

大学共同利用機関法人
自然科学研究機構

基礎生物学研究所

外部点検評価報告書



2006

文部科学省 大学共同利用機関法人

目次

はじめに	1
1 - 1 . 在職 1 0 年の教授業績評価について	
飯田滋教授	5
評価資料	8
1 - 2 . 在職 1 0 年の教授業績評価について	
大隅良典教授	31
評価資料	37
2 . 基礎生物学研究所の研究活動及び運営等について (座談会)	57
3 . 運営会議委員による評価	87
4 . 参考資料	
1. 2004-2006 論文リスト	99
2. 基礎生物学研究所 受賞リスト	128
3. The 1st NIBB International Practical Course Manual	130
4. 総合研究大学院大学 入学状況	142
5. 基礎生物学研究所 組織図	143

はじめに

大学共同利用機関法人・自然科学研究機構・基礎生物学研究所が発足し、3年を経過しました。この間、国家財政の逼迫した状況を背景に国家の基盤形成に最も重要な、研究と教育を支える国立大学法人や大学共同利用機関法人の人員削減を含む運営費交付金の削減が進んでいます。一方では、限られた資源の配分に年度評価や中期計画の達成度に対する評価が大きく考慮される事態があります。このような事態に直面しながらも、基礎生物学研究所は、その使命に沿って活動し、我が国の学問を先頭に立って推進する人材を擁する場を拡げていきたいと努力して参りました。

このような中にあり、基礎生物学研究所では法人化を機に研究系を廃止し、より柔軟で機動的な研究領域の形成と研究部門名の見直しや、助教授や助手を責任者とする独立した研究室の設置などの組織改革を行いました。また、共同利用研究についても、新たに重点共同利用研究やモデル生物・技術開発共同利用研究を設けることにより重点化をはかりました。これらの研究所独自の改革のほか、研究者コミュニティと連携しつつ進めてきた新たな活動として、OBC（生物学国際高等コンファレンス）の開催と EMBL（ヨーロッパ分子生物学研究所）との連携・共同研究があります。また、本年度からは、1986年より毎年継続して実施してきたバイオサイエンス・トレーニングコースを国際化し、国際プラクティカルコースとして再出発させましたが、国内外から参加した受講者から大変好評でした。さらに、バイオリソースの開発拠点としての活動についても計画を具体化させつつあります。これらの活動は大学共同利用機関法人としての研究所の存立基盤を、研究者コミュニティに対して明らかにするとともに、我が国の基礎生物学の発展に資することを目的としています。したがって、これらの活動の企画・運営は決して研究所内に閉じたものではなく、広く研究者コミュニティに開かれたものでなければなりません。そのような見地から、多くの皆さん方のご支援・ご助言をお願いしたいと思っています。

基礎生物学研究所では、研究所の運営に貴重なご助言を頂いている運営会議外部委員に、書面と座談会をもって研究所の活動状況に対する外部点検評価をお願いしてきました。これまでの外部点検評価では種々の具体的な提言を受けてまいりましたが、中にはすでに実施に移されたものもあります。昨年7月に開設された岡崎3機関の保育所「さくら保育園」は、一昨年度の座談会で取り上げられた、女性研究者の支援に対する提言が契機となったものです。岡崎3機関においても、ささやかではありますが女性研究者の支援の第一歩が進み始めました。

また所長のリーダーシップについてのご批判を生かし、基礎生物学研究所の評価を高めた活動に対しては研究室の一層の充実に配慮してきました。

本年度も従来に習って、運営会議外部委員による書面評価と、3名の外部委員をお招きして座談会による評価を実施しました。運営会議外部委員各位には外部点検評価報告書をまとめるにあたり、多くの貴重なご助言やご意見をいただきました。この場を借りてお礼申し上げます。報告書をご一読いただき、基礎生物学研究所の運営につきまして、さらなるご助言ならびにご支援を頂けますならば幸甚に存じます。

平成19年3月
自然科学研究機構 基礎生物学研究所
所長 勝木元也

1－1. 在職10年の教授業績評価について
飯田滋教授

飯田滋教授 10 年評価

1) 実施要領と結果

- ・2006 年 6 月 所長および基礎生物学研究所 教授 2 名からなる飯田教授 10 年評価委員会を設置。
- ・2006 年 7 月 海外 3 名、国内 2 名の評価委員を選び、資料をメールおよび印刷物として送付。

- 資料 (1) 研究活動の説明
(2) 研究業績
(3) 主たる業績の別刷
(4) 本人の略歴

- ・海外 1 名、国内 2 名から回答が得られた。

2) 評価

海外 1 名、国内 2 名の評価委員の見解は、アサガオのトランスポゾン遺伝学およびイネのジーンターゲット法の開発において、この 10 年間にユニークで創造的な業績をあげたとする点で一致している。

①評価委員 A 博士 : One area of particular opportunity was the characterization of unstable flower color mutants. These unstable mutants were very likely the result of transposable element insertions in flower color determining genes of the anthocyanin biosynthesis pathway, but at the time much remained unknown about plant insertion elements. Professor Iida's early work on the molecular characterization of recombination in prokaryotes provide a natural basis for characterizing transposition phenomena in a plant system. Thus Professor Iida took up the challenging problem of analyzing mutable alleles of morning glory.

Professor Iida quickly succeeded in identifying, cloning and characterizing several distinct families of transposable elements in morning glory. The success of Professor Iida's work on plant transposable elements is well documented in a large collection of first-rate papers that have appeared over the ensuing years. Professor Iida and his students also identified new genes responsible for flower color and elucidated the biochemical action of these genes. As a consequence, Professor Iida has succeeded in making the morning glory a model plant for the study of flower color determination.

Professor Iida is also making major contributions to the development of rice biotechnology. He is developing methods for homologous recombination in rice that allow targeted gene

replacement. This is a major accomplishment and it will allow much more efficient approaches to rice genetic engineering. Finally, Professor Iida is a leader in developing gene-tagging methods in rice that will allow a systematic dissection of the genetic determinants of important phenotypes. These methods will eventually lead to the clearer understanding of the genotype-phenotype transition in rice, enabling more efficient approaches to the improvement of this major crop.

Professor Iida has accomplished a great deal during his years at the national institute for Basic Biology and he has established himself as a major figure in plant molecular biology. He is an outstanding scientist and a distinguished member of the plant biology community. I am very pleased to provide a most positive evaluation of professor Iida's work at the National institute for Basic Biology. He is a great asset to the Institute and to Japan.

②評価委員 B 博士：飯田博士はアサガオのトランスポゾン遺伝学の第一人者であると言えます。基礎生物学研究所に赴任して以来、多数の色素変異の解析を精力的に行い、ほとんどすべての色素変異が色素合成酵素遺伝子、あるいはそれらを制御する転写因子、あるいは液胞内の代謝に関与する遺伝子において、トランスポゾンによって生じていることを明らかにしてきました。基礎生物学研究所に赴任する2年前1994年に *Plant Cell* に発表した *En/Spm* ファミリーのトランスポゾン *Tpn1* に続き、基礎生物学研究所においては次々と色素変異の原因遺伝子を明らかにしました。その中には *Ac/Ds* タイプの *Tip100* などがあります。トランスポゾンによる変異の解析により、トランスポゾンによって引き起こされるゲノムの再編が明らかになり、アサガオゲノムの進化におけるトランスポゾンの果たした役割が明らかになりました。飯田グループの行ったアサガオにおける詳細なトランスポゾン解析は世界でもトウモロコシと並ぶものであり、日本において独自に育成されてきたアサガオの色素変異を遺伝子レベルで明らかにした研究は国際的にも高い評価を得ています。

もうひとつの飯田グループの国際的な貢献は、イネを用いたジーンターゲット法の開発です。植物において相同組み替えによるジーンターゲット法は長年研究されてきたが最近まで極端に頻度が低く実用的な技術ではありませんでした。飯田グループはイネを用い、まず最初に形質転換効率の飛躍的な向上に成功し、この成果をもとに、高等植物で初めて、再現性が高くかつ多くの遺伝子への応用が可能なジーンターゲット法を開発しました。この成果は植物科学全体における大きな成果であり、将来的にはイネのみならず多くの作物の改良にも利用されると考えられます。飯田グループは現在このジーンターゲット法を用いDNAメチル化に関与するイネの遺伝子を網羅的にノックアウトする事を行っており、すでにいくつかの遺伝子について変異個体を得ています。DNAのメチル化はエピジェネティックな遺伝子発現制御に関連する重要な要因であり、イネを用いたDNAメチル化の系統的な変異作成と解析は将来重要な成果を生み出すことが期待されます。

以上述べましたように、飯田博士は10年の基礎生物学研究所における研究において、1) アサガオのトランスポゾン遺伝学の確立と、2) 高等植物におけるジーンターゲット

ティング法の確立、というふたつの大きな業績を挙げたと言えます。このふたつの研究はいずれも飯田博士がバーゼル以来研究を行っている「ゲノム再編の分子機構」という研究テーマであり、微生物を含めて一貫して国際的な成果を挙げてきたことは明らかであります。この10年間基礎生物学研究所において飯田博士は一貫して重要で興味深い研究に取り組み、数多くの成果を挙げたと結論しました。

さらに今後についても、

③評価委員 C 博士：今後の研究としては、アサガオでは、DNA メチル化の伴う遺伝子機能制御による花の斑入りの研究と、種皮におけるメラニン合成の分子機構が提案されています。どちらもたいへん興味深い系です。イネでは、現在大がかりに進められている DNA メチル化突然変異体の研究が近い将来に大きな成果につながる可能性は高く、nDart トランスポゾンの系を含め、たいへん有望な研究と考えます。

このように、飯田教授は常に独自の実験系を使い、これまでユニークな成果をあげています。10年間の研究業績は、高く評価できます。特にイネの実験系は、基礎生物学研究所で新たに開始したものであるにもかかわらず、大きな成果があがり、さらに今後の発展が期待できます。シロイヌナズナと比べてイネの世代時間が長いことを考えると、短期間で驚くべき進展があったと評価します。また、九州大学や岡山大学のグループとの共同研究もうまく進展しており、トランスポゾンを中心とした植物の分子遺伝学分野全体の活性化にもたいへん貢献しています。

3) 結語

飯田博士の基礎生物学研究所における10年間の研究活動は、アサガオのトランスポゾン遺伝学の樹立とイネのジーンターゲット法という学術研究にとっても、応用研究にとっても重要となる基盤技術の確立に成功した点で、きわめて優れていた。今後、益々の成果を期待する。

基礎生物学研究所 所長 勝木 元也

RESEARCH ACTIVITIES OF SHIGERU IIDA AT NIBB

I. My research background

I was originally trained as a bioorganic chemist working on nucleic acid chemistry and then began to be interested in molecular genetics of DNA. Since I had found the difference in reactivity of bisulfite to cytosine and 5-thethylcytosine (1970), I have been interested in the biological function of a minor DNA base, 5-thethylcytosine. Since I had tried to elucidate the possible mechanisms of large deletion formation using bacteriophage lambda during my Ph.D program (1970-1973), I have always been interested in genetic recombination, particularly nonhomologous recombination and DNA rearrangements as well as their impacts on gene expression. After working on various nonhomologous recombinations in prokaryotes and also restriction and modification for about 17 years mainly in Switzerland, I decided to work on genetic recombination and its impact on gene expression in higher plants. After I came back to Japan in 1988, I began to characterize mutable alleles conferring variegated flowers in the Japanese morning glory (*Ipomoea nil* or *Pharbitis nil*) because (1) I was interested in characterizing DNA transposable elements in higher plants, (2) no one then appeared to work hard enough to characterize the mutable alleles molecular genetically even though the Japanese morning glory has an extensive history of genetic studies in Japan. I also worked with Dr. Ko Shimamoto to introduce the maize transposable elements *Ac* and *Ds* into rice, and we were able to demonstrate that the introduced elements transposed actively in the rice genome (see **Appendix**: Publications 1969-1995).

II. Research at NIBB

After moving into NIBB, I have continued to study mutable alleles in the Japanese morning glory and decided to expand our research projects: not only analyzing mutable alleles conferring flower variegation but also characterizing flower pigmentation in three well domesticated *Ipomea* species, the Japanese morning glory (*Ipomoea nil*), the common morning glory (*Ipomoea purpurea*), and morning glory (*Ipomoea tricolor*). My group has already identified almost all spontaneous mutations available, which control pigmentation in flowers, stems, and seeds. Most of the spontaneous mutations were found to be caused primarily by insertions of various transposons. We also found that certain transcriptional regulators control not only the pigmentation but also other epidermal traits such as seed trichome formation. I have also decided to start an ambitious new project at NIBB, gene targeting by homologous recombination in rice. Later, we also started to characterize a mutable allele conferring leaf variegation and identified a now DNA transposon, which we termed *nDart* (nonautonomous DNA-based active rice transposon). Based on the results, we are attempting to develop a new gene-targeting system employing *nDart* in rice. All these taken together, the main interest of my group is in understanding the biology of the dynamic genome, namely, genome organization and reorganization and its impact on gene expression and regulation. Thus, we are characterizing various aspects of genetic and epigenetic gene regulations, particularly the flower pigmentation of morning glories. In addition, we are also undertaking reverse genetic approaches in order to elucidate the nature of dynamic genome

in rice, a model plant for cereals.

I have published 44 original articles in international journals and 11 review articles, which are listed on separate sheets. I should emphasize here that I always try to choose unique subjects, which only few people are working on in the same or related fields.

The following is a summary of our major results obtained in the past 10 years.

IIA. Pigmentation and other epidermal traits in morning glories

The genus *Ipomoea* includes about 600 species distributed on a worldwide scale that exhibit various flower morphologies and pigmentation patterns. Among them, three morning glories, *Ipomoea nil* (the Japanese morning glory), *Ipomoea purpurea* (the common morning glory), and *Ipomoea tricolor*, have been successfully domesticated as floricultural plants, and many mutants conferring various flower pigmentation phenotypes have been isolated; spontaneous mutants with various flower colors of *I. nil* and *I. purpurea* have been isolated and cultivated since the 17th Century in Japan and Europe, respectively, and those of *I. tricolor* were isolated in the middle of the 20th Century in North America. Both *I. nil* and *I. tricolor* display blue flowers, whereas *I. purpurea* produces dark-purple flowers, and all of them contain polyacylated and polyglycosylated cyanidin-based anthocyanins. Almost all structural genes that encode enzymes to produce anthocyanidin 3-O-sophorosides as well as the most of transcriptional regulator genes for flower pigmentation have been characterized in these morning glories, and the majority of their spontaneous mutations have been shown to be caused by insertions of various DNA transposons (Figure 1). In addition, some spontaneous point mutations were likely to be footprints generated by excision of integrated DNA transposons. We also found that apparently stable insertion mutations of DNA transposons are often due to the occurrence of epigenetically silenced transposons. By our efforts, the morning glories have become model plants for flower pigmentation, comparable to or perhaps exceeding to petunia, another model plant for flower pigmentation. Since some features of flower pigmentation in the morning glories are quite different from those in petunia, moreover, our research have led to provide not only unique aspects of flower pigmentation but also profound knowledge of biodiversity of gene regulations. For example, the vacuolar pH of flower limbs in *Ipomoea* increases during flower opening, and the *NHX* genes for Na⁺/H⁺ antiporters are responsible for vacuolar alkalization, whereas the vacuolar pH decreases in petunia petals. The genes and regulatory systems involving in the vacuolar pH of flowers appear to be different each other. We are currently focusing our efforts on elucidating the mechanisms of alkalization of the vacuolar pH of flower limbs in *I. nil* during flower opening. Recently, we found that mutations in the genes for transcriptional regulators containing bHLH (basic helix-loop-helix) domains and conserved WD40 repeats (WDRs) affect not only anthocyanin biosynthesis in flowers but also production and accumulation of both proanthocyanidin (or condensed tannin) and phytomelanin pigments as well as trichome formation in their seed coats. Since virtually nothing is known about the chemical nature and biosynthetic pathway of phytomelanins, we are trying to elucidate phytomelanin biosynthesis using these mutants. For flower pigmentation in the morning glories, the topics remains to be investigated are formation of particular pigmentation patterns, which appear to be involved in both genetic and epigenetic gene regulations. Preliminary results indicate that insertion of

transposons in the promoter regions of genes for anthocyanin biosynthesis and/or either duplication or amplification of certain structural genes for anthocyanin biosynthesis are essential structural alterations that generate particular pigmentation pattern formation in flowers. Our current hypothesis is that such DNA rearrangements provides the situations, in which various epigenetic gene regulations of the anthocyanin biosynthesis genes can play an essential role for expression of the genes in question through DNA methylation and/or altered chromatin structures. Currently, we are pursuing in these lines of investigation.

To provide with necessary equipments for further investigation and to expand our resources, we have prepared approximately 57100 and 38000 expressed sequence tags (ESTs), majority of which are full-length cDNAs, from flowers and seedlings of *I. nil*, respectively, and succeeded in developing a reliable *Agrobacterium*-mediated transformation protocol of *I. nil*, by which we have generated transgenic plants exhibiting differently pigmented flowers. In addition, we have also constructed a linkage map of *I. nil* with 15 linkage groups corresponding 15 chromosomes, using 6 genetic markers conferring certain phenotypes and about 300 DNA markers including AFLP markers and cloned gene markers, in collaboration with Dr. Eiji Nitasaka at Kyusyu University. It is clear that these resources facilitate molecular genetic research in the morning glories.

