

1. 研究課題名：前近代日本史料の構造と情報資源化の研究
2. 研究期間：平成12年度～平成16年度
3. 研究代表者：石上 英一（東京大学史料編さん所・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

①史料解析への情報学的方法の導入を前提とし、前近代日本の通時的・全国的な史料遺産の立体的脈絡を情報資源化により復原する方法の研究を行い、史料遺産情報を全国的・国際的に発信する双方向的ネットワークの形成により、21世紀の歴史史料遺産の研究・集積と発信のための「前近代日本の史料遺産プロジェクト」(Japan Memory Project: JMP)研究拠点を確立する。

②東京大学史料編纂所に集積されている歴史情報を補充しながら、合理的・大量デジタル情報化の方法を研究する。開発される史料画像・史料集版面画像・フルテキスト・索引語・目録などからなる前近代日本の史料遺産プロジェクトDBシステム(JMPDB)は、先導的モデルとしてのネットワーク上の仮想史料編纂研究空間として実現される。

③大量の史料デジタルコンテンツの蓄積から、史料自体に内在する脈絡を、歴史を構成する極大から極小にいたる事件の中から生まれた史料脈絡、過去の様々な個人の痕跡として構成される脈絡、それらを伝える物としての史料体の脈絡という3次元に立体化するための情報資源分析手法を研究する。

④研究の実現基盤として、双方向的・国際的な前近代史料共同研究を組織する。

⑤研究拠点形成研究の成果をもとに、日本前近代史料の情報資源化の研究拠点を史料編纂所に設置する方策を推進する。

(2) 研究成果の概要

史料編纂所に前近代日本史料歴史情報研究拠点を設けるために、情報資源蓄積・発信方法を研究し、統合型データベースシステムを開発し、外国所在前近代日本関係史料調査や歴史語彙情報化研究により国際的な前近代日本研究との連携の基盤を構築した。研究成果報告書『前近代日本史料の構造と情報資源化の研究』を制作した。

1 5回の公開研究会により歴史情報研究拠点に関する期待と意見を把握し、6回の国際研究集会により日本前近代史料の国際的利用環境の構築についての研究動向・意見を理解することに努めた。平成16年12月第6回国際研究集会「東アジア史料研究編纂機関国際学術会議」は、中国・韓国の史料研究編纂機関との持続的交流を実現する第一歩となった。報告書『アジア史料の情報資源化と国際的利用』(平成16年12月)を刊行した。

2 大日本史料総合DB・近世編年DB・電子くずし字字典・応答型翻訳支援システム・欧文日本古代史料解題辞典等を開発し、史料編纂所の既存各種DBとあわせて計30のDBを統合した統合データベースシステムを開発した。国文学研究資料館を中心とする古典籍史料横断検索システムに参加し、所蔵史料目録・古文書目録・古文書全文等DBのZ39.50/DublinCore版を開発した。史料稿本、謄写本、写本、維新史料稿本MF等のデジタル化を行い、既存DBのデータ増強も推進し史料コンテンツの大量生成を行った。

5. 審査部会における所見

A (期待どおり研究が進展した)

膨大な史料のデータベース構築においては、当初の目的をおおむね達成したといえ、当該分野にもたらす学問的利益は高く評価される。データベースの構造化や、国際的情報共有の実現という点では必ずしも満足する結果を導き得なかったが、韓国・中国・ロシアとの学術交流に努力がはらわれ、着実な前進がみられた。本研究は、組織の特性を生かした研究であり、史料の情報集積拠点としての基盤が築かれ、将来の継続的展開が期待できる点は喜ばしい。

1. 研究課題名：オーラル・メソッドによる政策の基礎研究

2. 研究期間：平成12年度～平成16年度

3. 研究代表者：伊藤 隆（政策研究大学院大学政策研究科・リサーチフェロー）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

「オーラル・メソッドによる政策研究」の目的は、戦後日本の歴史において重要な役割を担った人々、即ち政治家、官僚、経済人、労働運動指導者、ジャーナリストなどを対象としてインタビューを行い、その証言記録の集積と解析を通じて、政策研究を立体的に把握しようとするものである。オーラルヒストリーの手法によって集められた政策情報を広く公開することにより、社会全体がより多くの政策情報を共有することとなり、政策過程の一層の透明性が確保されるとともに、政策に関するより深い理解を促す一助ともなろう。また、このような研究のプロセスと成果は、学術研究と政策実務の交差する新たな知的アーリーナを提供することも出来る筈である。具体的な研究活動は、(1) インタビュー・データの蓄積、(2) 方法としてのオーラルヒストリーの確立、(3) 政策研究への利用、(4) データ管理体制の整備といった作業課題に沿って展開させ、もって政策研究の基盤構築に貢献しようとするものである。

(2) 研究成果の概要

戦後日本の歴史において重要な役割を担った約180名の人々を対象として、延べ1000回余りのインタビューを行い、貴重な証言記録を集積した。インタビュー対象者の職責も内閣総理大臣を含む政治家、行政官僚、外交官、自衛隊幹部、司法関係者、経済人、労働運動指導者、ジャーナリストなど多岐にわたる。政策テーマとして、沖縄問題、行政改革、都市計画行政、捕鯨問題、冷戦問題、日本のPKO経験、日米関係、石炭産業、国鉄民営化、雇用機会均等法、日本企業の海外進出などを取り上げ、これらインタビュー記録に基づく冊子を約100冊刊行した。なかでも、インタビューの対象とすることが難しかった外務官僚のインタビュー記録を冊子化できたことは特筆すべきであろう。さらに、オーラルヒストリーという方法を、理論、実践の両面から検討すべく、インタビューを様々な分野で実践している社会学者、ノンフィクション作家、ジャーナリストなどを招いて方法論研究会を開催し、研究会、国際シンポジウムでの議論を通じて、方法としてのオーラルヒストリーを多角的に検討し、その可能性と課題を明確にすることができた。また、同時に証言データの解析を行い、ケーススタディーというアプローチも視野に入れながら、これを政策研究に援用する方法の検討を進めた。インタビューの音声記録、活字記録の作成から修正を経てのテキストの確定、さらに公表可能な部分についての冊子化による公表など一連の作業を標準パターンとして確立した。

5. 審査部会における所見

B（期待したほどではなかったが一応の進展があった）

政治外交上の多くの重要人物に長時間のインタビューを行い、オーラル・ヒストリーのデータを記録し、資料として残した実績は大きく、この点で所期の目的は達成されたと言える。但しオーラル・ヒストリーの方法論については、インタビューの性質上の制約はあっただろうが、必ずしも明確でなかった。収集された資料に対しての体系的分析および資料を応用した政策分析は今後の研究に委ねられることになるため、収録テープの保管および資料公開方法について創意工夫が望まれる。

