

19. 蛋白質研究所

I	蛋白質研究所の研究目的と特徴	19-2
II	分析項目ごとの水準の判断	19-3
	分析項目 I 研究活動の状況	19-3
	分析項目 II 研究成果の状況	19-5
III	質の向上度の判断	19-7

I 蛋白質研究所の研究目的と特徴

1. 研究目的

本研究所は、蛋白質の基礎研究を目的として昭和 33（1958）年に創設された全国共同利用研究所であり、化学、物理、生物、医学を基礎として、蛋白質の構造と機能の基礎研究を行い、それらに立脚してさまざまな高次生命機構を分子レベルで明らかにすることをめざしている。これらの研究を通じて、全国の蛋白質研究者に研究と交流の場を提供すると共に、蛋白質研究の発展に貢献する。

2. 特徴

2. 1 研究組織

蛋白質に特化した研究所は世界的にユニークであり、常に蛋白質科学の最先端を切り拓いてきた。現在、4 研究部門（蛋白質化学、蛋白質構造生物学、蛋白質高次機能学、蛋白質国際統合）とプロテオミス総合研究センター 6 系（機能発現、物質創製、構造、超分子、情報科学、産業創生）、2 寄附研究部門（生体分子認識、疾患プロテオミクス）からなる。

2. 2 研究内容

創立から半世紀の間に蛋白質に関する科学は著しく進歩した。一次構造から高次構造まで解析手法は飛躍的に進歩し、蛋白質分子、超分子複合体の構造が次々と明らかにされている。本研究所はこれらの発展に寄与すると共に、その手法を駆使して、蛋白質の機能を分子レベルで解明する研究、すなわち遺伝子の発現制御、細胞内外の情報伝達、生体エネルギー変換等の研究を進めている。

2. 3 全国共同利用研究所

共同利用・共同研究施設として、共同研究員制度、蛋白質研究所セミナーなどを通じて国内外の蛋白質研究の推進とネットワークづくりを進めている。特に、国際拠点としての機能を強めており、例えば、蛋白質立体構造データベース（wwPDB）の世界 3 大拠点のひとつとして、世界に貢献している。

〔想定する関係者とその期待〕

蛋白質研究の世界的拠点として、生命科学の進展、関係する学界の発展に大きな役割を担ってきたことが評価されている。生命科学における蛋白質の重要性が高まる中、共同利用・共同研究拠点として国内の関連研究者に研究と交流の場を提供すると共に、国際的な貢献や産学連携に積極的に取り組み、より一層の貢献をすることが期待されている。

II 分析項目ごとの水準の判断

分析項目 I 研究活動の状況

(1) 観点ごとの分析

観点 研究活動の実施状況

(観点に係る状況)

1. 組織と運営

生命科学の研究動向に対応し、また、国際拠点としての機能を強化するために、平成 17(2005)年 4 月に大規模な改組を行なった。すなわち、11 の研究部門を蛋白質化学、蛋白質構造生物学、蛋白質高次機能学、蛋白質国際統合の 4 つに再編し、外国人主任教授を迎えて外国人研究グループを立ち上げた。また、専任教授を中心に研究グループを構成する PI 制を導入した。

平成 17 年度に「生体分子認識 (カラハバウ)」寄附研究部門、平成 18 年度に「疾患プロテオミクス (Shimadzu)」寄附研究部門を設置した。また、プロテオミクス総合研究センターに産学連携講座を設け、産学連携に基づく研究推進に取り組んだ。

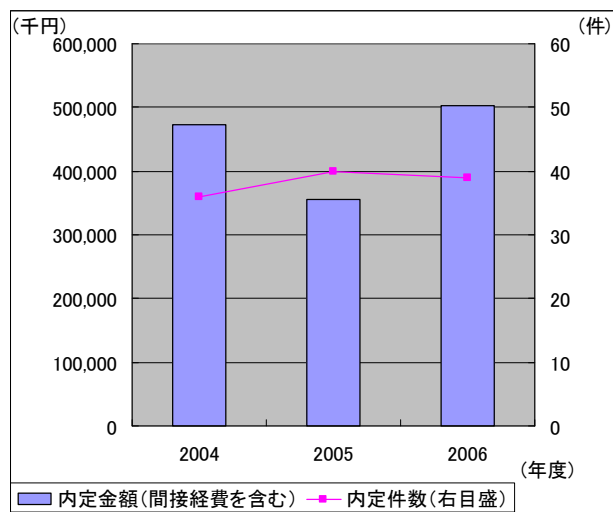
旧生物分子工学研究所のスペースの有効な活用のために作られた「バイオ関連多目的研究施設」(平成 18 年 4 月発足)の運営において、中心的な役割を果たした。