IIB. Gene targeting by homologous recombination in rice

Rice (*Oryza sativa* L.), with the sequenced genome of 389-Mb, is an important staple food for more than half of the world's population and a model plant for other cereal species. We have developed a large-scale *Agrobacterium*-mediated transformation procedure with a strong positive-negative selection and succeeded in efficient and reproducible targeting of the *Waxy* gene by homologous recombination without concomitant occurrence of any ectopic events (Figure 2), which must be an important first step for developing generally-applicable rice gene targeting, a precise modification system of the genomic sequences in rice. While the *Waxy* gene is a unique gene in the rice genome, 4 copies of the *Adh* gene are present, and *Adh1*, *Adh2*, and *Adh3* genes reside on chromosome 11 in the same orientation. *Adh1* and *Adh2* flank highly repetitive *Copia*- and *Gypsy*-like retroelements (Figure 2), which may cause undesirable effects on gene targeting because of their high copy numbers in the genome. The *Adh* genes play a key function in response to an anaerobic condition, and only a single *adh1* mutant has been isolated in rice. By improving our transformation procedure further, we have obtained fertile transgenic plants having separately modified *Adh1* and *Adh2*, the coding sequences of which are similar to each other, and no concomitant occurrence of undesirable ectopic events could be detected. We found that the frequency of homologous recombination at *Adh1* appeared to be about one magnitude lower than that at *Adh2*, indicating that *Adh2* contains a more active hot spot(s) for efficient homologous recombination than *Adh1*. In addition, we also isolated double mutants deficient in both *Adh1* and *Adh2* genes. During these experiments, we have accumulated various experience and know-how to challenge a new project; systematic modification of rice genes controlling DNA methylation. We chose 4 genes for DNA methylation (*OsMET1a*, *OsMET1b*, *OsDRM1*, and *OsCMT1*), 3 genes for DNA demethylation (*OsDME/ROS1a*, *OsDME/ROS1b*, and *OsDME/ROS1c*), and 2 chromatin-remodeling genes affecting DNA methylation (*OsDDM1a* and *OsDDM1b*). We

were able to obtain rice calli with anticipated modifications in all of the genes studied, except for *OsCMT1* (At present, we are performing the first transformation). Subsequently, we have generated fertile transgenic rice plants having at least 5 genes (*OsMET1b*, *OsDRM1*, *OsDME/ROS1a*, *OsDDM1a*, and *OsDDM1b*) modified and are attempting to obtain their mutants in the homozygous condition among their selfed progeny, in order to characterize their gene functions. It is clear that we have established rice gene targeting procedure applicable to essentially any rice genes. Since gene targeting in Arabidopsis was reported to succeed in only two genes, the *PPO* gene for protoporphyrinogen oxidase that was chosen for direct gene-specific selection and the *Cruciferin* gene for a seed storage protein that was employed for gene-specific visual screening based on its abundant expression in a highly specific manner (e.g., seed-specific expression), we believe that we are achieving a breakthrough in gene targeting by homologous recombination in higher plants.

IIC. Gene tagging employing *nDart* in rice

Considerable attention has been paid recently to gene tagging in rice for elucidating the function of rice genes, because the complete sequencing of the 389-Mb rice genome had been achieved. In addition to foreign elements such as T-DNA or maize DNA transposons, the endogenous retrotransposon *Tos17* have been employed systematically for tagging of rice genes. A possible shortcoming of these rice gene-tagging systems is to require tissue culture processes for either introduction of the foreign elements into the rice genome or activation of the dormant *Tos17* element in the rice genome, in which the concomitant occurrence of somaclonal variations associated with tissue culture is inevitable. Indeed, the tagging efficiency of *Tos17* was reported to be very low due to the high occurrence of somaclonal variations. Although endogenous DNA transposons have extensively been utilized for gene tagging in snapdragon and maize, two active endogenous DNA transposons in rice have been identified only recently. One of them is the 0.43-kb element *mPing* of the MITE (Miniature Inverted-repeat Transposable Element) family, which was shown to actively transpose in rice cell cultures, in calli derived from anther culture, or gamma-ray (γ -ray) irradiated rice plants in 2003. In collaboration with Dr. Masahiko Maekawa at Okayama University, we have characterized a spontaneous mutable *virescent* allele and identified 0.6-kb *nDart* element of the *hAT* family as another active DNA transposon in rice. The transposition of *nDart* can be induced by crossing with a line containing the autonomous *aDart* element and stabilized by segregating out of *aDart* under natural growth conditions. No somaclonal variation should occur in the transposon tagging system with *nDart* because no tissue culture was involved in *nDart* activation. Furthermore, we have already identified several mutable alleles caused by the insertion of *nDart* (Figure 2), and one of the mutable alleles, *thumbelina-mutable*, which confers mutable gibberellin-insensitive dwarf phenotype, was found to be a mutable allele of the *GID1* gene encoding a soluble gibberellin receptor, indicating that our *nDart*-promoted gene tagging system is effective. Currently, we are launching to generate a large-scale mutant lines caused by *nDart* insertions in order to identify novel functions of uncharacterized rice genes.

III. Future perspectives

Based on the progress of the on-going research, I can briefly describe the future perspectives, in which I would like to select a few topics in each project. We plan to concentrate our energies mainly on the following topics.

IIIA. Pigmentation and other epidermal traits in morning glories

We will throw most of our energies into the following 3 topics.

(1). Generation of pigmentation pattern formation in flowers

We have almost completed characterizing DNA rearrangements of genes for anthocyanin biosynthesis, which are associated with particular pigmentation patterns in flowers (for example, *Blizzard* and *Rayed* in *I. nil*, and *pearly-v* in *I. tricolor*). Because no sequence difference was detected between pigmented and nonpigmented area of the same flowers, although the accumulated transcripts of the genes in question were always different. We could also observe differences of DNA methylation in promoter regions and/or production of siRNA molecules in the nonpigmented area. We will concentrate most of our efforts on elucidating epigenetic gene regulations of these pigmentation pattern formations in flowers.

(2). Phytomelanin biosynthesis in seed coats

Because both chemical nature and biosynthetic pathway of phytomelanins are largely unknown, we will take molecular genetic approaches using the mutants deficient in the transcriptional regulators controlling the biosynthesis of phytomelanins.

(3). Alkalization of the vacuolar pH of flower limbs during flower opening

Alkalization of the vacuolar in the epidermal cells of flower limbs during flower opening appears to be unique in the morning glories. Thus, we are trying to elucidate its mechanism mainly by molecular physiological approaches.

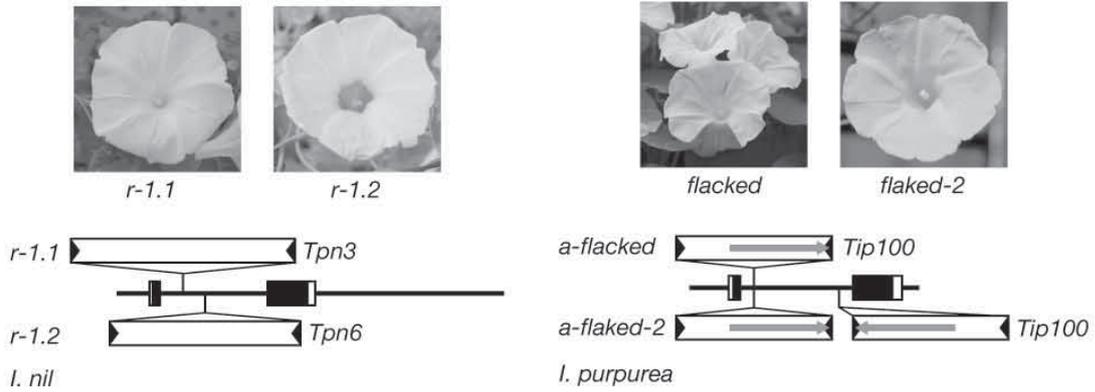
IIIB. Gene targeting by homologous recombination in rice

We will throw most of our energies into the systematic modification of rice genes controlling DNA methylation; DNA methylation, DNA demethylation, and maintenance of DNA methylation associated with chromatin remodeling factors.

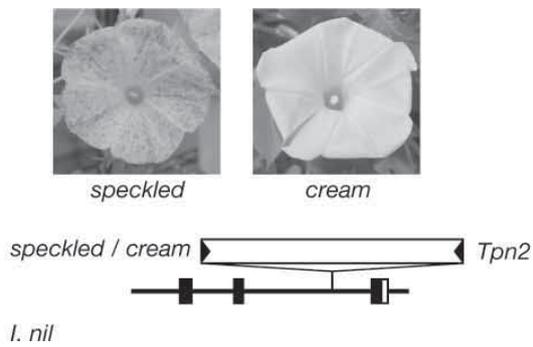
IIIC. Gene tagging employing *nDart* in rice

Because *nDart*-promoted tagging appears to be only the gene tagging method free from somaclonal variation, we will focus on generating a large-scale mutants caused by *nDart* insertions, identifying *nDart* insertion sites in the rice genome, and trying to construct a data base for *nDart* insertion sites.

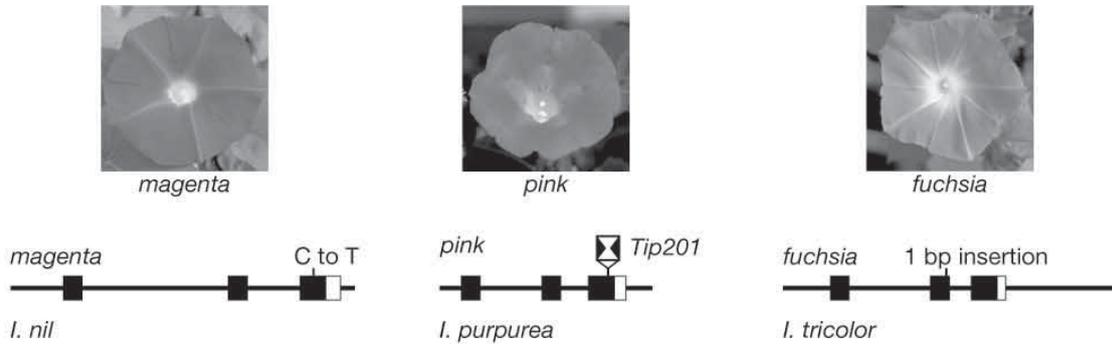
Chalcone synthase mutants



Chalcone isomerase mutants



Flavonoid 3'-hydroxylase mutants



Dihydroflavonol 4-reductase mutants

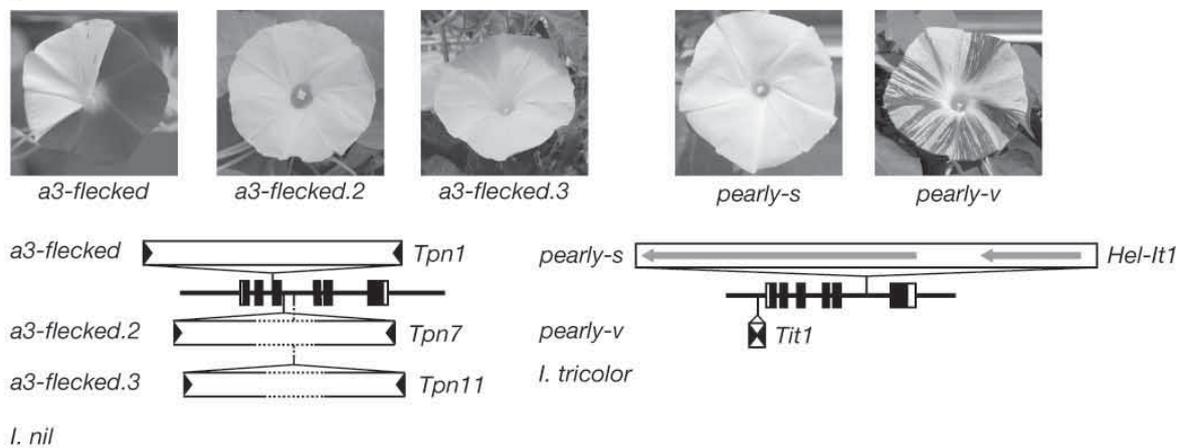


Figure 1. Spontaneous mutations in morning glories

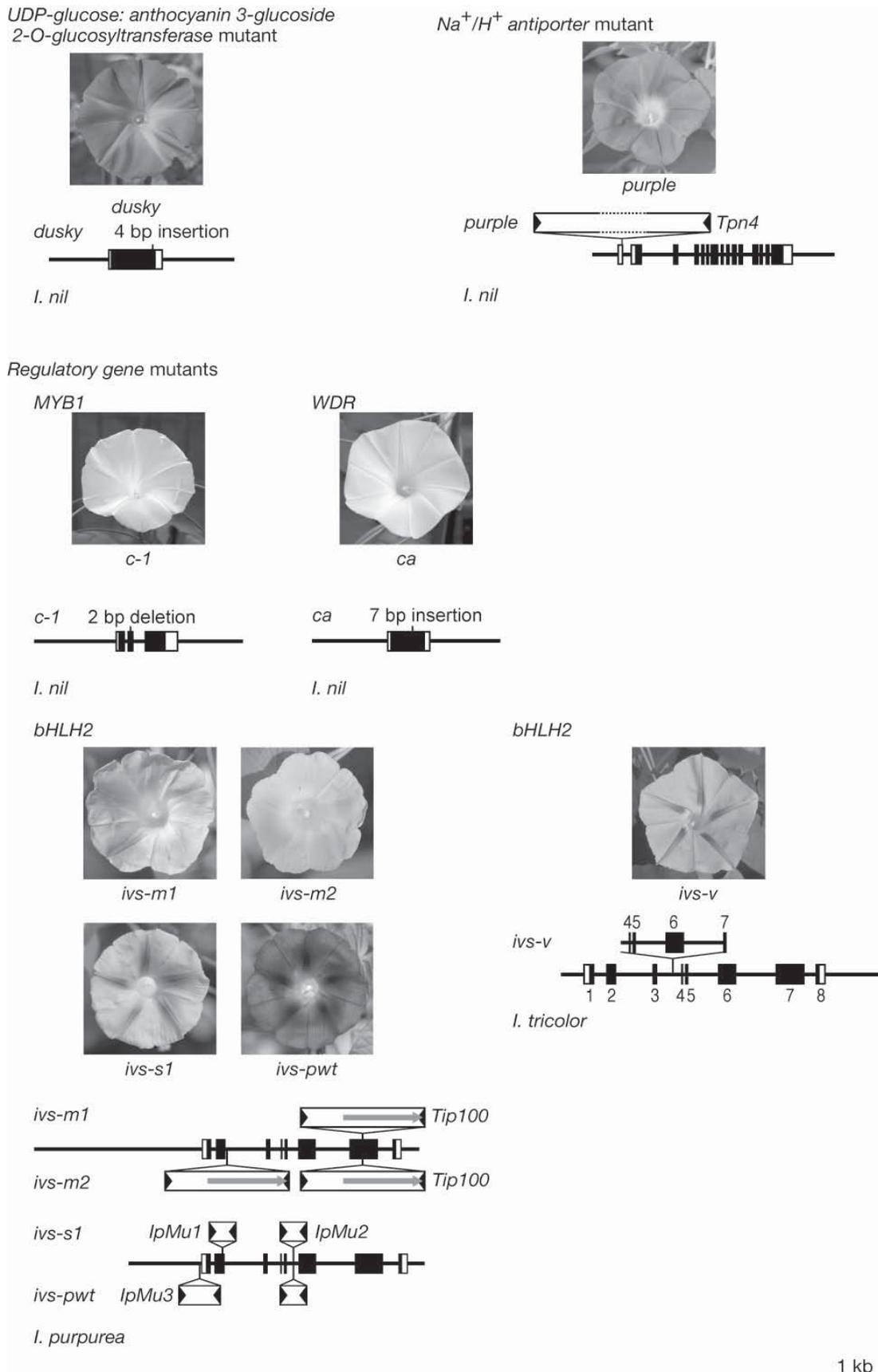
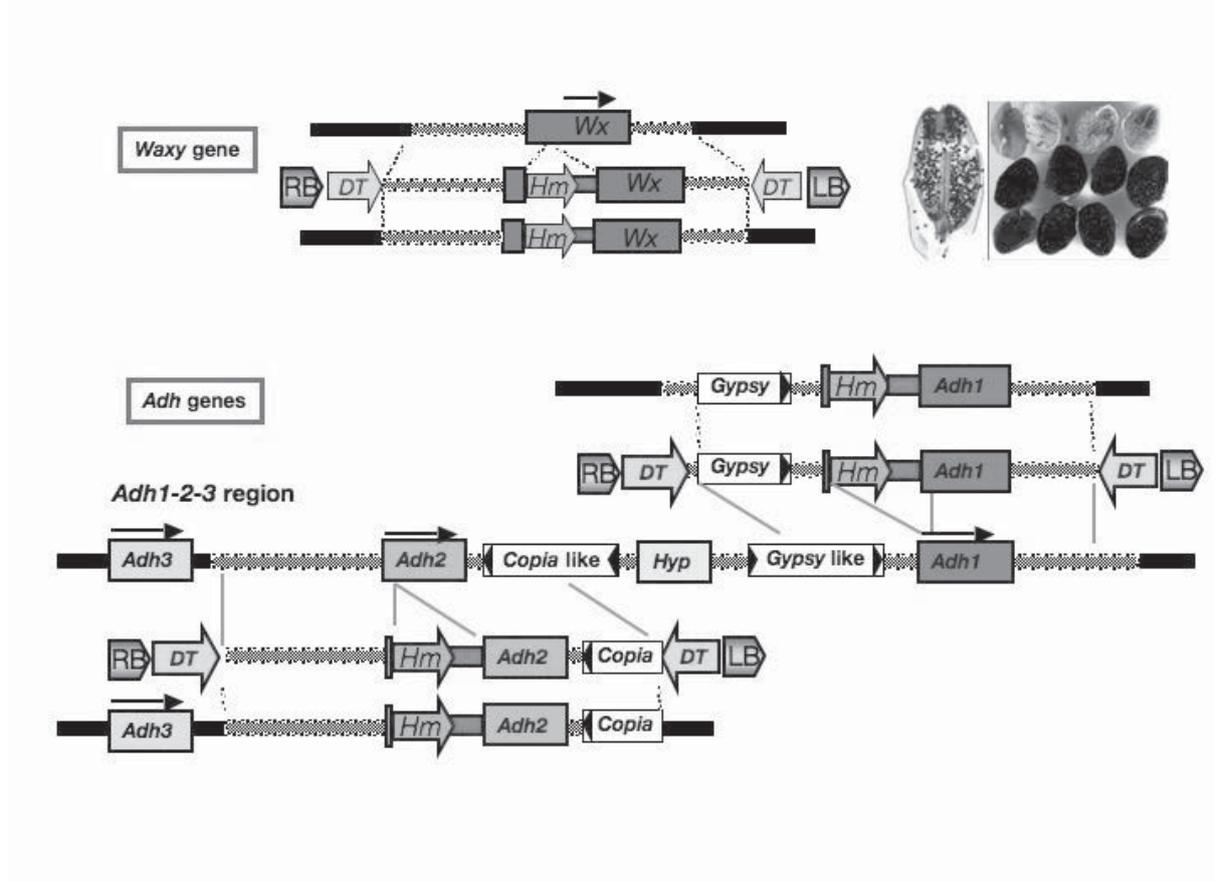


