

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) 兵庫県立大学	機関番号	24506
	(ふりがな<ローマ字>) Kumagai Nobuaki (氏 名) 熊谷 信昭		

2. 大学の将来構想

姫路工業大学の使命と目標

我が国が活力に富み、国際競争力を維持し高めていくためには、優れた研究者、技術者の育成が不可欠である。なかでもナノテクノロジー、バイオテクノロジーはその重点分野として取り上げられている。これまで科学技術の進歩、人材育成に中核的な役割を果たしてきた大学が、世界最高水準の研究・教育機関として機能することがいま強く求められている。

西播磨テクノポリスの西端にある播磨科学公園都市には我が国が誇る世界最高性能の大型放射光施設 SPring-8が設置されている。理学部はこの施設を利用して物質科学、生命科学に関する世界最先端の研究教育を行なうことを目的として1990年に設置された。本年4月より工学研究科、理学研究科は部局化され、高度の研究教育を行なう制度的環境も整ったところである。

このような状況において、姫路工業大学は保有する研究資源を得意分野に集中し、世界トップレベルの研究成果、世界に通用する研究者の育成を目指して次の二つの研究教育拠点の形成をはかる。

- 1) 工学研究科の3専攻(電気、機械、物質系工学)を核とし放射光施設ニュースバルを中心的な施設として「SRナノプロセスによる材料創生と産業応用」を目指す拠点を形成する。
- 2) 理学研究科の生命科学専攻を核とし、大型放射光施設SPring-8およびその研究者を取り込んだ「構造生物学を軸とした分子生命科学の展開」を目指す拠点を形成する。

県立大学の統合と拠点形成

兵庫県下には神戸商科大学(1948設置)、姫路工業大学(1949設置)、県立看護大学(1993設置)の3つの大学があるが、これらを統合し2004年4月から新しい県立大学を発足させる予定で現在その準備が進められている。現在の姫路工業大学の部局は、ほぼそのまま新県立大学に継承されることが計画で決められており、21世紀COEプログラムによる拠点形成は新大学においても滞りなく進められる。新大学においては複数の副学長が置かれる予定であり、COE拠点形成において学長を補佐する体制が強化さ

れる。

世界最高水準の研究

「構造生物学を軸とした分子生命科学の展開」拠点形成においては、世界最大の放射光施設SPring-8が至近距離にあるという利点を生かし、1.2 分解能のX線結晶構造解析による原子レベルでのタンパク質作用機構の解明と構造生物学の成果に立脚した生物機能の理解を目指す。

世界に通用する若手研究者(博士後期課程学生を含む)の育成

2002年大学院部局化にともない工学、理学研究科ともに大講座制を採用、若手研究者にとって分野の異なる専門家からも指導や助言が受けられる、互いに切磋琢磨する機会が増えるなど競争的研究環境づくりが進んでいる。また若手研究者が自立して研究できる機会を以下のようにして拡大する。

外部の研究機関等の研究者を招請して連携大学院を構成し、異分野交流による新しい研究の展開や若手研究者の視野を広めるのに役立つ研究を広く展開する。国際的に活躍できるコミュニケーション能力を養い、国際的な経験を積ませる。海外からの留学生を積極的に受け入れ、研究室に国際的雰囲気醸成する。国際学術交流協定や留学支援制度を活用し、海外に積極的に派遣する。国際学会・セミナーに積極的に参加させる。研究成果を国際学術雑誌に投稿させる。国際共同研究に積極的に参加させ、研究能力を磨くとともに、国際的人脈を形成させる。

研究教育組織の改編

県立大学統合に向けての動きの中で工学研究科、理学研究科の研究教育水準の向上、附置研究所との連携の強化を測るための組織改革を進めている。

- (1) 県立大学改革推進委員会において工学、理学研究科の研究教育水準を一層高めるため両研究科の部局化が必要であることを説き、「新県立大学基本計画案」の報告(2001年10月)にその内容を盛り込んだ。これと平行して設置者(兵庫県)に諸般の情勢から見て両研究科の部局化を緊急に進める必要があることを訴え、その結果新県立大学の発足(2004年4月)に先行して本年4月より両研究科の部局化が実現した。
- (2) このたび文部科学省より呈示された21世紀C

OE プログラムに沿って姫路工業大学に世界的な研究教育拠点を形成することについて、学内と設置者の合意のもとこの計画を策定した。

COE 拠点形成に向けた総合的アプローチ

学長、研究科長、研究所長、拠点リーダーからなる COE 形成推進委員会を設け、計画進捗状況のチェック、計画実現に必要な追加的対策等を講じ COE 形成を全学的に推進する。また、外部有識者（海外を含む）を中心とする姫路工業大学 COE 形成外部評価委員会を設け、評価、助言、支援等を仰ぐ。

若手研究者の自立を支援するため、学長裁定研究経費を重点的に配分する。

学長は、情勢の変化や機会の到来に機敏に対応しつつ、計画に沿って COE 形成が着実に進むよう努力を傾注する。

3. 達成状況及び今後の展望

兵庫県立大学の発足（平成 16 年度）に伴い、教育、研究・産学連携、学生生活、生涯学習・国際交流をそれぞれ担当する 4 名の副学長が配置された。学長のリーダーシップの下で、機動的・戦略的な企画立案機能を強化するため、大学運営の基本的方向を協議する「学長・副学長会議」が置かれた。21 世紀 COE プログラム拠点形成の支援には研究担当の副学長が深く関わってきた。生命理科学研究科の学生および教員を集めてほぼ 2 ヶ月に 1 回のペースで開催される 21 世紀 COE 若手研究者発表会に出席し、教育研究の進捗状況を把握するとともに、必要な支援策について協議し実現を図ってきた。

採択後の拠点形成に対する県および本大学の主な支援策は以下の通りである。（1）大学院学生のための学生寮（100 室）の新設。（2）理科学研究科 2 専攻を物質理科学研究科および生命理科学研究科に昇格（平成 16 年度新大学発足時）。（3）世界最高性能の共鳴ラマン分光システム（レーザー 20 台、共鳴ラマン分光光度計 8 台を含む、総額 4.5 億円相当）を岡崎国立研究機構分子科学研究所から譲渡を受け、これを県立先端科学技術支援センターに移設（平成 18 年 10 月）。これにより本拠点は、研究設備面でも、大型放射光施設「SPring-8」、高感度時間分解赤外分光装置、共鳴ラマン分光システムの 3 点セットを自由に利用できる世界的研究拠点として整備された。

当拠点での研究分野は、細胞生物学と構造生物学に大別できる。当拠点の中核施設として、構造生物学研究のための独立した附置研究所「ピコバイオロジー研

究所」を設置する。当研究所は 5 部門（蛋白質結晶成長機構部門、蛋白質構造解析部門、蛋白質同位体標識部門、蛋白質振動分光光学部門、蛋白質機能理論部門）定員 15 名で構成される。まず平成 19 年度に既存生命理科学研究科 2 分野の教員 6 名を移籍し、蛋白質結晶成長機構部門および蛋白質振動分光光学部門からなる研究所を発足させる。必要スペースを既存研究棟および県立先端技術支援センター内に確保し、当初は研究科内研究所の形をとる。さらに、当研究所中核設備の一つとして、前述の通り、昨年末に岡崎分子科学研究所からの共鳴ラマン分光システムを移設した。研究所の設置・拡充は 19 年度兵庫県重点施策の一つとして位置づけられており、この計画を積極的に推進・実現する予定である。研究所長（兼務）には現在の 21 世紀 COE 拠点リーダーを当て、その成果を継承しつつ、革新的で研究者にとって魅力のある世界最高水準の研究教育拠点を形成を目指す。