1. 研究課題名：元素科学：元素の特性を活かした有機・無機構造体の構築

2. 研究期間：平成12年度～平成16年度

3. 研究代表者：玉尾 皓平（独立行政法人理化学研究所フロンティア研究システム・システム長）

4. 研究代表者からの報告

（1）研究課題の目的及び意義

平成12年度に中核的研究拠点形成プログラム「京都大学COE元素科学研究拠点」として発足した研究組織が14年度より特別推進研究（COE）として研究活動を継続してきたものである。研究課題中の「元素科学（Elements Science）」は既存の「物質科学」や「分子科学」の根幹をなす新しいパラダイムの提唱を企図して創出した新概念である。すなわち、物質の特性・機能を決定づける特定元素の役割を解明し、物質中の元素選択則を導き出すことで新物質創製のための指針を得ようとするものである。言い換えれば、有機化学、無機化学などの既存の学問分野を越えた、いわば共通の元素選択則ともいえる法則を導き出すことに努め、新物質創製のための指針を得ようとするものである。このような考えに基づいて、元素の特性を活かした新しい有機・無機構造体を構築し、新機能の発現を達成することが本研究の目的である。これによって得られる元素選択の概念は今後の物質創製の為の基本的な指針となり、「分子科学」「物質科学」と「元素科学」が三位一体となって科学技術の進展に大いに寄与できるものと確信している。

（2）研究成果の概要

この目的を達成するために、有機構造体構築、無機構造体構築および分子集積体構築の3グループ・10名（14、15、16年度に各1名の組織変更を行い、最終的には11名）の研究チームを組み、情報交換を行いつつ研究を実施し、いくつかの元素選択則も提唱できた。

5年間で得られた成果の代表的なものを以下に列挙する。

「有機構造体構築」：玉尾皓平・山口茂弘「ケイ素やホウ素を含むパイ共役系の光物性制御とフッ化物イオンセンシング、ケイ素シグマ共役系立体配座異性と炭素パイ共役系位置異性ととの相関の実証」、小松紘一「炭素シグマパイ共役および三次元共役構造体の構築と機能および水素内包フラーレンの合成」、時任宣博「ケイ素やゲルマニウムを含む芳香族化合物の創製と芳香族性の実証」、檜山爲次郎「ケイ素やホウ素を活用する有機合成反応の開発」

「無機構造体構築」：高野幹夫「3d遷移金属元素を含む酸化物の強磁性強誘電体の合成やチタン酸化物からの青色発光の達成」、新庄輝也・壬生 攻「鉄・ニッケル薄膜やナノワイヤの磁気構造制御」、横尾俊信「有機-無機ハイブリッド低融点ガラス合成手法の開発と機能性ガラスの創製」

「分子集積体構築」：齋藤軍治「擬二次元有機伝導体において初めてのスピン液体相の存在の実証」、佐藤直樹「分子集合体中の分子内/分子間の異種原子間相互作用の電子構造の光電子分光法による解明」、杉浦幸雄「人工亜鉛フィンガータンパク質の創製とそれによるDNA構造変化誘発や加水分解機能の付与などに成功」

これらの研究成果の解析から分野横断的要素選択則をいくつか提唱した。たとえば、鉄やチタンの酸化物の導電機構や発光機構、生体内の鉄・イオウクラスターや亜鉛フィンガーの採用機構などには、酸素やイオウからの金属中心への電子移動が共通していることが見えてきた。

また、本研究の成果の一つとして、京都大学化学研究所附属「元素科学国際研究センター」の新設が認められ、15年4月に発足し活動を開始した。当初の中核的拠点形成プログラムの目的も達成できたといえよう。

5. 審査部会における所見

A+（期待以上の研究の進展があった）

研究代表者の卓越したリーダーシップのもと、元素科学の新たな中核的研究拠点の形成に成功した。その具現化の一つとして元素科学国際研究センターが設置され、多くの若手研究者が育成されている。基礎研究ならびに応用研究の両面で卓越した成果を上げ、世界の物質創製研究をリードしている。本拠点で提案された「元素科学」の新概念が定着しつつあり、今後、元素の性質を総合的に理解しようとする機運が国内外の化学界にさらに広まっていくことが期待される。以上の観点から、本特別推進研究（COE）は当初の目標を十分に達成し、期待以上の成果があったと判断した。

1. 研究課題名：ホットスポットの起源

2. 研究期間：平成12年度～平成16年度

3. 研究代表者：高橋 栄一（東京工業大学大学院理工学研究科・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

プレート生成場である中央海嶺、プレートが地球深部に沈み込むサブダクション帯、地球深部に根を持つゆえに表層部のプレート運動に左右されないホットスポットはプレートテクトニクス理論の3本の柱である。中央海嶺、サブダクション帯に比較すると、ホットスポット研究は立ち後れ、ホットスポットの起源（地球深部のいかなる場所から、どのような仕組みで上昇流が始まり、いかなる物質がマグマを生成するか）とその地球ダイナミクス全体に果たす役割は依然として謎に包まれていた。研究が困難な最大の理由は、ホットスポットの元になるマンテル上昇流（プルーム）の究極の出発点が現代の超高压実験技術をもってしても到達が難しいマンテル最深部（深さ2900 km）にあるためである。ホットスポット研究の困難なもう一つの理由は、火山からマンテルプルームの化学組成や温度を正確に推定するマグマ学の研究手法と、地震学および高温高压実験に基づいて地球深部におけるプルームダイナミクスを考察する地球深部物質科学の研究手法の総合が不可欠なことである。本研究では、火山調査、岩石地球化学、高温高压実験、地震学の手法を駆使してホットスポットの起源を地球全体のスケールで解明することを目的とする。

(2) 研究成果の概要

我々は、地球上最大のハワイホットスポットの詳細な地質調査を自ら行ない、岩石学・地球化学研究に基づいてハワイプルームのマグマ生成モデルを確立した。これまで高温のマンテル上昇流(マンテルプルーム)がハワイ火山を作ると考えられてきたが、我々の研究結果、ハワイを始めとする巨大ホットスポットではマンテルプルームにより多量のエクロジャイト（沈み込んだかつての海洋地殻）が浮上してマグマを生じていることが明らかになった。一方、核マンテル境界に達する超高压実験の手法を開発しマンテル全体にわたる物質科学モデルの構築に成功し、D'層がポストペロフスカイト相からできていることを発見した。さらに、全地球地震トモグラフィーを用いて地球上の42の主要ホットスポット下のマンテルプルーム構造を世界に先駆けて解明した。また散乱波による下部マンテル速度構造の研究を通じて、沈み込んだかつての海洋地殻の存在形態をマッピングすることに世界で始めて成功した。これらを総合して、我々は本特別推進研究からホットスポットとそれを駆動するマンテルプルームの動的な姿の解明に成功した。