Figure 1. Spontaneous mutations in morning glories (Continued)

Gene Targeting of *Waxy* and *Adh* genes by homologous recombination



Mutable alleles generated by *nDart*-promoted gene tagging

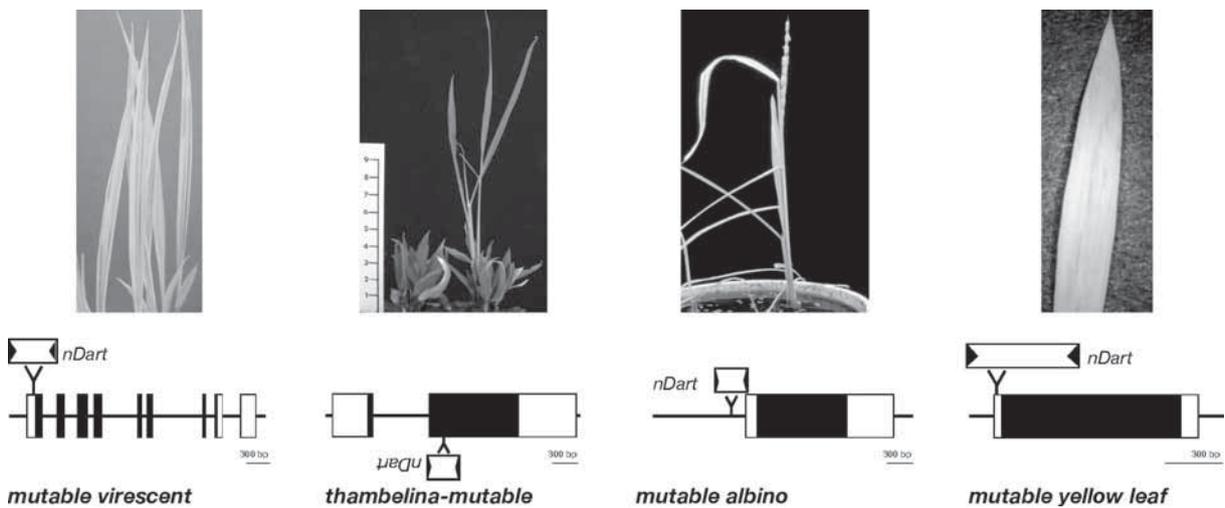


Figure 2. Gene targeting and tagging in rice

CURRICULUM VITAE

Name: Shigeru Iida

Born: [REDACTED]

Nationality: [REDACTED]

Office Address: National Institute for Basic Biology
National Institutes of Natural Sciences
38 Nishigonaka, Myodaiji, Okazaki 444-8585, JAPAN
Tel: +81-564-55-7680
Fax: +81-564-55-7685
E-mail: shigiida@nibb.ac.jp

Educational Data

- April 1965 - March 1967: Faculty of Pharmaceutical Sciences,
University of Tokyo (B. Sci.)
- April 1967 - March 1970: Faculty of Pharmaceutical Sciences,
University of Tokyo (M. Sci.)
- April 1970 - March 1973: Department of Molecular Biology,
Institute of Medical Science,
University of Tokyo (Ph. D.)

Occupational Data

- Research Associate, April 1973 - August 1974:
Department of Molecular Biology, Institute of Medical Science,
University of Tokyo
- Research Associate, September 1974 - August 1982:
Department of Microbiology, Biozentrum, University of Basel
- Senior Research Associate, September 1982 - December 1986:
Department of Microbiology, Biozentrum, University of Basel
- Senior Research Associate, January 1987 - February 1988:
Institute for Plant Sciences,
Swiss Federal Institutes of Technology (ETH-ZUERICH)
- Guest Professor, October 1987 - December 1987:
Department of Biological Science and Technology,
Science University of Tokyo
- Professor, January 1988 - March 1996:
Department of Biological Science and Technology,
Science University of Tokyo
- Professor, April 1996 - March 2004:
Division of Gene Expression and Regulation I,
National Institute for Basic Biology
and Department of Molecular Biomechanics, School of Life Science,
The Graduate University for Advanced Studies

Professor, April 2004 ñ Present:

Division of Molecular Genetics, National Institute for Basic Biology
and Department of Basic Biology, School of Life Science,
The Graduate University for Advanced Studies

Memberships:

The Japanese Society of Plant Physiologists

Editorial Board of Plant Cell Physiology: 2001-2004

Council Member: 1998-2001; 2004-Present

Award committee: 2004-2005

The Genetics Society of Japan

Advisory Board of Gene and Genetic Systems: 2000-Present

The Botanical Society of Japan

Council Member:

Japanese Society for Plant Cell and Molecular Biology

Council Member: 1996-2005

The Molecular Biology Society of Japan

Japanese Society of Breeding

American Society of Plant Biologists

Swiss Society for Cell Biology, Molecular Biology and Genetics

Faculty of 1000, Faculty member of Plant Biology

Section: Plant genomes and evolution

Committee for Promotion of Gene Dynamics in Agriculture, Forestry and

Fisheries Technical Information Society: 1996

Selection Committee for Grant-in-Aid for Scientific Research, Council for Science and

Technology, Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology:

1998 -1999

Committee for JSPS Research Fellowships for Young Scientists, Japan

Society for the Promotion of Science: 1998-2000; 2002-2003

Reviewing Committee, Bio-oriented Technology Research Advancement

Institution: 1999; 2001; 2004

Reviewing Committee, Riken Plant Science Center: 2001-2002

A Technical Researcher, Science and Technology Foresight Center, National Institute

of Science and Technology Policy: 2002-Present

Teaching Activities:

The University of Tokyo, Graduate School of Agricultural and Life

Sciences: 1996; 1998; 2000;

Okayama University, Faculty of Pharmaceutical Sciences: 1999

Saitama University, Graduate School of Science and Engineering: 2000

Niigata University, Graduate School of Science and Technology: 2001

Hokkaido University, Graduate School of Science: 2001

Hokkaido University, Graduate School of Agriculture: 2003-2004

PUBLICATIONS: From 1996 ñPresent

I. Original papers

A) Flower Pigmentation in Morning Glories

- 1) Y. Inagaki, Y. Hisatomi and S. Iida, 1996
Somatic mutations caused by excision of the transposable elements, *Tpn1*, from the *DFR* gene for pigmentation in subepidermal layer of periclinally chimeric flowers of Japanese morning glory and their germinal transmission to their progeny.
Theor. Appl. Genet., **92**, 499-504.
- 2) N. Saito, F. Tatsuzawa, K. Kasahara, M. Yokoi, S. Iida, A. Shigihara and T. Honda, 1996
Acylated peonidin glycosides in the slate flowers of *Pharbitis nil*. *Phytochemistry*, **41**, 1607-1611.
- 3) N. Saito, F. Tatsuzawa, M. Yokoi, K. Kasahara, S. Iida, A. Shigihara and T. Honda, 1996
Acylated pelargonidin glycosides in the red-purple flowers of *Ipomoea purpurea*.
Phytochemistry, **43**, 1365-1370.
- 4) Y. Abe, A. Hoshino and S. Iida, 1997
Appearance of flower variegation in the mutable *speckled* line of the Japanese morning glory is controlled by two genetic elements. *Genes Genet. Syst.*, **72**, 57-62.
- 5) Y. Habu, S. Fukada-Tanaka, Y. Hisatomi and S. Iida, 1997
Amplified restriction fragment length polymorphism-based mRNA fingerprinting using a single restriction enzyme that recognizes a 4-bp sequence.
Biochem. Biophys. Res. Commun., **234**, 516-521.
- 6) S. Fukada-Tanaka, A. Hoshino, Y. Hisatomi, Y. Habu and S. Iida, 1997
Identification of new chalcone synthase genes for flower pigmentation in the Japanese and common morning glories. *Plant Cell Physiol.*, **36**, 754-758.
- 7) A. Hoshino, Y. Abe, N. Saito, Y. Inagaki and S. Iida, 1997
The gene encoding flavanone 3-hydroxylase is expressed normally in the pale yellow flowers of the Japanese morning glory carrying the *speckled* mutation which produce neither flavonol nor anthocyanin but accumulate chalcone, aurone and flavanone.
Plant Cell Physiol., **38**, 1049-1056.
- 8) Y. Hisatomi, Y. Yoneda, K. Kasahara, Y. Inagaki and S. Iida, 1997
DNA rearrangements at the region of the dihydroflavonol 4-reductase gene for flower pigmentation and incomplete dominance in morning glory carrying the mutable *flaked* mutation. *Theor. Appl. Genet.*, **95**, 509-515.
- 9) Y. Hisatomi, K. Harada and S. Iida, 1997
The retrotransposon *RTip1* is integrated into a novel type of minisatellite *MiniSip1* in the genome of the common morning glory, and carries another new type of minisatellite *MiniSip2*. *Theor. Appl. Genet.*, **95**, 1049-1056.
- 10) N. Saito, F. Tatsuzawa, K. Kasahara, S. Iida and T. Honda, 1998
Acylated cyanidin 3-sophorosides in the brownish-red flowers of *Ipomoea purpurea*.
Phytochemistry, **49**, 875-880.
- 11) Y. Habu, Y. Hisatomi and S. Iida, 1998
Molecular characterization of the mutable *flaked* allele for flower variegation in the common morning glory. *Plant J.* **16**, 371-376.

- 12) Y. Inagaki, Y. Johzuka-Hisatomi, T. Mori, S. Takahashi, Y. Hayakawa, S. Peyachoknagul, Y. Ozeki and S. Iida, 1999
Genomic organization of the genes encoding dihydroflavonol 4-reductase for flower pigmentation in the Japanese and common morning glories. *Gene* **226**, 181-188.
- 13) S. Takahashi, Y. Inagaki, H. Satoh, A. Hoshino and S. Iida, 1999
Capturing of a genomic *HMG* domain sequence by an *En/Spm* Related transposable element *Tpn1* in the Japanese morning glory. *Mol. Gen. Genet.* **261**, 447-451.
- 14) Y. Johzuka-Hisatomi, A. Hoshino, T. Mori, Y. Habu and S. Iida, 1999
Characterization of the chalcone synthase genes expressed in flowers of the common and Japanese morning glories. *Genes Genet. Syst.* **74**, 141-147.
- 15) K. Shiokawa, Y. Inagaki, H. Morita, T.-J. Hsu, S. Iida and H. Noguchi, 2000
The functional expression of the *CHS-D* and *CHS-E* genes of the common morning glory (*Ipomoea purpurea*) in *Escherichia coli* and characterization of their gene products. *Plant Biotech.* **17**, 203-210.
- 16) S. Fukada-Tanaka, Y. Inagaki, T. Yamaguchi, N. Saito and S. Iida, 2000
Colour-enhancing protein in blue petals. *Nature* **407**, 581.
- 17) A. Hoshino, Y. Johzuka-Hisatomi and S. Iida, 2001
Gene duplication and mobile genetic elements in the morning glories. *Gene* **265**, 1-10.
- 18) S. Fukada-Tanaka, Y. Inagaki, T. Yamaguchi and S. Iida, 2001
Simplified transposon display (STD): a new procedure for isolation of a gene tagged by a transposable element belonging to the *Tpn1* family in the Japanese morning glory. *Plant Biotech.* **18**, 143-149.
- 19) T. Yamaguchi, S. Fukada-Tanaka, Y. Inagaki, N. Saito, K. Yonekura-Sakakibara, Y. Tanaka, T. Kusumi and S. Iida, 2001
Genes encoding the vacuolar Na⁺/H⁺ exchanger and flower coloration. *Plant Cell Physiol.* **42**, 451-461.
- 20) K. Toki, N. Saito, S. Iida, A. Hoshino, A. Shigihara and T. Honda, 2001
Acylated pelargonidin 3-sophoroside-5-glucosides from the flowers of the Japanese morning glory cultivar 'Violet'. *Heterocycles* **55**, 1241-1248.
- 21) K. Toki, N. Saito, S. Iida, A. Hoshino, A. Shigihara and T. Honda, 2001
A novel acylated pelargonidin 3-sophoroside-5-glucosides from greyish-purple flowers of the Japanese morning glory. *Heterocycles* **55**, 2261-2267.
- 22) N. Ishikawa, Y. Johzuka-Hisatomi, K. Sugita, H. Ebinuma and S. Iida, 2002
The transposon *Tip100* from the common morning glory is an autonomous element that can transpose in tobacco plants. *Mol. Gen. Genomics* **266**, 732-739.
- 23) A. Hoshino, Y. Morita, J.D. Choi, N. Saito, K. Toki, Y. Tanaka and S. Iida, 2003
Spontaneous mutations of the flavonoid 3 α -hydroxylase gene conferring reddish flowers in the three morning glory species. *Plant Cell Physiol.* **44**, 990-1001.
- 24) K.I. Park, J. D. Choi, A. Hoshino, Y. Morita, and S. Iida, 2004
An intragenic tandem duplication in a transcriptional regulatory gene for anthocyanin biosynthesis confers pale-colored flowers and seeds with fine spots in *Ipomoea tricolor*. *Plant J.* **38**, 840-849.

- 25) K. Toki, N. Saito, Y. Morita, A. Hoshino, S. Iida, A. Shigihara, and T. Honda, 2004
An acylated pelargonidin 3-sophoroside from the pale-brownish red flowers of *Ipomoea nil*.
Heterocycles **63**, 1449-1454.
- 26) D. Kitazawa, Y. Hatakeda, M. Kamada, N. Fujii, Y. Miyazawa, A. Hoshino, S. Iida, H. Fukaki, M. T. Morita, M. Tasaka, H. Suge, and H. Takahashi, 2005
Shoot circumnutation and winding movements require gravisensing cells.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA **102**, 18742-18747.
- 27) N. Saito, K. Toki, Y. Morita, A. Hoshino, S. Iida, A. Shigihara, and T. Honda, 2005
Acylated peonidin glycosides from duskish mutant flowers of *Ipomoea nil*.
Phytochemistry **66**, 1852-1860.
- 28) M. Ohnishi, S. Fukada-Tanaka, A. Hoshino, J. Takada, Y. Inagaki, and S. Iida, 2005
Characterization of a novel Na⁺/H⁺ antiporter gene *InNHX2* and comparison of *InNHX2* with *InNHX1*, which is responsible for blue flower coloration by increasing the vacuolar pH in the Japanese morning glory. *Plant Cell Physiol.* **46**, 259-267.
- 29) Y. Morita, A. Hoshino, Y. Kikuchi, H. Okuhara, E. Ono, Y. Tanaka, Y. Fukui, N. Saito, E. Nitasaka, H. Noguchi, and S. Iida, 2005
Japanese morning glory dusky mutants displaying reddish-brown or purplish-grey flowers are deficient in a novel glycosylation enzyme for anthocyanin biosynthesis, UDP-glucose:anthocyanidin 3-O-glucoside-2"-O-glucosyltransferase, due to 4-bp insertions in the gene. *Plant J.* **42**, 353-363.
- 30) Y. Morita, M. Saitoh, A. Hoshino, E. Nitasaka, and S. Iida, 2006
Isolation of cDNAs for R2R3-MYB, bHLH, and WDR transcriptional regulators and identification of c and ca mutations conferring white flowers in the Japanese morning glory.
Plant Cell Physiol. **47**, 457-470.
- 31) K.I. Park, N. Ishikawa, Y. Morita, J.D. Choi, A. Hoshino and S. Iida
A *bHLH* regulatory gene in the common morning glory, *Ipomoea purpurea*, controls anthocyanin biosynthesis in flowers, proanthocyanidin and phytomelanin pigmentation in seeds, and seed trichome formation. *Plant J.* (Revised and resubmitted).
- 32) J. D. Choi, A. Hoshino, K.I. Park, I.S. Park and S. Iida
Spontaneous mutations caused by an active *Helitron* transposon, *Hel-It1*, in morning glory, *Ipomoea tricolor*. (Submitted for publication).