平成 17 年度より自己点検評価書「蛋白研レポート」を毎年発行すると共に、平成 19 年度に共同利用・共同研究に焦点を当てた外部評価を実施するなど、自己点検評価に取り組んだ

2. 研究

科学研究費補助金、産学連携プロジェクト、21 世紀 COE プログラム(拠点リーダーは本研究所教授であり、プログラム実施においては理学研究科の協力を得た)、タンパク 3000 プロジェクトなどの外部資金を獲得した(資料 B1-2006, 2007 データ分析集: No. 24 科研費申請・内定の状況)(資料 B1-2006, 2007 データ分析集: No. 26 競争的外部資金内定状況)。平成 16-18 年度の科研費獲得(間接経費含)は、0.9 件/1 人、10.2 百万円/1 人(資料 1)、平成 18 年度のその他の外部資金は 0.2 件/1 人、4 百万円/1 人であった。これらを活用して、次の研究を推進した。論文著作発表は年間約 3 報/1 人であった(資料 2)。

<資料 1 科学研究費補助金獲得状況>



(出典: 大阪大学全学基礎データ)

<資料 2 論文・著書数>

年度	全本務 教員数	論文数	著書数
2004	42	164	20
2005	40	138	17
2006	48	133	6

(出典: 大阪大学教員基礎データ 平成 20 年 6 月 23 日現在登録分)

I. 蛋白質化学研究部門

膜蛋白質の化学合成法の確立、細胞-細胞外マトリックス間相互作用の分子機構、植物エネルギー・代謝の分子マシーナリーの解明、エピジェネティック作動の分子機構

II. 蛋白質構造生物学研究部門

チトクロム酸化酵素の構造・機能・構造構築機構、プロトン ATP 合成酵素 F1 および Fo のエネルギー変換機構、フォールディングとアミロイド形成機構

III. 蛋白質高次機能学研究部門

ニューロンの生・死の決定の分子機構、真核生物の組み換え装置の分子構築・機能、細胞骨格制御と酸化ストレス応答の分子機構、体内時計と恒常性維持の分子機構

IV. 附属プロテオミクス総合研究センター

蛋白質立体構造データベースのバイオインフォマティクス解析による蛋白質間相互作用の研究、生体超分子複合体の構造に基づく機能の解明、蛋白質の構造運動性の解析と関連する方法論の開発、受容体蛋白質・膜蛋白質の高品質生産と構造解析、蛋白質発現プロファイル解析法の開発とバイオマーカー探索、トランスレーショナルリサーチの開拓

3. 代表的なプロジェクト研究

21世紀 COE プログラム拠点「生命の営みの鍵を握る超分子装置の機能と構築原理の解明」（平成 14-18 年度）、タンパク 3000 プロジェクト個別的解析プログラム「脳・神経系」（平成 14-18 年度）、特別教育研究経費「生命秩序形成を担う膜蛋白質研究フロンティア」プロジェクト（平成 17 年度-）を実施した。

観点 大学共同利用機関、大学の全国共同利用機能を有する附置研究所及び研究施設においては、共同利用・共同研究の実施状況

（観点に係る状況）

4. 蛋白質研究所セミナー

蛋白質に関連する生命科学の重要なトピックについて毎年十数件の蛋白質研究所セミナーを実施し、研究分野の活性化に貢献した。（17 年度は 17 件、参加者合計 1,617 名、18 年度 16 件 1,566 名、19 年度 12 件 1236 名）

5. 共同研究員

国内の研究機関より、毎年約 30 名の共同研究員（17 年度 29 名、18 年度 29 名、19 年度 33 名）とそれに協力する数十名（17 年度 39 名、18 年度 54 名、19 年度 40 名）の研究協力者を受け入れ、共同研究を行った。平成 17 年度より、国際共同研究員制度を開始し、毎年数名程度を受け入れた。共同利用推進のための共同研究員宿泊施設（部屋数 40）の管理、運営を行った。

超分子の解析に特化した SPring-8 専用ビームラインを、全国の研究者に開放した。同ビームラインの利用を目的とした共同研究員を、毎年約 40 名受け入れた（17 年度 37 名、18 年度 44 名、19 年度 35 名）。平成 17 年度のビームライン稼働時間は合計 3,348 時間、使用内訳は、本研究所 62%、他部局 9%、他機関 28%、平成 18 年度は合計 2,700 時間、本研究所 61%、他部局 11%、他機関 28%、平成 19 年度は合計 3,504 時間、本研究所 55%、他部局 9%、他機関 25%であった。

