

機関名	兵庫県立大学	機関番号	24506	拠点番号	A12
1. 機関の代表者 (学長)	(ふりがなくローマ字) KIYOHARA MASAYOSHI (氏名) 清原 正義				
2. 申請分野 (該当するものに0印)	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>				
3. 拠点のプログラム名称 (英訳名)	ピコバイオロジー：原子レベルの生命科学 Picobiology: Life science at the atomic level				
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線結晶解析)(タンパク質・核酸の構造・動態・機能)(分子分光)(生体分子立体構造解析及び予測)				
4. 専攻等名	生命理学研究科生命科学専攻、物質理学研究科物質科学専攻				
5. 連携先機関名 (他の大学等と連携した取組の場合)					
6. 事業推進担当者	計 25 名 ※他の大学等と連携した取組の場合：拠点となる大学に所属する事業推進担当者の割合 [      %]				
ふりがなくローマ字 氏名(年齢)	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) YOSHIKAWA SHINYA 吉川 信也(71)	生命理学研究科生命科学専攻・特任教授	構造生物化学(理博)	ミトコンドリア呼吸鎖複合体の反応機構解析、拠点構想全体の方針策定と方向付け		
MURAMOTO KAZUMASA 村本 和優(44)	生命理学研究科生命科学専攻・准教授	構造生物化学(理博)	ミトコンドリア呼吸鎖複合体のX線構造解析		
HIGUCHI YOSHIKI 樋口 芳樹(55)	生命理学研究科生命科学専攻・教授	構造生物化学(理博)	水素発生系蛋白質群のX線構造解析		
SHIBATA NAOKI 柴田 直樹(42)	生命理学研究科生命科学専攻・准教授	生物物理学(工博)	細胞分化関連蛋白質のX線構造解析		
SHIRO YOSHITUGU 城 宜嗣 (55)	生命理学研究科生命科学専攻・教授	構造生物化学(工博)	酸化還元金属蛋白質のX線構造解析		
SHEN ZYANREN 沈 建仁 (50)	生命理学研究科生命科学専攻・客員教授	構造生物化学(理博)	光合成系膜蛋白質複合体機能の構造生物学的研究		
YAMAMOTO MASAKI 山本 雅貴(48)	生命理学研究科生命科学専攻・教授	構造生物化学(理博)	蛋白質の放射光X線構造解析の新技術開発		
OGURA TAKASHI 小倉 尚志(53)	生命理学研究科生命科学専攻・教授	構造生物化学(理博)	呼吸系膜蛋白質複合体の化学構造の振動分光学研究		
TSUJI SATORU 辻 暁 (50)	生命理学研究科生命科学専攻・准教授	生物物理学(工博)	信号伝達系蛋白質の振動分光学的研究		
TSUKIHARA TOMITAKE 月原 富武(67)	生命理学研究科生命科学専攻・客員教授	構造生物化学(理博)	物質輸送の構造生物学		