B) Gene Targeting and Tagging in Rice

- 1) R. Terada, H. Urawa, Y. Inagaki, K. Tsugane and S. Iida, 2002
Efficient gene targeting by homologous recombination in rice.
Nature Biotechnology **20**, 1030-1034.
- 2) R. Terada, H. Asao and S. Iida, 2003
A large-scale *Agrobacterium*-mediated transformation procedure with a strong positive-negative selection for gene targeting in rice (*Oryza sativa* L.).
Plant Cell Reports. **22**, 653-659
- 3) H.-Q. Li, R. Terada, M.-R. Li and S. Iida, 2004
The *E. coli* RecQ helicase enhances homologous recombination in rice cells.
FEBS Lett. **574**, 151-155, Erratum in: *FEBS Lett.* **576**, 284.

- 4) K. Tsugane, M. Maekawa, K. Takagi, H. Takahara, Q. Qian, C.H. Eun, and S. Iida, 2006
An active DNA transposon *nDart* causing leaf variegation and mutable dwarfism and its related elements in rice. *Plant J.* **45**, 46-57.

C) Miscellanea

- 1) M. Iizuka, Y. Sugiyama, S. Iida and T. Sekiya, 1996
Direct sequencing of DNA fragments amplified with single primers by polymerase chain reaction without cloning. *Anal. Biol.*, **241**, 136-139.
- 2) A. Hasebe, S. Tsushima and S. Iida, 1998
Isolation and characterization of IS1416 from *Pseudomonas glumae*, a new member of the IS3 family. *Plasmid*, **39**, 196-204.
- 3) K. Nakai, Y. Inagaki, H. Nagata, C. Miyazaki and S. Iida, 1998
Molecular characterization of the gene for dihydroflavonol 4-reductase of *Japonica* rice varieties. *Plant Biotechnology* **15**, 221-225.
- 4) S. Iida, R. Hiestand-Nauer, H. Sandmeier, H. Lehnher and W. Arber, 1998
Accessory genes in the *darA* operon of bacteriophage P1 affect anti-restriction function, generalized transduction, head morphogenesis and host cell lysis. *Virology* **251**, 49-58.
- 5) A. Hasebe and S. Iida, 2000
The novel insertion sequences IS1417, IS1418 and IS1419 from *Burkholderia glumae* and their strain distribution. *Plasmid* **44**, 44-53.
- 6) T. Kojima, Y. Habu, S. Iida and Y. Ogihara, 2000
Direct isolation of differentially expressed genes from a specific chromosome region of common wheat: Application of the amplified fragment length polymorphism-based mRNA fingerprinting (AMF) method in combination with a deletion line of wheat.
Mol. Gen. Genet. **263**, 635-641.
- 7) H. Kamiunten, S. Inoue, Y. Yakabe and S. Iida, 2002
Characterization of ISPsy2 and ISPsy3, newly identified insertion sequences in *Pseudomonas syringae* pv. *Eriobotryae*. *J. Gen. Plant Pathol.* **68**, 75-80.
- 8) H. Yoshida, H. Akimoto, M. Yamaguchi, M. Shibata, Y. Habu, S. Iida and Y. Ozeki, 2004
Alteration of methylation profiles in distinct cell lineages of the layers during vegetative propagation in carnation (*Dianthus caryophyllus*). *Euphytica* **135**, 247-253.
- 9) E. Hagihara, N. Itchoda, Y. Habu, S. Iida, T. Mikami, and T. Kubo, 2005
Molecular mapping of a fertility restorer gene for Owen cytoplasmic male sterility in sugar beet. *Theor. Appl. Genet.* **111**, 250-255.
- 10) T. Furukawa, M. Maekawa, T. Oki, I. Suda, S. Iida, H. Shimada, I. Takamura and K. Kadowaki, 2006
The *Rc* and *Rd* genes are involved in proanthocyanidin synthesis in the rice pericarp.
Plant J. (in press).

II. Reviews

A) Flower Pigmentation in Morning Glories

- 1) Y. Habu and S. Iida, 1998
AFLP (amplified restriction fragment length polymorphism)-based mRNA fingerprinting.

Plant Biotechnology **15**, 249-251.

- 2) S. Iida, A. Hoshino, Y. Johzuka-Hisatomi, Y. Habu and Y. Inagaki, 1999
Floricultural traits and transposable elements in the Japanese and common morning glories. *Ann. New York Acad. Sci.* **870**, 265-274.
- 3) S. Iida and A. Hoshino, 1999
Spontaneous mutagenesis and transposable elements in the Japanese morning glory. *Gamma Field Symposia* **38**, 1-10.
- 4) S. Iida, A. Hoshino and J.-D. Choi, 2000
Floricultural traits and transposable elements in morning glories. *Kor. J. Hort. Sci. & Technol.* **18**, 845-846.
- 5) S. Iida, Y. Morita, J. D. Choi, K. I. Park and A. Hoshino, 2004
Genetics and epigenetics in flower pigmentation associated with transposable elements in morning glories. *Adv. Biophys.* **38**, 141-159.
- 6) S. Chopra, A. Hoshino, J. Boddu, and S. Iida, 2006
Flavonoid pigments as tools in molecular genetics. *E. Glotewold ed., The Science of Flavonoids*, pp.147-173, Springer.

B) Gene Targeting and Tagging in Rice

- 1) T. Izawa, T. Ohnishi, T. Nakao, N. Ishida, H. Enoki, H. Hashimoto, K. Itoh, R. Terada, C. Wu, C. Miyazaki, T. Endo, S. Iida and K. Shimamoto, 1997
Transposon tagging in rice. *Plant Mol. Biol.* **35**, 219-229.
- 2) S. Iida and R. Terada, 2002
Gene modification of an endogenous gene in rice plants. *ISB News Report December*, 7-8.
- 3) S. Iida, and R. Terada, 2004
A tale of two integrations, transgene and T-DNA: gene targeting by homologous recombination in rice. *Curr. Opin. Biotechnol.* **15**, 132-138.
- 4) S. Iida, and R. Terada, 2005
Modification of endogenous natural genes by gene targeting in rice and other higher plants. *Plant Mol. Biol.* **59**, 205-219.
- 5) S. Iida, Y. Johzuka-Hisatomi and R. Terada, 2006
Gene Targeting by Homologous Recombination for Rice Functional Genomics. *N.M. Upadhyaya Ed., Rice Functional Genomics-Challenges, Progress and Prospects*, Springer (in press).

[Appendix]

Publications (1969 - 1995)

- 1) Hayatsu and S. Iida, 1969.
Studies on the chemical modification of the nucleic acids. The permanganate oxidation of thymine.
Tetrahedron Letters, 1031-1034.
- 2) S. Iida and H. Hayatsu, 1970.
The permanganate oxidation of thymine.
Biochim. Biophys. Acta, **213**, 1-13.
- 3) H. Hayatsu, Y. Wataya, K. Kai and S. Iida, 1970.
Reaction of sodium bisulfite with uracil, cytosine, and their derivatives.
Biochemistry, **9**, 2858-2865.
- 4) S. Iida and H. Hayatsu, 1971.
The permanganate oxidation of thymidine and thymidylic acid.
Biochim. Biophys. Acta, **228**, 1-8.
- 5) S. Iida and H. Hayatsu, 1971.
Chemical transformation of 4-thiouridine with nitrous acid.
Biochem. Biophys. Res. Commun., **43**, 163-167.
- 6) S. Iida and H. Hayatsu, 1971.
The permanganate oxidation of deoxyribonucleic acid.
Biochim. Biophys. Acta, **240**, 370-375.
- 7) S. Iida, K.C. Chung and H. Hayatsu, 1973.
The reaction of hydroxylamine with 4-thiouridine. Biochim. Biophys. Acta, **308**, 198-204.
- 8) S. Iida, M. Inoue, K. Kai, N. Kitamura, I. Kudo, M. Sono, T. Tsuruo, H. Hayatsu, A. Miura and Y. Wataya, 1974.
Some properties of the damage of DNA and phage induced by bisulfite.
Mutation Research, **26**, 433-434.
- 9) S. Iida, Y. Wataya, I. Kudo, K. Kai and H. Hayatsu, 1974.
Bisulfite-catalyzed tritium labeling of DNA and RNA.
FEBS Letters, **39**, 263-266.
- 10) M. Shiragami, I. Kudo, S. Iida and H. Hayatsu, 1975.
Formation of diastereomers of 5,6-dihydrothymine-6-sulfonate by deamination of 5-methylcytosine with bisulfite. Chem. Pharm. Bull., **23**, 3027-3029.
- 11) Y. Wataya, S. Iida, I. Kudo, Z. Ohashi, S. Nishimura, K. Suga, H. Takagi, T. Yokoshima and H. Hayatsu, 1976.
Conformation of *Escherichia coli* glutamic acid tRNA II as studied by hydrogen-tritium exchange catalyzed by cysteine methyl ester. Eur. J. Biochem., **64**, 27-34.
- 12) S. Iida and W. Arber, 1977.
Plaque forming specialized transducing phage P1: Isolation of P1CmSmSu, a precursor of P1Cm. Mol. Gen. Genet., **153**, 259-269.
- 13) S. Iida, 1977.
Directed integration of an F' plasmid by integrative suppression. Isolation of plaque forming lambda transducing phage for the *dnaC* gene.
Mol. Gen. Genet., **155**, 153-162.
- 14) S. Iida and H. Uchida, 1977.
Deletion mutations and the DNA replication of DNA in bacteriophage.
Virology, **83**, 277-286.
- 15) S. Iida, J. Meyer and W. Arber, 1978.
The insertion element IS1 is a natural constituent of coliphage P1 DNA.
Plasmid, **1**, 357-365.
- 16) W. Arber, S. Iida, H. J. Jette, P. Caspers, J. Meyer and C. H. Hani, 1978.

- Rearrangements of genetic material in *Escherichia coli* as observed on the bacteriophage P1 plasmid. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., **43**, 1197-1208.
- 17) J.T. Walker, S. Iida and D.H. Walker, Jr., 1979.
Permutation of the DNA in small-headed virions of coliphage P1.
Mol. Gen. Genet., **167**, 341-344.
 - 18) S. Iida and W. Arber, 1979.
Multiple physical differences in the genome structure of functionally related bacteriophage P1 and P7. Mol. Gen. Genet., **173**, 249-261.
 - 19) J. Meyer and S. Iida, 1979.
Amplification of chloramphenicol resistance transposons carried by phage P1Cm in *Escherichia coli*. Mol. Gen. Genet., **176**, 209-219.
 - 20) R. Marcoli, S. Iida and T. Bickle, 1980.
The DNA sequence of IS1-flanked transposon coding for resistance to chloramphenicol and fusidic acid. FEBS Letters, **110**, 11-14.
 - 21) S. Iida and W. Arber, 1980.
On the role of IS1 in the formation of hybrids between the bacteriophage P1 and the R plasmid NR1. Mol. Gen. Genet., **177**, 261-270.
 - 22) S. Iida, 1980.
A cointegrate of the bacteriophage P1 genome and the conjugative R plasmid R100. Plasmid, **3**, 278-290.
 - 23) J. Meyer, S. Iida and W. Arber, 1980.
Does the insertion element IS1 transpose preferentially into A+T-rich DNA segments? Mol. Gen. Genet., **178**, 471-473.
 - 24) S. Iida, J. Meyer and W. Arber, 1980.
Genesis and natural history of IS-mediated transposons.
Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., **45**, 27-43.
 - 25) W. Arber, M. Humbelin, P. Caspers, H.J. Reif, S. Iida and J. Meyer, 1980.
Spontaneous mutations in the *Escherichia coli* prophage P1 and IS-mediated processes.
Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., **45**, 38-40.
 - 26) S. Iida, C. Hanni E. Echarti and W. Arber, 1981.
Characterization of transposon Tn2671 composed of the IS1 flanked r-determinant of an R plasmid. J. Gen. Microbiol., **126**, 413-425.
 - 27) J. Meyer, M. Stalhammar-Carlemalm and S. Iida, 1981.
Denaturation map of bacteriophage P1 DNA.
Virology, **110**, 167-175.
 - 28) P. Prentki, F. Karch, S. Iida and J. Meyer, 1981.
The plasmid cloning vector pBR325 contains a 482 base-pair-long inverted duplication.
Gene, **14**, 289-299.
 - 29) S. Iida, J. Meyer and W. Arber, 1981.
Cointegrates between P1 DNA and plasmid pBR322 derivatives suggest molecular mechanisms for P1-mediated transduction of small plasmids.
Mol. Gen. Genet., **184**, 1-10.
 - 30) S. Iida, R. Marcoli and T.A. Bickle, 1981.
A variant insertion element IS1 generates eight base pair duplications of the target sequence.
Nature, **294**, 374-376.
 - 31) S.F.J. Le Grice, H. Matzura, R. Marcoli, S. Iida and T.A. Bickle, 1982.
The catabolite-sensitive promoter for chloramphenicol acetyl transferase is preceded by two binding sites for the catabolic gene-activator protein.
J. Bacteriol., **150**, 1266-1273.
 - 32) C. Hanni, J. Meyer, S. Iida and W. Arber, 1982.
Occurrence and properties of the composite transposon Tn2672: Evolution of multiple drug resistance transposons. J. Bacteriol., **150**, 1266-1273.

- 33) T.A. Volker, S. Iida and T.A. Bickle, 1982.
A single gene coding for resistance to both fusidic acids and chloramphenicol.
J. Mol. Biol., **154**, 417-425.
- 34) S. Iida, J. Meyer, P. Linder, N. Goto, H.-J. Reif and W. Arber, 1982.
The kanamycin transposon Tn2680 derived from the R plasmid Rts1 and carried by phage P1Km has flanking 0.8 kb long direct repeats. Plasmid, **8**, 187-198.
- 35) W. Arber and S. Iida, 1982.
The involvement of IS elements of *E. coli* in the genesis of transposons and in spontaneous mutagenesis. In "Drug Resistance in Bacteria. Genetics, Biochemistry and Molecular Biology" (S. Mitsuhashi, Ed.) Japan Scientific Societies Press, Tokyo/Thieme-Stratton Inc., New York, pp. 3-13.
- 36) S. Iida, R. Marcoli and T.A. Bickle, 1982.
Phenotypic reversion of an IS1-mediated deletion mutation: A combined role for point mutations and deletions in transposon evolution. EMBO J., **1**, 755-759.
- 37) S. Iida, J. Meyer, K.E. Kennedy and W. Arber, 1982.
A site-specific, conservative recombination system carried by bacteriophage P1. Mapping the recombinase gene *cin* and the cross-over sites *cix* for the inversion of the C segment. EMBO J., **1**, 1445-1453.
- 38) S. Iida, S. Schrickel and W. Arber, 1982.
On the segregation of IS1-mediated cointegrates between bacteriophage P1 DNA and plasmid pBR322 derivatives. FEBS Microbiol. Lett., **15**, 269-273.
- 39) S. Iida, 1983.
Physical characterization of the *E. coli dnaC* region carried by a plaque forming λ *dnaC* transducing phage. Experiencia, **39**, 187-188.
- 40) S. Iida, J. Meyer and W. Arber, 1983.
Prokaryotic IS elements. In "Mobile Genetic Elements" (J. Shapiro, Ed. Academic Press, New York, pp. 159-221.
- 41) S. Iida, J. Meyer, B. Bachi M. Stalhammar-Carlemalm, S. Schrickel, T.A. Bickle and W. Arber, 1983.
DNA restriction-modification genes of phage P1 and Plasmid p15B. Structure and *in vitro* transcription. J. Mol. Biol., **165**, 1-18.
- 42) S.M. Hadi, B. Bachi S. Iida and T.A. Bickle, 1983.
DNA restriction-modification enzymes of phage P1 and plasmid p15B. Subunit functions and structural homologies. J. Mol. Biol., **165**, 19-34.
- 43) J. Meyer, S. Iida and W. Arber, 1983.
Physical analysis of the genomes of hybrid phages between phage P1 and plasmid p15B. J. Mol. Biol., **165**, 191-195.
- 44) K.E. Kennedy, S. Iida, J. Meyer, M. Stalhammar-Carlemalm, R. Hiestand-Nauer and W. Arber, 1983. Genome fusion mediated by the site-specific DNA inversion system of bacteriophage P1. Mol. Gen. Genet., **189**, 413-421.
- 45) S. Iida, 1983. On the origin of the chloramphenicol resistance transposon Tn9. J. Gen. Microbiol., **129**, 1217-1225.
- 46) R. Hiestand-Nauer and S. Iida, 1983.
Sequence of the site-specific recombinase gene *cin* and its substrates serving in the inversion of the C segment of bacteriophage P1. EMBO J., **2**, 1733-1740.
- 47) B. Mollet, S. Iida, J. Shepherd and W. Arber, 1983.
Nucleotide sequence of IS26, a new prokaryotic mobile genetic element. Nucleic Acids Res., **11**, 6319-6330.
- 48) S. Iida, 1984.
Bacteriophage P1 carries two related sets of genes determining its host range in the invertible C segment of its genome. Virology, **134**, 421-434.
- 49) P. Caspers, B. Dalrymple, S. Iida and W. Arber, 1984.
IS30, a new insertion sequence of *Escherichia coli* K12.

