

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

1. 機関の 代表者 (学長)	(大学名) 神戸大学	機関番号	14501
	(ふりがな<ローマ字>) (氏名) NOGAMI TOMOYUKI 野上智行		

2. 大学の将来構想

(1) 研究科の整備と四大学術系列構想

神戸大学は、研究大学としての基本的要素を整備するために、段階的に大学院改革を進めてきたが、平成11年度に8研究科の全てに博士課程を完備した。平成15年度には、神戸商船大学と統合し、我が国最初の海事科学の研究拠点を構築するとともに、自然科学研究科の改組を準備している。

本学では、人文科学から生命科学に及ぶ広範な研究分野を有する現在の研究教育組織を各分野の学問的伝統を継承し、「人文・人間科学系列」、「社会科学系列」、「自然科学系列」及び「生命科学系列」という4つの領域に系列化し、各分野での研究教育の一層の発展と学際的な新領域の創出を実現しつつある。

そこで、「生命科学系列」では、自然科学研究科と医学系研究科との連携を強化する。「自然科学系列」では、神戸商船大学との統合を行うとともに、これまでの自然科学研究科の理念としてきた「学際性」、「総合性」を保持しつつ、10の学際的専攻に再編成する。「人文・人間科学系列」では、文化科学研究科、総合人間科学研究科の連携を強化し、世界の人文・人間科学の研究教育拠点として更なる整備を図る。「社会科学系列」では、既に研究大学院として重点化している法学・経済学・経営学の3研究科の専攻群を世界に冠たるCOEとして充実するとともに、専門職大学院における高度専門職業人育成プログラムの整備を図る。

これらを基盤として、平成13年度に設置した「学術研究推進機構」の下で、世界のトップレベルにある研究グループ、特色ある学問分野の開拓を通じて独創的・画期的な成果が期待できる研究プロジェクトを重点的に支援し、これを核として国際的に競争優位な学問分野・研究拠点の数を増大していくことにより、世界最高水準の大学を構築する。

(2) 特色ある支援体制と研究成果の社会還元

「学術研究推進機構」に加え、学生や研究者を国際的に活躍できるよう育成する立場から「国際交流推進機構」を設置し、神戸大学と海外諸機関との連携、人的交流及び研究協力の促進、さらに、海外で展開する神戸大学の学術的な諸活動を一元的に管理運営し支援を行う。

また、学内の共同研究開発センターを拡充・改組し、「連携創造センター」を発足させ、外部TLO機関等との緊密な連携の下で国際的意義を持つ研究成果の社会還元を行う体制をとる。

(3) 学長を中心としてマネジメント体制

1) 学長運営会議と企画調査室

学長、副学長(3名)、学長補佐(2名)、事務局長で構成する学長運営会議を設け、研究教育組織の改編、研究施設・研究スペースの整備、研究者及び研究支援者の措置等について基本的戦略を決定する。COE申請において、研究科を横断する、あるいは研究センターを中心とした複数専攻からの提案の中から特色ある研究プログラムを選定した。また、大学運営に必要な基礎的資料の収集や分析を行うため、企画調査室を設けている。

2) 学術研究推進機構

部局を超えた学術研究の促進と産学官民連携を展開するために「学術研究推進機構」を発足させている。同機構は、学術研究体制の整備・充実、将来発展が見込まれる研究グループの育成・支援、優れた若手研究者の発掘・支援等を担う。

3) 研究教育評価機構、国際交流推進機構と国際学術交流基金

神戸大学の教育計画、体制の確立と点検・評価、学術研究の恒常的な評価とチェックを行うために「研究教育評価機構」を発足させる。また、「国際交流推進機構」を平成15年に発足させ、海外諸機関との連携など全学的国際交流を実現する。さらに、本学創立百周年記念募金をベースに、大学院学生や若手研究者らの教育・学術研究や国際的な展開を可能とする基金を創設することとしている。

4) 評価に基づく研究環境の整備

自然科学研究科の新築棟では、高い評価を得たプロジェクトのみが新たな研究室を確保できるシステムを導入している。また、学長の判断により、大型の研究費を獲得した教官に対してプロジェクトが完了するまでの期間、助手を配置している。

3. 達成状況及び今後の展望

(1) 研究科の整備と四大学術系列の充実

神戸大学は、「人文・人間科学系」、「社会科学系」、「自然科学系」、「生命・医学系」の4つの学術系列を教育研究の柱とするとともに、平成15年10月に神戸商船大学との統合を実現し、それぞれの学術研究分野の一層の充実・発展を図るため、これらの学術系列を連携・融合する学際的な新領域の開拓を全学的に推進してきた。こうした基盤の上に、**平成18年11月に「神戸大学ビジョン2015」を策定**した。本ビジョンに基づき、チェンジ、チャレンジ、エクセレンスの段階的なフェーズを経て、2015年までに、グローバル・エクセレンス、すなわち世界トップクラスの研究教育の実現を目指している。

さらに、四大学術系列の一層の連携と融合を図るため、平成19年4月に全ての教育研究分野を学部から博士課程に至る一貫した教育研究体制に整備し、12研究科（人文学、国際文化学、人間発達環境学、法学、経済学、経営学、理学、医学系、工学、農学、海事科学、国際協力）体制とし、先端融合研究を戦略的に遂行する「自然科学系先端融合研究環」を新たに設置した。また、MBAや法科大学院などの専門職大学院も整備している。

（2）特色ある支援体制と研究成果の社会還元

事業推進中の**21世紀COEプログラム採択拠点**を更に発展させ、重点的に推進するため学長裁量枠定員を配置するとともに、**プロジェクト研究室を措置**した。また、「**学内発の卓越した研究プロジェクト**」制度を設け、**学長裁量枠定員を重点配置し**、神戸大学の「**コア研究**」を形成していく研究環境の整備を進めるとともに、神戸大学独自の「**教育研究活性化支援経費**」及び「**若手研究者育成支援経費**」を投入して、新たな学術分野の創出を支援している。

国際的連携については、国際交流推進機構（平成15年2月設置）に「**国際交流推進本部**」（平成17年7月）を設け、国際交流戦略と国際交流支援業務態勢を強化した。

研究成果の社会還元については、**連携創造センター**を**連携創造本部**として拡充・改組（平成17年10月）し、事務支援体制も強化して研究成果の社会還元強化に努めている。

（3）学長を中心としたマネジメント体制

学長を中心としたマネジメント体制については、法人化後、**学長運営会議**を学長を中心とする**役員会**として整備し、また、**企画調査室及び研究教育評価機構**（設置予定）を**企画室、情報管理室、経営評価室**

としてそれぞれ整備した。役員会の下、学術研究推進機構の中に研究担当理事を室長とする学術研究推進室を設置、さらに、この学術研究推進室を拡充・改組して研究担当理事を本部長とする「**学術研究推進本部**」（平成19年2月）を設置し、若手研究者育成と女性研究者育成支援を含む研究推進の基本戦略の具体化を行っている。推進本部の中に21世紀COE拠点を支援する**COE推進委員会**を設置しており、今後、国際交流推進機構、大学教育推進機構（平成17年7月設置）、男女共同参画推進室（平成19年2月設置）等との連携を図りながら、さらには**神戸大学学術研究アドバイザーボード**（平成19年3月設置）の助言を得て、各21世紀COE拠点の支援をしていく。

また、**コンプライアンス室**（平成19年4月設置）により、公的研究費の運営・管理に関する責任と権限の体系を明確にして、補助金の適正な執行を行うこととしている。

運営費交付金、教育研究活性化支援経費、神戸大学基金及び外部資金による学内予算措置により次の事業を組織的に支援する。

「**教育研究組織の再編**」

「**施設・スペースの整備**」

「**研究者及び教育研究支援者の措置**」

「**革新的な教育研究拠点における有為な若手の人材育成**」

特に、有為な若手研究者のスタートアップ支援や研究環境の整備を進めるため学内予算措置により「**キャリア支援**」、「**研究環境の整備**」、「**国際的連携**」、「**女性研究者支援**」等の支援策を講じる。

また、補助事業終了後の大学としての具体的支援方策としては、学術研究推進本部を中心に**グローバルCOEとして再構築**するとともに、本学の「**コア研究**」として位置付け、引き続き重点的に支援していく。さらに、学術研究アドバイザーボードからの助言に基づいて、**優先的資源配分の対象とする**。大学として世界に誇る研究教育拠点として更に発展させて世界をリードするとともに、優秀な若手研究者を育成して国内外に輩出し、学術的にも社会的にも貢献する計画である。そのために、**学長裁量枠定員を重点配置して教育研究体制を強化**する。優秀な国内外の学生のための奨学金制度や海外拠点の整備には**神戸大学基金**を、若手研究者への研究スペースやスタートアップ支援など様々な支援には、**教育研究活性化支援経費及び若手研究者育成支援経費**を充当する。