5. 審査部会における所見

A+（期待以上の研究の進展があった）

本研究では観測、データ解析、室内実験という研究手法を総合し、多くの優れた成果が得られた。特にマンテルプルームにおけるエクロジャイトの役割を明らかにしたこと、D'層がポストペロフスカイト相からなることを発見したことなどは、国際的な研究をリードする革新的な貢献として高く評価する。また、高温高压実験、レーザービームのスポット解析の技術は他分野へ大きな波及効果を持つ。以上の観点から、期待以上の研究の進展があったと判断した。

1. 研究課題名：磁気刺激および電流分布イメージングによる脳機能ダイナミックスの研究

2. 研究期間：平成12年度～平成16年度

3. 研究代表者：上野 照剛（東京大学大学院医学系研究科・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

ヒト脳機能の非侵襲的計測法として、機能的磁気共鳴イメージング(fMRI)や脳磁図が用いられている。これら非侵襲脳機能計測法の進歩により、脳の機能局在が明らかになりつつある。しかし、脳機能のダイナミックス、すなわち、ミリ秒単位での機能部位の変化や脳内神経ネットワーク相互の関連性をこれらの手法で調べるには、多くの困難を伴う。fMRIは空間分解能は比較的優れているが、時間分解能は数十ミリ秒～数百ミリ秒であり、脳の活動部位のダイナミックな変化を1ミリ秒の時間分解能で追うことが出来ない。一方、脳磁図は時間分解能に優れているが、活動部位の空間的な広がりや分布などを正確に推定することが難しく、神経回路ネットワークの空間的かつ時間的関連を調べるのが難しい。また、高次脳機能研究では、何らかのタスクを行い、それに応じた脳の反応を調べることが行われているが、このような手法では、神経集団相互の時間的かつ空間的なネットワークを捉えるには限界がある。これに対して、外部から、空間的かつ時間的に制御した外乱を脳神経に与え、神経情報の伝達を制御しながら脳機能のイメージングを得られれば、脳機能ダイナミックスがより明らかになるであろう。本研究は、脳機能ダイナミックスの解明のため、局所的磁気刺激による脳神経活動の制御、及び新しい手法による神経活動の電流分布イメージングや脳磁図・脳波計測により、高時間分解能、高空間分解能を有する新しい脳機能ダイナミックスイメージング法を構築することを目的とした。

(2) 研究成果の概要

①磁気刺激と脳波計測を同時に実施できるシステムを構築し、磁気刺激により生じる脳活動の時間的、空間的な変化を明らかにした。また、右前頭葉の磁気刺激により連想記憶が妨害されうることを見出し、磁気刺激を用いて脳神経活動を制御できることを実証した。②脳の高頻度磁気刺激により、海馬における長期増強が促進されることや、海馬が虚血耐性を獲得することを明らかにした。さらに、高頻度磁気刺激は、ニューロンの薬理学的な損傷に対して細胞保護効果を発揮しうることを示した。③ニューロンの電気活動により発生する磁場が、磁気共鳴イメージングを用いて検出可能であることを、理論と実験の両面から示した。このことにより、高時間分解能、高空間分解能を兼ね備えた新しい脳機能イメージング法が実現した。さらに、異方性を持った生体組織の導電率分布を、磁気共鳴イメージングを用いて可視化する手法を開発した。④強い静磁場が、生体高分子や細胞の配向秩序、骨形成、神経興奮過程などに影響を与えることを明らかにし、生体に対する磁場効果についての知見を蓄積するとともに、磁場を用いた再生医療の端緒を開いた。以上の成果から、磁気刺激や電流分布イメージングを用いて、脳機能ダイナミックスを可視化するための新しい技術体系が確立されるとともに、磁気刺激や強静磁場が脳機能や細胞の活動に及ぼす効果に関して、新しい知見が得られた。

5. 審査部会における所見

A (期待どおり研究が進展した)

磁気刺激による脳の反応に関して、MRIによる電流分布イメージング化を組み合わせた独創的な研究手法を駆使して着実にデータを蓄積し、いくつかの新しい結果を得ている。脳に対する磁気刺激という難しいテーマであるが、期待された研究成果が上げられ、目的はほぼ達成されたと評価できる。観測結果に基づいた脳機能の機構解明により、総合的理解へ進展することを期待する。

1. 研究課題名：量子ドット構造による電子物性の制御と次世代エレクトロニクスへの応用

2. 研究期間：平成12年度～平成16年度

3. 研究代表者：榎 裕之（東京大学生産技術研究所・教授）

4. 研究代表者からの報告

（1）研究課題の目的及び意義

半導体は、電子や正孔の多寡に応じて、伝導率や光学利得が増減できるため、FETやレーザなどに広く活用されている。これらの電子や正孔を効率よく制御する手段として、ナノメートル(nm)級の超薄膜構造が開発され、FETやレーザの心臓部に使われるとともに、電子の量子力波動性を利用した新素子の実現にも活用されつつある。電子の運動やその波動性を極限まで制御する試みとして、10nm級の断面寸法を持つ量子ドット(箱)や量子細線構造とそのFETやレーザなどへの応用が、四半世紀程前に本研究代表者らによって提案された。80年代後半からは実験的研究も始まり、零次元電子や1次元電子の示す性質や機能が次々と明らかになり、固体物理学の最前線の研究対象として注目を集めている。しかし、ドットや細線の形成法が未熟なため、実現できる形状や組成に制約があり、所望の素子機能の達成も、低次元電子の多様な物性を明らかにすることも困難であった。本研究では、まず量子ドットや細線の形状の制御性や組成の多様性を格段に高めて、電子の量子準位間隔を所望の状況に設定する技術の開拓を目指す。次に、この技術を駆使し、量子ドットと関連ナノ構造を形成し、光学特性と伝導特性がどこまで制御できるかを明らかにする。また、得られた知見を活かして量子ドットを用いた単電子素子、メモリー、レーザ、単一光子源、光検出器などの飛躍的な高性能化を図るとともに、量子ドットとナノメカニクスの結合など新たな可能性も探り、固体物理、エレクトロニクス、フォトニクスの最前線を開拓する。

（2）研究成果の概要

量子ドットなど半導体ナノ構造の形状と組成を制御し、新しい物性や魅力ある素子機能を実現・解明するための研究を進めた。まず、InAs系量子ドット(quantum dot: QD)の形成法を改良し、光通信に適した波長1.3-1.5 μ m帯で蛍光を発生し、世界最小の蛍光線幅(16meV)を示すドット群を実現した。これを用い、温度制御無しで10Gb/sで変調可能なQDレーザや光通信波長帯で動く単一光子発生器を実現した。また、ドット内の電子や正孔の数を光励起で変化させ、光検出器として活かす道を開いた。さらに、高品質GaIn系QDを実現し、強いシュタルク効果や特異な二重励起子の振る舞いを見出すとともに、GaSb系の電子・正孔分離型の量子リング構造を実現し、新知見を得た。