兵庫県はこれまで科学技術振興にきわめて積極的に取り組んできた。第 3 期「兵庫県科学技術会議」の答申（平成 19 年 2 月の予定）は知の基盤形成・連携促進と科学技術人材育成の二つを振興策の柱としているが、その中で“世界的な研究機関の集積を活かし、内外研究者の集積をはかる”その具体的方策として“グローバル COE プログラムの県内での採択をめざすとともに、その育成を図る”ことを提言している。県立大学 3 大学の統合、新大学の発足に際しても、教員及び予算の削減を行わずに、むしろ充実に力を入れている。県立看護大の 21 世紀 COE プログラム「ユビキタス社会における災害看護拠点の形成（平成 15 年度）」の発足とほぼ同時に「地域ケア開発研究所」を設置したことも、県当局の積極的な姿勢を示している。

大型放射光施設「SPring-8」、高感度時間分解赤外分光装置、共鳴ラマン分光システムの 3 つは生命現象を司る各種タンパク質の構造と働きを解明するのに必須の装置である。これらが一ヶ所に設置されているところは世界を見渡しても他にない。これらを教育研究に供するとともに、SPring-8 と同様に国内外にこれらの設備を公開し、国内外の研究者との共同研究の展開に役立たせる。また施設の一層の拡充をはかるための最大限の支援を当研究科設置者である県当局は確約している。

21世紀COEプログラム 平成14年度採択拠点事業結果報告書

機 関 名	兵庫県立大学	学長名	熊谷信昭	拠点番号	A22
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)	構造生物学を軸とした分子生命科学の展開 Molecular Life Science Base on Structural Biology 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: 生物科学>(構造生物学)(X線結晶析)(細胞情報伝達機構)(細胞骨格・運動)(形態形成)				
3．専攻等名	生命科学研究科生命科学専攻(旧:姫路工業大学理学研究科生命科学専攻;平成16年4月1日変更) 物質科学研究科物質科学専攻(旧:姫路工業大学理学研究科物質科学専攻;平成16年4月1日変更)				
4．事業推進担当者					

6. 拠点形成の目的

本構想は、世界最大の放射光施設SPring-8が至近距離にあるという地の利を生かし、「**1.2Å分解能のX線結晶構造解析による原子レベルでのタンパク質作用機構の解明**」と「**構造生物学の成果に立脚した生命機能の理解**」を目指して、構造生物学を共通基盤とした分子生命科学の拠点を築こうとするものである。あらゆる生命現象はタンパク質の作用に帰せられる。したがって、生命現象の進行に伴って生じる、タンパク質とその作用をうける物質との化学構造変化を、それらを構成する原子の挙動として捉えたとき、化学と生物学との境界は消失し、生命現象の理解は飛躍的に高まる。姫路工業大学理学部はSPring-8との協力を前提として開設されたため、構造生物学を中心として、分子レベルの生命科学を目指す諸分野を周辺に配した構成となっている。また大学院では大講座制をとることによって、分野間の壁を低くするよう、特に配慮している。本専攻ではこれまでも、吉川らによるチトクロム酸化酵素の構造解析をはじめ、SPring-8を活用した多くの顕著な構造生物学的研究成果を生み出してきた。このような実績と特色ある分野構成を生かし、諸分野の研究者が年齢の隔てなく有機的に連携することによって、重要な生理機能をもつタンパク質の超高分解能の立体構造を解明し、その成果にもとづいて生命現象の本質的理解を目指す。

アミノ酸残基が一定の空間配置をとって構成されているタンパク質の作用中心（活性部位）は異方性をもっており、それがタンパク質の作用の進行に伴って多様に変化する。この作用中心の異方性こそがタンパク質の特異的機能の中核であり、したがって生命現象の本質的理解には、X線結晶構造解析をはじめとするタンパク質構造の研究が不可欠である。構造生物学の研究成果は、細胞生物学的研究によって発見された生命現象の機構の解明に寄与するだけでなく、新たな細胞生物学的研究の糸口となる。一方、構造生物学は生命現象の一つの研究手段に過ぎず、あくまでも細胞、個体レベルの研究成果によって動機づけられたものでなければならない。したがって構造生物学分野と分子生物学、細胞生物学等の分野の研究者が有機

的に連携することがきわめて重要である。しかしこれらの分野では、手法や考え方が大きく異なるため研究者同士の理解が難しく、従来の研究組織ではこのような分野間の連携は困難であった。本専攻は設置理念、立地条件、組織体制などから、それを実現するのに理想的な環境といえる。本構想は、本専攻がこれまで進めてきた構造生物学的研究を、細胞生物学的視点をさらに強化しつつ推進し、細胞生物学的研究にも構造生物学的視点と手法を導入することにより、独創的な研究を展開しようとするものである。

タンパク質のX線結晶構造解析において最も困難で時間がかかる部分は、結晶化と測定条件の最適化である。またタンパク質の結晶は通常不安定で、長期間保存することが困難である。したがって、研究の本拠がSPring-8から至近距離にあるという利点は計り知れないほど大きい。このような場所でこそ、上述のような高度の構造生物学的研究を目指すべきである。

構造生物学の技術、特にX線構造解析法の進歩によって、タンパク質の立体構造に関する報告は加速度的に増加している。しかし、報告されている構造は、ほとんどが2.0Å～3.0Å分解能の精度である。これを水素原子の位置が決定できる1.2Å分解能まで高めれば、タンパク質の活性部位における「化学反応」を原子の位置の変化として捉えることが可能になり、タンパク質の作用機構に関する理解は劇的に進むはずである。これまでは国内外を問わず、生化学、細胞生物学研究者の側から分解能をさらに高める要請がなされることはまれであり、構造解析研究者の側でその努力がなされることも少なかった。しかし少数ではあるが、より高分解能の構造解析によって原子レベルの反応機構を解析しようとする研究も着実に芽生えつつある。吉川らによるチトクロム酸化酵素の作用機構の研究はその一例である。

生命科学の応用としては、構造生物学に立脚したゲノム創薬やドラッグデザインなどが、今後の重要な課題である。本拠点の研究成果はこれらの課題の推進に大いに寄与すると共に、構造生物学の素養をもつ若手研究者をこれらの

分野に供給することは、社会的に大きな意義をもつと考えられる。

7. 研究実施計画

生体エネルギー変換、生体情報伝達、遺伝子発現、胚発生などの生命の維持に不可欠な生命現象の機構を、それを司るタンパク質の機能にもとづいて解明することを目指す。これらの生命現象は相互に密接に関連しているので、これまでも各グループが独自性をもって研究を進める一方、必要に応じて共同研究を行うことによって、相互に活性化を図ってきた。この拠点計画にもとづき、「タンパク質の立体構造」(構造生物学)という共通の視点を導入して、各グループ間のさらに特色ある有機的な共同研究を促進する。この拠点計画には、これまでの実績に基づいて1.2 Å分解能を越えるX線構造解析を現実に目指す研究から、細胞・個体レベルの生命現象に関する遺伝子解析の研究まで、「タンパク質の立体構造」の視点から見れば種々の発展段階にある研究課題が含まれている。まだ目的タンパク質が同定されていない細胞・個体レベルの研究課題も、時宜を得た共同研究により、生物学的に重要な生命現象をタンパク質の立体構造にもとづいて説明するという、新しい研究戦略の出発点となる。一方、高分解能の立体構造研究も、細胞生物学的研究によって発見される新しい問題の解明に資する可能性があってこそ、意味のあるものとなる。この拠点研究計画は、対象となるタンパク質の立体構造研究の進展の程度によって、次のようにまとめることができる。なお、どの研究も容易には成果の見込めない野心的なものであるので、散漫になる可能性がある(特に結晶化)。そこで拠点リーダーが毎年研究の進捗状況を審査し、計画の大幅な変更の勧告や予算措置の変更を検討する。