MIZUSHIMA TSUNEHIRO 水島 恒裕(41)	生命理学研究科生命科学専攻・教授	構造生物学(理博)	蛋白質分解系の構造生物学		
SUGIMURA TAKASHI 杉村 高志(54)	物質理学研究科物質科学専攻・教授	有機化学(理博)	蛋白質機能の分子論的解析、界面活性剤の設計合成		
TATENO MASARU 館野 賢(45)	生命理学研究科生命科学専攻・教授	生物物理理論(理博)	生体機能高分子の分子・電子構造の理論解析		
SHIMADA HIDEO 島田 秀夫(64)	生命理学研究科生命科学専攻・教授	分子生物学(理博)	蛋白質の部位特異的同位体標識技術の開発		
FUJII HIROSHI 藤井 浩 (48)	生命理学研究科生命科学専攻・客員准教授	生物無機化学(工博)	金属蛋白質の反応機構の合成無機化学的解析		
MIYAZAWA ATSUO 宮澤 淳夫(47)	生命理学研究科生命科学専攻・教授	構造生物化学(理博)	顕微鏡法による細胞内分子複合体の立体構造解析		
OOIWA KAZUHIRO 大岩 和弘(51)	生命理学研究科生命科学専攻・教授	生物物理学(理博)	蛋白質分子モーターの構造と機能の解析		
MINEYUKI YOSHINOBU 峰雪 芳宣(56)	生命理学研究科生命科学専攻・教授	細胞生物学(理博)	生体ナノシステムの電子線トモグラフィ解析		
SAKAGUCHI MASAO 阪口 雅郎(53)	生命理学研究科生命科学専攻・教授	構造生物化学(理博)	オルガネラにおける膜蛋白質の構造構築機構		
YOSHIDA HIDEROU 吉田 秀郎(47)	生命理学研究科生命科学専攻・教授	分子生物学(理博)	細胞小器官の量的調節機構		
OOSUMI TAKASHI 大隅 隆 (62)	生命理学研究科生命科学専攻・教授	機能生物化学(理博)	脂肪滴表面蛋白質の機能解析		
NISHITANI HIDEO 西谷 秀男(52)	生命理学研究科生命科学専攻・教授	分子生物学(理博)	染色体複製のライセンス化機構の解析		
HATTA KOUHEI 八田 公平(51)	生命理学研究科生命科学専攻・教授	神経科学(理博)	脊椎動物の脳神経系構築機構の解析		
YONETANI TAKASHI Yonetani Takashi(81)	生命理学研究科生命科学専攻・客員教授	生物物理学(理博)	ヘムタンパク質機能の原子レベルでの解明		
MAIKERU SUTOUVERU Michael H.B.Stowell(47)	生命理学研究科生命科学専攻・客員教授	構造生物学(PhD)	タンパク質複合体の新規構造解析法の開発		
KITAGAWA TEIZOU 北川 禎三(71) (平成22年4月1日辞退)	生命理学研究科生命科学専攻・客員教授	構造生物化学(理博)	金属蛋白質の機能の共鳴ラマン分光学的解析		
上記推進担当者は研究活動を通じた人材育成に参画すると共に、(外国人客員教授以外は)運営委員会及び作業部会委員を交代で担当し事業推進の効率化を図った。					