他方、SiMOS構造のナノ加工法を進化させ、2nm程のSiドットを含む単電子トランジスタ(SET)を実現、室温で負性抵抗や40:1に及ぶクーロン振動を達成した。単一の自己形成InAsドットに微細電極を設け、優れたSET特性も実現した。さらに、2経路干渉計の一方に量子ドットを埋め込んだ素子を調べ、Fano共鳴を反映したクーロン振動が現れることや、電子波のコヒーレンスの減衰率が電子のスピン状態に強く依存することも示した。また、量子細線やナノチューブの電子伝導・FET作用・励起子状態、各種の面内超格子の伝導特性の特異性を明らかにするとともに、超格子内のBloch振動によるテラヘルツ発振、有機ナノ分子材料を用いた面状センサなどでも新知見を得た。

5. 審査部会における所見

A (期待どおり研究が進化した)

量子ドット・量子細線・量子薄膜の作成法、これらの電子物性の解明、さらにはデバイス応用と、幅広い分野でトップレベルの成果を上げており、世界をリードする優れた研究成果を残したことは疑うところがない。また、特別推進研究(COE)として十分にその機能を果たしたと考えられるが、今後も世界に認知される拠点形成を目指して、グループ間の相互協力など組織的な活動が望まれるところである。

1. 研究課題名：複雑媒体中の衝撃波現象の解明と学際応用

2. 研究期間：平成12年度～平成16年度

3. 研究代表者：井小萩 利明（東北大学流体科学研究所・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

従来、衝撃波現象の解明は高速空気力学の視点から行われ、主として単相媒体を研究対象とし、基礎の空気力学、高速飛行の支援を目標にした。現在、衝撃波および衝撃波類似現象の多様な発現が認知され、また、衝撃波医療など衝撃波現象を援用する様々の有用技術が社会に貢献している。本研究課題は、各種複雑組成の媒体、化学反応や相変化あるいは熱的非平衡を伴う媒体、複雑境界を過ぎる衝撃波現象を対象に、最近、高度に発達したスーパーコンピュータによる精緻な数値シミュレーション法およびレーザー光の導入を中心とする光計測および短時間計測に支援された計測技術を活用し、複雑媒体中での衝撃波現象を定量的に解明することを目指している。また、その成果を工学、理学、医学を横断する学際分野さらに産業に応用し、世界の衝撃波拠点の確立を目標に活動している。衝撃波は人為的ばかりではなく、自然界の非線形波動にも普遍的に起こり、衝撃波類似の現象をも含め、これらを体系的に明らかにし、応用をも目指した多様な研究分野を横断する新しい衝撃波学際研究の枠組みを構築する。

(2) 研究成果の概要

本研究を通じて、衝撃波は高速流れに特化された現象との従来の常識を覆し、衝撃波は非線形波動に現れる普遍的現象でその類似現象を含め広い学際領域を横断的に現れることを示し、新しい衝撃波研究体系を確立している。実験、計測法では、縦型無隔膜衝撃波管、極微小爆薬の水中爆発など新しい実験法を導入し、さらに位相変位ホログラフィー干渉計など先端画像計測、数値シミュレーションとコンピュータ援用画像処理を画期的に発展させている。その成果を土台に、衝撃波反射形態に現れる粘性効果、各種形状物体周りの非定常抗力、負の抗力発生など従来の知見を見直している。水中衝撃波の挙動、スーパーキャビテーション、三次元デトネーション波遷移など、複雑媒体中の衝撃波現象を体系的に明らかにしている。レーザー誘起水ジェットを用いる中脳大動脈部位の脳血栓血行再建術、水ジェットメスを用い血管を温存する軟組織切開術、レーザーアブレーションを用いる薬剤注入法など、衝撃波医療に飛躍的發展を導いている。また、地球物理応用では、火山の爆発的噴火やマグマ微細化の機序解明、噴火被害予測などに新しい知見をもたらし、巨大隕石衝突に伴う生物種大量絶滅機序、衝撃波照射での有孔虫の生存率研究、海底堆積層の積層序列逆転現象などを解明し、衝撃波学際研究に新しい展開を導いている。

5. 審査部会における所見

A (期待どおり研究が進展した)

複雑媒体中の衝撃波に関して、多様な研究が行われた。特に衝撃波の応用および、地球科学、医学を含めた学際的な研究において成果が得られた。さらに国際学会を設立し、新しい学術雑誌を刊行したことは拠点形成として高く評価する。大学からの支援も本研究にとって有益であった。一方、成果公表については必ずしも十分とは言えない。この特別推進研究（COE）で形成された拠点が今後順調に発展することを期待したい。

1. 研究課題名：三重項有機分子の安定化とその複合化による磁性分子素材の構築

2. 研究期間：平成12年度～平成16年度

3. 研究代表者：富岡 秀雄（三重大学・名誉教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

安定に存在する有機分子は全てその電子対のスピンを逆平行に持ち、分子全体としてはスピンを打ち消し合った一重項状態である。三配位炭素化合物ラジカルは電子スピンを1個持ち一般に大変不安定である。しかしラジカルは三個の置換基を適当に修飾することによって安定化、単離されてきた。

ラジカルからさらにもう一つの結合をとり去ると、二配位炭素中心を持つカルベンが生じる。カルベンは結合に関与しない電子を2個持つので、電子のスピンが逆平行か平行かに依存して、一重項と三重項の二つの電子状態を取ることが出来る。

カルベンの安定化はラジカルの安定化に比べて一段と困難である。しかし、一重項カルベンは電子的な効果によって安定化を受けることが明らかにされ、つぎつぎと単離された。三重項カルベンは電子的な安定化効果を受けにくく、その単離は未だ実現されていない。本研究ではこのチャレンジングな分子である三重項カルベンを安定化、単離することを第一の目的とした。

三重項カルベンを単離することの意義は何であろうか。一つは異常な結合状態を持つ一過性の分子であったものを、実存の分子としてその存在を証明するという学術的な意義がある。一方で、これまで使用されていなかった、高いスピンを持つ新しい有機分子素材の登場という、材料科学的な意義があげられる。安定な三重項状態が自由に使用できるようになると、高いスピンを持つ有機磁性材料への道が開かれることになる。