1. すでに2.8 Å分解能以上のX線構造が明らかになっている研究

ウシ心筋チトクロム酸化酵素、微生物の水素代謝システムの「NiFe」ヒドロゲナーゼ、窒素代謝系などのいくつかの金属酵素、およびニトリル代謝酵素について、それぞれの酵素反応中間体の1.2 Å分解能レベルでのX線構造を解明するとともに、振動分光法やXANES法により活性

中心の化学構造の精密解析を行う。さらに準動的・動的結晶構造解析法あるいは溶液散乱法を利用して、立体構造変化の動力的解析を行う。典型的な超分子複合体である20Sプロテアソームの高分解能解析を行い、タンパク質複合体形成機構の解明を目指す。また固体NMR法を利用した動的構造解析も進める。

2. タンパク質は単離されているが結晶化はまだ初期段階にある研究

活性化型タコロドプシン、光合成系II複合体、ミトコンドリア呼吸鎖の複合体IとATP合成酵素、代表的分子モーターであるダイニン、および一酸化窒素合成酵素/カルモジュリン複合体。これらのタンパク質はすでに単離され、結晶化条件の探索が進行中である。これと並行して、電子顕微鏡やX線小角散乱等によっても大まかな構造決定を行う。一方、人工的変異導入や種々の分光学的方法による機能研究もさらに進展させる。

3. タンパク質あるいはタンパク質複合体の同定と機能解析を中心とする研究

以下のような複合体の成分の同定とそれらの機能の細胞レベル、生化学レベルの解析を行う。構成成分の同定には、当理学研究科の寺部によって開発が進められてきたキャピラリー電気泳動法を質量分析法と組み合わせ(CE/MS)、ペプチド解析に最適化を図りつつ活用する。さらに結晶化を目指して複合体全体、あるいは強固な複合体を形成しているサブドメインの単離も試みる。これらの解析においてはcDNAを用いた様々な発現系を利用し、invitroにおける複合体の再構成も行う。またタンパク質の機能解析においては、すでに高次構造が報告されている場合には、その情報を積極的に活用して実験をデザインする。小胞体膜結合性プロテアソーム、シグナルソーム、核内レセプター、および植物の細胞骨格タンパク質を取り上げる。

4. 発生生物学的研究

カエルの受精卵を用いて、発生のプレパターンとしての機能を調べる。ホヤ幼生の脳神経系をモデルとして、脳神経系の構築に関わる遺伝子の機能と発現制御機構を解明する。これらの研究を通して胚発生や神経形成を制御するタ

ンパク質系を同定することを目指す。

8. 教育実施計画

教員の研究の特色と、SPRING-8が至近距離にあるという地の利を最大限に生かした教育により、世界をリードする研究者を育てる。本拠点では、「**細胞生物学がわかる構造生物学研究者**」と「**構造生物学がわかる細胞生物学研究者**」を養成する。これらの研究者は自らの分野において優れたエキスパートでありながら、他分野の研究も深く理解でき、他分野の研究者と**主体的な**共同研究を行うことができる。そのような研究者こそ、今後の生命科学において最も必要とされる人材である。

(1) 講義の充実による基礎学力の育成

次の2つの教育プログラムは学部4年次から博士前期課程にかけての学生を対象としているが、博士後期課程において研究者としての訓練を受けるための重要な基礎となる。

大講座横断教育プログラム：生命科学専攻に設置されている4つの大講座にまたがる複数の教員が協力して講義を行う。専門に関わりなく、多くの学生が共通的に取り組むべき最先端分野の課題を取り上げ、系統的に講義する。先端性を保つため、講義内容は2-3年毎に組み替える。来年度は「最先端ゲノム科学」をテーマとし、ゲノム解析の現状とポストゲノム時代の展望を講義する。講義内容は構造生物学を共通基盤とし、これに分子生物学や細胞生物学の観点を加えて、個々に特徴をもたせる。

学部と大学院の相互履修：学部4年次の学生のうち特に成績の優秀な者に対して、上記の大講座横断教育プログラムの講義の履修を認め、早い時期から高度の専門知識を身につけさせる。一方、大学院進学後にも、学部時代に履修しなかった学部開講科目の履修を認め、広い視野を身につけることを奨励する。

(2) 研究分野横断的な相互啓発による総合的研究能力の育成

研究計画公聴会の実施：博士後期課程の入試に際して、学生に詳細な研究計画を発表させ、専攻全構成員による活発な討論に供する。これを通じて学生の研究企画能力の育成を図る。

教員チームによる研究指導：個々の学生に

ついて主たる指導教授のほか、他分野から複数の教員を選んで副指導教員に定める。毎年一回、指導教員全員の前で学生に研究状況の報告を求め、適切な助言を与える。このチーム指導体制により、学生が独善的な考えや狭い視野に捉われることなく、他分野から有効な技術・知識・考え方を導入するのを促進する。

専攻内研究発表会の開催：本専攻は比較的小規模であり、分野間の壁が低いことから、これまでも教員・学生の幅広い相互協力が行われてきた。これをさらに活発で実りあるものとするため、定期的に各分野による専攻内研究発表会を行う。ここでは若手教員による研究紹介と学生による研究発表を行い、活発な相互批判を通じて、研究の活性化と学生の研究遂行能力および発表能力の育成を図る。

(3) 国際的コミュニケーション能力の育成

以下の取り組みにより国際交流を活発化させ、それを通じて学生に国際的コミュニケーション能力を身につけさせる。

国際学術集会への学生の参加の奨励：学生に英語による発表の機会を与え、海外の研究集会の雰囲気を経験させる。

国際シンポジウムの開催：学生に英語による発表の機会を与えると共に、海外の優れた研究者とじかに接することによって、科学者の人間性に触れさせる。

学生の海外派遣の推進：研究遂行のために学生を海外に派遣し、一流の研究体制の中で優れた成果を挙げる機会を与えると共に、早い時期に海外での研究生活を体験させる。

大学院留学生受け入れの促進：本専攻はまだ歴史が浅いため、海外からの留学生の数はそれほど多くないが、年々、着実に増加している。今後も国際貢献と日本人学生に対する刺激という観点から、留学生の受け入れをさらに促進する。この趣旨にもとづき、現在、キャンパスに隣接して留学生および外国人ポストドクのための寮を建設する計画を進めている。

(4) リサーチアシスタント制度の導入

リサーチアシスタント制度を新たに導入し、教員の研究を補助する中で研究の進め方を実感させる。なお、ティーチングアシスタントについては現在すでに実施しているが、これをさらに充実し、教育指導を行う中で自らも学習す