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	神戸大学		学長名	野上 智行		拠点番号	A17	
1. 申請分野	㉠<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)	蛋白質のシグナル伝達機能 ※副題を添えている場合は、記入して下さい(和文のみ) (Signaling mechanisms by protein modification reactions)							
研究分野及びキーワード	<研究分野: 生物科学>(生体活性物質)(生体膜)(細胞情報伝達機構)(細胞構造・機能)(細胞情報・動態)							
3. 専攻等名	バイオシグナル研究センター, 自然科学研究科(生命機構科学専攻, 資源生命科学専攻(旧名称: 生命科学専攻, 分子集合科学専攻 H15.10.1変更)), 医学系研究科(医科学専攻)							
4. 事業推進担当者	計 18 名							
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) Kikkawa Ushio 吉川 潮	バイオシグナル研究センター ・教授		生化学 医学博士	研究の統括とPKC関連酵素の構造機能解析				
Saito Naoaki 齋藤 尚亮	バイオシグナル研究センター ・教授		細胞生物学 医学博士	可視化によるシグナル伝達カスケードの時・ 空間解析				
Shirai Yasuhito 白井 康仁	バイオシグナル研究センター ・助教授		細胞生物学 博士(農学)	脂肪性シグナルの可視化による情報伝達カスケード の時・空間解析				
Yonezawa Kazuyoshi 米澤 一仁	バイオシグナル研究センター ・教授		生化学 医学博士	蛋白質複合体のプロテオーム解析 (平成17年7月 逝去)				
Oshiro Noriko 大城 紀子	バイオシグナル研究センター ・助手		生化学 博士(医学)	蛋白質複合体のプロテオーム解析 (平成17年7月 交替)				
Ono Yoshitaka 小野 功貴	バイオシグナル研究センター ・教授		分子生物学 薬学博士	アンカリング蛋白質の細胞生物学的解析				
Mukai Hideyuki 向井 秀幸	バイオシグナル研究センター ・助教授		分子生物学 医学博士	アダプター蛋白質の細胞生物学的解析				
Sakamoto Hiroshi 坂本 博	自然科学研究科 生命機構科学専攻 ・教授		分子生物学 理学博士	モデル生物を用いたRNA干渉法解析				
Miyano Takashi 宮野 隆	自然科学研究科 資源生命科学専攻 ・教授		生殖生物学 農学博士	大型哺乳類動物の卵子成熟過程における蛋白質 リン酸化反応の解析				
Miyake Masashi 三宅 正史	自然科学研究科 資源生命科学専攻 ・教授		発生工学 農学博士	大型哺乳類動物の受精過程における蛋白質リン酸化 反応の解析				
Agata Kiyokazu 阿形 清和	自然科学研究科 生命機構科学専攻 ・非常勤講師(客員教授)		発生生物学 理学博士	モデル生物を用いたマイクロアレイ解析 (平成17年3月 他大学転出のため退任)				
Kuratani Shigeru 倉谷 滋	自然科学研究科 生命機構科学専攻 ・非常勤講師(客員教授)		発生生物学 理学博士	モデル生物を用いたマイクロアレイ解析 (平成17年4月 交替)				
Hayashi Shigeo 林 茂生	自然科学研究科 生命機構科学専攻 ・非常勤講師(客員教授)		発生生物学 理学博士	モデル生物を用いた機能解析				
Fukami Yasuo 深見 泰夫	自然科学研究科 生命機構科学専攻 ・教授		生化学 理学博士	蛋白質複合体のプロテオーム解析とリン酸化反応の 分析				
Yamamura Hirohei 山村 博平	医学系研究科 医科学専攻 ・教授		生化学 医学博士	蛋白質リン酸化酵素に関する構造機能解析 (平成18年3月 定年退職)				
Takahashi Mikiko 高橋 美樹子	バイオシグナル研究センター ・講師		分子生物学 博士(薬学)	蛋白質リン酸化酵素に関する構造機能解析 (平成18年4月 交替)				
Kataoka Tohru 片岡 徹	医学系研究科 医科学専攻 ・教授		分子生物学 医学博士	Rasファミリー低分子量G蛋白質による脂質シグナル の調節				
Nakamura Shun-ichi 中村 俊一	医学系研究科 医科学専攻 ・教授		生化学 医学博士	脂質代謝酵素に関する構造機能解析				
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)	14	15	16	17	18	合計		
交付金額(千円)	189,000	137,000	129,000	135,000 (13,500)	129,840 (12,984)	719,840		

6. 拠点形成の目的

経緯

生理活性物質による生体機能の制御に関する研究は、それぞれの生理活性物質が特異的受容体と相互作用することによって生じる**生物シグナル（バイオシグナル）の実体と個々のシグナルに対する応答経路**の同定へと発展してきた。今日、このシグナル伝達の機構は**生命現象の基本原則**として認識され、その全体像の解明を目指した広範な研究が国内外で実施されるとともに、**医療や生産科学領域での応用開発**へと発展しようとしている。

特色・目的

神戸大学においては、**西塚泰美前学長がプロテインキナーゼC（PKC）を発見し、脂質メディエーターによる蛋白質リン酸化反応の亢進という細胞機能制御における新たなパラダイムを提唱した。**その後、PKCを中心とするシグナル伝達の研究の推進を目的として**バイオシグナル研究センター**が設置され、他部局との協力により、我国における本領域の中核的施設として多くの業績をあげるとともに、大学院教育を通じて後継者育成を行っている。本計画では、バイオシグナル研究センター、自然科学研究科（連携講座 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センターを含む）、医学系研究科からPKCを巡る**シグナル機構**の研究に従事する教官が事業推進担当者として参集し、機動性に富んだ学内を横断する組織を立ち上げる。そして個々の部局において蓄積してきた実験技術を交換し、プログラムを構成する研究グループ間の緊密な協力を通じて、リン酸化反応を中心とする**蛋白質の構造修飾によるシグナル伝達機能**の研究の進展と**バイオシグナル伝達機構の全体像**を俯瞰する知識の統合を目指す。また、研究科を越えたスタッフ、準スタッフとの相互啓発による**学生の先端教育・人材育成**を行い、**世界最高水準の研究教育拠点を形成**することを目的とする。

必要性

これまでのホルモン、神経伝達物質、細胞増殖因子をはじめとする生理活性物質のシグナル伝達機構に関する解析により、細胞周期制御といった巧妙な生体機能の研究が進展している。今後、これらの成果に基づき、発生、分化、再生、増殖といった現象の分子機構について解明が行われようとしている。こういったシグナル伝達機構の研究には、生化学、分子生物学、

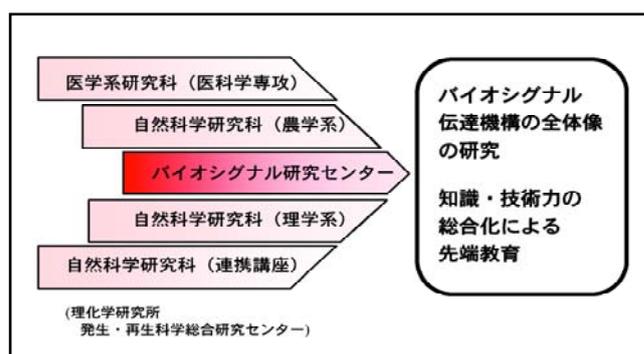
細胞生物学の方法のみならず、画像解析、プロテオミクス、発生工学およびハエや線虫等のモデル生物による機能ゲノミクスから大型哺乳類動物を用いた応用解析に至る様々な先端的手法が駆使されている。しかしながら、個々の研究では対象生物ならびに解析方法が限定されているため、シグナル伝達の全体像の解明を指向した**知識の統合化は遅れている**と言わざるを得ない。また、学生は各自の研究対象の解析により研究室ごとの特化技術に習熟しうるものの、在学期間中に**知識と技術力の総合化を行う機会は限られている**。本学には**シグナル伝達研究に関する知識、技術、人材が集積**されていることから、PKC研究を先鞭とした研究は**シグナル伝達の分子機構に関する多大な成果**をもたらし、同時に**本領域の研究推進を担う人材養成**にも貢献することが期待され、本計画による拠点形成の必要性は極めて高い。