本研究では安定な三重項単位を望む位置に望む数だけ連結し、このような新しい有機磁性材料を構築する手法を開発することを第二の目的とした。

(2) 研究成果の概要

三重項カルベンの安定化に関しては、ジフェニルカルベン（DPC）のオルト位にCF₃、Br等嵩高い置換基を導入することによって、寿命1時間の安定なDPCの合成に成功した。一方、ジアントリルカルベンの10位に嵩高い置換基を導入することによって、室温溶液中でも一週間以上も存在するほぼ安定な三重項カルベンの合成に成功した。又、ジアゾ基を導入した後に、更に保護基を被せると言う新しい手法によって幾つかの新しい構造の三重項カルベンの発生にも成功し、より安定な三重項カルベンを実現出来る道を開いた。

安定なカルベンの前駆体のジアゾ化合物も又安定であり、ジアゾ化合物をビルディングブロックとして有機磁性体の発生源となるポリジアゾ化合物を合成できることを明らかにした。ポリジアゾ化合物の光分解によって発生したポリカルベンの磁気的解析を行った。現在の所、最大スピン多重度は10程度と未だ低いが、連結π系とスピン中心間の距離を改良することにより、より高いスピン多重度が得られるものと考えられる。又、機能性を持つ磁性有機素材として、フォトクロミズムを示す分子へのカルベン前駆体の導入や、複数のジラジカル中心を持つπ系の基底多重度と構造の関連の解明も成果をあげることが出来た。

以上、当初の目標であった安定な三重項有機分子の構築はほぼ実現できた。三重項カルベンを構成単位とする磁性有機分子の構築に関しても、前駆体合成の手法を確立したので、これを実現できる見通しを示すことが出来たと考えている。

5. 審査部会における所見

A（期待どおり研究が進展した）

不安定な3重項カルベンを単離するという極めて挑戦的な研究課題に対して、立体保護や共鳴安定化の手法を駆使してこれを実現するなど、数多くの優れた研究成果が得られた点については高く評価できる。安定化された3重項カルベンの単結晶構造解析や磁性有機材料への展開研究は未完成であるが、その指針は得られており、近い将来に達成されるものと期待する。総じて、期待どおりに研究が進んだものと判断した。

1. 研究課題名：炭素クラスター複合体の精密有機合成化学
2. 研究期間：平成13年度～平成16年度
3. 研究代表者：中村 栄一（東京大学大学院理学系研究科・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

フラーレンの発見以来20年経った現在、炭素クラスターの研究は新しい局面を迎えている。2002年よりフラーレン、ナノチューブの大量合成が世界に先駆けて我が国で企業化され、ナノテクノロジーの中核技術としてますます注目されている。しかし、これまでの研究のほとんどがフラーレンおよびナノチューブそのものに関する研究である点で、今後の展開に限界を感じさせるところもある。本研究代表者は「炭素クラスター複合体の精密合成化学」という化学研究の新分野を確立することで、炭素クラスター複合体の無限の可能性を切り拓くべく本特別推進研究を立案・遂行した。

本研究の目的は、炭素クラスター同士の複合体、炭素クラスターと有機分子、金属、生体分子などとの複合体を、炭素共有結合形成を鍵にして望みのままに作り出すことである。これまで報告された炭素クラスターの化学修飾反応はほぼ例外なく複雑な混合物を与え、手の込んだ単離精製を必要とする反応である。本研究は実験および理論化学的手法を駆使して「簡明直截・高効率・高選択的」な究極的有機合成を炭素クラスターの世界に実現し、これによって炭素クラスター複合体の構造構築と物性の高精度制御を実現する。その結果、次世代の材料科学、ナノテクノロジーや医学に資する新しい機能性物質を創り出すと同時に、精密合成化学、触媒化学など基礎化学分野での新発見ができると期待して研究を行った。

(2) 研究成果の概要

代表的な研究成果は以下のようなものである。

- 1) 高効率多重付加反応の開拓：高効率・高選択的炭素クラスター化学修飾反応をさらに機能性分子合成に有効な手法とすべく研究を進め、有機銅試薬の多重付加反応が多種多様な官能基の導入に適したものであることを示した。また、高次金属内包フラーレンや金属内包ナノチューブの合成と構造決定を行い、化学修飾金属内包炭素クラスターの合成へと展開した。
- 2) 材料科学への展開：フラーレンシクロペンタジエンを基礎骨格として、機能性材料へ応用可能なさまざまな有機物質を創り出した。バッキーフェロセンに代表される種々のフラーレン-遷移金属錯体を合成し、触媒科学への応用を行った。また、フラーレン骨格から共役 π 電子系を切り出すことにより、これまでに合成が達成されていなかった、[10]シクロフェナセン（最短のカーボンナノチューブにあたる）の電子系を初めて創り出し、その芳香族性や発光特性などを明らかにした。さらに、「球と羽根」の新しい形式での分子認識によるナノシャトルコック液晶を創りだすことに成功した。
- 3) 生物学への展開：フラーレン-アミン複合体による遺伝子導入法を深化させ、本手法がこれまでの化学的遺伝子導入法に比べはるかに優れた生物学的手法になることを示した。

5. 審査部会における所見

A+（期待以上の研究の進展があった）

フラーレン化学と精密有機合成化学を融合させ、フラーレンを核とした新規の誘導體、金属錯体、複合体を数多く創出することによって、物質科学の新領域を拓いたことを高く評価する。材料科学や生物学への展開も積極的になされ、関連学問分野への研究成果の波及効果は大きい。国際的に評価されている極めて高い研究成果であり、特別推進研究として期待以上の研究の進展があったと判断した。

1. 研究課題名：細胞内シグナルフローの可視化解析
2. 研究期間：平成12年度～平成16年度
3. 研究代表者：飯野 正光（東京大学大学院医学系研究科・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

細胞内シグナル分子は、生体内で極めて複雑な時間的・空間的パターンをとり、それが細胞機能を調節する上で重要な意味を持つことが分ってきた。このことが最初に注目されたのは、生細胞において細胞内動態を可視化する技術が早期から進んだCa²⁺シグナルについてであり、研究代表者らを含めた内外の研究グループによって、複雑な時間的・空間的パターンをとる巧緻な仕組みが明らかにされつつある。Ca²⁺シグナル以外についても、シグナル分子を細胞内で可視化し、生きた状態で追跡できれば、Ca²⁺シグナルの場合と同様にダイナミックな空間的・時間的解析が可能となり、それらの分子の機能に新しいパラダイムを見いだすことができるはずである。本研究では、Ca²⁺シグナルおよびその関連シグナル伝達機構に着目し、シグナル分子を生きた細胞内で可視化して追跡できるインジケータを開発し、それらの分子の細胞機能制御メカニズムを明らかにすることを目的とした。