る機会を与える。

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

当拠点では発生学から振動分光学まで分子生命科学の種々の発展段階にある研究を推進している研究グループが「生命現象はタンパク質の駆動する化学反応である。」との共通認識をもって緊密な連携のもとに研究教育を推進してきた。また「世界的な研究に主体的に参画すること以上の世界的な研究者育成方法はない。」との認識も拠点内に十分浸透している。これらは中核となる専攻（生命科学専攻）の設立理念と一致するものであったこともあり、この理念はほぼ完全に周知徹底することができた。この理念の周知のためには、ほぼ隔月に開催された研究発表会（下記 4）参照）と、毎年度当初の拠点リーダーの各研究グループ指導者に対するヒヤリング（下記 4）参照）及び拠点リーダーによる若手—DC 予算枠（下記 4）参照）の審査等が大きく貢献したと考えられる。さらに、当拠点では、組織・細胞レベルから振動分光解析レベルまでの全段階の研究が 15 研究グループによって推進されている。このように小規模であることは研究上の連携を緊密にするためにも、理念の周知徹底のためにも、院生の研究指導にも誠に好都合であることが、当事業推進の過程で再認識された。大学である限り「世界的な研究に主体的に参加すること以上の世界的な研究者育成方法はない」との認識は共有されているはずであるが、当拠点形成計画推進担当者は全員（大学院学生も含めて）この命題は努力目標ではなく現実の課題として捉えるようになっている。

水素原子レベルの X 線構造解析による原子レベルのタンパク質作用機構の解明が当拠点での研究の最も重要な目標の一つであった。ヒドロゲナーゼの X 線構造解析の分解能は 1 Å にまで到達している。ウシ心筋チトクロム酸化酵素は 1.4 Å 分解能にまで到達した。ウシ心筋チトクロム酸化酵素結晶中での溶媒領域が広いいためこの分解能で水素原子レベルの構造解析が可能である。したがって当初の目標（水素原子レベルの分解能）は達成された。さらに、X 線

構造の精密化により本酵素のプロトンポンプ機構に関する重要な知見を得ることができた（下記 3）参照）。また水溶液中のタンパク質の赤外吸収スペクトルの時間変化を追跡することのできる超高感度赤外分光装置の開発がほぼ完了した。これはタンパク質機能解析の新時代の到来を約束する重要な成果といえる。一方ダイニンやミオシンの 1 分子機能解析、TNF α による細胞死における活性酸素の作用機作等の細胞学的研究成果は Nature や Cell に発表された。これらは想定以上の成果であるが、光化学系 やロドプシンの結晶化については、条件の検討に大きな進歩はあったが、X 線構造解析に利用できるような結晶は得られなかった。しかし光化学系の極めて安定な標品が得られており、今後の進展が期待される。なお、上述の研究成果はすべて本拠点形成計画発足以前からの長年の努力の結果ではあるが、本拠点形成事業によってこれらの研究が著しく活性化された。

以上の通り、拠点の研究活動は想定以上に活性化されたが、研究成果は想定以上のものもあるが、期待通りでないものもある。全体としては想定通りの成果を挙げたと言える。

2005 年に当拠点の外部評価の努力の一つとして各研究グループの研究業績評価を、それぞれの分野の外国人の世界的第一人者に依頼した。その際過去 10 年間の研究成果の要約を自己点検も兼ねて作成し、評価依頼者に送付した。これらの資料とともに各研究グループの評価文書を小冊子（A4、199 ページ）にまとめ、全国の関係諸機関に送付した。どの評価者もそれぞれの研究グループの特色を適切に捉えており、きわめて良好な評価結果が得られた。

2) 人材育成面での成果と拠点形成への寄与

「構造生物学研究はあくまでも細胞、個体レベルの研究成果によって動機付けられたものでなければならないし、細胞生物学的研究には生命現象はタンパク質の駆動する化学反応であるとの視点が不可欠である」。このような視点の重要性は若手教員や大学院生に着実に認識させることに成功していることは、研究指導の際に各教授が実感している。このような認識を得たことが今後の教育研究活動に生かされることが大いに期待できる。

当拠点形成事業期間中に 6 名の助教授と 2 名の助手が他大学にプロモーションされた。また博士号取得者の多くは海外の著名な研究室のポストドクに採用されている。当専攻では、特に博士後期課程学生に主体的に研究に参画させるために、博士論文の主論文になる論文には、実験研究は勿論、論文執筆および査読者及び編集者の修正要求等に対する対応まで、第 1 著者としての責任を持たせている。

3) 研究活動面での新たな分野の創成と、学術的知見等

タンパク質の機能解明のためには、機能中心を構成している原子の空間配置と原子間の化学結合の電子状態を明らかにしなければならない。前者は結晶構造解析により、後者は振動分光法により決定することができる。有色補因子は共鳴ラマン分光法、無色のアミノ酸残基は赤外分光法により、それぞれの振動分光解析が可能である。有色補因子はアミノ酸残基によりタンパク質の機能中心に特異的に保持されているため、有色補因子を持つタンパク質の機能解析にも赤外分光法は不可欠である。しかし、赤外分光法は水が強い赤外吸収を持つため、水溶液中のタンパク質には適用できなかった。したがって、これまでは、X 線構造解析によって決定されたアミノ酸残基の空間配置と、それらの水溶液中での化学的性質に基づいて、反応機構が議論されていた。そこで、当拠点では水溶液中にも適用できる赤外分光装置の開発に長年取り組んできたが、本年当初に従来の赤外光源より 5 桁強い赤外光を発生することのできる装置の開発に成功した。これにより水溶液中のタンパク質の赤外分光解析が可能になる。化学結合の化学反応性は結合距離が $0.01\text{\AA}$ (1 ピコメートル) 程度の変化によっても大きく影響されることが知られている。赤外分光解析によって、電子状態の変化を検出することにより、この結合距離変化を精密に測定することができる。そこで、X 線構造解析と赤外分光法によりタンパク質の構造をピコメートルレベルで決定することにより蛋白質の機能を原子レベルで捉えることにより、その蛋白質が駆動している生命現象を理解することを目指すことをピコバイオロジーと命名した。これはこれまでの構造生物学に欠けていた振動分光学的視点

を導入した、真の構造生物学である。

ウシ心筋チトクロム酸化酵素の酸化型/還元型 ($1.8/1.9\text{\AA}$ 分解能) の X 線構造は、その分子表面に近い位置にあるアミノ酸残基 (Asp51) が、本酵素の還元に伴ってプロトンをミトコンドリア内膜の外側へ輸送することを示している。また、ミトコンドリア内膜の内側から Asp51 へプロトンを輸送する経路が発見された。その経路に含まれるアミノ酸 (Arg38) は、酸素還元中心へ電子を供与する役割を持つ補因子である、ヘム a の側鎖の -CHO 基と水素結合を形成していた。ヘム a が電子を供与して酸化されたときに生ずる正電荷はこの -CHO 基にも流れ込み、水素結合を形成している Arg38 のもつプロトンに静電的斥力を加える。この斥力に駆動されて、プロトンはミトコンドリア内膜の外側へ能動的に輸送される。この X 線構造は、酸素還元とプロトンポンプとが、このように共役するという機構を強く示唆しており、生体エネルギー論分野の最も重要な課題を解決するものである。さらに、X 線回折実験条件の改善の結果、水素分子の位置決定可能な分解能 (本酵素結晶の空間群では $1.4\text{\AA}$ 分解能) に到達し、現在データ収集を行っている。ヒドロゲナーゼでは種々の酸化還元状態および配位子結合状態での構造解析が進められ、CO 結合型と遊離型では $1.0\text{\AA}$ 分解能の構造が決定された。最近、当拠点で、ある種の紅藻からきわめて安定な光化学系の単離に成功しており、結晶化条件の画期的改善が期待できる。インドールアミン酸素添加酵素、ニトリルヒドラーゼなどの X 線構造も決定された。