国内外の現状と動向

シグナル伝達機構については国内外を問わず多くの研究が実施されており、ことにPKCについては本研究グループによって**細胞刺激ごとに異なる分子機構により活性化を受け、細胞入力に応じた特徴的な細胞内動態を示す**ことが見出され注目を集めている。また、**分子種ごとのノックアウトマウス**が国内外のグループにより作成され、シグナル伝達の多様性と特異的制御の分子基盤の解明を目指した研究が展開されようとしている。

期待される研究成果、学術的社会的意義・波及効果

すでにPKC・分子種の選択的阻害剤（LY333531, Eli Lilly）が糖尿病合併症予防薬として、チロシンキナーゼ阻害剤（Gleevec/STI571, Novartis）が慢性骨芽性白血病治療薬として欧米で臨床試験が実施されている。このように、本領域の研究はシグナル伝達機構の異常の関与が推定される多くの疾患への**選択性の高い治療薬剤の開発**や、**生産科学における技術革新**へと波及効果をもたらすことが期待され、**我国のみならず国際的に極めて重要な課題**となっている。



7. 研究実施計画

本学では、学術研究体制の整備・充実、優れた成果を挙げ将来の発展が見込まれる研究グループの育成と支援、優れた若手研究者の発掘と支援等を担う組織として**学術研究推進機構**を設置している。同機構の中に**COE推進委員会**を設置し、**本拠点への支援**を検討するとともに、**拠点の運営、活動への助言・評価**を行う。事業推進担当者はCOE推進委員会の助言・評価のもとに拠点活動を立案実施する。活動開始にあたり事業推進に必要な**設備備品の整備**に努めるとともに、本拠点の**ホームページ**を作成しその活動を公開する。

なお研究活動については以下のとおりである。蛋白質の**構造修飾**はシグナル伝達に中心的な役割を果たしており、生体膜の代謝に共役した**リン酸化酵素系**は、細胞刺激の増幅とクロストークの場である。従って、その解析はシグナル伝達における特異的機能制御と多様性の解明へとつながるとともに、各種領域への応用が期待される。ことにPKCファミリーは細胞刺激ごとに異なる分子機構により活性化を受けるとともに、細胞入力に応じた特徴的な細胞内動態を示すことを見出している。そして、その機能・局在制御には**脂質代謝酵素**および**アダプター／アンカリング蛋白質**が関与し、活性化・標的機構の差異により、細胞の代謝、増殖、分化、死といった異なる機能制御に関わることが示唆されている。

本計画では、**神戸大学関係部局に集積されているシグナル伝達研究に関する知識、技術、人材を集約し、PKCを介するシグナル伝達機構**について、蛋白質レベルにおける構造と修飾反応の解析から、培養細胞・個体内での分子イメージング、発生工学的検討に至る研究を行う。同時に、PKC研究を先鞭として、**モデル生物のRNA干渉法・マイクロアレイ解析**によるシグナル伝達経路に関する基本的検討を行うとともに、これまで解析が充分には行われてこなかった**大型哺乳類卵細胞における減数分裂および受精に至る機構**の検討により、蛋白質リン酸化酵素をはじめとするシグナル伝達分子群に関する研究を実施する。ここで研究対象とする分子群は過去20余年来、神戸大学に集積した実績に基づくものが多い。

研究にあたっては、**研究室間の緊密な連絡**をとり、**効率的な研究進行と先端的な研究を通じた大学院教育**を行い、**シグナル機構の全体像解明を指向した研究教育拠点の形成**を行う。具体的には、(1)研究方法と(2)研究対象により**所属専攻等を横断する研究組織を構成**する。以下は中間評価段階での見直しならびに事業推進担当者交替を含めた研究方法と対象である。

(1) 研究方法

1. **細胞生物学・ゲノム解析** (担当：小野、山村、高橋、中村) 分子生物学・細胞生物学的手法を用いたシグナル伝達蛋白質の生理的機能の解析およびシグナル伝達因子の遺伝子異常と疾患の関連解析
2. **画像・時空間解析** (担当：齋藤、白井) 分子イメージングによるシグナル伝達分子の生体内・細胞内動態の解析
3. **蛋白質構造解析** (担当：吉川、片岡) 高輝度放射光施設による立体構造解析
4. **プロテオミクス** (担当：米澤、大城、深見) 質量分析 (MS) による蛋白質複合体解析およびMS/MS分析による修飾反応解析
5. **発生工学** (担当：宮野、三宅、阿形、倉谷、林) 減数分裂・受精機構、器官形成機構の解析
6. **モデル生物** (担当：坂本、向井) 遺伝子操作動物、RNA干渉法によるノックダウン動物を用いた解析
7. **シグナル伝達蛋白質を標的としたドラッグデザイン** (担当：吉川、片岡、齋藤) 薬物スクリーニング系の確立および立体構造情報からのドラッグデザイン

(2) 研究対象

1. **主要な細胞、生物**
哺乳類培養細胞、マウスならびに家畜卵母細胞、シヨウジョウバエ、線虫、アフリカツメガエル
2. **対象とするシグナル蛋白質**
 - 1) **蛋白質リン酸化酵素群**
PKC、PKC関連酵素 (PKB, PKN)、mTOR (Mammalian Target of Rapamycin kinase)、Cdc kinase、MAPK、Syk、Src、Fes
 - 2) **脂質代謝酵素群**
Diacylglycerol kinase (DGK)、Phospholipase C ϵ (PLC ϵ)、Sphingosine kinase (SPK)、Phospholipase A $_2$
 - 3) **アダプター／アンカリング蛋白質群**
CG-NAP (Centrosome and Golgi localized PKN-associated protein)、raptor、Shc、Cbl-b、3BP2
 - 4) **GTP結合蛋白質群**
Ras、Rap1、CRAG、グアニンヌクレオチド交換因子群
 - 5) **その他の蛋白質**
MRG-1 (クロモドメイン蛋白質)、Septin、RPK118、Caspase

8. 教育実施計画

若手をエンカレッジする仕組みとして、COE推進委員会の助言・評価のもとにCOE研究員（ポストドク）を雇用し、また後期博士課程学生を積極的にRAとして採用し将来の研究を担う人材育成の第一段階とする。また、本拠点の学生が所属研究室における**研究対象実験技術の習熟のみならず、広範な知識・技術を習得し、研究教育の成果を高めるとともに**、学位取得後には**本領域の研究推進を担う人材となることを可能とするために**、従来の大学院教育において行われてきた講義、演習、実習に加えて以下を実施する。

(1) 研究方法・材料に関する情報交換と技術協力

それぞれの研究室の実験方法や材料について、他研究室所属の学生などが容易に理解できるように以下を行う。

- ・データを拠点内閲覧可能としたホームページの作成
- ・実際のサンプルを用いた技術講習会、機器説明会
- ・視聴覚機器、コンピューターネットワークを最大限に活用した研究教育（希望する学部学生も対象に含める）
- ・研究室を越えた技術協力の実施

(2) ディスカッション会合の開催

定期的（毎月1回程度）に拠点内のスタッフ、ポストドクレベルの準スタッフ、学生の参加による**ディスカッション会合**を開催し、**研究室単位で大学院学生が未発表データを含めた研究報告**を行う。学生が年1回程度発表を行うことにより、長時間の発表、討論により通常の学会以上のフランクなコメントを受ける研鑽の場となるよう、スタッフは運営につとめる。また、このディスカッション会合を通じて、**研究室を越えた協力の促進**を目指す。

また、本拠点の中心となるバイオシグナル研究センターでは、従来から積極的に海外との交流を実施し、**学生の国際性の涵養**に努めている。本拠点ではこの方針を継続し、当初計画に修正を加え以下の実施することとした。

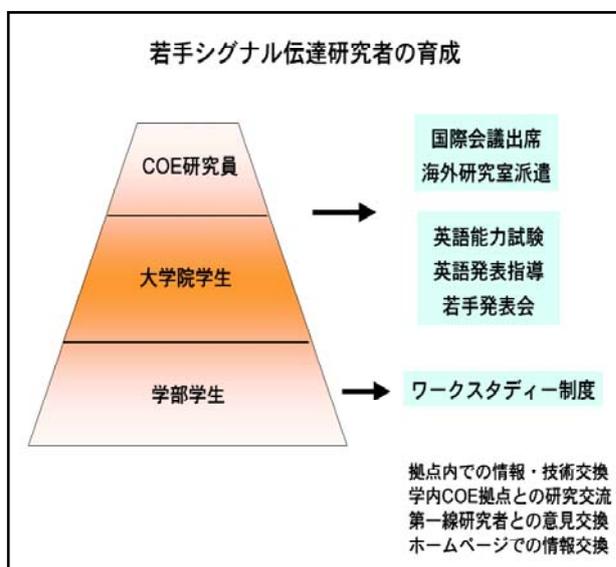
- ・年1回程度（当初計画では隔年）に外国人講演者を招聘し**国際シンポジウム**を開催し、**学術交流**をはかる。この際、特に**学生が積極的に参加できる形式**をとり、大学院生を含む**若手研究者による英語口頭発表** “Discussion Meeting for Young