(2) 研究成果の概要

イノシトール三リン酸 (IP₃) インジケータに加えて、一酸化窒素 (NO)、ミオシン軽鎖リン酸化、小胞体内腔Ca²⁺濃度、ミトコンドリア内腔Ca²⁺濃度、BADリン酸化などのインジケータを新たに開発した。これらを用い、細胞機能制御メカニズムを追究した。まず、細胞機能制御全般に深く関わる最も基本的なシグナル伝達機構の一つであるCa²⁺オシレーションについて、その分子細胞機構および生理的意義を解明した。Ca²⁺シグナルの上流に位置するIP₃シグナルについては、中枢神経細胞におけるIP₃イメージングを行い、Ca²⁺シグナルからIP₃シグナルへのフィードバック機構を発見し、中枢神経活動の強度を検出して細胞内へ伝達する際に重要な役割を果たすことを示した。また、Ca²⁺シグナルの下流では、中枢神経シナプスレベルのNOシグナル可視化に初めて成功し、中枢神経系におけるNOシグナルの生理的役割を解明した。その他にも細胞周期と細胞死の関連の発見など、Ca²⁺シグナルおよびその関連シグナル伝達機構研究領域において基本的に重要な成果をあげた。さらに、本研究によりIP₃-Ca²⁺シグナル系の特異的抑制法と効果的siRNAライブラリー作成法が開発され、Ca²⁺シグナル及び関連シグナル伝達研究を新たな領域に導く基盤が整備された。

5. 審査部会における所見

A (期待どおり研究が進展した)

細胞間シグナルとして働くいくつかの分子のインジケータを開発することにより、生きた細胞内でのシグナル動態を可視化解析するための基礎的技術の構築に成功しており、当初の目的は達成された。カルシウムイオンやNOの微量測定ができることは、将来の研究分野への貢献が期待される。特に、NOインジケータなどの応用は、神経細胞にとどまらず、植物などの細胞へも広がっていける可能性があり、波及効果も大きい。インジケータを国内外に配布するなど技術の普及に努めていることは高く評価される。全体的に優れた成果と評価できるが、学問的にさらに踏み込める余地は残されているものと判断される。

1. 研究課題名：神経細胞特異的ポリオウイルス感染機構と病原性
2. 研究期間：平成12年度～平成16年度
3. 研究代表者：野本 明男（東京大学大学院医学系研究科・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

ポリオウイルス (PV) はピコルナウイルス科エンテロウイルス属のプラス鎖 RNA ウイルスであり、小児マヒ（急性灰白髄炎）の病因として知られる神経向性ウイルスである。ヒトに経口感染し、消化管で増殖後、血流に入り、血液脳関門を透過して中枢神経系に侵入、そこで主に神経細胞（特に脊髄前角の運動神経細胞）で増殖し、これを破壊する。その結果、感染者の四肢にマヒが生じる。体内伝播経路としては、骨格筋から神経軸索を介し、中枢神経系の運動神経細胞体に到る経路も存在することが知られている。

PV は霊長類のみに感染する。PV の種特異性は、PV 受容体として働く分子 (CD155) の存否で決まっている。実際に、本研究者らはヒトの CD155 を持つトランスジェニック (Tg) マウスは PV に感受性であることを示した。また中枢神経系での PV 増殖効率は PV 特異的翻訳開始機構を担うシスエレメント、IRES (internal ribosome entry site) の構造で決まっていることも示し、「IRES 依存性ウイルストロピズム」の概念を提出している。本研究では、培養細胞系、運動神経細胞初代培養系の他、上記 PV 感受性 Tg マウスを使用し、PV の個体侵入から中枢神経系に到る上記 2 種類の体内伝播（血液脳関門透過と逆行性神経軸索輸送）機構、および神経細胞への PV の特異的感染機構を解析し、PV 感染による小児マヒ発症の分子機構を明らかにすることを目的とした。

本研究は、PV の病原性研究であるが、神経性ウイルスの体内伝播機構のモデル研究となる。また、この感染現象の解析を通し、宿主-ウイルス間に形成される自然生態系の理解を深めることにもなる。

(2) 研究成果の概要

IRES 依存性ウイルストロピズムの概念を強力に支持する結果を得た。すなわち、C 型肝炎ウイルスの IRES を持つキメラポリオウイルスは、Tg マウスの肝臓では増殖するが脳では増殖出来ないことを示した。

Tg マウスの消化管で PV が増殖出来ない原因の一つは 1 型インターフェロンの作用であることを証明した。現在、増殖できる変異株の解析を行っている。

PV の血液脳関門透過に働いている分子はトランスフェリン受容体の可能性があることを示した。

筋肉内に接種した PV は、神経筋接合部に集まり、エンドサイトーシスによりシナプスから取り込まれ、CD155 の細胞質内領域と細胞質ダイニンの相互作用により、マイクロチューブルに沿って速い逆行性輸送系で運ばれることを証明した。

培養神経細胞は PV の一回の感染に対し抵抗性を持ち、細胞は変性効果を示さないことを発見した。細胞変性効果を与える PV の 2A プロテアーゼが核内に移行していた。

2A の新しい機能として、翻訳開始因子 eIF4E との結合性を見出した。この結合により eIF4E のキャップ構造への親和性が消失することを示した。

PV-RNA のレプリコン活性は 2A 遺伝子を欠損させても保持されることを明らかにした。安全なウイルスベクター開発の基盤を築いた。

CD155 の本来の機能は、リガンドに依存した細胞の接着力の低下と移動性の上昇であることを示した。癌細胞で強く発現しているため、癌転移との関連性が示唆された。

Non-Tg マウス脊髄に感染可能な変異 PV を得て解析した。カプシド蛋白質の変異によりマウス分子を受容体として利用していた。このウイルスは安定性が悪く、容易に CD155 を認識するウイルスに復帰した。

5. 審査部会における所見

A (期待どおり研究が進展した)

ポリオウイルス (PV) の感染経路、ウイルスの機能及び宿主応答機構について目的に沿って着実な成果が上がった。研究目的達成度は十分であるとする一方、不十分であるとする意見も少なくなく、評価が分かれた。その理由は多くの有望なシーズを生み出したが、分子レベルまでの解析が途中である点が挙げられた。神経細胞のみがポリオウイルスに抵抗性を持つことなどの知見はウイルス感染の細胞特異性研究にも貢献する成果であろう。本研究は、ウイルス学のみならず生体防御系の理解にも貢献し、医学の発展に影響を与えるものと評価した。本特別推進研究によって提起された課題には今後さらに研究を進展させることが重要であるものが多く、継続的な発展を期待したい。

