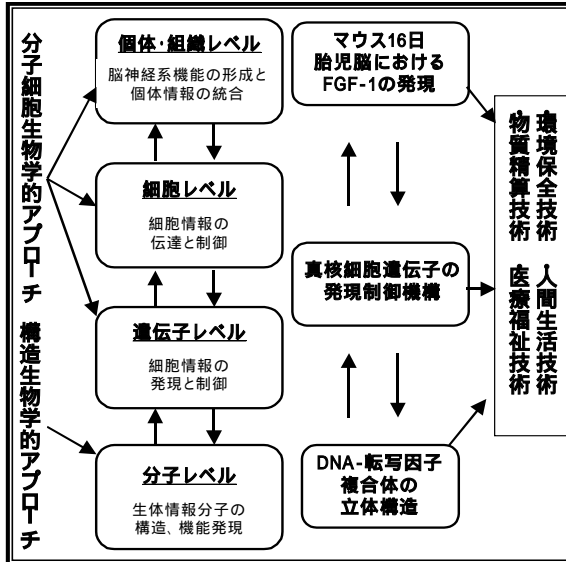
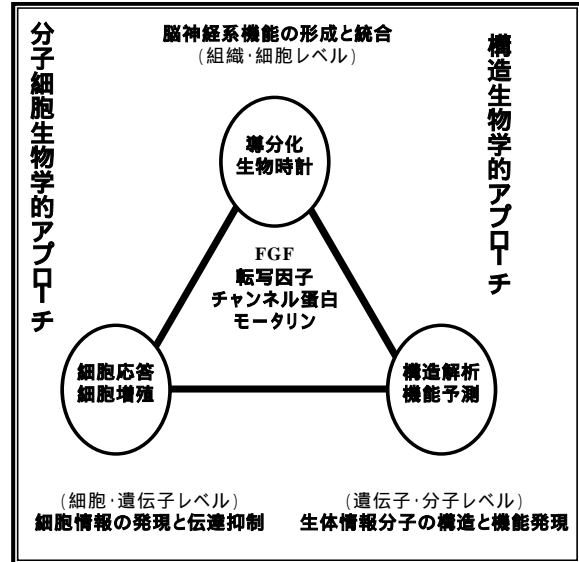


課題名 「生命工学」(生体情報分野) 分子情報に基づく生体情報の受容・伝達・制御・応答

～ 研究内容 ～



～ 研究手法 ～



実施期間 平成5年度から平成15年度

< 研究体制図 >

(総括責任者) 地神 芳文	脳神経系機能の形成と統合 サブテーマ1 岡本治正	<p>岡本治正: 神経系の初期発生・形態形成の分子細胞生物学的解明</p> <p>岩崎幸一: 線虫モデル実験系を用いた神経情報伝達制御機能の解明とその応用</p> <p>石田直理雄: 日周期行動の脳内制御機構の研究</p> <p>丸山 達: 脳内ペプチダーゼと生理活性ペプチド(COE化対象領域課題)</p> <p>今村 亨: 増殖因子による脳神経筋肉系の形成と統合</p> <p>齋田真也: 脳機能計測に基づく認知行動の情報処理過程の解明</p> <p>熊田孝恒: 視覚的注意の先行情報による制御過程の解明(COE化対象領域課題)</p> <p>赤松幹之: 人間行動適合型生活環境システム技術 - 操作行動適合型技術の開発 - (COE化対象領域課題)</p> <p>鈴木慎也: 生体情報処理機構の研究(COE化対象領域課題)</p> <p>杉田陽一: 感覚情報の能動処理を可能にする神経回路網の探求(COE化対象領域課題)</p> <p>持丸正明: 人体形態モデルに基づく適合製品開発(COE化対象領域課題)</p>
	細胞情報の発現と伝達制御 サブテーマ2 地神芳文	<p>地神芳文: 酵母の糖鎖合成系の解明とその利用</p> <p>成松 久: ヒト糖鎖合成関連遺伝子ライブラリーの構築</p> <p>三井洋司: 老化と癌化の分子情報伝達に関する研究</p> <p>進士秀明: 細胞応答の制御機構の研究</p> <p>岡 修一: 機能性分子の分子構造と機能解析(COE化対象領域課題)</p> <p>水野敬文: 細胞運動・細胞変形における分子機構の可視化解析(COE化対象領域課題)</p>
	生体情報分子の構造と機能発現 サブテーマ3 岡分友邦	<p>鈴木 理: DNA結合蛋白質の構築原理の解明</p> <p>原田一明: タンパク質の糖鎖認識機能のメカニズムの結晶学的解明</p> <p>水谷文雄: 微小・高性能バイオセンシングプローブの研究</p>