Scientists”（当初計画における「**拠点内で英語による発表会を開催**」）を開催し、国内外からの招待講演者を審査員として**最優秀発表者**を選考し表彰する。またシンポジウムとは別に拠点研究室において学生を含む若手スタッフが**実験データの紹介**を含めた**外国人研究者と直接の意見交換**を行う機会を設ける。

- ・関係領域の海外研究者が学会等で来日する際には拠点に**招聘し学術セミナー**を依頼する。その際、**学生が海外研究者とディスカッション**を行う時間を設定する。
- ・拠点内の外国人客員教授と学生との**ディスカッション（英語による）の機会**を積極的に設ける。
- ・外国人PDを受け入れ、**英語によるコミュニケーション**を日常的なものとする。
- ・**国際学会発表のための海外派遣**を行う。
- ・**共同研究を目的とした海外への短期派遣**を行う。

なお、拠点活動開始後に外部委託による英語検定試験および英語指導の実施が可能であることが判明した。そこで、TOEIC-IPテストを年1回程度、実施することにより**学生が英語能力について定期的に客観的評価**を受け**る機会**とすることとした。また上記のDiscussion Meeting for Young Scientistsに際して**英語を母国語とする専門家による事前英語指導**を行うこととした。

また、若手の育成の機会の一つとして**学部学生が早期に先端の研究活動に触れる機会**として、3ヶ月間、研究室における実験補助に謝金雇用し、同時にセミナー、研究会への参加等を通じて研究活動の一端を体験させる「**ワーク・スタディ制度**」を実施することとした。

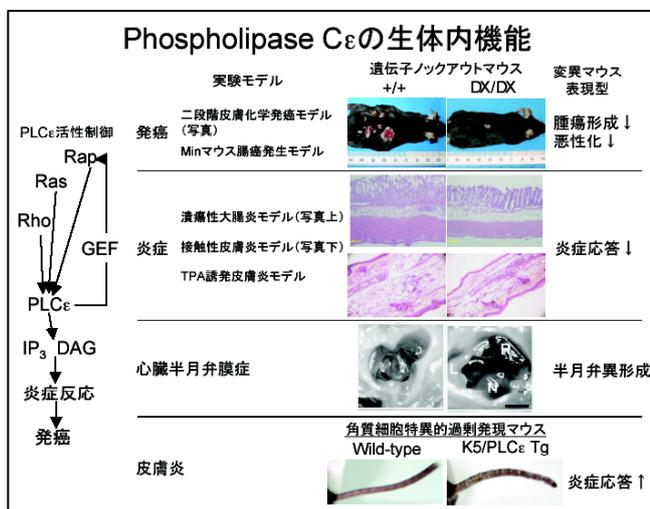


9. 研究教育拠点形成活動実績

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

本拠点形成計画は、神戸大学を横断する組織を構成し蛋白質によるシグナル伝達機能の研究の進展ならびに研究科を越えた先端教育・人材育成を行い、世界最高水準の研究教育拠点を形成することを目的とした。研究成果としては事業推進担当者、COE研究員（ポストドク）、RAを含む大学院生などの活動により投稿中を含む約240編の論文が国際学術誌に報告される。これらの中には本拠点構成員が発見したPhospholipase Cεの生体内機能の解明（下図）や再生に関与するシグナル解析をはじめとする世界トップレベルの実績が含まれている。また、新しい組織による協同研究により、シグナル伝達とRNAレベルの遺伝子発現制御の関係の発見といった、当初、予想していなかった成果も得られている（論文作製中）。一方、6回の国際会議を主催し海外の一流研究者との学術交流を行うとともに、うち4回ではDiscussion Meeting for Young Scientists（大学院生を含む若手研究者による英語口頭発表）を開催し、また英語指導や海外派遣を実施することにより国際的に通用する人材の育成を行った。こういった活動により学生間に研究者を目指す気運が高まり、また実際にDiscussion Meetingの審査を担当した国内外の招待講演者から発表内容、能力について高い評価を受けた。なお、本拠点は平成19年3月16日に陳建仁大臣（台湾行政院国家科学委員、National Science Council, Taiwan）の視察を受け拠点活動の説明を行ったことから、国際的に注目を受けていることがわかる。以上の理由により、本拠点は想定どおりの成果を挙げたと自己評価している。



氏名	期間	現職
通山 由美	平成14年11月 - 15年3月	神戸大学助手 (同助教授を経て平成18年4月姫路獨協大学教授)
川内(鎌田) 敬子	平成14年11月 - 15年3月	日本医科大学研究員 (平成18年3月同助手)
林 俊	平成14年11月 - 15年3月	病院医師
千本 正一郎	平成15年4月 - 16年3月	農業生物資源研究所動物生命科学研究所研究員
Sanyang Gao	平成15年4月 - 16年3月	民間企業研究所研究員
松阪 諭	平成15年4月 - 16年6月	山形大学助手
羽原 靖晃	平成15年4月 - 16年8月	長寿科学振興財団リサーチレジデント
大城 紀子	平成15年4月 - 17年3月	神戸大学助手
田村 尚	平成15年4月 - 18年9月	理化学研究所発生再生科学総合研究センター研究員
鎌田 真司	平成15年4月 - 19年3月	神戸大学准教授
柏木 香保里	平成15年4月 - 19年3月	大阪バイオサイエンス研究所研究員
李 智博	平成15年4月 - 19年3月	理化学研究所和光研究所研究員
Zhi-Ze Ou	平成16年4月 - 18年3月	中華人民共和国西北工業大学理学院応用化学科副教授
Xiujuan Qu	平成17年4月 - 18年3月	中華人民共和国中国医科大学付属第一医院腫瘍内科准教授
中嶋 昭雄	平成17年4月 - 19年3月	米国University of California, Los Angeles 研究員
村岡 真	平成18年4月 - 19年3月	神戸大学学術推進研究員
大串 素雅子	平成18年4月 - 19年3月	理化学研究所発生・再生科学総合研究センター研究員

2) 人材育成面での成果と拠点形成への寄与

期間中に合計17名のCOE研究員（ポストドク）を採用し、上表に示すように7名（外国人2名を含む）は大学教員となり、8名は大学あるいは研究機関において研究に従事している。COE研究員は拠点の研究活動を推進するとともに後輩の指導にも積極的に関与し、ことに本学教員となった3名は拠点形成に貢献している。RAとしては延合計134名（うち外国人留学生44名）を採用し、これらRAを含む博士後期課程修了者には国内外の研究機関でポストドクとして研究に従事するものが多く、すでにBangladesh Agricultural University、日本獣医生命科学大学、姫路獨協大学に教員として採用されたものもいる。また、大学院学生の活動に対して海外で開催された国際学会におけるプラットフォームセッション選出（ポスター発表応募者の中から口頭発表への選抜）やFirst Prize of Poster Presentation Award（最優秀ポスター発表賞）授与が行われ、その活躍ぶりが伺える。なお、事業推進担当者の研究室から他大学に教授3名、准教授1名が赴任しており、本拠点で得られた学術成果の発展が期待される。

3) 研究活動面での新たな分野の創成と、学術的知見等

本拠点の研究活動により、シグナル伝達蛋白質に関する立体構造モデルに基づく薬剤イン・シリコスクリーニングならびに哺乳類卵の核および核小体の役割に関する研究が新たな分野となろうとしている。主要な新たな成果としては項目7に記載する研究方法ごとに以下がある。