- Mol. Gen. Genet., **196**, 68-73.
- 50) S. Iida, H. Hubner, R. Hiestand-Nauer, J. Meyer, T.A. Bickle and W. Arber, 1984.
The bacteriophage P1 site-specific recombinase *cin*: Recombination events and DNA recognition sequences. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., **49**, 769-777.
 - 51) S. Iida, 1984. Mobile genetic elements and DNA rearrangements.
Chemistry and Biology (Kagaku to Seibutsu), **22**, 730-738 and 792-799. (In Japanese)
 - 52) S. Iida, B. Mollet, J. Meyer and W. Arber, 1984.
Functional characterization of the prokaryotic mobile genetic element IS26.
Mol. Gen. Genet., **198**, 84-89.
 - 53) S. Iida, J. Meyer and W. Arber, 1985.
Bacteriophage P1 derivatives unaffected in their growth by a large inversion or by IS insertions at various locations. J. Gen. Microbiol., **131**, 129-134.
 - 54) S. Iida, R. Hiestand-Nauer and W. Arber, 1985.
Transposable element IS1 intrinsically generates target duplications of variable length.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **82**, 839-843.
 - 55) H.E. Huber, S. Iida and T.A. Bickle, 1985.
Expression of the bacteriophage P1 *cin* recombinase gene from its own and heterologous promoters. Gene, **34**, 63-72.
 - 56) S. Iida, R. Hiestand-Nauer, J. Meyer and W. Arber, 1985.
Crossover sites *cix* for inversion of the invertible DNA segment C on the bacteriophage P7 genome. Virology, **134**, 347-351.
 - 57) B. Mollet, M. Clerget, J. Meyer and S. Iida, 1985.
Organization of the Tn6-related kanamycin resistance transposon Tn2680 carrying two copies of IS26 and an IS903 variant, IS903.B. J. Bacteriol., **163**, 55-60.
 - 58) H.E. Huber, S. Iida, W. Arber and T.A. Bickle, 1985.
Site-specific DNA inversion is enhanced by a DNA sequence element in *cis*.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **82**, 3776-3780.
 - 59) B. Mollet, S. Iida and W. Arber, 1985.
An active variant of the prokaryotic transposable element IS903 carries an amber stop codon in the middle of an open reading frame.
Mol. Gen. Genet., **199**, 534-536.
 - 60) S. Iida, R. Hiestand-Nauer, C. Hanni and W. Arber, 1985.
Reversion of a truncated gene for ampicillin resistance by genetic rearrangements in *Escherichia coli* K12. Mol. Gen. Genet., **201**, 174-177.
 - 61) B. Mollet, S. Iida and W. Arber, 1985.
Gene organization and target specificity of the prokaryotic mobile genetic element IS26.
Mol. Gen. Genet., **201**, 198-203.
 - 62) S. Iida and R. Hiestand-Nauer, 1986.
Localized conversion at the crossover sequences in the site-specific DNA inversion system of bacteriophage P1. Cell, **45**, 71-79.
 - 63) J. Meyer, M. Stalhammar-Carlemalm, M. Streiff, S. Iida and W. Arber, 1986.
Sequence relations among the IncY plasmids p15B, P1 and P7 prophages.
Plasmid **16**, 81-89.
 - 64) S. Iida, 1986.
Site-specific recombination events mediated by the DNA invertase Cin of bacteriophage P1 during transformation. FEMS Microbiol. Lett., **37**, 183-187.
 - 65) S. Iida and R. Hiestand-Nauer, 1986.
Insertion element IS1 can generate a 10-base pair target duplication.
Gene, **45**, 233-235.
 - 66) S. Iida, C. Hanni, J. Meyer and W. Arber, 1986.
DNA inversion mediated by the *r*-determinant of plasmid NR1: Evidence for the intramolecular replicative transposition of a 23 kb IS1-flanked transposon?
Mol. Gen. Genet., **205**, 572-574.

- 67) C. Sengstag, S. Iida, R. Hiestand-Nauer and W. Arber, 1986.
Terminal inverted repeats of prokaryotic transposable element IS186 which can generate duplications of variable length at an identical target sequence.
Gene, **49**, 153-156.
- 68) S. Iida, M.B. Streiff, T.A. Bickle and W. Arber, 1987.
Two DNA anti-restriction systems of bacteriophage P1, *darA*, and *darB*: Characterization of *darA* phages. *Virology*, **157**, 156-166.
- 69) M.B. Streiff, S. Iida and T.A. Bickle, 1987.
Expression and proteolytic processing of the *darA* anti-restriction gene product of bacteriophage P1. *Virology*, **157**, 167-171.
- 70) P. Hubner, S. Iida and W. Arber, 1987.
A transcriptional terminator sequence in the prokaryotic transposable element IS1.
Mol. Gen. Genet., **206**, 485-490.
- 71) S. Iida, I. Kulka, J. Meyer and W. Arber, 1987.
Amplification of drug resistance genes flanked by inversely repeated IS1 elements: Involvements of IS1-promoted DNA rearrangements before amplification.
J. Bacteriol., **169**, 1447-1453.
- 72) S. Iida and R. Hiestand-Nauer, 1987.
Role of the central dinucleotide at the crossover sites for the selection of quasi sites in DNA Inversion mediated by the site-specific *Cin* recombinase of phage P1.
Mol. Gen. Genet., **208**, 464-468.
- 73) S. Iida, S. Schrickel, J. Elliott, S. Burckhardt and W. Arber, 1987.
Structure of over-sized genomes of phage P1 derivatives carrying *lac* genes of *E. coli* K12.
FEMS Microbiol. Lett., **43**, 107-110.
- 74) S. Iida, J. Meyer, K. Mise and W. Arber, 1987.
Involvement of transposable elements in the formation of hybrid phages between bacteriophage P1 and the R plasmid NR1.
FEMS Microbiol. Lett., **43**, 111-115.
- 75) S. Iida, J. Meyer and W. Arber, 1987.
Mechanisms involved in the formation of plaque-forming derivatives from over-sized hybrid phages between bacteriophage P1 and the R plasmid NR1.
FEMS Microbiol. Lett., **43**, 117-120.
- 76) E. Fritzsche, H. Hayatsu, G. Igloi, S. Iida and H. Kessel, 1987.
The use of permanganate as a sequencing reagent for identification of 5-methylcytosine residues in DNA. *Nucleic Acids Res.*, **15**, 5517-5528.
- 77) P. Hubner, S. Iida and W. Arber, 1988.
Random mutagenesis using degenerate oligodeoxyribonucleotides.
Gene, **73**, 319-325.
- 78) P. Hubner, P. Haffter, S. Iida and W. Arber, 1989.
Bent DNA is needed for recombination enhancer activity in the site-specific recombination system *Cin* of bacteriophage P1. *J. Mol. Biol.*, **205**, 493-500.
- 79) H. Sandmeier, S. Iida, J. Meyer, R. Hiestand-Nauer and W. Arber, 1990.
The site-specific DNA recombination system *Min* of plasmid p15B: A cluster of overlapping invertible DNA segments.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **87**, 1109-1113.
- 80) S. Iida, H. Sandmeier, P. Hubner, R. Hiestand-Nauer, K. Schneitz and W. Arber, 1990.
The *Min* DNA inversion enzyme of plasmid p15B of *E. coli* 15T⁻: A new member of the *Din* family of site-specific recombinases.
Mol. Microbiol., **4**, 991-997.
- 81) R. Bilanz, S. Iida, A. Peterhans, I. Potrykus and J. Paszkowski, 1991.
The 3'-terminal region of the hygromycin B resistance gene is important for its activity in

- Escherichia coli* and in *Nicotiana tabacum*.
Gene, **100**, 247-250.
- 82) T. Izawa, C. Miyazaki, M. Yamamoto, R. Terada, S. Iida and K. Shimamoto, 1991.
Introduction and transposition of the maize transposable element *Ac* in rice (*Oryza sativa* L.).
Mol. Gen. Genet., **227**, 391-396.
- 83) H. Sandmeier, S. Iida, P. Her, R. Hiestand-Nauer and W. Arber, 1991.
Gene organization in the multiple DNA inversion region Min of plasmid p15B of *E. coli* 15T⁻:
Assemblage of a variable gene.
Nucleic Acids Res., **19**, 5831-5838.
- 84) M. Schnorf, G. Neuhaus-Url, A. Galli, S. Iida, I. Potrykus and G. Neuhaus, 1991.
An improved approach for transformation of plant cells by microinjection: Molecular and genetic
analysis. Transgenic Res., **1**, 23-30.
- 85) H. Sandmeier, S. Iida and W. Arber, 1992.
DNA inversion regions Min of plasmid p15B and Cin of bacteriophage P1: Evolution of
bacteriophage tail fiber genes.
J. Bacteriol., **174**, 3936-3944.
- 86) S. Iida, O. Mittelsten Scheid, M.W. Saul, K. Seipel, C. Miyazaki and I. Potrykus, 1992.
Expression of a downstream gene from a bicistronic transcription unit in transgenic tobacco
plants.
Gene, **119**, 199-205.
- 87) K. Shimamoto, C. Miyazaki, H. Hashimoto, T. Izawa, K. Itoh, R. Terada, Y. Inagaki and S. Iida,
1993. *Trans*-activation and stable integration of the maize transposable element *Ds*
cotransfected
with the *Ac* transposase gene in transgenic rice plants.
Mol. Gen. Genet., **239**, 354-360.
- 88) Y. Inagaki, Y. Hisatomi, T. Suzuki, K. Kasahara and S. Iida, 1994
Isolation of a *Suppressor-mutator/Enhancer*-like transposable element, *Tpn1*, from Japanese
morning glory bearing variegated flowers.
Plant Cell, **6**, 375-383.
- 89) A. Hoshino, Y. Inagaki and S. Iida, 1995
Structural analysis of *Tpn1*, a transposable element isolated from Japanese morning glory
bearing variegated flowers.
Mol. Gen. Genet., **247**, 114-117.
- 90) S. Iida, Y. Inagaki, Y. Hisatomi and A. Hoshino, 1995
Mutable alleles in Japanese and common morning glory.
In iModification of Gene Expression and Non-Mendelian Inheritance (K. Oono and F. Takaiwa,
Eds.). NIAR/STA, Tsukuba, pp.23-40.
- 91) N. Saito, F. Tatsuzawa, K. Yoda, M. Yokoi, K. Kasahara, S. Iida, A. Shigihara and T. Honda, 1995
Acylated cyanidin glycosides in the violet-blue flowers of *Ipomoea purpurea*.
Phytochemistry, **40**, 1283-1289.

1-2. 在職10年の教授業績評価について
大隅良典教授

大隅良典教授 10 年評価

1) 実施要領と結果

- ・2006 年 6 月 所長および基礎生物学研究所 教授 2 名からなる大隅教授 10 年評価実行委員会を設置。
- ・2006 年 7 月 海外 3 名、国内 2 名の評価委員を選び、資料をメールおよび印刷物として送付。

- 資料 (1) 研究活動の説明
(2) 研究業績
(3) 主たる業績の別刷
(4) 本人の略歴

- ・海外 3 名、国内 2 名の評価委員全員から回答が得られた。

2) 評価

海外、国内全評価委員の見解は、ほぼ一致しており、最高の評価結果であった。学術研究にとって最も重要な創造性について、すべての委員が独創的であるとした。そしてこの分野を基礎生物学研究所着任後に切り開いた才能と実行力は、更なる独走さえ期待できるとするものである。私がまとめるより、国内、海外各 1 名の評価委員が具体的に記述されているので、評価の内容の一部を公開する。

①国内評価委員 A 博士 : 「Part I : 大隅良典博士の業績の独創性について」

オートファジー（自食作用）は、ダイナミックな膜形成（オートファゴソーム形成）によって細胞質成分を飲み込んだ後、リソソームと融合することによって内容物を消化する真核生物に保存された蛋白質分解システムである。（中略）この半世紀におけるオートファジー研究のほとんどは電子顕微鏡を用いた形態学的観察に基づいて進められてきた。（中略）この状況を打破し、オートファジー研究を最先端科学の領域に押し上げたのは、大隅博士の最大の功績である。

（中略）これまでの多くの研究は、例えば、細胞周期やシグナル伝達などの例にとってみると明瞭であるが、通常、必須遺伝子を対象として、細胞を変異剤で処理し温度変異株を取得、遺伝子の分離とその変異を相補あるいは抑圧する遺伝子や合成致死遺伝子の分離解析などの方法によるものであった。このような研究方法が普通であった時代に、大隅博士は、オートファジーの研究を独力で開始、光学顕微鏡観察を駆使してオートファジーが不能になる約 16 種の酵母変異株を分離し、その原因となる遺伝子群を取得した。単離した遺伝子群は全て非必須遺伝子（これらは当初 *Apg* 遺伝子と命名されたが、現在では *Atg* 遺伝子と改名されている：後述）であったため、その分離には長い年月を必要とした。当時、蛋白質分解に関する重要性の認識が、今日とは比

肩すべくもなく貧弱な時代であったので、オートファジー研究も周囲から脚光を浴びることのない一歩遅れた（言わば冷遇された）生物学研究と見なされていたが、大隅博士は周囲の意見に惑わされることなく、独自の世界観をもってこの研究を持続的に進めていた。

丁度10年前、大隅博士はこれらのオートファジー遺伝子を携えて基礎生物学研究所に転任した。基礎生物学研究所に転任してからの大隅博士の研究は、それまでの鬱屈を吐き出すように、一気に開花した。この10年間は、同博士の長年に亘って収集したコレクション（オートファジー遺伝子群）が、実際にその重要な姿を白日の下に曝し続けた期間であったともいえる。言い換えれば、オートファジーの重要性を全世界に流布させたのである。その白眉は、細胞内におけるもう一つの蛋白質分解系の主役であるユビキチンシステムと極めて類似した二つの蛋白質共有結合システムがオートファゴソームの形成に必須であることを発見したことである。そしてこれらの翻訳後修飾システムには、分離した全オートファジー遺伝子の約半分が関係していた。

何と言っても世界に衝撃を与えたのは、Atg12 蛋白質結合システムの発見（Nature 1998年）であった。Atg12は、一次構造上ではユビキチンとの相同性は認められなかった（後に構造解析から立体構造は非常に類似していることが判明した）が、ユビキチンと同じようにモディファイヤー分子として機能し、Atg7がE1（活性化酵素）様酵素として、またAtg10がE2（結合酵素）様酵素として作用、そしてAtg5が標的分子であることを明らかにした。大隅博士は本研究をさらに発展させ、Atg12 Atg5がAtg16と物理的に会合して、Pre-Autopagosomal Structure（PAS：大隅博士らが発見）の形成に必須であることを証明した。これまで、ユビキチンと類似の蛋白質結合システムとしては、SUMOやNEDD8等が知られていたが、オートファジーにもユビキチン関連システムが作動していることの発見は、全世界に驚きをもって迎えられた。

Atg12 システムの発見後、さらにAtg8がAtg12と同じようにモディファイヤー分子として作用すること、そしてAtg7がAtg8のE1（活性化酵素）様酵素として、他方Atg3がE2（結合酵素）様酵素として作用し、その標的分子がリン脂質であることを発見した（Nature2000年）。大隅博士は、このAtg8 lipidation システムがオートファゴソーム膜の形成に重要な役割を果たしていることも明らかにした。真核生物には、前述したように多数のユビキチン関連モディファイヤーシステムが存在するが、これまで知られている全ての修飾システムが蛋白質を標的としており、脂質を標的としたユビキチン類似翻訳後修飾システムとしてはAtg8系が最初であり、この想定外の特性的発見も世界を震撼させた。

その後現在に至るまでに、大隅研究室では、酵母システムを縦横無尽に駆使し、オートファジー機構における未解決な課題に集中して独創的な研究を展開している。このように大隅博士の業績の独創性について、一言で言えば、オートファジー研究に最先端の分子生物学・分子遺伝学手法を導入、時代の動向から取り残されていた感が強かったオートファジー分野を、最先端の生命科学研究テーマに飛躍させたことであった。そしてその中心的な研究が、大隅博士が基礎生物学研究所に在職中の丁度10年間になされたことは、明白である。

「Part II：大隅良典博士の国内外における評価について」

次に大隅博士の研究の欧米における高い評価の例を挙げる。現在のように生命科学が多面的に拡大しつつある時代には、一人の個人がいくら優秀であっても、永遠に独自性を維持することは不可能である。同時代の研究者は、往々にして類似の手段を踏襲して群がる習性があるからである。実際、オートファジーは蛋白質分解システムの一つの経路であるが、見方を変えるとオートファゴソーム研究は、新たな膜動態・膜形成機構としても魅力のあるテーマでもあった。その結果、欧米の複数のグループが異なる研究から大隅博士のオートファジー遺伝子群と同じ分子を分離して、多くの名称が提唱され、混乱を極める状況に陥った。成長する新しい科学領域ではしばしば発生する事象である。そこで2003年、オートファジーの国際学会（ゴードンカンファレンス）で名称の統一が図られることになった。このような場合、日本の研究グループの発見が最初であったとしても後発の欧米のグループが新たな枠組みを組織して、名称を奪ってしまうことが多い。大隅博士はApg (autophagy) という遺伝子を提唱しApg1～Apg16まで番号をつけていたのであるが、新規の名称はAtg (autophagy) と呼称し、遺伝子番号はApgの番号をそのまま継承することになった。このことは、世界が大隅博士の業績に平伏した瞬間であった（pをtに変えることが、世界に残されたせめてもの抵抗にすぎなかったのである）。このことから大隅博士の業績が世界のオートファジー研究領域において突出していたことが如実に窺える。（中略）