所要経費

< 第 期 >

(単位：百万円)

研究項目	担当機関等	研究担当者	H5 年度	H6 年度	H7 年度	H8 年度	H9 年度	所用 経費
1. 生命工学」(生体情報分野)分子情報に基づく生体情報の受容・伝達・制御・応答	生命工学工業技術研究所	地神 芳文						
(1) 脳神経系機能の形成と統合		岡本 治正	155.2	120.0	118.8	156.7	142.1	692.8
(2) 細胞情報の発現と伝達制御		地神 芳文	150.5	135.8	140.3	136.1	121.6	684.3
(3) 生体情報分子の構造と機能発現		国分 友邦	38.4	103.7	98.7	67.6	95.3	403.7
合計			344.1	359.5	357.8	360.4	359.0	1,780.8

< 第 期 >

(単位：百万円)

研究項目	担当機関等	研究担当者	H10 年度	H11 年度	H12 年度	H13 年度	H14 年度	所用 経費
2. 生命工学」(生体情報分野)分子情報に基づく生体情報の受容・伝達・制御・応答	生命工学工業技術研究所 *平成13年度から(独)産業技術総合研究所	地神 芳文						
(1) 脳神経系機能の形成と統合		岡本 治正	12.5	15.9	22.8	14.7	16.4	82.3
(2) 細胞情報の発現と伝達制御		地神 芳文	10.7	14.2	13.8	18.6	17.0	74.3
(3) 生体情報分子の構造と機能発現		国分 友邦	8.7	10.7	3.6	6.4	6.7	36.1
合計			31.9	40.8	40.2	39.7	40.1	192.7

研究成果の概要

総括

研究成果発表の全体像は、下記の「研究成果の発表状況」に要約した。また、誌上发表した主要な国際誌とそのIF (impact factor)を前半5年間(第I期)と後半5年間(第II期)に分け、サブテーマ毎に要約した結果を、「(5)主要雑誌への研究成果の発表」の項にまとめた。代表的な発表論文としては、Nature, Nature Medicine, Nature Biotechnology, Neuron, EMBO J, Plant Cell, Proc. Natl. Acad. Sci. USA などIF値が10以上の国際的に極めて評価の高い代表的学術誌への発表が多く見られるほか、Mol. Cell Biol., Human Mol. Genet., J. Neuroscience, J. Biol. Chem., Oncogene, J. Cell Sci., Plant J., Developmental Biol., J. Mol. Biol. など、それぞれの専門研究分野で評価の高い国際的学術誌での発表が顕著である。特に、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 誌、J. Biol. Chem. 誌、Developmental Biol. 誌については、合計4報以上の発表があり、研究グループが継続して安定したレベルの高い研究を遂行する能力があることを示すものと思われる。また、後半5年間(第II期)では、前半5年間(第I期)に比べて、年間発表論文の数が約2倍に増加しているほか、IF3以上の雑誌での発表数も顕著に増加している。全体として、国際的に通用する研究機関に成長することを目的とするCOEの趣旨を達成するとともに、5年目中間評価の際の指摘事項(「さらにIFの高い雑誌へ投稿すること」)にも十分応えられたのではないかと考えている。

一方、研究成果の産業化の基盤となる特許の出願状況も、第II期では第I期に比べて顕著増加しており、研究者の特許出願に対する意識が大きく変化してきたことを示している。特に、独立行政法人化後の平成13年度以降は、組織内部の特許運営方針の変更もあり、外国出願数が顕著に増加している。これは、独法化により、吉川産総研理事長の提唱されている「本格研究」あるいは「第2種の基礎研究」のコンセプトに沿った産業化を指向した研究への研究者自身の意識変革が顕著な証でもある。現状は統計に現れた数字以上にさらに研究者の意識改革が進んでいることから、今後はさらに、特許出願、特許の実用化を指向したベンチャー設立の試みが増加するものと期待している。

本研究では、生体の統一的な秩序形成の仕組みを解明する基礎的知見の取得と共に、得られた知見をバイオテクノロジー、医療分野等に広く応用することを目指している。この試みは、「ゲノム科学」における最新の研究成果を取り入れながら、21世紀における「ポストゲノム」の時代に向けて、今後、より機能的で戦略的な研究体制を構築するうえでも大きな貢献をするものと期待される。