1. **細胞生物学・ゲノム解析**：蛋白質リン酸化酵素PKCおよびPKBの多面的活性制御機構の解明；蛋白質リン酸化酵素PKN3のノックアウトマウス作製；アダプター／アンカリング蛋白質CG-NAPの中心体およびゴルジ体局在機構の解明；アダプター蛋白質3BP2による細胞応答制御の解明；GTP結合蛋白質CRAGによるポリグルタミン蛋白質形成制御機構；Sphingosine kinase 2の核内ターゲティングによる癌細胞の増殖制御；アポトーシス実行蛋白質Caspase 3の核移行の発見
2. **画像・時空間解析**：蛋白質リン酸化酵素PKCと脂質代謝酵素Diacylglycerol kinaseとの直接的な結合による脂質シグナル制御システムの解明；遺伝子操作動物作成による情報伝達因子の生体組織中での動態モニター法の確立と単離細胞中における局在動態との比較解析
3. **蛋白質構造解析**：高次構造のX線結晶解析とNMRによる癌遺伝子産物M-Rasの標的蛋白質との結合能力を持たないOFF状態の構造の解明
4. **プロテオミクス**：栄養バランスを感知するmTOR (Mammalian Target of Rapamycin kinase) 複合体のプロテオミクス手法による解析と蛋白質翻訳制御因子群との相互作用の解明；アフリカツメガエル卵を持っていた受精時にチロシンリン酸化を受ける蛋白質の検索による膜蛋白質Uroplakin IIIの同定とその制御機構の解明
5. **発生工学**：哺乳類卵の成熟、受精における減数分裂過程の染色体の凝縮・脱凝縮および接着・分離の分子レベルでの制御機構の解明；プラナリアを用いた頭部再生におけるFGFシグナル系の関与の解明と脊椎動物の頭部形成における同系の役割；ショウジョウバエを用いたモルフォゲン分子による細胞の伸展・移動制御メカニズムの解明
6. **モデル生物**：線虫クロモドメイン蛋白質MRG-1の生殖細胞形成とX染色体遺伝子発現抑制に関する役割の解明；ノックアウトマウス作製によるPhospholipase C ϵ のras癌遺伝子依存性発癌における意義の解明

7. **シグナル伝達蛋白質を標的としたドラッグデザイン**：蛋白質リン酸化酵素PKC ϵ とPKC η の特異的活性化薬合成とその特性の解明；癌遺伝子産物M-Ras変異体立体構造モデルを用いた抗癌剤のイン・シリコスクリーニング系の確立

4) 事業推進担当者相互の有機的連携

拠点活動開始にあたり拠点ホームページを作製し、各種の情報を掲載するとともに事業推進担当者にもメールリングリストによる配信を実施した。実際の研究あたって**実験技術や材料を共有**することにより研究室を越えた協力を促進し、**複数研究室による定期セミナー**（月1回程度）ならびに拠点全体の集まりとして**定期学術会合**（年2回）、**技術講習会**（年1回）、**本学医学系拠点との合同会議**（平成16年度より年1回）、**国際シンポジウム**（期間中6回）を開催することにより有機的な連携を深めた。これらの活動を通じて、**研究科を越えた交流が行われ、事業推進担当者間の協力による共著論文の作製**ならびに**博士後期課程学生の研究や博士論文の指導審査**が行われた。

5) 国際競争力ある大学づくりへの貢献度

期間中の**研究員採用者**（17名）は国内外の研究機関等に勤務しているが、うち3名は神戸大学教員となり、直接、**本学における研究教育の推進**に携わっている。若手研究者および大学院学生については、国際会議、学術講演会の開催を通じた多数の著名な研究者と交流やDiscussion Meetingや国際学会での発表を支援することにより**国際的競争力**を育て、学部学生に対してはワークスタディー制度を開始し先端研究に触れ**国際的研究環境を知る機会**とした。こういった活動が**学生間に研究者を目指す気運**を高め、よい伝統が形成されることが期待される。

6) 国内外に向けた情報発信

拠点活動の開始にあたり平成15年1月に神戸大学百年記念館六甲ホールにおいて**公開シンポジウム**を開催し、野上学長をはじめとする関係者が事業開始の経緯と研究教育内容を解説し学内外への周知を行った。また**拠点ホームページ**を開設し活動内容を公開するとともに、その更新状況をメールリングリストにより拠点内のみならず希望者にも配信した。**英語版ページ**には拠点から報告された**新規論文に関する執筆者による概略説明** (Author Comments) を付すとともにPDFファイルのダウンロードあるいはデータベースへのリンクを可能とした。本ホー

ムページには第3年度途中までに9千件を超えるアクセスがあったが、その後にサーバー障害が発生したため期間中の総アクセス件数は残念ながら集計できていない。なお、本拠点による6回の国際会議（うち1回は学内医学系拠点との共催）に際しては、**大学、拠点、関連学会のホームページならびに学術誌への案内掲載**により国際的な活動をアピールした。また、事業推進担当者は**招待講演を含む国際学会での発表**により研究成果の情報発信を行った。

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）

拠点形成研究補助金の使途のうち最大の区分は**人件費**であり、COE研究員・RAなどの雇用に初年度以外の各年度経費のほぼ5割を重点的に充当した。初年度である平成14年度は経費の約6割を用いて事業推進に貢献する**設備備品の配備**が行われ、多くの事業構成員が活用する体制をとった。ことに、DNAシーケンサーによる塩基配列解析では、事業推進者の試料を優先的に解析しつつも、機器の十分な余力を生かして学内の塩基配列解析需要の多くを満たすことが可能となり、結果として学内遺伝子関連研究の進展に大いに貢献することができた。最終年度に行われた追加配分については拠点内に導入が進められているウイルスベクター構築に関わる実験室の整備に充当し、これらの**設備備品は期間終了後も、拠点内のみならず学内関連分野の研究者にとって有用な役割を果たしている**。以上の設備備品費については、期間中の全経費のうち約2割が用いられた。**旅費**としては事業推進担当者、若手教員、学生の国内外での研究発表ならびに**外国人研究者の招聘**の経費として初年度を除き経費の1割前後を使用し、**事業推進費**としては経費の2-3割を**消耗品費、国際会議開催費、語学力検定委託**などに充当し、国際的な拠点活動の推進が行われた。

② 今後の展望

本拠点の活動展開を持続するため、平成19年度グローバルCOEプログラム公募においては、本拠点事業推進担当者6名を含む組織構成により**生命科学分野への拠点計画調書の提出**を行った。また、神戸大学では優れた研究実績のある世界水準の研究または神戸大学独自の教育・研究に、学長裁量枠を活用し**戦略的・重点的に人材を配置することにより**、神戸大学が世界的研究・教育の拠点として発展することを目指し、「**学内発の卓越した研究プロジェクト**」を公募している。本

拠点では平成15年度開始21世紀COEプログラム拠点（医学系分野）「**糖尿病をモデルとしたシグナル伝達病拠点**」と密接な連携を行ってきたことから、**両拠点が共同して平成19年度「学内発の卓越した研究プロジェクト」**に応募し、学内審査を経て採択された。現在、この研究プロジェクトに配分された学長裁量枠定員に関する人事選考を行っている。一方、平成19年度から学内改組により**自然科学系先端融合研究環が発足し、この中に重点チームが設けられた**。平成19年4月から本拠点の事業推進担当者（医学系教員を除く）を中心とするに教員12名による重点チームが活動を開始した。以上のように、**学内発の卓越した研究プロジェクトならびに研究環重点チームを通じて、グローバルCOEプログラムの採択の如何にかかわらず本拠点に関係する医学系と自然科学系の教員が引き続き合同して研究教育活動を行う体制が整っている**。なお、グローバルCOEプログラムの選考結果により、これらの組織活動を調整することが予定されている。

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）

平成14年度に本拠点の活動が開始された後、学長裁量教員ポストの使用により**人事レベルの支援が改善**され、平成15年度採択の21世紀COEプログラム6拠点と合わせて大型研究費による活動への**重点的支援が定着**した。一方、次の研究教育拠点となりうる**新学術分野創成と人材育成を視野に入れた神戸大学教育研究活性化支援経費「戦略的・独創的な教育研究プロジェクト事業」**および**若手研究者育成支援経費**による助成、ならびに**神戸大学国際交流事業促進基金による学生の海外派遣補助**が全学的に開始され、本プログラムによる拠点形成は関係部局のみならず、**大学全体を活性化する波及効果**を示している。なお、本拠点と平成15年度採択医学系拠点は合同会議の開催やお互いの活動情報を共有することにより密接な連携を行い、従来からの協力関係をより強固なものとした。また、若手研究者、大学院学生、学部学生にとって多数の著名な研究者と交流した経験は、**国内外の研究機関で研究する自信**となり、プログラム外の学生に対しても**国際的活動を身近なものとして具体的に捉えられる機会**となった。一方、外国人研究者にとって神戸大学の教員や学生の真のレベルを評価する良い機会となり、**今後の活発な国際交流**が期待される。ことに合同国際シンポジウムを開催したNational Cheng Kung University (Taiwan)のCOE拠点グループとは継続して交流、共同研究を実施する予定である。