世の中では独創性という言葉が持て囃されることが多いが、本邦の研究が真に世界を席卷する例は、皆無に近い。特に近年、ゲノム研究が大規模に進展し、その情報を全ての研究者が自由に共有できるようになった時代においては、一人の研究者が他を寄せ付けられないような高みに到達することは、至難の技である。そして欧米の研究者たちが、日本の研究を最高峰と評価することは、極めて稀である。しかし、大隅博士の業績は、オートファジーと言えれば日本の専売特許であるような印象を世界に与え続けていると言っても過言でない状況を生み出している。同時にマイナーな学問であったオートファジーを、研究領域外の研究者からも大きな関心を持たれるように発展させたのは、正しく大隅博士の研究業績に負うところが大きい。実際、大隅博士は、世界の一流誌に優れた総説を執筆し、日本のみならず世界の関係者に大きな影響を与えている。上記の業績を反映して、大隅博士は、現在、文部科学省の科学研究費補助金として特別推進研究を獲得している他、藤原賞・日本学士院賞を相次いで受賞しており、これらの顕彰は、国内でも大きな評価を受けていることの証となっている。

近年のオートファジー研究の隆盛を反映して、数年前からオートファジーの国際会議が組織された。これまでに合計4回のオートファジー国際会議が開催されているが、そのうち3回が驚くべきことに日本で開催されており、さらに第5回も日本での開催が決定している。このことも日本のオートファジー研究が世界をリードしている証拠の一つである。さらにオートファジーの国際会議としては、2003年からゴードン会議が発足、来年からはキーストンシンポジウムも併せて定期的に行われる予定である。これらの国際的なオートファジー研究の繁栄の基盤を築いたのが、大隅博士の基礎生物学研究所における研究であった。

(中略) オートファジーの領域では、大隅博士は人材養成にもその比類のない能力を遺憾なく発揮した。オートファジーの研究が分子レベルで大きく進展し、その重要性が広く認識されてくると、その役割の解明が高等生物、特に動物細胞にも拡大することは、自然な流れであった。実際、酵母のオートファジー遺伝子群がヒトを含む全ての真核生物に高く保存されていることは、ゲノム研究から確固たるものになってきた。しかし大隅博士は、酵母にこだわり続け、自らはその領域を拡大する意図を見せなかった。そのかわり、有能な弟子を発掘・育成し、弟子たちによってその方面での研究を開始させた。大隅博士は、実際二人の非常に有能な弟子を育てた。吉森保博士(大阪大学微生物学研究所教授)と水島昇博士(東京医科歯科大学教授)である。吉森博士はオートファジーによる病原細菌の処理機構において、また水島博士はオートファジーの栄養飢餓応答や品質管理機構の研究で世界の頂点に立っていることは、周知の事実となっている。彼等によって、日本のオートファジー研究は、今後も長く世界のトップとしての地位を維持され続けてゆくであろう。また彼等は日本の次世代の生命科学を牽引して行くであろう逸材でもある。この状況を作り出したのも、大隅博士の称えられるべき功績の一つである。

以上、二つの側面から、大隅良典博士の基礎生物学研究所10年間における業績を総括したが、結語コメントとしては、近年における日本屈指の独創的研究として見事と言うしか表現方法はないように思われる。大隅博士の基礎生物学研究所における10年間は、同博士がライフワークとして推進してきたオートファジー研究において最も実り多い時期であったと総括できる。これは、大隅博士個人の研究史におけるの感想であるが、特筆すべきことには、世界におけるオートファジー研究の発展史を考えた場合でも、同じ感想を持つことができることであろう。このことは、大隅博士の業績がこの研究領域でいかに突出した存在であったかを如実に物語っていると言える。

②海外評価委員B博士: Prof. Ohsumi's scientific career has focused on the study of the degradation of proteins in lysosomes (vacuole in yeast), a process also known as Autophagy. Intracellular protein degradation is an essential cellular process as it is responsible for the continuous renewal of cellular components (which guarantees their proper functioning), but also it contributes to the removal of any damaged or altered component that could be harmful for the cell. The current better understanding of lysosomal degradation, in most a result of Dr. Ohsumi's studies, has also revealed that autophagy is required for many other cellular functions such as cellular differentiation and remodeling, cell defense against pathogens and cell adaptation to changes in the environment. In support of the critical role of autophagy in the maintenance of proper cellular functioning is the fact that alterations in autophagy have been recently linked to major human pathologies such as cancer, metabolic and neurodegenerative disorders.

Although lysosomes have been studied for more than 50 years now, and the initial descriptions of autophagy in liver are dated in the early 60's, the current understanding of this process at the molecular level has been attained only in the last 10 years, all as result of the pioneering work of Prof. Ohsumi. In fact, his unique approach to the study of the autophagic system constituted a real revolution and he continues providing the most forefront information about autophagy.

In contrast to the traditional methods to study autophagy in mammals, which often required tedious morphological procedures and offered very little information on the functional aspects of this process, Prof. Ohsumi decided to use a simpler model, yeast, where a genetic approach was feasible. This unique approach allowed him to identify the first autophagy-related genes (*ATG*). The introduction of *ATGs* in the field of autophagy was a real revolution because, for the first time, there were unique protein products that could be tracked to analyze autophagy, and that could be manipulated (knocked down or overexpressed) in order to study the cellular consequences of changes in autophagy. Thanks to the generosity of Prof. Ohsumi with the new *Atg*-related reagents generated in his laboratory, the autophagy community now counts on tools to properly study this process. In fact, most of the recent findings from other scientists in the field on the role of autophagy in different intracellular processes and in pathologies have been possible only because of these tools. Furthermore, the *ATG* factors identified by Prof. Ohsumi turned out to be well conserved in higher eukaryotes, which allowed his discoveries to be immediately applied to many other species including human.

Since his seminal finding, Prof. Ohsumi and the members of his group have focused on a systematic dissection of the molecular basis of autophagy. His elegant work, compiled in more than 60 publications on this topic, has revealed that the formation and progression of autophagic vacuoles, the structures that sequester the cargo to be delivered to the vacuole for degradation, result from a very complex and coordinated assembly of proteins. His group identified the presence of two unique conjugation cascades (a protein-protein conjugation system and a protein-lipid conjugation system), essential for the formation of the autophagosome. Different proteins involved in this conjugation cascade have been now knocked down to analyze the consequence of blockage of autophagy. Dr. Ohsumi's group has also identified a family of kinases that link the regulation of autophagy to a nutrient sensor protein. Chemical manipulation of this kinase has been successfully used by other groups to ameliorate the symptoms of some devastating neurodegenerative diseases in animal models. The identification of the participation of a fourth kinase complex in autophagy, by Prof. Ohsumi's group has also established links between autophagy and other essential cellular processes such as the sorting of lysosomal enzymes.

The expansion of the field of autophagy in the last five years has been vertiginous and there is a growing number of groups interested in the study of the participation of autophagy in many different physiological and pathological processes. However, the number of groups studying the molecular basis of autophagy is relatively small, and we all in the field turn to Prof. Ohsumi's group to learn what is new about the molecular components. His group continues investigating the function of novel autophagy genes (such as *Atg29*) of still unknown function, and in his most recent work they have used a very systematic approach to elucidate how each of the different *Atg* proteins relate to each other. This still ongoing work will generate precious information for any future therapeutic intervention based on manipulations on this process, and will provide new tools for the study of this essential cellular process.

Prof. Ohsumi's group is currently in a privileged situation to carry out the studies that he proposes in his future research plan. Each of the topics that he is currently analyzing is a critical pending question in autophagy and their resolution is necessary for the advance in this

field. He continuously has surprised the autophagy field with novel components, novel structures, and completely novel protein cascades that now constitute the basis of our current view of the autophagic process. I have no doubt that in these coming years the structural studies that he has recently engaged into, the proposed proteomic analysis and the unique biochemical approaches that his group has developed will provide a much more complete and comprehensive picture of autophagy and will offer new tools and ways to modify this process.

In summary, Prof. Ohsumi's unique creativity was able to resolve, in a very simple system and through the use of genetics, a very complicated process poorly understood for years. But his contribution did not stop there. Since his seminal finding, his group has been in the forefront of the molecular characterization of this process, and his elegant and systematic approach to this problem has taken the field to the very exhilarating state that it currently is at.

3) 結語

大隅博士の基礎生物学研究所におけるこの10年間の研究活動は、オートファジーというユニークな生物現象のメカニズムを、きわめてオーソドックスな分子遺伝学および分子生物学を駆使し、現代の生物学に独創的な成果を加えたものと評価される。また、本人はもちろん世界のトップを走る2名の人材を基礎生物学研究所で育成されたことも特筆に値する。

基礎生物学研究所 所長 勝木 元也

RESEARCH ACTIVITIES OF YOSHINORI OHSUMI FOR 1996-2006

Progress of our studies

Before NIBB

I started studies on yeast, *S. cerevisiae*, in Professor Y. Anraku's lab, Department of Botany, Faculty of Sciences, The University of Tokyo in 1978. I decided to work on the vacuolar membrane and first established the procedure for isolation of the vacuolar membrane vesicles competent for transport assay and biochemical analysis. We found yeast vacuole is rather active organelle and possesses active transport systems of amino acids and Ca^{2+} . Also we first reported H^{+} -translocating ATPase on the vacuolar membrane that is distinct from mitochondrial and plasma-membrane-type proton pump.

The vacuole in budding yeast, *S. cerevisiae*, is the most prominent organelle and easily visible under light microscope. Vacuole is maintained acidic inside and plays crucial roles for homeostasis of cellular ions, and functions as a reservoir of various metabolites such as amino acids. Furthermore, it contains various hydrolytic enzymes, proteinase, peptidase, nuclease, phosphatase and mannosidase and so on. From these facts vacuole was postulated to function as a lytic compartment like lysosome in mammalian cells.

In 1988 I moved to the College of Arts and Sciences, The University of Tokyo and started my own lab from just myself. I chose the lytic function of the vacuole in yeast as my main subject to study. Soon I discovered that vacuole functions as a lytic compartment during nutrient starvation. When vacuolar proteinase-deficient mutants grown in a rich medium were shifted to nitrogen-deprived medium, spherical structures appeared in the vacuole after a short lag time, gradually increased in number and finally filled the vacuole up to 10 hrs. These structures, named autophagic bodies, were mostly single membrane-bound, occasionally multi-lamellar structures containing a portion of cytoplasm. The autophagic bodies contained ribosomes and occasionally other various cellular structures including mitochondrion and rER. Subsequently double membrane structures of a size equivalent to autophagic bodies, autophagosomes, were found in the cytoplasm of the starved cells. Fusion images between the outer membrane of autophagosome and the vacuolar membrane were obtained by electron microscopy. Autophagic bodies were about 300-900 nm in diameter, about 500 nm on average. These are the final membrane structure of autophagy in the yeast, which is derived from inner membrane of autophagosome. We succeeded to show the process is the same as membrane dynamics as well described autophagy in mammals.

To elucidate the molecular mechanism of autophagy, we applied a genetic approach. The most characteristic feature of yeast autophagy is that we are able to

monitor the progress of autophagy under light microscope as the accumulation of autophagic bodies. Taking this advantage we obtained autophagy-defective mutants. About 100 autophagy-defective mutants were isolated, and divided into 14 groups (*atg1-atg15*) by complementation analysis. Later by two hybrid screens using *ATG* genes as bait we and other group identified three more *ATG* genes, indicating that our original strategy of genetic screen was quite effective.

NIBB

I moved to National Institute for Basic Biology on April 1996. Fortunately the Institute generously offered me to have full stuffs (one associate professor and two research associates). I decided that my whole lab works on the autophagy from various approaches. At that time my lab members were seven people including myself. Changes of my lab members are listed as Table I. Since autophagy had been well studied in mammals though those were mostly morphological studies by using electron microscopy, I asked Tamotsu Yoshimori to join to my lab and work on mammalian autophagy. Therefore, from the beginning my lab worked on autophagy both in yeast and higher eukaryotes.

Since the first our paper in J. Cell Biology was reported in 1992, we have published total 82 original papers and several review articles on autophagy in several journals. Since autophagy was a small field in biology at the beginning citation of our works was quite poor, but now total number of citation of our papers became about 5400 (8/15, 2006) out of total 2100 papers on the related subjects to autophagy published in 1992-2006.

I will present the summary of our results obtained for this decade in NIBB. I do not mention about each contributor of these works, but it is no doubt that these entirely owe to their hard work and efforts. I appreciate so much to have had talented people from many universities of Japan.

1996-97

All *atg* mutants grow normally in a nutrient rich medium, indicating that autophagy is not essential for vegetative growth in yeast. Several vacuolar functions tested, secretion, and endocytosis and vacuolar functions of these autophagy defective mutants were almost normal as wild type cells. The characteristic feature of autophagy-defective mutants is the loss of viability during nitrogen starvation. Autophagy-defective mutants start to die after 2 days of starvation and almost completely lose viability after 1 week.

To identify the *ATG* genes cloning was performed by complementation of the loss of viability phenotype of *atg* mutants using DNA library. We succeeded to identify *ATG1*, *ATG5*, *ATG6*, *ATG12*, *ATG13*. The first gene cloned, *ATG1* was a novel Ser/Thr kinase. However, since then almost all *ATG* genes turned out to be a novel genes and their primary structures did not tell us any information for their functions.

Dr. Klionsky, UC Davis at that time, have been working on the transport of Aminopeptidase I to the vacuole, which does not require secretory pathway. They isolated mutants defective for the transport of API, *cvt* (Cytoplasm to vacuole transport) mutants. The *cvt* mutants were mostly overlapped with *atg* mutants. These two pathways are apparently quite different from each other. The Cvt pathway is biosynthetic and constitutive, but autophagy is degradative pathway and is highly induced under starvation conditions. Kinetics of them is also quite distinctive. In collaborating with Dr. Klionsky we investigated the Cvt pathway by electron microscopy and clearly showed that the Cvt pathway is topologically the same with autophagy and utilizes almost all Atg proteins. API forms an aggregate named the Cvt complex with spherical structures and is enwrapped to a double-membraned vesicles, Cvt vesicles that are about 150 nm in diameter and exclude cytosol. The Cvt vesicles fuse with vacuole and release Cvt bodies into the lumen.

1998-99

We realized that Tor, a phosphatidylinositol kinase homologue, is a master regulator of autophagy. When rapamycin, Tor kinase inhibitor, was added to the cells growing in a rich medium, autophagy is immediately induced just like cells in the starvation medium. Tor negatively regulates the autophagy under growth conditions.

Most striking finding was a ubiquitin-like conjugation system essential for autophagy. Atg12, 186 amino acid protein, is synthesized as an active form. C-terminal glycine residue of Atg12 is activated with Atg7, E1 enzyme, by forming a thioester intermediate. Then it is transferred to Atg10, a novel E2 enzyme and finally transferred to a Lys¹⁴⁹ of Atg5 via an isopeptide bond. The Atg12-Atg5 conjugate is essential for autophagy. The reaction is similar to ubiquitination, but Atg12 system has unique characteristics. Atg12 conjugation has a single target, Atg5. Atg12 conjugation is not induced by starvation but constitutive, therefore, the Atg12-Atg5 conjugate behaves just like a single protein. The conjugate forms a protein complex with Atg16 which was isolated by two hybrid screening using Atg12 as bait. Then it was shown that Atg16 directly interacts with Atg5, but not with Atg12. This conjugation system is well conserved from yeast to mammals and higher plants. We obtained mouse *ATG12* and *ATG5* genes, and proved that they form a conjugate as yeast cells, are also essential for autophagy by making mouse Atg5-/Atg5- embryonic stem cells.

Atg13 was a highly phosphorylated protein under growing condition, but quickly dephosphorylated in the starvation medium. Adding of nitrogen source back immediately recovered the phosphorylated state.

We were interested in the mechanism of disintegration of autophagic bodies in the vacuole, and tried to isolate mutants defective in this process. Most of them were proved to be *vma* mutants, which are defective in acidification of vacuolar lumen. This clearly indicated that acidification of vacuole is requisite for

the disruption of inner membrane of autophagosome in the vacuole. In this period we succeeded cloning of most of the *ATG* genes in collaborating with Mariko Ohsumi's lab in Teikyo Univ. of Science and Technology.

2000-2001

Atg9 was studied in both our and Klionsky's lab independently and proved that Atg9 is a membrane protein with multi membrane spanning domains. Atg9 localized on the yet undefined membrane. Since then we are working hard on the function of this protein, but still precise role of Atg9 is not fully understood.

ATG8 encodes a small basic protein of 117 amino acid residues. Atg8 has many homologues in eukaryotes, forms a large protein family. Immuno-fluorescence and electron microscopy revealed that the Atg8 is localized on autophagosome, and autophagic body and also the premature autophagosome membrane, providing a good marker for the intermediate membranes during autophagosome formation.

C-terminal myc-tagging experiment revealed a processing of Atg8 at very C-terminal end. Another Atg factor, Atg4 was responsible for the process. Atg4 was a novel cysteine proteinase family member conserved in eukaryotes. Mutational analyses of Atg8 indicated that Atg4 cleaves a single arginine residue from the nascent Atg8, and exposes a glycine residue at the C-terminus. Atg12 and Atg8 show significant homology at C-terminal region. Further analyses indicated that Atg8 is also a ubiquitin-like protein (UBL) and activated by Atg7. Then it is transferred to Atg3, E2 enzyme. Thus Atg7 is a unique E1 enzyme which activates two different UBLs, Atg12 and Atg8, and transfers them to each E2 molecule, Atg10 and Atg3, respectively. Next apparent question was what the target of Atg8 is. Atg8 showed a single band in a conventional SDS-PAGE, but was realized to be in two forms; one is loosely membrane bound, and the other half is a tightly membrane bound form. The formation of the tightly membrane bound form of Atg8 required Atg7, Atg3, C-terminal glycine of Atg8 and Atg4, suggesting that it is generated by conjugation reaction. By SDS-PAGE in the presence of 6 M urea two forms of Atg8 were found to be separable. The modified form of Atg8 showed faster mobility than Atg8 itself. In collaboration with Prof. T. Takao, Osaka University, mass spectroscopy of the modified form of Atg8 clearly indicated that it is a covalent conjugate of Atg8 to one of the membrane phospholipids, phosphatidylethanolamine.