X 線構造解析によって見出されたチトクロム酸化酵素のプロトンポンプ部位と経路の Asp51 を含む 3 カ所のアミノ酸残基について、ウシ酵素の部位特異的変異体を、培養細胞を用いた蛋白質発現系によって調製し、プロトンポンプ機構を解析した。その結果、これら 3 つの変異体はすべてプロトンポンプ機能を失っていた。これらの結果は、この分野の常識を覆す歴史的な成果と見なされるであろう。蛋白質モーターの単一分子解析研究にも大きな進展があった。原形質流動に関わるミオシンが、アクチンフィラメント上で 35nm のステップを繰り返す連続運動型のモーターである

ことが、光ピンセットによる単一分子計測により明らかにされた。このほか、活性酸素による細胞死促進におけるシグナル伝達系の解明、膜蛋白質組み込みチャネルの特性の解析、脂肪滴表面の新規機能蛋白質の同定、生殖細胞質の成分解析などの研究成果が挙げられる。

4) 事業推進担当者相互の有機的連携

当拠点の基本理念を以下のような方策によって周知徹底させることに努力した。

i) 若手研究者発表会：各研究グループの若手教員および大学院学生による研究発表会を拠点構成員の全員参加のもとに公開で行った。全てのグループについて順番に発表し、毎回忌憚のない意見交換が行われた。これは、勿論、若手研究者の訓練の場として有効であったが、他分野の教員にとっては当該分野の最近の動向を知るまことに得がたい機会となった。そのため、教員の視野が着実に広がってきていることは、分野間の共同研究が具体化してきていることから明らかである。

ii) 21世紀COE成果報告会：研究グループ間の連携をさらに強化するため、本拠点形成事業最終年度にあたって、研究成果報告を兼ねて、各研究グループ指導者が各研究分野の動向と今後の展望について1回に2研究グループ、ほぼ毎月、六ヶ月にわたって開催した。若手研究者発表会と異なり、当該分野についての長年の研究実績に基づく発表は今後の連携の強化に大きく貢献することが期待される。

iii) 拠点リーダーによる審査とヒヤリング：研究方針と予算配分の決定のため、年度当初に、拠点リーダーが各研究グループ責任者から前年度の研究教育活動について詳細な報告を受けた。また、事業推進費の中に若手研究者のための優先予算枠を設けた。これは年度当初に若手教員や博士後期課程学生に研究計画を提出させ、拠点リーダーが審査し、所属するグループに予算を優先配分するものである。

これらの努力の結果細胞生物学研究グループと構造生物学研究グループ間の相互理解は確実に深まっている。今後の発展が大いに期待される。

5) 国際競争力ある大学づくりへの貢献度

ここでの国際競争力とは、それぞれの分野を学問的に先導することができるという意味で

ある。学問的に先導するような成果は流行に左右されない長年の地道な努力なしには得られない。上記3)で報告されたチトクロム酸化酵素のプロトンポンプ機構、ヒドロゲナーゼの水素活性化機構、ミオシンやダイニンの単一分子解析等の研究は当拠点の国際競争力を明確に示すものである。

6) 国内外に向けた情報発信

重要な研究成果は一流誌 (Nature, Science, Cell, EMBOJ, Proc. Natl. Acad. Sci. USA等) に報告された。また期間内に国際研究集会を都合4回開催した。

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

本補助金はすべて本拠点形成事業推進に不可欠であると拠点リーダーが判断したことによりのみ執行された。配分された研究費は研究遂行に必要な額の一部しか充当できなかったが、厳正な審査による思い切った傾斜配分を行ったため、野心的な研究を活性化することに大きく貢献したと考えられる。

今後の展望

当拠点の理念「生命現象はタンパク質の駆動する化学反応である」と「世界的な研究に主体的に参画させること以上の研究者育成法はない」に基づき「細胞生物学のわかる世界的構造生物学研究者」と「構造生物学のわかる細胞生物学研究者」との育成に今後も努力する。

兵庫県当局は大学附置の「ピコバイオロジー研究所」設立を決定し、本年4月より生命理学研究科付属の「ピコバイオロジー研究センター」を発足させた。このように「構造生物学を軸とした分子生命科学」拠点形成事業が「ピコバイオロジー」の創成のための事業へと発展させることについて兵庫県当局は最大限の支援を約束している。

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)

大学院学生の学習研究意欲の向上に計り知れないほど貢献した。また若手教員に対しては世界的な研究の場を作ることの重要性を再認識させるよい機会になったと考えられる。さらに、当拠点形成期間中に、世界的研究教育拠点到にふさわしい、歴史的な研究成果がいくつか報告されたことは、当拠点の国際的評価をさらに高めることに大きく貢献した。