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	神 戸 大 学	拠点番号	A 1 7
拠点のプログラム名称	蛋白質のシグナル伝達機能		
<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;"> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <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> <p>Nishizuka, Y., and Kikkawa, U. Historical overview: protein kinase C, phorbol ester and lipid mediators. Handbook of Cellular Signaling, vol. 2, chapter 143, pp.119-121, Academic Press, San Diego, California (2003)</p> <p>Hidayat, S., Yoshino, K., Tokunaga, C., Hara, K., Matsuo, M., and Yonezawa, K. Inhibition of amino acid-mTOR signaling by a leucine derivative induces G1 arrest in Jurkat cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 301, 417-423 (2003)</p> <p>Nojima, H., Tokunaga, C., Eguchi, S., Oshiro, N., Hidayat, S., Yoshino, K., Hara, K., Tanaka, N., Avruch, J., and Yonezawa, K. The mammalian target of rapamycin (mTOR) partner, raptor, binds the mTOR substrates p70 S6 kinase and 4E-BP1 through their TOR signaling (TOS) motif. J. Biol. Chem. 278, 15461-15464 (2003)</p> <p>Fujita, M., Hawkinson, D., King, K.V., Hall, D.H., Sakamoto, H., and Buechner, M. The role of the ELAV homologue EXC-7 in the development of the Caenorhabditis elegans excretory canals. Dev. Biol. 256, 290-301 (2003)</p> <p>Nguyen, V.T., Harayama, H., Nagai, T., and Miyake, M. Stage-specific effects of the osmolarity of a culture medium on the development of parthenogenetic diploids in the pig. Theriogenology 59, 719-734 (2003)</p> <p>Agata, K., Tanaka, T., Kobayashi, C., Kato, K., and Saito, Y. Intercalary regeneration in planarian. Dev. Dyn. 226, 308-316 (2003)</p> <p>Igarashi, N., Okada, T., Hayashi, S., Fujita, T., Jahangeer, S., and Nakamura, S. Sphingosine kinase 2 is a nuclear protein and inhibits DNA synthesis. J. Biol. Chem. 278, 46832-46839 (2003)</p> <p>Kajimoto, T., Shirai, Y., Sakai, N., Yamamoto, T., Matsuzaki, H., Kikkawa, U., and Saito, N. Ceramide-induced apoptosis mediated by translocation, phosphorylation and activation of protein kinase Cδ at Golgi complex. J. Biol. Chem. 279, 12668-12676 (2004)</p> <p>Oshiro, N., Yoshino, K., Hidayat, S., Tokunaga, C., Hara, K., Eguchi, S., Avruch, J., and Yonezawa, K. Dissociation of raptor from mTOR is a mechanism of rapamycin-induced inhibition of mTOR function. Genes Cells 9, 359-366 (2004)</p> <p>Murakami, M., Ichisaka, T., Maeda, M., Oshiro, N., Hara, K., Edenhofer, F., Kiyama, H., Yonezawa, K., and Yamanaka, S. mTOR is essential for growth and proliferation in early mouse embryos and embryonic stem cells. Mol. Cell. Biol. 24, 6710-6718 (2004)</p> <p>Gotoh, Y., Oishi, K., Shibata, H., Yamagiwa, A., Isagawa, T., Nishimura, T., Goyama, E., Takahashi, M., Mukai, H., and Ono, Y. Protein kinase PKN1 associates with TRAF2 and is involved in TRAF2-NF-κB signaling pathway. Biochem. Biophys. Res. Commun. 314, 688-694 (2004)</p> <p>Saijou, E., Fujiwara, T., Suzaki, T., Inoue, K., and Sakamoto, H. RBD-1, a nucleolar RNA-binding protein, is essential for Caenorhabditis elegans early development through 18S ribosomal RNA processing. Nucleic Acids Res. 32, 1028-1036 (2004)</p> <p>Hayashi, S., Itoh, M., Taira, S., Agata, K., and Taira, M. Expression patterns of Xenopus FGF receptor-like 1/nou-darake in early Xenopus development resemble those of planarian nou-darake and Xenopus FGF8. Dev. Dyn. 230, 700-707 (2004)</p> <p>Takio, Y., Pasqualetti, M., Kuraku, S., Hirano, S., Rijli, F.M., and Kuratani, S. Lamprey Hox genes and the evolution of jaws. Nature 429, 1 p following 262 (2004)</p> <p>Sakata, T., Sakaguchi, H., Tsuda, L., Higashitani, A., Aigaki, T., Matsuno, K., and Hayashi, S. Drosophila Nedd4 regulates endocytosis of Notch and suppresses its ligand-independent activation. Curr. Biol. 14, 2228-2236 (2004)</p> <p>Miah, S.M., Sada, K., Tuazon, P.T., Ling, J., Maeno, K., Kyo, S., Qu, X., Tohyama, Y., Traugh, J.A., and Yamamura, H. Activation of Syk protein tyrosine kinase in response to osmotic stress requires interaction with p21-activated protein kinase Pak2/gamma-PAK. Mol. Cell. Biol. 24, 71-83 (2004)</p> <p>Bai, Y., Edamatsu, H., Maeda, S., Saito, H., Suzuki, N., Satoh, T., and Kataoka, T. Crucial role of phospholipase Cε in chemical carcinogen-induced skin tumor development. Cancer Res. 64, 8808-8810 (2004)</p> <p>Fujita, T., Okada, T., Hayashi, S., Jahangeer, S., Miwa, N., and Nakamura, S. δ-Catenin/neural plakophilin-related armadillo repeat protein interacts with and activates sphingosine kinase 1. Biochem. J. 382, 717-723 (2004)</p> <p>Kamada, S., Kikkawa, U., Tsujimoto, Y., and Hunter, T. A-kinase-anchoring protein 95 functions as a potential carrier for the nuclear translocation of active caspase 3 through an enzyme-substrate-like association. Mol. Cell. Biol. 25, 9469-9477 (2005)</p> <p>Shirai, Y., Balsinde, J., and Dennis, E. Localization and functional interrelationships among cytosolic group IV, secreted group V, and Ca²⁺-independent group VI phospholipase A₂s in P388D₁ macrophages using GFP/RFP constructs. Biochim. Biophys. Acta 1735, 119-129 (2005)</p> <p>Adachi, N., Oyasu, M., Taniguchi, T., Yamaguchi, Y., Takenaka, R., Shirai, Y., and Saito, N. Immunocytochemical localization of a neuron-specific diacylglycerol kinase β and γ in the developing rat brain. Mol. Brain Res. 139, 288-299 (2005)</p> <p>Fukunaga-Takenaka, R., Shirai, Y., Yagi, K., Adachi, N., Sakai, N., Merino, E., Merida, I., and Saito, N. Importance</p>			