6. 国内外客員教員

国外の研究機関より毎年、数名の外国人研究員（客員）、3 名程度の国内客員教員（教授および准教授）を受け入れた。

7. 日本蛋白質構造データバンク (PDBj)

PDBj を運営、管理し、蛋白質立体構造データベースのアジア・オセアニア地区からの登録・維持・管理を担当した。アジア・オセアニア地区からの登録については、本 PDBj が担当しており、登録処理件数は、平成 13 年以降、356 件、648 件、935 件、1,586 件、2,101 件、2,298 件と急増し、平成 19 年の世界全体の登録数に対して PDBj の寄与は 28%であった。また、生体分子に対する NMR 実験データを集めた BMRB のミラーサイトを開き、日本でのデ

ータ登録作業も平成 17 年 1 月から開始した。

8. 国内外各機関との連携

自然科学研究機構・岡崎統合バイオサイエンスセンターをはじめとする、国内外の機関と連携して、共同研究、研究者の交流や国際シンポジウム、ワークショップを開催した。

(2) 分析項目の水準及びその判断理由

(水準)期待される水準を上回る。

(判断理由)

4 部門制への改組と PI 制、外国人研究グループの設立、2 寄附研究部門の設置などによって、新しい研究体制の構築と研究分野の創設に取り組んだ。

科学研究費補助金、産学連携プロジェクト、21 世紀 COE プログラム、タンパク 3000 プロジェクトなどの外部資金を獲得し、研究と教育を推進した。

共同研究員制度、蛋白研セミナー、客員教員制度などによって、国内外の蛋白質研究の推進に貢献した。特に、世界的な蛋白質データベースの運営に貢献した。

分析項目 II 研究成果の状況

(1) 観点ごとの分析

観点 研究成果の状況(大学共同利用機関、大学の全国共同利用機能を有する附置研究所及び研究施設においては、共同利用・共同研究の成果の状況を含めること。)

(観点に係る状況)

1. 蛋白質化学研究部門

- ・ 膜貫通ドメインを含むペプチドの効率的なライゲーション法を開発した (業績 1002)。
- ・ 細胞外マトリックスに焦点を当て、ラミニン結合型インテグリンとテトラスパン蛋白質の複合体形成の意義を明らかにし (業績 1005)、基底膜形成における QBRICK, Fras1 および Frem2 の複合体形成の重要性を示した (業績 1014)。
- ・ 植物葉緑体において、新奇蛋白質 CnfU が鉄硫黄クラスター生合成の足場蛋白質として機能することを示した (業績 1004)。
- ・ 蛋白質 Np95 がメチル化酵素 Dnmt1 の作用に必須であることを発見した (業績 1015)。

2. 蛋白質構造生物学研究部門

- ・ チトクロム酸化酵素によるプロトンポンプ分子機構の研究を進め、H パス説を進展させた (業績 1016)。
- ・ プロトン ATP 合成酵素 F1 の ϵ ユニットを、X 線結晶構造解析、溶液 NMR によって解析し、ATP 結合による阻害機構を明らかにした (業績 1007)。
- ・ 緑色光合成菌クロロゾームに存在する光捕集バクテリオ・クロロフィル c 集合体の立体構造を固体 NMR によって決定した (業績 1018)。
- ・ 固体 NMR を用いて、 β 2 ミクログロブリン断片が形成するアミロイド線維の立体構造を明らかにした (業績 1006)。
- ・ 溶液中の蛋白質一分子を数ミリ秒の時間分解能で観測する手法を開発し、蛋白質の運動性を示した (業績 1017)。

3. 蛋白質高次機能学研究部門

- ・ Necdin 蛋白質がニューロンの分化と生存を促進し、行動レベルにも影響を与えることを明らかにした (業績 1001)。
- ・ 減数分裂期組換えに関わる新規複合体 Spo16-Spo22 を同定し、組換え制御の新しいモデルを提唱した (業績 1003)。また、相同鎖検索・交換反応に関わる新規複合体 Dmc1-Mei5-Sae3 を同定した (業績 1019)。

- ・ 細胞極性制御キナーゼ Par1 が神経細胞の樹状突起伸長を制御することを明らかにした（業績 1020）。

4. 附属プロテオミクス総合研究センター

- ・ 蛋白質のジスルフィド結合形成を担う DsbA-DsbB 複合体の立体構造を明らかにした（業績 1010）。
- ・ 乳がんの浸潤・転移に関わる蛋白質 AMAP1 と Cortactin の相互作用と阻害機構を明らかにした（業績 1011）。
- ・ 大腸菌の薬剤排出ポンプである ArcB 三量体の立体構造を解明し、回転触媒機構を提案した（業績 1012）。
- ・ ほ乳類の脳の発生を担う巨大細胞外蛋白質リーリンの単位構造を明らかにし、全体形状をイメージングした（業績 1009）。
- ・ 組織形成の情報伝達に関わる Wnt 蛋白質にパルミトレイン酸が共有結合しており、同蛋白質の分泌に必須であることを明らかにした（業績 1008）。
- ・ 本研究所は、国際蛋白質構造データベース (wwPDB) の活動を世界 3 拠点のひとつとして担っており、その活動状況をまとめた（業績 1013）。