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	兵庫県立大学	拠点番号	A22
拠点のプログラム名称	構造生物学を軸とした分子生命科学の展開		
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 吉川信也 1. Muramoto, K., Hirata, K., Shinzawa-Itoh, K., Yoko-o, S., Yamashita, E., Aoyama, H., Tsukihara, T. and Yoshikawa, S., A histidine residue acting as a controlling site for dioxygen reduction and proton pumping by cytochrome <i>c</i> oxidase, <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> 104 7881-7886 (2007) 2. Shinzawa-Itoh, K., Aoyama, H., Muramoto, K., Terada, H., Kurauchi, T., Tadehara, Y., Yamasaki, A., Sugimura, T., Kurono, S., Tsujimoto, K., Mizushima, T., Yamashita, E., Tsukihara, T. and Yoshikawa, S., Structures and physiological roles of thirteen lipids of bovine heart cytochrome <i>c</i> oxidase, <i>EMBO J.</i> 26 1713-1725 (2007) 3. Shimokata, K., Katayama, Y., Murayama, H., Suematsu, M., Tsukihara, T., Muramoto, K., Aoyama, H., Yoshikawa, S. and Shimada, H., The Proton-Pumping Pathway of Bovine Heart Cytochrome <i>c</i> Oxidase, <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> 104 4200-4205 (2007) 4. Yoshikawa, S., Muramoto, K., Shinzawa-Itoh, K., Aoyama, H., Tsukihara, T., Ogura, T., Shimokata, K., Katayama, Y. and Shimada, H., Reaction mechanism of bovine heart cytochrome <i>c</i> oxidase, <i>Biochim. Biophys. Acta</i> 1757 395-400 (2006) 5. Tsukihara, T., Shimokata, K., Katayama, Y., Shimada, H., Muramoto, K., Aoyama, H., Mochizuki, M., Shinzawa-Itoh, K., Yamashita, E., Yao, M., Ishimura, Y. and Yoshikawa, S., The low-spin heme of cytochrome <i>c</i> oxidase as the driving element of the proton-pumping process, <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> 100 15304-15309 (2003) 樋口芳樹 1. Ogo, S., Kabe, R., Uehara, K., Kure, B., Nishimura, T., Menon, S. C., Harada, R., Fukuzumi, S., Higuchi, Y., Ohhara, T., Tamada, A., Kuroki, Y., A Dinuclear Ni(mu-H)Ru Complex Derived from H₂, <i>Science</i> 316 585-587 (2007) 2. Schwarz-Romond, T., Fiedler, M., Shibata, N., Jonathan, P., Butler, G., Kikuchi, A., Higuchi, Y. and Bienz, M., The DIX domain of Dishevelled confers Wnt signaling by dynamic polymerization, <i>Nature Structural and Molecular Biology</i> in press (2007) 3. Morishita, H., Umitsu, M., Murata, Y., Shibata, N., Uda, K., Higuchi, Y., Yagi, T. and Ikegami, T., Structure of the Cadherin-related Neuronal Receptor/Protocadherin-α First Extracellular Cadherin Domain Reveals Diversity across Cadherin Familie, <i>J. Biol. Chem.</i> 281 33650-33663 (2006) 4. Ogata, H., Hirota, S., Nakahara, A., Komori, H., Shibata, N., Kato, T., Kano, K. and Higuchi, Y., Activation Process of [NiFe] Hydrogenase Elucidated by High- Resolution X-Ray Analyses: Conversion of the Ready to the Unready State , <i>Structure</i>, 13 1635-1642 (2005) 5. Shibata, S., Mori, K., Hieda, N., Higuchi, Y., Yamanishi, M. and Toraya, T., Release of a Damaged Cofactor from a Coenzyme B₁₂-dependent Enzyme, <i>Structure</i>, 13 1745-1754 (2005) 城 宜嗣 1. Sugimoto, H., Oda, S., Otsuki, T., Hino, T., Yoshida, T. and Shiro, Y., Crystal Structure of Human Indoleamine 2,3-dioxygenase: Insight into the Catalytic Mechanism of O₂ Incorporation by a Heme-containing Dioxygenase, <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> 103 2611-2616 (2006) 2. Nakamura, H., Kumita, H., Imai, K., Iizuka, T. and Shiro, Y., ADP Reduces the Oxygen Binding Affinity of A Sensory Histidine Kinase, FixL: Possibility of the Enhanced Reciprocating Kinase Reaction, <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> 101, 2742-2746 (2004) 3. Matsunaga, I., Shiro, Y., Peroxide Utilizing Biocatalysts: Structural and Functional Diversity of Heme-Containing Enzymes, <i>Current Opinion Chem. Biol.</i> 8 127-132 (2004) 4. Kumita, H., Matsuura, H., Hino, T., Takahashi, S., Hori, H., Fukumori, Y., Morishima, I., and Shiro, Y., NO Reduction by Nitric Oxide Reductase from Denitrifying Bacterium <i>Pseudomonas aeruginosa</i>: Characterization of Reaction Intermediates That Appear in the Single-Turnover Cycle, <i>J. Biol. Chem.</i> 279 55247-55254 (2004) 5. Adachi, S., S.-Y. Park, J. R. H. Tame, Shiro, Y. and Shibayama, N., Direct Observation of Photolysis-induced Tertiary Structural Changes in Human Haemoglobin, <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> 100 7039-7044 (2003) 神谷信夫 1. Kamiya, N., and Shen, J.-R., Crystal structure of oxygen-evolving photosystem II from <i>Thermosynechococcus vulcanus</i> at 3.7 Å resolution. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> 100 98-103 (2003) 山本雅貴 1. Inoue, T., Irikura, D., Okazaki, N., Kinugasa, S., Matsumura, H., Uodome, N., Yamamoto, M., Kumasaka, T., Miyano, M., Kai, Y. and Urade, Y., Mechanism of metal activation of human hematopoietic prostaglandin D synthase, <i>Nature Struct. Biol.</i> 10 291-296 (2003) 2. Tahirov, TH., Sato, K., Ichikawa-Iwata, E., Sasaki, M., Inoue-Bungo, T., Shiina, M., Kimura, K., Takata, S., Fujikawa, A., Morii, H., Kumasaka, T., Yamamoto, M., Ishii, S. and Ogata, K., Mechanism of c-Myb-C/EBP beta cooperation from separated sites on a promoter, <i>Cell</i>. 108 57-70 (2002)			

津田基之

1. Otto, E.A., Loeys, B., Khanna, H., Hellemans, J., Sudbrak, R., Fan, S., Muerb, U., O'Toole, J.F., Helou, J., Attanasio, M., Utsch, B., Sayer, J.A., Lillo, C., Jimeno, D., Coucke, P., De Paepe, A., Reinhardt, R., Klages, S., Tsuda, M., Kawakami, I., Kusakabe, T., Omran, H., Imm, A., Tipples, M., Raymond, P.A., Hill, J., Beales, P., He, S., Kispert, A., Margolis, B., Williams, D.S., Swaroop, A., and Hildebrandt, F., Nephrocystin-5, a ciliary IQ domain protein, is mutated in Senior-Loken syndrome and interacts with RPGR and calmodulin, *Nat. Genet.* 37 282-288 (2005)
2. Sayer, J.A., Otto, E.A., O'toole, J.F., Nurnberg, G., Kennedy, M.A., Becker, C., Hennies, H.C., Helou, J., Attanasio, M., Fausett, B.V., Utsch, B., Khanna, H., Liu, Y., Drummond, I., Kawakami, I., Kusakabe, T., Tsuda, M., Ma, L., Lee, H., Larson, R.G., Allen, S.J., Wilkinson, C.J., Nigg, E.A., Shou, C., Lillo, C., Williams, D.S., Hoppe, B., Kemper, M.J., Neuhaus, T., Parisi, M.A., Glass, I.A., Petry, M., Kispert, A., Gloy, J., Ganner, A., Walz, G., Zhu, X., Goldman, D., Nurnberg, P., Swaroop, A., Leroux, M.R. and Hildebrandt, F., The centrosomal protein nephrocystin-6 is mutated in Joubert syndrome and activates transcription factor ATF4, *Nature Genetics* 38 674-681 (2006)

大岩和弘

1. Tsutsui, Y., Yoshio, M., Oiwa, K., and Yamada, A., Striated muscle twitchin of bivalves has the 'catchability', the ability to bind thick filaments tightly to thin filaments, representing the catch state, *J. Mol. Biol.* 365 325-332 (2007)
2. Nishizaka, T., Oiwa, K., Noji, H., Kimura, S., Muneyuki, E., Yoshida, M. and Kinoshita, K. Jr., Chemomechanical coupling in F1-ATPase revealed by simultaneous observation of nucleotide kinetics and rotation, *Nature Struct. Mol. Biol.* 11 142-148 (2004)
3. Tominaga, M., Kojima, H., Yokota, E., Orii, H., Nakamori, R., Katayama, E., Anson, M., Shimmen, T. and Oiwa, K., Higher plant myosin XI moves processively on actin with 35 nm steps at high velocity, *EMBO J.* 22 1263-1272 (2003)
4. Burgess, S. A., Walker, M. L., Sakakibara, H., Knight, P. J. and Oiwa, K., Dynein structure and power stroke, *Nature* 421 715-718 (2003)
5. Seitz, A., Kojima, H., Oiwa, K., Mandelkow, E. M., Song, Y. H., and Mandelkow, E., Single-molecule investigation of the interference between kinesin, tau and MAP2c, *EMBO J.* 21 4896-4905 (2002)

平田 肇

1. Kamata, H., Honda, S., Maeda, S., Chang, L., Hirata, H. and Karin, M., Reactive oxygen species promote TNF α -induced death and sustained JNK activation by inhibiting MAP kinase phosphatases, *Cell* 120 649-661 (2005)