1. 研究課題名：獲得性生体情報の構築・応答ならびにその異常と病態の研究

2. 研究期間：平成12年度～平成16年度

3. 研究代表者：本庶 佑（京都大学大学院医学研究科・特任教授）

4. 研究代表者からの報告

（1）研究課題の目的及び意義

免疫系、神経系ならびに血管系に代表される高次生体統御系は、個体の発生発達生存過程において個体固有の情報を獲得する。これらの個体レベルでの生体情報獲得機構、発現制御並びにその病態の研究は先天的遺伝情報解読後（ポストゲノム時代）における生命医学研究の中心課題である。また、高次生体統御系としての神経系、免疫系ならびに血管系は、相互に協調し、統合される形で生体の維持、活動、防御に重大な役割を果たしている。これらの高次生体統御系の機能異常により様々な成人病病態異常が現れる。これまでに蓄積された神経系、免疫系の情報獲得、発現制御の分子機構をさらに精緻なものとし、その異常による病態解明と治療をめざす努力が必要とされる時代となってきた。本研究ではこれらの観点から神経系と免疫系、それぞれの分野で世界をリードするグループが臨床レベルにおける血管系成人病病態解明の第一人者と共同し、獲得性生体情報の構築と応答の基本的なメカニズムを明らかにし、その異常によってもたらされる臨床病態の解明と治療を目指すものである。

（2）研究成果の概要

高次生体統御系における環境との相互作用における生体情報の変換および異常を明らかにするために、免疫系、神経系、血管系について基礎研究を行ない臨床応用に向けた展開を追求した。その結果、それぞれの系において以下に述べる画期的成果を挙げると共に三課題を探索臨床研究として開始することに成功した。

（1）分子機構が不明であった CSR と SHM 反応に特異的な分子 AID を同定し、その反応分子機構を RNA 編集モデルとして提唱し、検証した。これは免疫学的にマイルストーンとなる成果である。ポストゲノム時代に、ゲノム情報多様化の新規の機構を明らかにした点で生物学的にも極めてインパクトが大きい。悪性腫瘍との関連に関する報告は、今後の悪性腫瘍発生メカニズムの研究において新たな切り口を開いた。

（2）Rap1G 蛋白は同ファミリーの Ras G 蛋白同様、極めて普遍的なシグナル伝達因子であり、その細胞内機能は近年多くの細胞系モデルを用いて増殖・分化・接着など普遍的な機能局面から世界的に精力的に研究されてきているが、本研究によって、造血幹細胞ホメオスタシス、記憶 T 細胞応答、T 細胞の初期発生、B 細胞のレパトリー形成と選択など、高度に組織化された特異的な高次機能発現における具体的な役割がようやく明らかにされてきた。

（3）脳神経系の中心的なグルタミン酸興奮性神経伝達の神経回路における制御機構の研究を進め、それぞれに特徴的な神経回路において興奮性と抑制性の神経伝達系が協調的に作用し、かつ性質を異にするグルタミン酸受容体がそれと共役する蛋白複合体を介して特異的な作用を示すこと、さらにそれらの作用は神経伝達のダイナミックな時空間的制御に重要な働きをしているという神経回路の情報伝達の基本的な機構を明らかにした。

（4）急性心筋梗塞では活性化血小板が主要な役割を果たす。我々は形質膜透過型血小板を用いた凝集（インテグリン活性化）および顆粒放出解析系を確立した。すでに数個の必須因子を同定し、循環器病学及び細胞生物学に貢献している。顆粒放出制御因子として同定した Munc13-4 は細胞障害性 T 細胞(CTL)の顆粒放出も制御しており、その異常は家族性血球貪食症候群(FHL)となる。小児科、ゲノム遺伝学のグループとの共同研究により、我が国の FHL の 30%が Munc13-4 の異常で発症し、Munc13-4 の欠損により CTL の障害活性が大きく低下することを報告した。Munc13-4 はウイルス感染時等の生体防御を担っている可能性もあり、感染症学、免疫学への貢献が期待される。

5. 審査部会における所見

A+（期待以上の研究の進展があった）

生体と環境の相互作用において、個体における情報の獲得と異常な応答反応により、疾患が生じてくるメカニズムを高次生体制御系の代表である免疫系、神経系、血管系を中心に解析することを目的とした研究である。特別推進研究（COE）として研究の拠点形成が成功し、異分野の研究者が有機的に連携し、特段に優れた研究成果を世界に発信している。特に、AID の発見、アセチルコリンによる薬物依存制御、LOX-1 の発見は特記すべきである。また、gdT 細胞による癌治療法をはじめ、基礎研究の成果が臨床応用と直結しているトランスレーショナルリサーチの基盤形成に成功したことも高く評価したい。全体的にみて本特別推進研究（COE）は多くの成果をもたらし、拠点形成が成功したモデルケースのひとつと言える。

1. 研究課題名：個体生命を支える素機構の統合

2. 研究期間：平成12年度～平成16年度

3. 研究代表者：近藤 壽人（大阪大学大学院生命機能研究科・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

ゲノム情報が生命の活動へと変換される舞台である細胞において、その変換を担うさまざまな素機構を解明するとともに、それらの素機構が統合された、個体レベルにまでおよぶ制御システムを研究した。これらの素機構は、個別の異なったプロセスとして取り扱われがちであったが、実際には互いに連動しあって機能するものであり、これらの素機構が構成するシステム全体の調節機構を統一的に解明することが必要であった。体を構成する数10兆個の細胞の各々で、そのシステムが絶え間なく正確に作動することによってはじめて、健全な個体が発生し、多様なストレスに対する防御応答が可能となり、がんをはじめとするさまざまな疾病が抑制される。

本研究では、各々がその専門分野で世界をリードする6グループが共同研究を実施し、素機構間の相互関係を明らかにしていった。ゲノム情報の発現に関する素機構とそれらの統合システムの研究、ゲノム情報の複製と維持に関する素機構とそれらの共役システムの研究、そしてこれらの2システム間をつなぐ制御機構へと研究を展開した。素機構やそれらの共役に要となる機能分子を明らかにしたうえで、その機能分子を失ったノックアウトマウスなどを作製して、個体レベルでの効果を検証した。

本研究によって、個々の素機構に関する新たな発見がもたらされ、さらに素機構間の共役によって成立する統合システムのダイナミックな作動が明らかになった。個体の成立と維持にかかわる諸研究分野に大きな影響を与えることが期待される。

(2) 研究成果の概要

研究開始時にはいまだ発展途上にあったゲノミクス・プロテオミクスの研究方法を、本研究共通の研究基盤として当初から積極的に活用して、各素機構や素機構間の共役の要となる機能分子を明らかにし、さらにそれらの機能分子を失ったノックアウトマウスを作製するなど、個体レベルの研究を展開した。