- of chroman ring and tyrosine phosphorylation in the subtype-specific translocation and activation of diacylglycerol kinase alpha by d- α -tocophenol. *Genes Cells*. 10, 311-319 (2005)
- Mukai, H., Isagawa, T., Goyama, E., Tanaka, S., Bence, N.F., Tamura A., Ono, Y., and Kopito, R.R., Formation of morphologically similar globular aggregates from diverse aggregation-prone proteins in mammalian cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 10887-10892 (2005)
- Ogushi, S., Fulka, J.Jr., and Miyano, T. Germinal vesicle materials are requisite for male pronucleus formation but not for change in the activities of CDK1 and MAP kinase during maturation and fertilization of pig oocytes. *Dev. Biol.* 286, 287-298 (2005)
- Sakakibara, K., Sato, K., Yoshino, K., Oshiro, N., Hirahara, S., Hasan, A.K.M.M., Iwasaki, T., Ueda, Y., Iwao, Y., Yonezawa, K., and Fukami, Y. Molecular identification and characterization of *Xenopus* egg uroplakin III, an egg raft-associated transmembrane protein that is tyrosine-phosphorylated upon fertilization. *J. Biol. Chem.* 280, 15029-15037 (2005)
- Tadano, M., Edamatsu, H., Minamisawa, S., Yokoyama, U., Ishikawa, Y., Suzuki, N., Wu, D., Masago-Toda, M., Yamawaki-Kataoka, Y., Setsu, T., Terashima, T., Maeda, S., Satoh, T., and Kataoka, T. Congenital semilunar valvulogenesis defect in mice deficient in phospholipase C ϵ . *Mol. Cell. Biol.* 25, 2191-2199 (2005)
- Ye, M., Shima, F., Muraoka, S., Liao, J., Okamoto, H., Yamamoto, M., Tamura, A., Yagi, N., Ueki, T., and Kataoka, T. Crystal structure of M-Ras reveals a GTP-bound "off" state conformation of Ras family small GTPases. *J. Biol. Chem.* 280, 31267-31275 (2005)
- Okada, T., Ding, G., Sonoda, H., Kajimoto, T., Haga, Y., Khosrowbeygi, A., Gao, S., Miwa, N., Jahangeer, S., and Nakamura, S. Involvement of N-terminally extended form of sphingosine kinase 2 in serum-dependent regulation of cell proliferation and apoptosis. *J. Biol. Chem.* 280, 36318-36325 (2005)
- Umada-Kajimoto, S., Yamamoto, T., Matsuzaki, H., and Kikkawa, U. The complex formation of PKC δ through its C1- and C2-like regions in H₂O₂-stimulated cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 341, 101-107 (2006)
- Matsubara, T., Shirai, Y., Miyasaka, K., Murakami, M., Yamaguchi, Y., Ueyama, T., Kai, M., Sakane, F., Kanoh, H., Hashimoto, T., Kamada, S., Kikkawa, U., and Saito, N. Nuclear transportation of diacylglycerol kinase: its possible function in the nucleus. *J. Biol. Chem.* 281, 6152-6164 (2006)
- Cheeseman, K.L., Kashiwagi, K., Michaud, T., Ueyama, T., Wang, D., Flax, L.A., Shirai, Y., Loegering, D.J., Saito, N., and Lennartz, M.R. Targeting of PKC- ϵ during Fc γ R-dependent phagocytosis requires the ϵ C1B domain and phospholipase C- γ 1. *Mol. Biol. Cell* 17, 799-813 (2006)
- Eguchi, S., Tokunaga, C., Hidayat, S., Oshiro, N., Yoshino, K., Kikkawa, U., and Yonezawa, K. Different roles for the TOS and RAIP motifs of the translational regulator protein 4E-BP1 in the association with raptor and phosphorylation by mTOR in the regulation of cell size. *Genes Cells* 11, 757-766 (2006)
- Mishima, Y., Giraldez, A.J., Takeda, Y., Fujiwara, T., Sakamoto, H., Schier, A.F., and Inoue, K. Differential regulation of germline specific mRNAs in soma and primordial germ cells by zebrafish miR-430. *Curr. Biol.* 16, 2135-2142 (2006)
- Bui, H.T., Van Thuan, N., Wakayama, T., and Miyano, T. Chromatin remodeling in somatic cells injected into mature pig oocytes. *Reproduction* 131, 1037-1049 (2006)
- Lee, J., Okada, K., Ogushi, S., Miyano, T., Miyake, M., and Yamashita, M. Loss of Rec8 from chromosome arm and centromere region is required for homologous chromosome separation and sister chromatid separation, respectively, in mammalian meiosis. *Cell Cycle* 5, 1448-1455 (2006)
- Isaji, M., Iwata, H., Harayama, H., and Miyake, M. The localization of LAP2b during pronuclear formation in bovine oocytes after fertilization or activation. *Zygote* 14, 157-167 (2006)
- Oshima, K., Takeda, M., Kuranaga, E., Ueda, R., Aigaki, T., Miura, M., and Hayashi, S. IKK ϵ Regulates F Actin Assembly and Interacts with Drosophila IAP1 in Cellular Morphogenesis. *Curr. Biol.* 16, 1531-1537 (2006)
- Tsuda, L., Kaido, M., Lim, Y.-M., Kato, K., Aigaki, T., and Hayashi, S. An NRSF/REST-like repressor downstream of Ebi/SMRTER/Su(H) regulates eye development in Drosophila. *EMBO J.* 25, 3191-3202 (2006)
- Yamamoto, N., Mammadova, G., Song, R.X., Fukami, Y., and Sato, K., Tyrosine phosphorylation of p145^{met} mediated by EGFR and Src is required for serum-independent survival of human bladder carcinoma cells. *J. Cell Sci.*, 119, 4623-4633 (2006)
- Qin, Q., Inatome, R., Hotta, A., Kojima, M., Yamamura, H., Hirai, H., Yoshizawa, T., Tanaka, H., Fukami, K., and Yanagi, S. A novel GTPase, CRAG, mediates promyelocytic leukemia protein-associated nuclear body formation and degradation of expanded polyglutamine protein. *J. Cell Biol.* 172, 497-504 (2006)
- Yamamoto, T., Matsuzaki, H., Kamada, S., Ono, Y., and Kikkawa, U. Biochemical assays for multiple activation states of protein kinase C. *Nature Protocols* 1, 2791-2795 (2007)
- Ueyama, T., Tatsuno, T., Kawasaki, T., Tsujibe, S., Shirai, Y., Sumimoto, H., Leto, T.L., and Saito, N. A regulated adaptor function of p40phox: distinct p67phox membrane targeting by p40phox and by p47phox. *Mol. Biol. Cell*, 18, 441-454 (2007)
- Kim, H-S., Takahashi, M., Matsuo, K., and Ono, Y. Recruitment of CG-NAP to the Golgi apparatus through interaction with dynein-dynactin complex. *Genes Cells* 12, 421-434 (2007)
- Takasaki, T., Liu, Z., Habara, Y., Nishiwaki, K., Nakayama, J., Inoue, K., Sakamoto, H., and Strome, S. MRG-1, an autosome-associated protein, silences X-linked genes and protects germline immortality in *Caenorhabditis elegans*. *Development* 134, 757-767 (2007)
- Bui, H.T., Van Thuan, N., Kishigami, S., Wakayama, S., Hikichi, T., Ohta, H., Mizutani, E., Yamaoka, E., Wakayama, T., and Miyano, T. Regulation of chromatin and chromosome morphology by histone H3 modifications in pig oocytes. *Reproduction* 133, 371-382 (2007)
- Moniruzzaman, M., Sakamaki, K., Akazawa, Y., and Miyano, T. Oocyte growth and follicular development in KIT-deficient Fas-knockout mice. *Reproduction* 133, 117-125 (2007)
- Nagashima, H., Kuraku, S., Uchida, K., Ohya, Y.K., and Kuratani, S. On the carapacial ridge in the turtle embryo: its developmental origin, function, and the chelonian body plan. *Development in press*
- Ota, K.G., Kuraku, S., and Kuratani, S. Hagfish embryology with reference to the evolution of the neural crest. *Nature* 446, 672-675 (2007)
- Hasan, A.K.M.M., Ou, Z., Sakakibara, K., Hirahara, S., Iwasaki, T., Sato, K., and Fukami, Y. Characterization of *Xenopus* egg membrane microdomains containing uroplakin Ib/III complex: roles of their molecular interactions for subcellular localization and signal transduction. *Genes Cells*, 12, 251-267 (2007)

②国際会議等の開催状況【公表】

本拠点は事業期間中に6回の国際会議を開催した。

2004年1月26～28日・神戸大学百年記念館六甲ホール

The 21st Century COE Program “Conference on Lipid Messenger”

参加人数：152名（外国人15名）、講演者：海外2名、国内4名、学内4名

主な招待講演者： Wonhwa Cho, University of Illinois at Chicago, USA：脂質関連酵素の膜ターゲティングに関する先駆的研究者、Isabel Merida, Spanish Council for Scientific Research, Spain：免疫系におけるDGキナーゼの世界的研究者、坂根郁夫, 札幌医科大学：DGキナーゼのクローニングに成功した本領域の第一人者。脂質関連酵素の機能およびサブタイプ特異的機能を可能にするリピッドシグナリング分子機構について最新の研究成果発表と討論を行った。

2004年11月15～16日・神戸大学百年記念館六甲ホール

The 21st Century COE Program Symposium “Signal Transduction in Gametogenesis and Fertilization”

参加人数：210名（外国人20名）、講演者：海外4名、国内2名、学内2名

主な招待講演者： John J. Eppig, Jackson Laboratory, USA：卵母細胞の体外培養系を用いて原始卵胞内卵母細胞からマウス産仔の作出に成功した卵母細胞の発育に関する第一人者、Rafael A. Fissore, University of Massachusetts, USA：哺乳類の受精卵におけるカルシウムオシレーション研究の第一人者、Peter Sutovsky, University of Missouri-Columbia, USA：受精に際して精子が持ち込む中心小体の役割や精子ミトコンドリアの消失に関する研究の第一人者。生殖細胞の形成から受精に至るまでの現象に関わるシグナル伝達機構に関しての最新の研究成果について討論した。

2005年11月24～25日・神戸大学瀧川記念学術交流会館

The 21st Century COE Program Symposium “Japan-Taiwan Symposium on Cell Signaling and Gene Expression”