サブテーマ毎、個別課題毎の概要

1. 脳神経系機能の形成と統合

(基礎的・基盤的領域研究(旧調整費充当領域研究))

本研究では、「神経系初期発生・形態形成の分子細胞生物学的解明」、「増殖因子による脳神経筋肉系の形成と機能制御の研究」、「日周期行動の脳内制御機構の研究」の3項目で、神経細胞の発生、イオンチャンネルやシナプスなど基本特性の発達に関するキー遺伝子群の機能及び発現制御機構を遺伝子工学的、細胞生物学的手法により解明した。

(工学的応用領域研究)

脳神経系における感覚情報処理機構の協調性、柔軟性、統合性等を解明するとともに、その人間工学的応用研究を様々な角度から実施した。

2. 細胞情報の発現と伝達制御

(基礎的・基盤的領域研究(旧調整費充当領域研究))

分子情報の発現とその伝達制御を細胞レベルで解析することは、種々の生物機能を分子レベルで理解する上で重要なだけでなく、複雑で解析の困難な脳・神経系の機能を解明する上でも重要である。具体的には、「細胞の分裂加齢・癌化情報の伝達と制御の研究」、「糖鎖合成に関する遺伝子の発現と機能制御の研究」、「細胞応答の制

御機構の研究」の3項目を実施した。

(工学的応用領域研究)

生体情報の受容と伝達に関与しヒトの体内で機能をもつ糖蛋白質として FGF (繊維芽細胞増殖因子)を選定し、その構造機能相関の研究に取り組んだ。

3. 生体情報分子の構造と機能発現

(基礎的・基盤的領域研究(旧調整費充当領域研究))

生体情報システムに係る生体高分子、特に転写因子、イオンチャネル関連分子、糖鎖認識タンパク質などについて、構造と機能発現との相関を研究した。

(工学的応用領域研究) 分子システムの人工的構築を構造・機能の両面から工学的に研究し、バイオセンサーブローブ構築技術の実用化に向けた基盤的研究を行い、ポリオンコンプレックスを用いたブローブ構築技術に関する研究を実施し、多数の論文発表や国内外の特許出願を達成した。

波及効果、発展方向、改善点等

最近の科学技術、特に生命科学の流れを概観すると、従来とは大きく異なる研究の展開があることに気がつく。これは急速に進展するゲノム科学の発展によるものであるが、この新しい科学分野は、PCR反応を利用した遺伝子増幅技術、DNAのチップ化による遺伝子発現パターンの網羅的解析技術、コンピューターによる遺伝子配列情報の高速処理技術など新しい技術の発明によって誕生したともいえる。これは情報処理と遺伝子工学とを融合した新技術であり、「ゲノム科学」という新しい生命科学を生み出すとともに、膨大な遺伝子情報のコンピューター処理による遺伝子機能の予測をめざす「生物情報科学(バイオインフォマティクス)」の新研究領域も誕生させた。これらの潮流を背景に21世紀は生命科学の時代であり、遺伝子の機能解析とその産業利用をめざして、各国が激しい国際競争を展開する「ポストゲノム時代」に突入したと言われている。このためには、既存の研究分野や領域での研究の進展は勿論であるが、異分野間の相互交流による情報および技術の融合が極めて重要になってきた。このような潮流のなかで、COE育成プログラムは産総研のみならず、世界における生命科学研究の推進に少なからず貢献できたと信じているが、今後も、生命科学研究の大きな流れを念頭におきつつ、新たな研究環境のもとで、国際的にレベルの高い研究を遂行し、その成果を産業化することが期待されている。幸い、政府および産総研でもベンチャーの起業に関する各種の支援策が拡充してきたほか、研究者の意識も大きく変化していることから、今後は本COEの成果をもとにしたベンチャー創業、産業化も増加するものと思われる。

研究成果公表等の状況

(1) 研究発表件数

	原著論文による発表	左記以外の誌上発表	口頭発表	合計
国内	第 期 30 件	第 期 -- 件	第 期 505 件	第 期 535 件
	第 期 35 件	第 期 152 件	第 期 917 件	第 期 1104 件
国際	第 期 175 件	第 期 -- 件	第 期 217 件	第 期 392 件
	第 期 307 件	第 期 81 件	第 期 368 件	第 期 756 件
合計	第 期 205 件	第 期 -- 件	第 期 722 件	第 期 927 件
	第 期 342 件	第 期 233 件	第 期 1285 件	第 期 1860 件