機関（連携先機関）名	兵庫県立大学
拠点のプログラム名称	ピコバイオロジー：原子レベルの生命科学
中核となる専攻等名	生命理学研究科生命科学専攻
事業推進担当者	（拠点リーダー） 吉川 信也「特任教授」 外24名
<p>〔拠点形成の目的〕すべての生命現象は、蛋白質によって駆動される化学反応である。したがって生命現象の機構を解明するためには、まず研究対象の生命現象を詳細に解析し、さらにそれを駆動する蛋白質を同定、単離し（細胞生物学）、次に単離された個々の蛋白質について、その機能中心の構造を、X線構造解析法と振動分光法によってピコメートル（0.01Å）レベルの精度で決定する。これによって、機能中心を構成する官能基について、個々の原子の空間配置と化学的性質が明らかになり、蛋白質の機能を化学反応として理解することができる（構造生物学）。このように、生命現象という化学反応を原子レベルで捉えることを目指す研究を、ピコバイオロジーと命名する。</p> <p>細胞生物学は分子生物学的・生化学的方法により、構造生物学は上述のようにX線構造解析法と振動分光法により、それぞれ推進される。それらは研究方法に大きな違いがあるため、通常は別々の研究グループによって行われるが、独創的研究の発展のためには緊密に連携して推進されることが必要である。この連携を実現するためには、一方の分野の専門家が、他方の分野における研究の本質をよく理解していることが不可欠であり、そのような能力をもつ人材の育成を本拠点形成の最大の目標とする。</p> <p>世界的な研究を推進することができる若手研究者の育成策として、世界的な研究を実践させること以上のものはあり得ない。そこで、世界を先導するピコバイオロジー研究を推進しつつ、それに若手研究者を主体的に参画させることを、当拠点の人材育成計画における最重点方策と位置づける。</p> <p>〔拠点形成計画及び達成状況の概要〕蛋白質の機能中心には、種々のアミノ酸残基や補因子の官能基が空間的に配置され、固有の異方性が形成され、蛋白質の特異的機能の中核として機能している。したがって蛋白質の機能解明のためには、まず、これら官能基の空間配置をX線構造解析によって決定し、次に、化学的性質を明らかにするために、振動分光法（共鳴ラマン、赤外）により、個々の官能基の構造を、ピコメートル（0.01Å）レベルで決定する必要がある。可視吸収をもつ補因子の振動分光測定には共鳴ラマン分光法が、可視吸収をもたないアミノ酸残基には赤外分光法が利用される。しかし、水溶液中の蛋白質に適用できる高精度の赤外分光装置は開発されていなかったため、これまで、蛋白質に含まれるアミノ酸残基の赤外スペクトルは、ほとんど測定されておらず、アミノ酸残基の役割はX線構造解析の結果から「推定」されていたに過ぎない。本研究科では、水溶液中の蛋白質にも適用できる超高感度赤外分光装置が開発され、さらに性能向上のための装置改良が続けられている。また、近紫外から近赤外領域のどの吸収帯をもつ補因子の測定も可能な、世界最大規模の共鳴ラマン分光設備が設置されており、SPring-8にはX線回折実験用専用ビームラインを保有している。このように、世界最大規模で最高性能の構造生物学拠点が形成された。</p> <p>当拠点では、脳神経系の形成機構解析のような個体レベルの研究から、膜蛋白質の構造構築機構、脂肪滴の機能調節機構、ダイニンの1分子解析、ミトコンドリア呼吸系、光合成系や物質輸送系の巨大膜蛋白質複合体の結晶化、チトクロム酸化酵素や光化学系IIやヒドロゲナーゼのピコメートルレベルの構造解析、さらには理論解析まで、ピコバイオロジーの様々な発展段階の世界的研究が推進されている。このような研究に若手研究者を主体的に参画させるとともに、各研究グループがもつ、細胞生物学と構造生物学の研究に対する多様な視点を共有することによって、当拠点での両分野の連携を促進するために、各研究グループの研究内容と背景に関する若手研究者や研究グループリーダーによる種々の研究集会（若手研究者発表会、各年度業績報告会、国際研究集会等）を度々開催した。さらに、「細胞生物学のわかる構造生物学研究者」と「構造生物学のわかる細胞生物学研究者」の育成策として、異なる分野の研究や他研究グループの“異なる文化”を体験させるために「拠点内短期留学制度」、「短期海外留学制度」及び、両分野から選ばれた複数の教授による博士後期課程学生に対する「グループ指導」を学位取得の必修科目として新設した。このように、当拠点での組織的取り組みは、博士後期課程学生や若手研究者に広い視野を持たせるために有効に機能し、ユニークな人材育成の場が形成された。さらに、細胞中で一定の構造をもたず、離合集散する巨大な蛋白質集合体（オルガネラ等）の電子顕微鏡構造解析研究者を新規採用し当事業に参画させることにより、細胞生物学と構造生物学の連携のより一層の緊密化を図った。</p> <p>県当局は、ピコバイオロジー研究推進母体として、5部門（結晶成長機構、細胞構造生理、部位特異的同位体標識、振動分光、理論）構成のピコバイオロジー研究所（生命理学研究科附置）を設置し、本事業期間中に3部門に常勤教授席を配属した。当研究所の中核設備である、上述の赤外、ラマン分光設備整備拡充は、県当局の全面的な支援をうけて、ほぼ完了し、国内外の研究者の利用のために公開されている。</p>	