阪口雅郎

1. Kida, Y., Morimoto, F., Mihara, K., and Sakaguchi, M., Function of positive charges following signal-anchor sequences during translocation of the N-terminal domain, *J. Biol. Chem.* 281 1152-1158 (2006)
2. Kida, Y., Mihara, K., and Sakaguchi, M., Translocation of a long amino-terminal domain through ER membrane mediated by following signal-anchor sequence, *EMBO J.* 24 3202-3213 (2005)
3. Nakamura, Y., Suzuki, H., Sakaguchi, M., and Mihara, K., Targeting and assembly of rat mitochondrial translocase of outer membrane 22 into the TOM complex, *J. Biol. Chem.* 279, 21223-21232 (2004)
4. Suzuki, H., Kadowaki, T., Maeda, M., Sasaki, H., Nabekura, J., Sakaguchi, M., and Mihara, K., Membrane-embedded C-terminal segment of rat mitochondrial TOM40 constitutes protein-conducting pore with enriched β -structure, *J. Biol. Chem.* 279 50619-50629 (2004)
5. Sato, Y., Sakaguchi, M., Goshima, S., Nakamura, T., and Uozumi, N., Integration of Shaker-type K⁺ channel, KAT1 into the endoplasmic reticulum membrane: Synergistic insertion of voltage sensing segments, S3-S4 and independent insertion of pore-forming segments, S5-P-S6, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99 60-65 (2002)

大隅 隆

1. Yamashita, D., Komori, H., Higuchi, Y., Yamaguchi, T., Osumi, T., and Hirose, F., hATC domain-mediated self-association regulates nuclear localization and DNA binding of hDREF, *J. Biol. Chem.*, in press
1. Yamaguchi, T., Matsushita, S., Motojima, K., Hirose, F., and Osumi, T., MLDP, a novel PAT family protein localized to lipid droplets and enriched in the heart, is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor α , *J. Biol. Chem.* 281, 14232-14240 (2006)
2. Yamaguchi, T., Omatsu, N., Matsushita, S., and Osumi, T., CGI-58 interacts with perilipin and is localized to lipid droplets: Possible involvement of CGI-58 mislocalization in Chanarin-Dorfman syndrome, *J. Biol. Chem.* 279 30490-30497 (2004)
3. Shimizu, M., Takeshita, A., Tsukamoto, T., Gonzalez, F. J., and Osumi, T., Tissue-selective, Bidirectional Regulation of PEX11 α and Perilipin Genes through a Common Peroxisome Proliferator Response Element, *Mol. Cell. Biol.* 24 1313-1323 (2004)
4. Kimura, Y., Sakai, F., Nakano, O., Kisaki, O., Sugimoto, H., Sawamura, T., Sadano, H., and Osumi, T., Newly identified human nuclear protein, NXP-2, possesses three distinct domains: Nuclear matrix-binding, RNA-binding, and coiled-coil domains, *J. Biol. Chem.* 277 20611-20617 (2002)

新免輝男

1. Hirase, I., Hamada, T., Itoh, T. J., Shimmen, T. and Sonobe, S., n-butanol induces depolymerization of microtubules in vivo and in vitro, *Plant Cell Physiol.* 47 1004-1009 (2006)
2. Hamada, T., Igarashi, H., Yao, M., Hashimoto, T., Shimmen, T. and Sonobe, S., Purification and Characterization of Plant Dynamin from tobacco BY-2 cells, *Plant Cell Physiol.* 47 1175-1181 (2006)
3. Kumatani, T., Sakurai-Ozato, N., Miyawaki, N., Yokota, E., Shimmen, T., Terashima, I. and Takagi, S., Possible association of actin filaments with chloroplasts of spinach mesophyll cells in vivo and in vitro, *Protoplasma* 229 45-52 (2006)

渡辺憲二

1. Sato, K., Shibata, N., Orii, H., Amikura, R., Sakurai, T., Agata, K., Kobayashi, S. and Watanabe, K., Identification and origin of the germline stem cells as revealed by the expression of nanos-related gene in planarians. *Dev. Growth Differ.* 48 615-628. (2006)

国際会議等の開催状況【公表】

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

- 1 . 21 century COE Program, International Workshop on Structural Chemical Biology of Membrane Protein Complex Functions (Graduate School of Life Science, University of Hyogo, Kamigohri Akoh Hyogo 678-1297, 2004 April 19-20) organized by S. Yoshikawa and T. Ogura.

参加人数 90名(外国人参加者6名)

主な招待講演者

J. L. Popot (CNRS/Universite Paris-7 UMR 7099, Paris, France)
S. Ferguson-Miller (Michigan State University, East Lansing, USA)
C.-A. Yu (Oklahoma State University, Stillwater, USA)

- 2 . 21 century COE program, Workshop on the Mechanism of Cellular Energy Transduction (Graduate School of Life Science, University of Hyogo, Kamigohri Akoh Hyogo 678-1297, 2006 March 29) organized by S. Yoshikawa.

参加人数 45名(外国人参加者3名)

主な招待講演者

R. J. Cogdel (Department of Biochemistry, University of Glasgow, Glasgow UK)
N. W. Isaacs (Department of Chemistry, University of Glasgow, Glasgow UK)
Jian-Ren Shen (Department of Biology, Okayama University, Okayama Japan)

- 3 . 21 century COE program, International Workshop on Reaction Mechanisms of Energy-Transducing Metalloenzymes (Graduate School of Life Science, University of Hyogo, Kamigohri Akoh Hyogo 678-1297, 2006, June 17-18, 2006) organized by S. Yoshikawa and T. Ogura.

参加人数 90名(外国人参加者5名)

主な招待講演者

W. A. Cramer (Purdue University, West Lafayette, USA)
C.-A. Yu (Oklahoma State University, Stillwater, USA)
M. Wikström (University of Helsinki, Helsinki, Finland)

- 4 . 21 century COE program, International Symposium on Biological Applications of Vibrational Spectroscopy (Graduate School of Life Science, University of Hyogo, Kamigohri Akoh Hyogo 678-1297, March 3, 2007) organized by T. Ogura, T. Kitagawa and S. Yoshikawa.

参加人数 95名(外国人参加者5名)

主な招待講演者

D. L. Rousseau (Albert Einstein College of Medicine, Yeshiva University, New York, USA)
J. Kincaid (Marquette University, Milwaukee, USA)
P. Champion (Northeastern University, Boston, USA)
J. Turner (Virginia Commonwealth University, Richmond, USA)

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

大講座横断教育プログラム：大学院学生に分野横断的な知識を身に付けさせるため、異なる分野の講義科目を組み合わせ、履修を奨励するプログラムを実施している。16年度までの3年間は「最先端ゲノム科学」、17年度以降は「最先端構造生物科学」の科目名のもとに実施し、博士後期課程における研究活動の基礎として役立っている。

21世紀COE若手研究者発表会：各グループの若手教員および大学院生による研究発表会を、拠点構成員の全員参加のもとに公開で行ってきた。すべてのグループについて順番に発表を実施し、いずれも多く参加者を得て活発な議論が交わされた。この発表会は、若手研究者が自分の研究を見直し、他者に説明するよい機会となると同時に、幅広い分野にわたる拠点構成員の相互理解を深め、協力体制を構築する上でも大いに貢献した。休暇期間を除く時期にほぼ隔月に開催した。参加を強制するため毎回出席をとった。