第 期については原著論文のみを記載した。

原著論文に関しては、Corresponding Author がCOEメンバーであり、査読制度のある論文についてのみ集計した。

(2) 特許等出願件数

第 期 47 件 (うち国内 32 件、国外 15 件)
 第 期 120 件 (うち国内 103 件、国外 17 件)
 合計 167 件 (うち国内 135 件、国外 32 件)

(3) 受賞等

第 期 11 件 (うち国内 10 件、国外 1 件)
 第 期 12 件 (うち国内 12 件、国外 0 件)

(4) 主な原著論文による発表の内訳

* 発表者氏名:「発表題目」,文献名,巻(号),頁,(掲載年)の順

国内誌(国内英文誌を含む) 省略

国外誌

1. A.D.Allen, K.Yamazaki, M.Ohme-Takagi, M.Tateno and M.Suzuki:「A novel mode of DNA recognition by the solution structure of the GCC-box binding domain in complex with DNA.」,EMBO J., 17, 5484-5496 (1998)
2. Ishida N*, Kaneko M, Allada R:「Biological clocks.」,Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 8819-8820 (1999)
3. Gao,X.-D., Kaigorodov,V., and Jigami,Y.:「YND1, a homologue of GDA1, encodes membrane-bound apyrase required for Golgi N- and O-glycosylation in *Saccharomyces cerevisiae*.」, *J. Biol. Chem.*, **274**, 21450-21456 (1999)
4. Yoneda A, Asada M, Oda Y, Suzuki M, Imamura T:「Engineering of an FGF-proteoglycan fusion protein with heparin-independent, mitogenic activity.」, Nature Biotech., 18, 641-644 (2000)
5. S.Fujimoto, M.Ohta, A.Usui, H.Shinshi and M.Ohme-Takagi:「Arabidopsis ethylene-responsive binding factors act as transcriptional activators or repressors of GCC box-mediated gene expression.」, Plant Cell., 12, 393-404 (2000)
6. Sakai T, Ishida N*:「Circadian rhythms of female mating activity governed by clock genes in *Drosophila*.」, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 98, 9221-9225 (2001)
7. Makino S., and Suzuki M.:「Bacterial Genomic Reorganization upon DNA Replication.」, Science, 292, 803-803, (2001)

8. Kudo T, Iwai T, Iwasaki H, Hiruma T, Inaba N, Zhang Y, Gotoh M, Togayachi A, Narimatsu H. :
「Molecular Cloning and Characterization of a novel UDP-Gal: GalNAc -peptide
1,3-Galactosyltransferase (C1Gal-T2), an Enzyme Synthesizing a Core 1 Structure of O-glycan.」, J.
Biol. Chem., in press. 277(49):47724-31(2002)
9. Doi, M., Iwasaki, K*.: 「Regulation of retrograde signaling at neuromuscular junctions by the novel C2
domain protein AEX-1.」, Neuron, 33, 249-259 (2002)

(5)主要雑誌への研究成果発表

Journal 名	Impact Factor	サブテーマ1	サブテーマ2	サブテーマ3	合計
第 期					
Development	9.182	1			1
Oncogene	7.727		1		1
Journal of Biological Chemistry	7.452	1	3		4
Hepatology	6.040		1		1
Journal of Molecular Biology	5.195			2	2
(IF=1996)					
第 期					
Nature Medicine	27.905	1			1
Physiological Reviews	27.677	1			1
Nature	25.814	3	1		3
Science	23.872			1	2
Chemical Reviews	20.036			1	1
Neuron	15.081	2			2
The EMBO Journal	13.999	1	1	1	2
Plant Cell	11.093				1
Nature Biotechnology	11.542	1	1		1
Proc.Natl.Acad Sci.USA	10.789	2		1	4
Molecular Cell Biology	9.666	1			1
Human Molecular Genetics	9.048	1			1
Journal of Neuroscience	8.502	3			3
Blood	8.977		1		1
Cancer Research	8.46		1		1
Gen. Therapy and Molecular Biology	7.41		1		1
Journal of Biological Chemistry	7.368	4	16		20
Oncogene	6.49		1		1
Journal of Cell Science	5.996	1			1
Plant Journal	5.629		4		4
Developmental Biology	5.54	5			5
Journal of Molecular Biology	5.388				
(IF=2000)					
IF5以上のものについて記載					

* 査読制度のあるジャーナルに限る。