## 6-1. 国際的に卓越した拠点形成としての成果

国際的に卓越した教育研究拠点の形成という観点に照らしてアピールできる成果について具体的かつ明確、簡潔に記入してください。

## 1. 世界最高性能、最大規模、且つ唯一のタンパク質機能解析拠点の形成。

タンパク質の機能を化学反応としてとらえるためには、結晶構造解析によってタンパク質の機能中心の原子の空間配置を決定し、各原子の形成する化学結合距離をピコメートルの精度で振動分光学的に（赤外、ラマン）解析することによって、各原子の化学反応性を決定すること（どのような化学反応性の原子がどのように空間的に配置されているかを決定すること）が必要である。しかし、赤外分光法は水の強い赤外吸収のため、水溶液中のタンパク質のタンパク質の赤外分光解析は不可能であると考えられてきた。しかし、タンパク質中の機能中心に配置されているアミノ酸残基は、タンパク質外では実現が極めて困難な環境に置かれ、タンパク質外での物理化学的解析結果からは想像できないような機能（化学的性質）を持つ可能性がある。このような機能こそ、タンパク質の持つ、高度に組織化された機能の根源であるといえる。しかし、これまでは、赤外分光解析が不可能であったため、アミノ酸残基の各原子の化学的性質は、それらアミノ酸のタンパク質外での解析により明らかにされた性質から推定されていたに過ぎない。結晶構造解析と振動分光解析はタンパク質機能解析の両輪ともいえるが、これまではその一方が欠けていた。そこで、吉川らは10年以上前から、この装置の開発に取り組み、兵庫県当局の支援を受けて、水溶液中のタンパク質系に適用できる超高感度時分割赤外分光装置を当拠点形成事業期間中にほぼ完成させ、この装置を利用してチトクロム酸化酵素のC0光解離過程の解析に成功した。現在国内外の利用希望者に公開されている。一方着色のあるタンパク質補因子の振動分光解析に利用できる、世界最大規模のラマン分光装置も設置されている。また結晶構造解析設備として世界最高性能の放射光施設(SPring-8)と自由電子レーザー設備(XFEL)を保有する理研播磨研究所に、当研究科は隣接(約2km)しており、20年来緊密な連携のもとに教育研究を推進してきた。上述のとおり、タンパク質機能のピコメートルレベルの機能解析のためには振動分光解析と結晶構造解析の両方が不可欠である。したがってタンパク質機能解析(生命現象の解明)に理想的なそして世界唯一最高性能の設備を備えた教育研究拠点が形成された。

## 2. ピコバイオロジーの理念に基づく人材育成環境の構築

当拠点では前述の通り、拠点内短期留学、短期海外留学、グループ指導、若手研究者発表会、国際研究集会、学生国際学会派遣、海外若手研究者招聘等が「細胞生物学のわかる構造生物学研究者」と「構造生物学のわかる細胞生物学研究者」の育成のために制度化されている。これらの制度は、当事業による予算的裏付けがあったこと、また詳細な報告書の提出を義務づけたこと、さらに、これらの趣旨を特に教員が十分理解し協力したことなどにより、極めて円滑に実施された。このようなユニークな教育拠点が当事業により形成されたことを特に強調したい。

さらにこれらの活動は、学生および若手研究者に広い学術的視野を涵養することと、拠点内に、真の学術的自由が醸成されることに貢献している。広い視野と学術的自由は研究成果を評価する能力の育成に不可欠である。したがって、このような拠点活動により、「国際的に先導的な研究を推進するための、長期にわたる地味な努力を評価し、支援する環境」の組織的支援体制が整備された。