参加人数：127名（外国人22名）、講演者：海外6名、国内2名、学内2名

主な招待講演者： Wen-Chang Chang, National Cheng Kung University, Taiwan：台湾におけるCOE研究リーダー、リピッドメッセンジャー生合成制御に関する世界的研究者、Ming-Jer Tang, National Cheng Kung University, Taiwan：台湾成功大学副学長、細胞接着によるシグナル伝達に関する著名な研究者、Ih-Jen Su, National Taiwan University, Taiwan：肝がん発生の分子機構に関する研究により世界的に著名な台湾におけるがん研究指導者の一人。台湾、日本両国の研究者が参集し遺伝子発現機構に至る細胞シグナリング機構について発表、討論を行った。

2006年2月9～11日・神戸国際会議場

International Symposium of Kobe University 21st COE Program on Signal Transduction, In Memory of Prof. Yasutomi Nishizuka

参加人数：約300名（外国人18名）、講演者：海外13名、国内4名、学内4名

主な招待講演者： Roger J. Davis, University of Massachusetts, USA：ストレス依存性MAPキナーゼ研究の第一人者、Tony Hunter, Salk Institute, USA：タンパク質チロシンリン酸化反応の発見者、Robin F. Irvine, University of Cambridge, UK：カルシウム動員をもたらすイノシトール3リン酸の発見者。神戸大学21世紀COEプログラム医学系拠点との共催により第一線の研究者が一同に会しシグナル伝達に関する世界的先端研究の発表、討論を行った。

2006年10月27日・神戸大学百年記念館六甲ホール

The 21st Century COE Program COE Workshop “Potential of Mammalian Oocytes”

参加人数：80名（外国人12名）、講演者：海外4名、国内2名、学内2名

主な招待講演者： Martin M. Matzuk, Baylor College of Medicine, USA：哺乳類の卵母細胞自体が分泌する成長因子を発見し、卵巣内で卵母細胞が体細胞を制御するとの新たな概念の提唱者、Bernard Maro, Universite Paris 6, France：卵母細胞の成熟、不均等な分裂に関わる研究の第一人者、Patricia Hunt, Washington State University, USA：哺乳類の生殖細胞形成過程における染色体の交叉、分離とその異常に関する研究の第一人者。哺乳類の卵母細胞に関するインプレメンティング、全能性の賦与、染色体の接着・分離、不均等分裂に関して最先端研究の発表と討論が行われた。

2006年11月29日～12月1日・神戸大学瀧川記念学術交流会館

The 21st Century COE Program COE Program Symposium “TOR-Signaling Mechanisms in the Cell Growth Regulation”

参加人数：110名（外国人15名）、講演者：海外3名、国内7名、学内3名

主な招待講演者： Michael N. Hall, University of Basel, Switzerland：TORタンパク質の発見者、Kun-Liang Guan, University of Michigan, USA：低分子量Gタンパク質RhebによるTOR機能制御の提唱者、Joseph Avruch, Massachusetts General Hospital, USA：インスリンシグナリング研究の第一人者。栄養状態を認識するTORタンパク質に関する最新の研究の発表と討論が行われた。

2. 教育活動実績【公表】

・博士課程学生のRA採用

学内に設けられたCOE推進委員会の助言・評価のもとに博士課程学生を積極的にRAとして採用し将来の研究を担う人材育成の第一段階とした。初年度は全員を3ヶ月程度雇用したが、次年度からは研究への参加の形態に応じて採用期間を通年、半年、3ヶ月程度に区分した。年度別採用人数（外国人留学生数）は平成14年度から48（15）、22（6）、25（10）、24（6）、15（7）、延合計数は134（44）であり、高い国際性を目指し全体の約3割を外国人留学生数とした。なお、最終年度は採用人数が減少したが、これは大学院GPプログラムによる支援の影響であり本拠点を含む学内関係領域の活動はかえって活性化されている。

・情報交換と技術協力、ディスカッション会合等

拠点内での情報交換と技術協力に関しては、計画したとおり実験技術や材料を共有することにより研究室を越えた協力を促進するとともに、複数研究室による定期セミナー（月1回程度）を実施した。拠点全体の集まりとしては、定期学術会合（年2回）、技術講習会（年1回）、本学医学系拠点との合同会議（平成16年度より年1回）、国際シンポジウム（期間中6回）を開催することにより、教員や研究員のみならず学生にも発表とディスカッションの機会を積極的に設けた。

・国際性の涵養

国際的に通用する人材の育成を目的として、前項に記載する本拠点主催の6回の国際会議のうち4回（第2年度より年1回）において博士課程学生をはじめとする若手研究者による英語口頭発表会“Discussion Meeting for Young Scientists”を開催し、その発表内容およびディスカッション、プレゼンテーションと英語能力を国内外からの招待講演者と拠点研究者とが審査員として評価し、最優秀発表者を選考の上で表彰した。また、発表会後には発表者に毎回、アンケートを実施し、その集計結果を拠点ホームページに公開した。第1回は2004年1月の第1回国際会議第3日目に若手研究者22名が発表とディスカッションを行い、最優秀発表者（2名）を表彰した。第2回は2004年11月の第2回国際会議第2日目に10名が発表を行い、最優秀発表者（1名）を表彰した。なお、第1回の発表者アンケート結果に基づき、発表とディスカッションの時間を9分と3分から第2回以降は12分と3分にフィードバック修正した。第3回は2005年11月に開催された台湾COE拠点との合同シンポジウム（第3回国際会議）の第2日目に14名（台湾側5名、日本側9名）が発表し2名の最優秀表彰を行ったが、事業推進担当者のみならず若手研究者にとっても実際に国際会議となった。第4回は2006年11-12月に開催された第6回国際会議第3日目に12名が発表し最優秀発表者2名を表彰し本拠点最後の国際会議を締めくくった。Discussion Meeting for Young Scientistsに際しては、発表者に対して英語を母国語とする専門家による個別事前英語指導を毎回、抄録およびプレゼンテーションの準備が整った段階で実施した。また、学生が英語能力について定期的に客観的評価を受ける機会としてTOEIC-IPテストを平成15年度は2回、翌年度以後は年1回、実施した。アンケートではこれらの英語指導が実際の発表ならびに英語力向上に役に立ったとの感想が述べられている。

なお、拠点若手研究者が国際会議招聘外国人研究者と実験データ紹介を含めた直接の意見交換を行う機会を国際会議とは別途に設けた。また、学会等で来日した海外研究者に学術講演を依頼したが、その際にも可能な限り学生が海外研究者とディスカッションを行う時間を設定した。拠点内の外国人客員教授（1名）ならびに外国人COE研究員（研究員17名中3名）とコミュニケーションも英語使用を日常的なものとすることに貢献した。さらに、若手研究者をエンカレッジするために国際学会発表のための海外派遣、共同研究や講習コース参加を目的とした海外への短期派遣（合計27名）を実施した。該当学生は海外での経験を拠点ホームページで発表し、個人の経験を他の若手研究者と共有することとした。

若手研究者にとって第一線の研究に触れ、活発な討論と研究交流が行い、自らの英語発表の評価を受けることは貴重な経験となり、大きな自信につながった。この経験をもとに、学生が海外の学会に自ら積極的に参加し発表しようとする姿勢が形作られ、また若手研究者発表会において審査員から高い評価が得られることとなったと考えられる。

・ワーク・スタディ制度

学部学生を3ヶ月間、研究室における実験補助に謝金雇用し、同時にセミナー、研究集会への参加等を通じて早期に先端の研究活動に触れ国際的研究環境を知る機会としてワーク・スタディ制度（合計30名）を実施した。該当学生は研究室での経験を拠点ホームページで発表し、個人の経験を他学生の参考とすることとした。実施数は決して多くはないが、インセンティブ（謝金）なしでも研究活動に触れることを希望する学部学生が徐々に増加している。

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)

設定された目的は概ね達成され、期待どおりの成果があった

(コメント)

生命現象の基本原理ともいえる細胞内情報伝達の機構を解析する目的で設置されたセンターの実績の上に立って、今回の拠点形成は提案されたものであり、計画に沿って確実に運営されたと評価できる。

しかし、研究活動面においては、全体として各論的進展に止まっているところが見受けられる。

人材育成面では、当初の計画どおり、各年度に亘って、COE研究員及び大学院生のリサーチアシスタント（RA）等による補助員を積極的に採用し、若手の研究・教育の向上を図り、また、若手研究者による成果の発表はすべて英語発表とし、国際的に活躍できる人材の育成に努めた点は評価できる。ただし、本拠点の研究展開に必須な若手の構造生物学者に乏しく、こうした分野の研究・教育面での強化が望まれる。

事業終了後の持続的展開については、本拠点がプログラム終了後も、大学の積極的な支援により、世界的研究レベルを維持するよう期待する。