ゲノム情報の発現に関する機構については、転写制御因子複合体によるゲノム上の制御標的遺伝子群を選別する機構、細胞特異的・シグナル依存的な核内外分子輸送のダイナミックな調節に支えられた転写制御システム、転写制御因子遺伝子自体が受ける多彩な制御を基礎づける機構などを、統合されたシステムとして明らかにするとともに、それらのダイナミックな作動を示した。ゲノム情報の複製と維持に関する機構については、ゲノム情報の複製と修復を司る蛋白質複合体群、またそれらの制御の破綻に応答する細胞死プログラムを発動させる蛋白質間相互作用を解明し、それらの作用を精緻に制御する核輸送の調節を明らかにした。また、アポトーシス、ネクローシス、オートファジーなど異なった細胞死プログラムの個々の制御プロセスを示した。特に、DNA 損傷に対する防御機構と広汎な細胞ストレスに対する防御機構の間の共通性を明らかにしたことは重要である。さらに、ゲノム情報の発現とゲノム情報の維持との間を繋ぐ制御システムについて重要な手がかりを得た。これらの研究によって、個体生命を支える素機構の統合の更なる理解に向けて、発展性を持った研究基盤が築かれた。

5. 審査部会における所見

A (期待どおり研究が進展した)

本特別推進研究は、発生学と細胞生物学の融合を核とし、従来個別に発展してきた関連研究分野の統合や研究リソースの共有を通じて、新たな発見および斬新な研究手法の開発を目指す意欲的なものである。元来、生物個体の存在を支える「素機構の統合」とは生物学における最大の課題ともいえるべきものであり、この大課題を当該規模の研究グループに掲げて取り組むことで如何なる成果が得られるのか困難も予見されていた。しかし現実には、代表者のリーダーシップのもと、国際的に評価される顕著な研究成果が多数産み出されており、その達成度の高さを表している。また、国際シンポジウムを開催するなど、研究成果の積極的な公表に努め、当該研究分野の情報発信拠点としての存在を強く意識した点も評価できる。加えて、本研究の拠点となる研究機関（大阪大学）は生命機能研究科を開設し、本研究グループの研究進展に好影響を及ぼした。この事実は特別推進研究（COE）としての研究設定の意義を反映している。以上、本研究課題は期待どおりの成果を上げたことを大いに評価した。

1. 研究課題名：体細胞の細胞周期とその制御機構—RCC1-RanGTPaseの解析を中心として—

2. 研究期間：平成12年度～平成16年度

3. 研究代表者：西本 毅治 (九州大学・名誉教授)

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

1. 細胞周期制御と RCC1-Ran サイクル。

細胞周期は DNA 複製に代表される時間的事象と低分子 G 蛋白質 Ran が関与する核細胞質間物質輸送、微小管・核膜形成といった空間的事象のバランスの上に進行する。本研究者はハムスター-BHK21 温度感受性変異細胞 tsBN2 を分離した。この細胞が RanGDP/GTP 交換因子 RCC1 に変異を持ち、未成熟染色体凝縮を起こすことから本研究に着手した。ここでは RCC1 が染色体にあるという事実に着目し、「RCC1 が染色体にあってその転写・複製の状況を、Ran を介して下流に伝達して、空間的事象と時間的事象のバランスを取って正常な細胞周期進行を可能にしている」という考えの基に、RCC1-Ran サイクルに関与する新規な遺伝子の同定、同定された遺伝子の RCC1-Ran サイクルにおける機能の解明を目的として本研究を行った。研究材料には強力な遺伝学・遺伝子工学が使い、そして体細胞により近い染色体構造を持つ分裂酵母を主として用いた。

2. 動物体細胞温度感受性変異遺伝子の同定。

RCC1 発見の契機となった細胞複製温度感受性 BHK21 細胞の変異遺伝子同定をあわせて行った。ヒトゲノム情報が整備されて、本研究の環境は整ってきた。しかし、今では世界で我々のみが行っている。動物細胞独自の遺伝子も同定され、ヒトゲノム計画を保管する研究として本研究の将来的意義は大きい。

(2) 研究成果の概要

1. 細胞周期制御と RCC1-Ran サイクル。

1). 分裂酵母 RCC1 相同体 Pim1 の pim1ts を分離し、サプレッサーとして、Pim1、Ran 以外に RNA 結合蛋白質、Protein kinase が分離された。さらに、分裂酵母 RanGAP/SpRna1 の sprna1ts を分離し、Histone H3 lysine 9 methyltransferase、Clr4 とクロマチンリモデリング因子 Snf2SR がサプレッサーとして得られた。この結果、RanGAP はヒストン H3、Clr4 と 3 量体を形成し、H3 は RanGAP を阻害し、それを Clr4 が解除する事、また RanGAP は Clr4 活性を促進する事が判明。確かに *S. pombe* rna1ts はヘテロクロマチン形成に欠陥がある。

2). RCC1 遺伝子に温度感受性変異を持つマウス *Rcc1ts/ts* を作成した。*Rcc1ts/ts* は blastocyst の段階で染色体凝縮を起こして死亡したが、33.5°C では更に増殖し分化細胞 trophoblast giant (TG) cells が得られた。

3). カフェイン類似細胞内核酸として 2' deoxyadenosine とその誘導体を同定した。これらはカフェインと同様に ATR の活性を阻害し、未成熟染色体凝縮を起こす。

2. 動物体細胞温度感受性変異遺伝子の同定。

tsET24 細胞は RNA helicase DEAD-BOX X isoform (DBX) に変異を持つ。DBX に類似した Y 染色体の DEAD-BOX Y isoform は tsET24 を相補した。また、tsET12 株は Alanyl-tRNAsynthetase の変異株である。

5. 審査部会における所見

B (期待したほどではなかったが一応の進展があった)

本研究課題は、細胞複製の時空間制御に関与している RCC1-Ran サイクルに関わる分子の同定および、細胞複製、つまりは細胞周期の乱れにより生じる癌を制御する「征癌」を目的として設定されている。細胞周期の制御タンパク質を地道に探索するという点においては目的に向かっており、酵母を用いた分子レベルの研究においては着実な成果が上げられた。しかしながら、最近の細胞周期研究の中での位置づけがやや弱く、また「征癌」という最終目標に関しては、もう一段の進展が望ましかった。RCC1-RanGTPase の機能に関する研究成果には注目すべきものがあり、これらは生物学および細胞生命維持に関わる学問分野の研究発展に貢献できたと考えられる。また、体細胞変異遺伝子の同定など他の分野に貢献でき得る成果も認められたが、論文発表がやや少なく、十分なアウトプットが得られておらず、成果の公表・普及に関しては外から理解し難い部分もあり、最終的に国際的な評価という点では期待したほどの成果が得られたとは言い難い。