This indicates that ubiquitin-like modification is not restricted to protein-protein linkage, but also protein-lipid linkage. Importantly Apg8-PE formation was reversible and the processing enzyme, Atg4, played a role on this deconjugation process. This cycle of Apg8-lipidation reaction is necessary for normal autophagic activity.

Atg1 physically interacts with Atg13, Atg17 and Cvt9. Atg13 is a highly phosphorylated protein under nutrient-rich condition. Upon starvation or addition of rapamycin, a specific inhibitor of Tor kinase, it is dephosphorylated by yet

unknown phosphatase. Reversely, upon addition of nutrients to starved cells, Apg13 is rapidly hyperphosphorylated. The phosphorylation state of Atg13 is controlled by the nutrient conditions through the Tor signaling pathway. Genetic interaction exists between Atg1 and Atg13, since overproduction of Atg1 partially suppresses the autophagy-defect of the *atg13* null mutant. At its central region, Atg13 physically binds with Atg1. Under starvation, Atg13 is associated with Atg1, while under nutrient rich condition the affinity is lowered. In addition, in the *atg13Δ* mutant, the kinase activity of Atg1 becomes low. These results suggest that Atg13 is a positive regulator for the Apg1 protein kinase. Transport of API is completely blocked when the *atg13* null mutant was grown in a nutrient rich medium, but the block could be mostly overcome by incubation in starvation conditions. In *atg13* mutant that lacks most of Atg1-binding region, the Cvt pathway was normal but autophagy was completely defective. Thus, Apg13 may regulate autophagy and the Cvt pathway through the Atg1 protein kinase. It is known that Atg13 also associates with Vac8 via its C-terminal region.

The fourth protein complex required for autophagy is autophagy-specific PI3 kinase complex. Cloning and characterization of *ATG6* revealed that it is allelic to *VPS30*. Vps30/Atg6 has dual function for vacuolar protein sorting and autophagy. Atg14 is a possible coiled-coil protein, and associated with Vps30. Over-expression of Atg14 partially suppressed the autophagic defect of truncated mutant of Vps30, but did not suppress that of the deletion allele of *VPS30*. This suggests that Atg14 binds to Vps30 to exert its function for autophagy. In contrast with *vps30* mutant, *atg14* mutant does not show defect in vacuolar protein sorting. We realized that Vps30 forms two distinct protein complexes. One complex of Vps30, Atg14, Vps34 and Vps15 is necessary for autophagy. The other complex of Vps30, Vps38, Vps34 and Vps15 is required for vacuolar protein sorting. These complexes share three factors, Vps34, Vps15 and Vps30/Atg6. Vps34 is a sole phosphatidylinositol 3-kinase in yeast and Vps15 is a regulatory protein kinase of Vps30. Vps30 is a possible coiled-coil protein and peripherally membrane associated. Lack of Vps34 or Vps15 resulted in solubilization of Vps30. Atg14 is a specific factor in the autophagy-specific PI3-kinase complex, therefore, it plays an important role in determining the specificity of the PI3 kinase complex. Atg14 is peripherally associated to yet unknown membrane. Recently we proved that Atg14 is the determinant of the localization of the complex at the PAS (see below).

Atg12 and Atg8 homologues are well conserved in mammals. LC3, Atg8 homolog is necessary for autophagy and is processed similarly and forms a lipid conjugate. GFP-LC3 is a very good marker to visualize isolation membrane, while GFP-Atg5 stains just isolation membrane. We succeeded to show the formation of autophagosomes in mammalian cell in real time. These two proteins provided most useful tools to investigate the process of autophagy in mammals. Our materials were distributed all over the world to detect the autophagy in mammals.

2002-03

To understand the requirement of secretory pathway, autophagic activities of the *sec* mutants were analyzed. Early secretory mutants such as *sec12*, and *sec24*, from ER to Golgi were proved to be necessary for autophagy, suggesting some membrane flow from ER is necessary for membrane dynamics during autophagy.

We also started autophagy in higher plant by isolating null mutants of Arabidopsis *ATG* genes. First knockout plant *ATG9-ATG9* exhibited an early senescence phenotype and growth defect in starvation conditions.

Intracellular localization of Atg proteins was studied using GFP-fusion proteins. Atg8 showed a perivacuolar punctate structure, and many other Atg proteins were found at this structure. Temperature sensitive Atg1^{ts} mutant cells expressing GFP-Atg8 was completely defective in the autophagosome formation, instead they showed a bright dot at restrictive temperature. Upon shift down to the permissive temperature, immediately less brightly fluorescent structures, presumably autophagosomes, were generated from the structure, and fused to the vacuole, consequently vacuolar lumen stained brightly. From the structure autophagosomes are generated, this structure may be an organizing center of autophagosome. We named the structure pre-autophagosomal structure, the PAS.

We have shown that mammalian cells, the Atg12-Atg5 protein conjugate is essential for autophagosome formation. In yeast, the Atg12-Atg5 conjugate interacts with a small coiled-coil protein, Atg16, to form a ~350-kDa multimeric complex. We demonstrated that the mouse Atg12-Atg5 conjugate forms a ~800-kDa protein complex containing a novel WD repeat protein. As the N-terminal region of this novel protein showed homology with yeast Atg16, we designated it mouse Atg16-like protein (Atg16L). Atg16L has a large C-terminal domain containing seven WD repeat, and is well conserved in all eukaryotes except two yeast species. N-terminal region of Atg16L interacted with both Atg5 and Atg16L monomers, but WD-repeat domain does not. In conjunction with Atg12-Atg5, Atg16L associates with the isolation membrane for the duration of autophagosome formation, indicating that Atg16L is the functional counterpart of the yeast Atg16. We also found that membrane targeting of Atg16L requires Atg5, but not Atg12. As WD repeat proteins provide a platform for protein-protein interactions, the ~800-kDa complex is expected to function in autophagosome formation, further interacting with other proteins in mammalian cells.

2004-present

One of important questions for us is autophagy induced by autophagy is just non-selective or not. 2-D gel analysis of total soluble proteins after 24 hours starvation revealed that cytosolic acetoaldehydedehydrogenase (Ald6) was preferentially degraded via autophagy. We don't know yet its mechanism at molecular level, but it certainly suggested the possible roles of autophagy for

elimination of harmful proteins. Recently we examined the amino acid pool during nitrogen starvation. In wild type cells, amino acid levels dropped dramatically in the first three hours of starvation, but recovered and maintained a certain level, in contrast *atg* mutants most amino acid levels decreased further and some of them became very low. The amounts of nitrogen-starvation-induced proteins were severely reduced in *atg* mutants, probably protein synthesis is limited by the shortage of amino acid. Recycling of protein via autophagy must be essential for survival during starvation.

We performed systematic analyses of the PAS localization of every Atg proteins in all *atg* disruptants. From this analysis we obtained a hierarchical structure among Atg proteins. There are epistatic relations between functional units of Atg genes for the PAS organization. Atg12 system and lipidation is necessary for association of Atg8 to the PAS. The Atg1 kinase complex is not required for the recruitments of Atg12 and Atg8. The PI3 kinase and Atg9 are necessary for the association of two conjugates to the PAS. Most importantly Atg17 and Atg11 function as a scaffold protein for all Atg protein localization to the PAS, for autophagy and the Cvt pathway, respectively. Biochemical and fine structural investigation of the PAS will elucidate the molecular details of autophagosome formation.

Atg12 and Atg8 conjugation systems work concertedly, not only they share the same E1 enzyme, Atg7, but also functionally because Atg8-PE level is severely reduced in mutants in Atg12 system components, *atg5*, *atg10*, and *atg12*. We showed that yeast Atg12 is much larger than ubiquitin, but its essential function resides on the c-terminal 80 amino acids, ubiquitin-fold. Recently we established in vitro reconstitution system of the two conjugation reactions. In vitro lipidation reaction using purified Atg8 Δ R, Atg7, Atg3, and PE-containing liposome functions at very high efficiency. In vitro system required rather high contents of PE in the liposome. But we found when Atg12-Atg5 conjugate was added to this system lipidation reaction was enormously enhanced even with low PE-containing liposome. This system will elucidate the molecular details of the interaction between these conjugation reactions. We also find that the lipidation causes drastic conformational change at the N-terminal helical region. Mutational analysis on many surface residues of Atg8 is now in progress and we are getting several interesting results showing the physiological role of Atg8-PE molecule.

Recently we investigated a novel autophagy gene *ATG29*, which is phosphorylated under starvation, and dephosphorylated by nutrients. The phosphorylation is mediated by Atg1 kinase, and its physiological significance is now under examination.

Research of autophagy in mammals and plants entered a new stage, by making knockout mouse of Atg5 and Atg7. Knockout of 8 *ATG* genes in Arabidopsis was succeeded, they shows significant difference on the defects in autophagy, suggesting several pathways functions for different pathways.

We, by collaboration of Prof. Inagaki, Hokkaido University, are getting crystal structures of Atg3, Atg4, Atg5, Atg7, Atg10 a portion of Atg16, API, and so on. These provide many key clues to elucidate their functions.

Future Perspective

As briefly described above, we obtained many results on the machinery of autophagy in yeast, which might be well conserved in higher eukaryotes. Studies on Atg proteins were not easy because those are less abundant proteins and only a small portion of them are functioning at a time. Furthermore these 17 Atg proteins functions very closely spatiotemporally, therefore it is necessary to understand as a whole system.

During these ten years we could accumulate so much materials and information such as mutants, plasmid, specific antibodies, purified proteins and so on. We also developed a microscopy system optimal for visualization of minor Atg proteins in yeast. Also we are getting crystal structures of many Atg proteins and their complexes. Therefore, I am sure we will be able to solve several important questions on the membrane dynamics during autophagy and its physiological role in the time period left for me in NIBB.

There are so many important questions remained to be unveiled, but we will focus on the following subjects. Recently so many researchers are interested in autophagy and publishing many interesting findings on the physiological functions of autophagy in higher eukaryotes. But I will concentrate our efforts to elucidate the molecular mechanism of autophagy, especially using yeast system.

1. Conjugation systems essential for autophagy

Among 17 genes required for autophagy about half of them are involved in autophagy specific conjugation reactions. It is key question to understand why these sophisticated systems are required for the membrane dynamics during autophagy. We will continue the in vitro systems to elucidate precise mechanism and also interaction of two conjugation systems. Further systematic mutational analyses of each constituent of the systems will give us many clues.

2. PI3-kinase essential for autophagy

We showed that PI3 kinase is required for recruitment of several Atg proteins to the PAS. Atg14, specific component of PI3 kinase for autophagy, determine the localization of the complex. Studies on PI3P, product of the kinase, is essential to understand the role of PI3 kinase. We have established a system to visualize PI3P in vivo, and getting promising results. Recently we realized that PI3 kinase is involved in size determination step of autophagosomes. Further analyses will give us a clear image of the role of PI3P during autophagosome formation.

3. Further characterization of the PAS

We don't know yet the biochemical nature of the PAS. To characterize the PAS, we will perform systematic immuno-electron microscopy to dissect the PAS

structure at higher resolution. Recently we are getting another structure in which many Atg proteins are colocalized. It is critical to know its relation to the PAS. Atg17 is a key protein for the PAS organization for autophagy. Atg17 forms a large protein complex, and further biochemical characterization is under way.

4. Biochemical analyses of autophagosome and the Cvt vesicles

We are working hard to isolate autophagosome, autophagic bodies, the Cvt vesicles, and the Cvt bodies. To understand the mechanism of autophagosome formation, biochemical characterization of autophagosome is requisite. The lipid and protein constituents of these membranes will be determined. We will be able to identify the SNARE molecules responsible for fusion with vacuolar membrane. Applying this method we will also some clues on the machinery of constitutive autophagy.

5. Further characterization of Atg proteins

We described that Atg proteins are divided into 5 subgroups. Still our knowledge on Atg2, Atg18 are poor. These proteins form a complex, may function at the late stage of autophagosome formation. It is also critical to know their functions.

6. Constitutive autophagy

Mostly we have been focused to elucidate the mechanism of starvation-induced macroautophagy. However, we know now cells possess many pathways to degrade own constituents in the lysosome/vacuoles in various stress conditions. Our recent study showed that cells grown in non-fermentable carbon source exhibit elevated level of vacuolar enzymes, and show constitutive uptake of cytoplasmic constituents to the vacuole, which is also depends on Atg proteins. We also realized that when cells faced to high temperature, selective degradation in the vacuole takes place. Perhaps eukaryotic cells developed many autophagic processes and utilize them for specialized purpose. Constitutive uptake of several cytosolic proteins to the vacuole will provide a powerful model system of constitutive autophagy. Further analyses of the targets and machinery for selectivity will provide clues to understand the physiological significance of constitutive autophagy and also mechanism of selective sequestration.

7. Mechanism of induction of autophagy

So far Tor is known as a master regulator of starvation signaling for autophagy. One of the good candidates of the target of Tor is Atg13. Direct interaction of Tor and Atg13 will be studied. Atg1 kinase is another important kinase for autophagy. The phosphorylation sites and its physiological significance of Atg29, so far the only known substrate of Atg1 kinase, will be elucidated.

Curriculum Vitae of YOSHINORI OHSUMI
2006 Aug.

Birth



Work Address

Department of Cell Biology, Institute for Basic Biology
Nishigonaka, Myodaiji-cho, Okazaki 444-8585, Japan
Tel: +81-564-55-7515
Fax: +81-564-55-7516
e-mail: yohsumi@nibb.ac.jp

Academic Qualifications

The University of Tokyo, College of Arts and Sciences, 1967 B. Sc
The University of Tokyo, Graduate School of Sciences, 1969 M. Sc
The University of Tokyo, Graduate School of Sciences, 1974 D. Sc

Experience

1963-1967: Undergraduate Student, College of Arts and Sciences,
The University of Tokyo
1967-1972: Graduate Student, Department of Biochemistry,
College of Arts and Sciences, The University of Tokyo, with
Prof. Kazutomo Imahori
1972-1974: Research Fellow, Department of Agricultural Chemistry,
Faculty of Agriculture, The University of Tokyo
1974-1977: Post Doctoral Fellow, Rockefeller University with Prof.
Gerald M. Edelman
1977-1986: Research Associate, Department of Biology, Faculty of Science,
The University of Tokyo, with Prof. Yasuhiro Anraku
1986-1988: Lecturer, Department of Biology, Faculty of Science,
The University of Tokyo
1988-1996: Associate Professor, Department of Biology, College of
Arts and Sciences, The University of Tokyo
1996- Professor, Department of Cell Biology, National
Institute for Basic Biology, Okazaki

Editorial

Journal of Biochemistry, Japanese Biochemical Society
Journal of Plant Research, The Botanical Society of Japan
Plant Cell Physiology, The Japanese Society of Plant Physiologist
Cell Structure and Function, Japan Society for Cell Biology
Genes to Cells
Autophagy

Professional Society

Japanese Biochemical Society
The Molecular Biology Society of Japan
Japan Society for Cell Biology
The Japanese Society of Plant Physiologists
The Botanical Society of Japan

Directorship/Social Activity

Member of the JSPS Selection Committee for Grant-in Aid in Scientific Research
Member of the JSPS Selection Committee for Postdoctoral and Other Fellowships
Member of Advisory Member of the JSTA for CREST
Steering Committee Member of Projects of the Ministry of Education, Sports and Sciences
Awards Committee member of Japanese Biochemical Society, and The Japanese Society of Plant Physiologists
President of annual meeting
 Japanese Society of Cell Biology (2001)
 Biochemical Society of Japan (2008)
Committee Member of the Science Council of Japan (JSC)

Teaching

Nagoya Univ. School of Agriculture/Graduate School of Bioagricultural Sciences
 School of Science/Graduate School of Science
Kyushu Univ. Graduate school of Sciences
Nara women's Univ. Graduate school of Sciences
Nagoya City Univ. Graduate School of Pharmaceutical Sciences
Kyoto Univ. Graduate School of Agriculture
Niigata Univ. Graduate School of Science and Technology
Fukui prefect Univ. Department of Biosciences
Univ. of Shizuoka Graduate school of Nursing
Hokkaido Univ. School of Pharmaceutical Sciences and Pharmacy
The Univ. of Tokyo Graduate school of Sciences
 Graduate School of Arts and Sciences
Tokyo Inst. Tech. Graduate School of Biological Sciences
Gifu Univ. Graduate School of Medicine

Social Activities

Members of

Biochemical Society of Japan
Japanese Society of Cell biology
The Molecular Biology Society of Japan
The Botanical Society of Japan
The Japanese Society of Plant Physiologists

A board of directors for

Biochemical Society of Japan
Japanese Society of Cell Biology

President of annual meeting

Japanese Society of Cell Biology (2001)
Biochemical Society of Japan (2008)

Committee Member of the Science Council of Japan (JSC)

Members of judging committee for Science Expense of Grants of
Monbukagakaku-sho

Awards

Fujiwara Award 2005
The Japan Academy Prize 2006

Publication List (1996-2006)

