試験) およびTOEFLによる評価を導入して海外からの大学院生を受け入れている。

また毎年、大学院入試発表後に行われる研究教育交流会では、大学院合格者、教員、研究員、大学院生の200名を超える参加者があり、医学、工学、生物学、化学、物理学、数学、情報などの多様な研究領域についての研究発表、意見交換、交流を行っている。これらにより、大学院合格者が、実際に研究分野を超えた研究教育活動を実感できるようになり、研究配属の決定を幅広い視野からできるような体制が整っている。また、本交流会により各研究グループ間の交流も活発となり、大学院生による研究分野を超えた共同研究も推進されるようになった。

2. 5年一貫制教育の実施。

本研究教育拠点においては、研究分野の最先端において大学院教育を行い、次世代を担う国際的なレベルの最先端研究者を育成するとともに、企業研究においても新分野を開拓してゆく人材を育成する。そのため本研究科では多様な学部の出身者を受け入れて教育を行っている。

大学での専門分野を考慮して大学院入学後すぐに、非生命系の学部教育を受けてきた学生を対象に生命科学の基礎教育を行う一方、生命系の学部教育を受けてきた学生には生体ダイナミクスにかかわる物理学・化学・数学・情報科学の基礎教育を実施している。その結果、大学院生が専門性を活かした研究活動を推進しながら、専門以外の生命科学や生体ダイナミクスに関わる講義、セミナーに積極的に参加することが可能となり、大学院生レベルでの研究分野を超えた交流が活発になっている。

また、融合的な教育を実現するには十分な教育期間が必要であり、5年一貫制の博士課程を実施している。この一貫制の教育課程の利点を生かして、個々の学生の特質に応じて弾力性に富んだ教育を実施し、秀でた能力のある学生には、積極的に早期に学位を授与している。

3. 副指導教官制度の実施。

指導教官と、それとは専門分野を異にする副指導教官とによって多角的な研究指導を行っている。その結果、研究活動における相談だけでなく、研究環境等についての相談がしやすくなり、大学院生における研究グループ間での障壁が少なくなり、風通しのよい研究教育環境が整ってきている。

4. 指導教官とは異なる専門分野での一定期間の研究経験を与える「プロジェクト研究」（必修科目）の実施。

本拠点の学際的な研究教育の対象は、分子から、個体に至るまで、生命機能の成立についてのすべての階層が網羅されている。これらの生命を構成する各々の階層を動的なシステムとして解明するためには、実際に専門とは異なる研究体験が有効となる。本カリキュラムでは、中間考査（修士号）取得後、一定の期間他の研究グループ、他大学、企業での研究経験を与える「プロジェクト研究」を必修科目として設けて実施している。これらの研究体験を通して、大学院生の幅広い融合的な研究への意識や関心が高まっている。また、他の研究体験により研究グループ間の共同研究、交流の増加が認められ、風通しの良い研究環境の促進となっている。

5. Research Assistant雇用による博士課程後期大学院生の研究活動の促進。

COE経費により、博士課程後期の大学院生を積極的にResearch Assistantとして雇用し、活発な研究活動を促進させた。その結果、大学院生によるレベルの高い研究成果が生まれ、国際学会での発表、世界トップレベルでの国際誌での論文掲載が行われた。

6. 博士取得者の企業や社会進出の促進。

大学院の広報委員会に就職相談室を設置して、博士取得者が研究分野のみならず企業や社会に進出する機会の促進を図っている。本研究科の教育体制や活動を企業や社会に広報するとともに、博士取得後企業に就職した研究者や先輩の話を聞き交流する機会を設けている。また、積極的に企業や学外から客員教授・寄附講座教授を招き、大学院教育を担当して講義を行っている。この様な活動により、世界の最先端の研究を担う能力をもつ大学院生の企業や社会に対する進出が促進されてきている。

2) 国際性の高い教育の実施。

外国人客員教授を常におき、教育に積極的に参加してもらうとともに、世界トップレベルでの教授、多くのポストドクトラルフェローや大学院生を海外から招き、セミナーやコロキウムを開催し、大学院生への講義とした。平成18年1月には、世界トップレベルでの講師9名を招き、21世紀COEシンポジウムを開催し大学院生や若手教員との交流をおこなった。また、海外からの受験者に対応する入試体制（Graduate Record Examinations およびTOEFLによる評価）を整備し学生を受け入れた。また、海外からの学生への支援を行い、平成16、18年度の2回、途上国を含めた20カ国の学生に、国際サマースクールを実施し、最先端の生命機能研究に触れさせる講義と実習を実施するとともに、本研究科大学院生との交流を行った。受講した学生の中には、実際に生命機能研究科への入学やポストドクトラルフェロー雇用への要望があり受け入れを行っている。また、本研究科の大学院生には自らの研究成果を海外の学会で発表する機会、海外の教育を受ける機会、研究室で研究する機会を与える海外派遣支援を行い、この5年間で14カ国に132人を派遣した。これらの国際的な教育環境を整えることにより、大学院生には豊かな国際感覚が徐々に身につけ、英語での発表、交流が自然なものとなってきている。

3) 若手研究者の育成。

融合研究の実施にあたっては、多様な研究者が結集することが第1歩ではあるが、それ以上に重要であるのは、これから自立してゆく若手研究者たちの各々の中に、学際的な新しい資質を植え付け、育むことである。この観点から、特に若手研究者育成を目指して32件の「分野融合型」、15件の「学生主導的」共同研究プロジェクトをCOEプログラム拠点内で行い、COE経費によってそれらの融合型プロジェクトを推進した。その結果、新たな共同研究が促進され、分野融合型の研究成果がもたらされている。

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)

生体分子はもとより、細胞を構成する分子システムをナノテクノロジーと、理論的解析を駆使して明らかにしようとする当初の計画は、十分達成され、独創性のある指導者のもとで、タテ割り思考を排除し、異分野間の交流を通じて新しい生命科学を構築しつつある拠点として高く評価したい。

申請時の本プログラムに対する評価として、研究面での学際的な研究推進体制は高く評価されるものの、教育面での取り組みに、新規なものがないとの指摘があった。そうした点を改善するため、教育体制の面で、非生命科学系学部の学生の参加を積極的に推進し、実効を挙げたこと、また、国際的なサマースクールを実施し、相応の成果を挙げている。その他、海外からの学生への支援策の充実や、「分野融合型」及び「学生主導的」共同研究プロジェクトの実施など、いくつかの新しい企画でも、かなりの成果を挙げており、拠点形成の意義は十分達せられたと評価できる。

補助事業終了後の持続的展開についても、継続、発展させ、このプログラムでの成果を基盤とし、更なる飛躍を期待する。