(2) 分析項目の水準及びその判断理由

(水準) 期待される水準を上回る。

(判断理由)

蛋白質の構造と機能の基礎研究を広く実施し、Nature, Cell, EMBO J., PNAS などの雑誌に、世界的で卓越した水準の業績を数多く発表し、当該分野の研究進展に貢献した。それらは、全国共同利用研究所としての共同研究の成果であり、国内外の研究拠点として貢献した。特に、SPring-8 の専用ビームラインを利用した共同研究によって多くの業績をあげた。また、wwPDB の活動を世界 3 拠点のひとつとして社会に貢献した。

Ⅲ 質の向上度の判断

①事例1「全国共同利用研究所としての貢献」(分析項目I)

(質の向上があったと判断する取組)

共同利用・共同研究施設として、共同研究員制度、蛋白質研究所セミナーなどを通じて国内外の蛋白質研究を推進した。さらに、蛋白質研究国際拠点としての機能を強めた。具体例として、日本蛋白質構造データバンク(PDBj)として、米国(RCSB)、ヨーロッパ(EBI)、及び生体核磁気共鳴データバンク(BMRB)と伴に国際的な組織 worldwide PDB (wwPDB)を運営し、蛋白質立体構造データベースの維持・運営・高度化に貢献した(業績1013)。

②事例1「改組と国際統合部門の立ち上げ」(分析項目I)

(質の向上があったと判断する取組)

蛋白質研究国際拠点としての機能を強化するために、平成17年4月に大規模な改組を行なった。11の研究部門を蛋白質化学、蛋白質構造生物学、蛋白質高次機能学、蛋白質国際統合の4つに再編し、外国人研究グループを立ち上げた。また、専任教授を中心として研究グループを構成するPI制を導入した。その結果、研究グループ間の交流が促進されると共に、柔軟な研究室運営が可能となった。これと連動して、新任の准教授と助教に任期制を導入した。

③事例3「国内外の連携研究の推進」(分析項目I)

(質の向上があったと判断する取組)

特別教育研究経費により「生命秩序形成を担う膜蛋白質研究フロンティア」を自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンターとの連携で推進した。また、理化学研究所ゲノム科学総合センターの構造プロテオミクスプロジェクト、国立遺伝研のDDBJデータベース、東大医科学研究所のヒト・ゲノム解析プロジェクト等と連携した共同研究も進めた。

外国人研究員(客員)制度、国際共同研究員制度などにより外国人研究者を積極的に招へいし、国際交流にもつとめた。北京大学(中国)、延世大学(韓国)、キューバ国立遺伝子工学・バイオテクノロジーセンター、マンチェスター大学(英国)と部局間学术交流協定を結び、研究者の交流やシンポジウムを開催した。

④事例4「21世紀COEプログラム拠点」(分析項目I)

(質の向上があったと判断する取組)

理学研究科生物科学専攻と協同して、21世紀COEプログラム「生命の営みの鍵を握る超分子装置の機能と構築原理の解明」(平成14-18年度)の拠点として活動し、研究および教育における活性化を計った。事業推進担当者24名の内、拠点リーダーを含む14名が当研究所所属であった。

⑤事例5「タンパク3000プロジェクト」(分析項目I)

(質の向上があったと判断する取組)

タンパク3000プロジェクト個別的分析プログラム(脳・神経系)の中核機関として、脳・神経系の機能に関連する蛋白質の構造と機能の解析を進めた。プロジェクト開始時においてPDBへの登録数は年間5個程度であったが、最終年度ではその5倍以上にあたる26個のタンパク質、合計64をPDBに登録した。

⑥事例6「寄附研究部門と産学連携」(分析項目I)

(質の向上があったと判断する取組)

平成17年度に「生体分子認識(カラバイ)」寄附研究部門、平成18年度には、「疾患プロテオミクス(Shimadzu)」寄附研究部門を設置した。附属センターに産学連携講座を設け、産学連携研究分野の創設に取り組んだ。また、「バイオ関連多目的研究施設」(平成18年4月発足)の有効な活用と、研究推進において、中心的な役割を果たした。