## 3. 主な研究成果。

当拠点では10年以上にわたる息の長い研究がいくつも推進されている。それらのグループからいくつもの重要な研究成果が本事業期間中に発表された。当拠点事業で醸成されている、長期にわたる地味な努力を評価し支援しようとする環境がこのような成果を誘発したと推定できる。これらの成果は年度末報告会等で討論し、重要な研究の実例を示すことによって、若手研究者に研究評価能力を高める機会を可能な限り提供した。主な成果は以下の通りである。[1]チトクロム酸化酵素(Cc0)の高分解能X線構造解析により $O_2$ 分子は $O_2$ 還元中心で1電子還元と3電子還元との2段階過程により水にまで還元されることによって活性酸素種の生成が防がれていること、プロトンポンプの逆流は水経路が $O_2$ 結合によって閉鎖されることによって防がれていることを明らかにした(PNAS 2010)。[2]ウシCc0の発現系を利用した突然変異解析により、細菌Cc0と全く異なるプロトンポンプ経路を持っていること、したがってCc0も創薬のターゲットになり得ることが示された(PNAS 2007)。[3]光合成の酸素発生系である光化学系IIのX線構造が1.9Å分解能で決定され、酸素分子発生部位の構造が決定された(Nature 2011)。この成果は2011年10大科学的発見の第4位にランクされている。[4]膜結合性ヒドロゲナーゼの酸素耐性機構が高分解能X線構造解析により解明された(Science 2011)。[5]Cc0の祖先であるNO還元酵素のX線構造が決定された(2010 Nature)。[5]生理条件下での構造解析を可能とするX線繊維回折を鞭毛に適用して軸糸構成要素の構造周期を精密に測定することに成功した(Nature 2012)。

「グローバルCOEプログラム」（平成19年度採択拠点）事後評価結果

機 関 名	兵庫県立大学	拠点番号	A12
申請分野	生命科学		
拠点プログラム名称	ピコバイオロジー：原子レベルの生命科学		
中核となる専攻等名	生命理学研究科生命科学専攻		
事業推進担当者	(拠点リーダー名)吉川 信也		外 24 名

◇グローバルCOEプログラム委員会における評価（公表用）

（総括評価）

設定された目的は概ね達成された。

（コメント）

大学の将来構想と組織的な支援については、大学本部および兵庫県により、本プログラムが当初から大学の将来構想において戦略的なものと位置付けられ、その中核施設としてピコバイオロジー研究所が設立されている。また、常勤の教員の配置など積極的な支援があり、将来の継続性も保証されている。特に大学のみならず、兵庫県のサポートにもかなりの努力が見られる。

拠点形成全体については、大学本部、事業推進担当者、県当局の積極的な協力の下に、ピコバイオロジー研究所を核とする構造生物学の国際的教育研究拠点として組織的な取り組みがなされた。また、拠点リーダーを中心とした集団指導体制により、拠点形成事業は円滑に推進され、若手人材育成に貢献している。

人材育成面については、特に中間評価後に、予算的措置、国際学会での発表の奨励などあらゆる面での改善が見られ、構造生物学と細胞生物学両領域を専門とする貴重な人材育成が図られている。一方、本拠点のように小規模の大学院では、大規模研究大学院に比べ素質ある大学院学生を如何に確保するかという問題や、英語力を向上させるための教育カリキュラムの多様化などの課題も残されている。

研究活動面については、構造生物学の分野、特にチトクロム酸化酵素、光化学系IIなどの研究で大きな成果をあげた。今後は細胞生物学との連携に関する試みが、具体的な成果となることを期待したい。

中間評価結果による留意事項等への対応については、特に「若手研究者国際会議派遣支援予算枠」の設定やRAの予算の増額など、人材育成に関する内容に改善が見られた。

今後の展望については、大学本部や県からの支援を受けて創設したピコバイオロジー研究所を拠点にして理化学研究所、SPring-8との連携の下、構造生物学を中心に細胞生物学を巻き込んでピコレベルの生物機能探究のユニークな研究が進展し、着実に成果を挙げることが期待される。

補助金の使途については、ピコバイオロジー研究所の立ち上げと若手人材育成を中心に据えて、概ね効果的に使用された。

本拠点においては、構造生物学の分野で成果をあげ、ピコバイオロジー研究所の設立など、構造生物学と細胞生物学の両領域を専門とする貴重な若手研究者の育成への体制も整えられた。グローバルCOE計画の継続性は大学や県によって保証されており、今後は構造生物学と細胞生物学の連携や、これまでに形成した拠点の枠を超えた活動の展開により研究の幅を一層広げ、新たな分野の創生など、更なる発展に期待したい。地方の比較的小規模大学でありながら、特色ある研究分野で世界をリードしており、今後が期待される。