博士後期課程学生に対するグループ指導：学位指導を行うに当たって、主たる指導教員の他に、各学生について構造生物学と細胞生物学の両方から少なくとも1名の副指導教員を選定し、グループ指導を行っている。学生が、狭い視野にとらわれずに研究を進めるよい手立てとなっている。

若手優先枠とDC奨励枠：21世紀COEプログラムの事業推進費の中に、若手研究者のための優先予算枠を設けてきた。これは年度当初に若手研究者や博士後期課程学生に研究計画を提出させ、拠点リーダーによる審査結果に応じて、所属するグループに予算を優先配分するものである。この制度は、若手研究者の訓練の場として有効である上に、拠点リーダーが拠点全体の研究進捗状況を把握し、自らのリーダーシップによる方向付けを行う手段としても役立ってきた。

RA制度の実施：21世紀COEプログラムの事業推進費によって、RAの制度を実施した。博士後期課程学生は自立して生計を営むのが普通であるため、これは彼らにとって大きな魅力となり、博士後期課程への進学意欲を高める契機ともなった。

若手研究者の海外派遣：21世紀COEプログラムの予算により、多くの大学院生に海外での学会で発表する機会を与えることができた。これにより、英語での発表能力を養うとともに、研究の国際的な広がりや国際競争の厳しさなどを実感させることができた。また若手研究者の長期の海外派遣にもこの予算を活用し、国際共同研究により、優れた研究成果を挙げさせることができた。その研究成果は、当該研究者の他大学へのプロモーションにおいて有力な実績となった。また国内においても学生を他大学等の研究機関に派遣し、共同研究の実績を積み重ねることができた。

シンポジウム・セミナー・講演会の開催：国際会議等の開催状況に記載された国際シンポジウム以外にも、海外研究者を中心に、構造生物学や振動分光学分野の指導的研究者を招き、講演を依頼した。若手研究者に一流の研究の息吹に触れ、それらの研究者と直接話す機会を与えることができ、非常によい刺激となった。

若手研究者によるシンポジウムの開催：学外の若手研究者によるシンポジウムを21世紀COE予算により開催した。関連分野の若手研究者が一堂に会し、活発な議論が行われた。この試みは、学内外の若手研究者が互いに刺激し合う場として、大いに有意義であった。

博士後期課程大学院生学会自主参加旅費補助：他分野の学会に、指導教員の承認を受けずに自主的に参加するための予算である（1人当たり上限が5万円）。但し、全く大学院生の自主性に任せるのではなく、拠点リーダーが指導教員に代わって参加計画を点検し、報告書を提出させ、予算執行の妥当性を確認した。学会参加が有意義であったことを明確に示す報告が提出されており、大学院生の自主性の涵養に有効であったと考えられる。

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)

研究教育拠点形成計画全体については、生体エネルギー関連など、特定の生理機能に的を絞り、また解析精度の向上を目指すなど、目標設定が適切で、このため学術的には高い成果を挙げている。県からも支援を引き出すなど拠点形成及び補助事業終了後の持続的展開への努力が払われており、総体的に研究成果については、高い評価をすることができる。

しかしながら、人材育成面については、研究者養成の努力がどのように実ったか見えにくい。

研究活動面については、中間評価時の指摘に対して十分な対応はとられていない部分があり、事業推進担当者27名中、半分以下の12名の発表論文は示されているが、残りの研究者がCOEプログラム進行中にどのような成果を挙げたのかが報告書からは読み取れず、この部分については今後の展開において、明らかにすることが望まれる。

事後評価結果に対する意見申立て及び対応について

意見申立ての内容	意見申立てに対する対応
【申立て箇所】 人材育成面については、研究者養成の努力がどのように実ったか見えにくく、<u>大学院進学者数や学位取得者数など、期待されるほどには増加していない。</u> 【意見及び理由】 21世紀COEプログラムの採択が通知されたのは、平成15年度入学の博士後期課程入学者の入試が終了した後であった。実際に採択の効果が現れた16年度以降は、生命科学専攻の入学者は顕著に増加し、入学定員を満たしている。また16年度入学生数の増加は18年度の学位取得者数の増加に反映されている（事業結果報告書様式4-1①）。一方、物質科学専攻の入学者数には大きな変化が見られないが、これは事業推進担当者に加わったのが寺部のみであったためである（事業結果報告書様式4-1②）。寺部は平成18年度末で定年退職予定であったため、新たな入学者を受け入れなかったが、自身が担当したそれ以前の入学生には、16年度までに全員3年間で学位を取得させた。以上のように、下線部の指摘には誤解があるように見受けられる。再検討をお願いしたい。	【対応】 以下の通り修正する。 人材育成面については、研究者養成の努力がどのように実ったか見えにくい。 【理由】 事業結果報告書に物質科学専攻の入学者等についての事情は示されていないが、申立てを踏まえ、事実関係に即して、修正した。
【申立て箇所】 研究活動面については、中間評価時の指摘に対して十分な対応は取られていない部分があり、<u>特に担当者の絞り込みはされず、事業推進担当者27名中、</u>―― 【意見及び理由】 当拠点の当初計画における全推進担当者の研究分野、及び研究教育レベルは拠点構想に相応しく、ま	【対応】 以下の通り修正する。 研究活動面については、中間評価時の指摘に対して十分な対応は取られていない部分があり、事業推進担当者27名中、―― 【理由】 申立てのとおり、事実誤認のため、削除する。

た研究分野の重複もない。むしろ、分子生命科学の分野が完全に網羅されていないため、外部との研究交流が必要なほどである。したがって、担当者のこれ以上の絞り込みは研究教育活動に少なからず支障を来すと考えられる。この状況を進捗状況報告書（中間評価後修正変更版、平成１７年３月提出）によって申告したところ、「中間評価後修正変更版について、特段のコメントはない」との通知を平成１７年４月１３日学振事第６号の１により受け取った。このように、担当者の絞り込みが得策ではないとの当拠点の意見は、分野別審査・評価部会で承認されたと理解している（この中間評価後の経過は、採択拠点事業結果報告書様式２〔非公開〕１頁から２頁に記載した）。また、中間評価以後も担当者の安易な補充や追加は一切行っていない。このように、この件については中間評価時の指摘に十分に対応しているため、削除願いたい。	
【申立て箇所】 <u>事業推進担当者２７名中、半分以下の１２名の発表論文は示されているが、残りの研究者がＣＯＥプログラム進行中にどのような成果を挙げたのかを報告書からは読み取れず、この部分については今後の展開において、明らかにすることが望まれる。</u> 【意見及び理由】 事業結果報告書様式３において１２名のみの業績を示したのは、同一研究グループに属する複数の事業推進担当者の連名による論文については、１名の氏名で代表させたこと、および記入スペースが限られているため、全員の業績を記載するのが困難と考えたためである。事業推進担当者全員が十分な業績を挙げており、それについては最終報告書（冊子体）を今年度内に作成し、各方面に配布する予定なので、その中で明らかにしたい。参考データとして、事業推進担当者全員の主な業績を網羅したものを添付する。追加事項については黄色の蛍光色で示した。	【対応】 原文のままとする。 【理由】 事業結果報告書には、申立てによる業績は示されておらず、その成果を今後明らかにすることを指摘したものであり、修正しない。また、追加提出された資料については、意見申立ての範囲外のため、加味しない。