1996

1. Shirahama, K., Yazaki, Y., Sakano, K., Wada, Y., and Ohsumi, Y. Vacuolar function in the phosphate homeostasis of the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Plant Cell Physiol.*, 37, 1090-1093 (1996)
2. Wada, Y., Ohsumi, Y., Kawai, E., and Ohsumi, M. Mutational analysis Vam4/Ypt7p function in the vacuolar biogenesis and morphogenesis in the yeast, *Saccharomyces cerevisiae*. *Protoplasma.*, 191, 126-135 (1996)
3. Scott, S. V., Hefner-Gravink, A., Morano, K. A., Noda, Y., and Ohsumi, Y. Cytoplasm-to-vacuole targeting and autophagy employ the same machinery to deliver proteins to the yeast vacuole. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 93, 12304-12308 (1996)
4. Moriyasu, Y., and Ohsumi Y. Autophagy in Tabacco suspension-cultured cells in response to sucrose starvation. *Plant Physiol.*, 111, 1233-1241 (1996)
5. Kametaka, S., Matsuura, A., Wada, Y., and Ohsumi, Y. Structural and functional analyses of *APG5*, a gene involved in autophagy in yeast. *Gene.*, 178, 139-143 (1996)

1997

6. Nakamura, N., Matsuura, A., Wada, Y., and Ohsumi, Y. Acidification of vacuoles is required for autophagic degradation in the yeast, *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biochem.*, 121, 338-344 (1997)

7. Funakoshi, T., Matsuura, A., Noda, T., and Ohsumi, Y. Analyses of *APG13* gene involved in the autophagy in yeast, *Saccharomyces cerevisiae*. *Gene*, 192, 207-213 (1997)
8. Matsuura, A., Wada, Y., and Ohsumi, Y. Apg1p, a novel protein kinase required for the autophagic process in *Saccharomyces cerevisiae*. *Gene*, 192, 245-250 (1997)
9. Nakamura, N., Hirata, A., Ohsumi, Y., and Wada, Y. Vam2/Vps41p and Vam6/Vps39p are components of a protein complex on the vacuolar membranes and involved in the vacuolar assembly in the yeast, *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biol. Chem.*, 272, 11344-11349 (1997)
10. Scott, S. V., Baba, M., Ohsumi, Y., and Klionsky, D. J. Aminopeptidase I is targeted to the vacuole by a nonclassical vesicular mechanism. *J. Cell Biol.*, 138, 37-44 (1997).
11. Shirahama, K., Noda, T., and Ohsumi, Y. Mutational analysis of Csc1/Vps2p: Involvement of endosome in regulation of autophagy in yeast. *Cell Struc. Func.*, 22, 501-509 (1997)
12. Baba, M., Osumi, M., Scott, S. V., Klionsky, D. J., and Ohsumi, Y. Two distinct pathways for targeting proteins from the cytoplasm to the vacuole/lysosome. *J. Cell Biol.*, 139, 1687-1695 (1997)
13. Sato, M. H., Nakamura, N., Ohsumi, Y., Kouchi, H., Kondo, M., Hara-Nishimura, I., Nishimura, M., and Wada, Y. The AtVAM3 encodes a syntaxin-related molecule implicated in the vacuolar assembly in *Arabidopsis thaliana*. *J. Biol. Chem.*, 272, 24530-24535 (1997)
14. Wada, Y., Nakamura, N., Ohsumi, Y., and Hirata, A. Vam3p, a new member of systaxin related protein, is required for vacuolar assembly in the yeast *Saccaromyces cerevisiae*. *J. Cell Sci.*, 110, 1299-1306 (1997)

1998

15. Noda, T., and Ohsumi, Y. Tor, a phosphatidylinositol kinase homologue, controls autophagy in yeast. *J. Biol. Chem.*, 273, 3963-3966 (1998)
16. Kametaka, S., Okano, T., Ohsumi, M., and Ohsumi, Y. Apg14p and Apg6/Vps30p form a protein complex essential for autophagy in the yeast, *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biol Chem.*, 273, 22284-22291 (1998)
17. Mizushima, N., Noda, T., Yoshimori, T., Tanaka, T., Ishii, T., George, M. D., Klionsky, D. J., Ohsumi, M., and Ohsumi, Y. A protein conjugation system essential for autophagy. *Nature*, 395, 395-398 (1998)
18. Mizushima, N., Sugita, H., Yoshimori, T., and Ohsumi, Y. A new protein conjugation system in human. The counterpart of the yeast Apg12p conjugation system essential for autophagy. *J. Biol. Chem.*, 273, 33889-33892 (1998)

1999

19. Yabe, I., Horiuchi, K., Nakahara, K., Hiyama, T., Yamanaka, T., Wang, P. C., Toda, K., Hirata, A., Ohsumi, Y., Hirata, R., Anraku, Y., and Kusaka, I. Patch

- clamp studies on V-type ATPase of vacuolar membrane of haploid *Saccharomyces cerevisiae*. Preparation and utilization of a giant cell containing a giant vacuole. *J. Biol. Chem.*, 274, 34903-34910 (1999)
20. Tanida, I., Mizushima, N., Kiyooka, M., Ohsumi, M., Ueno, T., Ohsumi, Y., and Kominami, E., Apg7p/Cvt2p: a novel protein activating enzyme essential for autophagy. *Mol. Biol. Cell*, 10, 1367-1379 (1999)
 21. Mizushima, N., Noda, T., and Ohsumi Y. Apg16p is required for the function of the Apg12p-Apg5p conjugate in the yeast autophagic pathway. *EMBO J.*, 18, 3888-3896 (1999)
 22. Shintani, T., Mizushima, N., Ogawa, Y., Matsuura, A., Noda, T., and Ohsumi, Y. Apg10p, a novel protein-conjugating enzyme essential for autophagy in yeast. *EMBO J.*, 18, 5234-5241 (1999)
 23. Kirisako, T., Baba, M., Ishihara, N., Miyazawa, K., Ohsumi, M., Noda, T., and Ohsumi, Y. Formation process of autophagosome is traced with Apg8/Aut7p in yeast. *J. Cell Biol.* 147, 435-446 (1999)
 24. Klionsky, D. J. and Ohsumi, Y. Vacuolar import of proteins and organelles from the cytoplasm. *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.*, 15, 1-32 (1999)
- 2000
25. Noda, T., Kim, J., Huang, WP., Baba, M., Tokunaga, C., Ohsumi, Y., and Klionsky, D. J. Apg9p/Cvt7p is an integral membrane protein required for transport vesicle formation in the Cvt and autophagy pathways. *J. Cell Biol.*, 148, 465-480 (2000)
 26. Yoshimori, T., Yamagata, F., Yamamoto, A., Mizushima, N., Kabeya, Y., Nara, A., Miwako, I., Ohashi, M., Ohsumi, M., and Ohsumi, Y. The mouse SKD1, a homologue of yeast Vps4p, is required for normal endosomal trafficking and morphology in mammalian cells. *Mol. Biol. Cell*, 11, 747-763 (2000)
 27. George, M. D., Baba, M., Scott, S. V., Mizushima, N., Garrison, B. S., Ohsumi, Y., and Klionsky, D. J. Apg5p functions in the sequestration step in the cytoplasm-to-vacuole targeting and macroautophagy pathways. *Mol. Biol. Cell*, 11, 969-982 (2000)
 28. Furukawa, K., Mizushima, N., Noda, T., and Ohsumi, Y. A protein conjugation system in yeast with homology to biosynthetic enzyme reaction of prokaryotes. *J. Biol. Chem.*, 275, 7462-7465 (2000)
 29. Scott, S. V., Nice III, D. C., Nau, J. J., Weisman, L. S., Kamada, Y., Keizer-Gunnink, I., Funakoshi, T., Veenhuis, M., Ohsumi, Y., and Klionsky, D. J. Apg13p and Vac8p are part of a complex of phosphoproteins that are required for cytoplasm to vacuole targeting. *J. Biol. Chem.*, 275, 25840-25849 (2000)
 30. Kamada, Y., Funakoshi, T., Shintani, T., Nagano, K., Ohsumi, M., and Ohsumi, Y. Tor-mediated induction of autophagy via an Apg1 protein kinase complex. *J. Cell Biol.*, 150, 1507-1513 (2000)
 31. Kabeya, Y., Mizushima, N., Ueno, T., Yamamoto, A., Kirisako, T., Noda, T., Kominami, E., Ohsumi, Y., and Yoshimori, T. LC3, a mammalian homologue of yeast apg8p is processed and localized in autophagosome membranes. *EMBO J.*,

19, 5720-5728 (2000)

32. Grote, E., Baba, M., Ohsumi, Y., and Novick, P. J. Geranylgeranylated SNAREs are dominant inhibitors of membrane fusion. *J. Cell Biol.*, 151, 453-466 (2000)
33. Kirisako, T., Ichimura, Y., Okada, H., Kabeya, Y., Mizushima, N., Yoshimori, T., Ohsumi, M., Noda, T. and Ohsumi, Y. Reversible modification regulates the membrane-binding state of Apg8/Aut7 essential for autophagy and the cytoplasm to vacuole targeting pathway. *J. Cell Biol.*, 151, 263-276 (2000)
34. Ichimura, Y., Kirisako, T., Takao, T., Satomi, Y., Shimonishi, Y., Ishihara, N., Mizushima, N., Tanida, I., Kominami, E., Ohsumi, M., Noda, T. and Ohsumi, Y. A ubiquitin-like system mediates protein lipidation. *Nature*, 408, 488-492 (2000)

2001

35. Kihara, A., Kabeya, Y., Ohsumi, Y., and Yoshimori, T. Beclin-Phosphatidylinositol 3-kinase complex functions at the trans-Golgi Network. *EMBO Report*, 2, 330-335 (2001)
36. Kim, J., Kamada, Y., Stromhaug, P. E. Guan, J., Hefner-Gravinnk, A., Bevan, A., Scott, S. V., Ohsumi, Y., Dunn, Jr., W. A., and Klionsky, D. J. Cvt9/Gsa9 functions in sequestering selective cytosolic cargo destined for the vacuole. *J. Cell Biol.*, 153, 381-396 (2001)
37. Komatsu, M., Tanida, I., Ueno, T., Ohsumi, M., Ohsumi, Y., and Kominami, E. The C-terminal region of an Apg7p/Cvt2p is required for homodimerization and is essential for its E1-activity and E1-E2 complex-formation. *J. Biol. Chem.*, 276, 9846-9854 (2001)
38. Kihara, A., Noda, T., Ishihara, N. and Ohsumi, Y. Two distinct Vps34 PtdIns 3-kinase Complexes function in autophagy and CPY sorting in *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Cell Biol.*, 152, 519-530 (2001)
39. Mizushima, N., Yamamoto, A., Hatano, M., Kobayashi, Y., Kabeya, Y., Suzuki, K., Tokuhisa, T., Ohsumi, Y. and Yoshimori, T. Dissection of autophagosome formation using Apg5-deficient mouse embryonic stem cells. *J. Cell Biol.*, 152, 657-667 (2001)
40. Shintani, T., Suzuki, K., Kamada, Y., Noda, T., and Ohsumi, Y. Apg2p functions in autophagosome formation on the perivacuolar structure. *J. Biol. Chem.*, 276, 30452-30460 (2001)
41. Ishihara, T., Hamasaki, M., Yokota, S., Suzuki, K., Kamada, Y., Kihara, A., Yoshimori, T., Noda, T., and Ohsumi, Y. Autophagosome requires specific early Sec proteins for its formation and NFS/SNARE for its fusion to the vacuole. *Mol. Biol. Cell*, 12, 3690-3702 (2001)
42. Suzuki, K., Kirisako, T., Kamada, Y., Mizushima, N., Noda, T. and Ohsumi, Y. The pre-autophagosomal structure organized by concerted functions of APG genes is essential for autophagosome formation. *EMBO J.*, 20, 5971-5981 (2001)

2002

43. Nara, A., Mizushima, N., Yamamoto, A., Kabeya, Y., Ohsumi, Y., and Yoshimori,

- T. SKD1 AAA ATPase-dependent endosomal transport is involved in autolysosome formation. *Cell Struct. Funct.*, 27, 29-37 (2002)
44. Kuma, A., Mizushima, N., Ishihara, N., and Ohsumi, Y. Formation of the approximately 350-kDa Apg12-Apg5/Apg16 multimeric complex, mediated by Apg16 oligomerization, is essential for autophagy in yeast. *J. Biol. Chem.*, 277, 18619-18625 (2002)
45. Suzuki, T., Nakagawa, M., Yoshikawa, A., Sasagawa, N., Yoshimori, T., Ohsumi, Y., Nishino, I., Ishiura, S., and Nonaka, I. The first molecular evidence that autophagy relates rimmed vacuole formation in chloroquine myopathy. *J. Biochem. Tokyo*, 131, 647-651 (2002)
46. Hanaoka, H., Noda, T., Shirano, Y., Kato, T., Hayashi, H., Shibata, D., Tabata, S., and Ohsumi, Y. Leaf senescence and starvation-induced chlorosis are accelerated by the disruption of an Arabidopsis autophagy gene. *Plant Physiol.*, 129, 1181-1193 (2002)
47. Suzuki, K., Kamada, Y., and Ohsumi, Y. Studies of cargo delivery to the vacuole mediated by autophagosomes in *Saccharomyces cerevisiae*. *Dev. Cell*, 3, 815-824 (2002)
48. Mizushima, N., Ohsumi, Y., and Yoshimori, T. Autophagosome formation in mammalian cells. *Cell Struct. Funct.*, 27, 421-429 (2002)
49. Mizushima, N., Yoshimori, T., and Ohsumi, Y. Mouse Apg10 as an Apg12 conjugating enzyme: Analysis by the conjugation-mediated yeast two-hybrid method. *FEBS Lett.*, 18, 450-454 (2002)

2003

50. Qu X, Yu J., Bhagat, G., Furuya, N., Hibshoosh, H., Troxel, A., Rosen, J., Eskelinen, E. L., Mizushima, N., Ohsumi, Y., Cattoretti, G., and Levine, B. J. Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin 1 autophagy gene. *J. Clin. Invest.*, 112, 1809-1820 (2003)
51. Klionsky, D. J., Cregg, J. M., Dunn, W. A. Jr., Emr, S. D., Sakai, Y., Sandoval, IV., Sibirny, A., Subramani, S., Thumm, M., Veenhuis, M., and Ohsumi, Y. A unified nomenclature for yeast autophagy-related genes. *Dev. Cell*, 5, 539-545 (2003)
52. Sugawara, K., Suzuki, N. N., Fujioka, Y., Mizushima, N., Ohsumi, Y., and Inagaki, F. Crystallization and preliminary X-ray analysis of LC3-I. *Acta. Crystallogr. D Biol. Crystallogr.*, 59, 1464-1465 (2003)
53. Oku, M., Warnecke, D., Noda, T., Muller, F., Heinz, E., Mukaiyama, H., Kato, N., and Sakai, Y. Peroxisome degradation requires catalytically active sterol glucosyltransferase with a GRAM domain. *EMBO J.*, 22, 3231-3241 (2003)
54. Mizushima, N., Kuma, A., Kobayashi, Y., Yamamoto, A., Matsubae, M., Takao, T., Natsume, T., Ohsumi, Y., and Yoshimori, T. Mouse Apg16L, a novel WD-repeat protein, targets to the autophagic isolation membrane with the Apg12-Apg5 conjugate. *J. Cell Sci.*, 116, 1679-1688 (2003)
55. Hamasaki, M., Noda, T., and Ohsumi, Y. The early secretory pathway contributes to autophagy in yeast. *Cell Struct. Funct.*, 28, 49-54 (2003)

2004

56. Mukaiyama, H., Baba, M., Osumi, M., Aoyagi, S., Kato, N., Ohsumi, Y., and Sakai, Y. Modification of a ubiquitin-like protein Pdz2 conducted micropexophagy through formation of a novel membrane structure. *Mol. Biol. Cell*, 15, 58-70 (2004)
57. Mizushima, N., Yamamoto, A., Matsui, M., Yoshimori, T., and Ohsumi, Y. In vivo analysis of autophagy in response to nutrient starvation using transgenic mice expressing a fluorescent autophagosome marker. *Mol. Biol. Cell*, 15, 1101-1111 (2004)
58. Onodera, J., and Ohsumi, Y. Ald6p is a preferred target for autophagy in yeast, *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biol. Chem.*, 279, 16071-16076 (2004)
59. Kabeya, Y., Mizushima, N., Yamamoto, A., Oshitani-Okamoto, S., Ohsumi, Y., and Yoshimori, T. LC3, GABARAP and GATE16 localize to autophagosomal membrane depending on form-II formation. *J. Cell Sci.*, 117, 2805-2812 (2004)
60. Ichimura, T., Kubota, H., Goma, T., Mizushima, N., Ohsumi, Y., Iwago, M., Kakiuchi, K., Shekhar, H. U., Shinkawa, T., Taoka, M., Ito, T., and Isobe, T. Transcriptomic and proteomic analysis of a 14-3-3 gene-deficient yeast. *Biochemistry*, 43, 6149-6158 (2004)
61. Okazaki, H., Ono, B., Ohsumi, Y., and Ohsumi, M. apg15-1, a UGA mutant allele in the *Saccharomyces cerevisiae* *APG16* gene, and its suppression by a cytoplasmic factor. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 68, 1541-1548 (2004)
62. Sugawara, K., Suzuki, N. N., Fujioka, Y., Mizushima, N., Ohsumi, Y., and Inagaki F. The crystal structure of microtubule-associated protein light chain 3, a mammalian homologue of *Saccharomyces cerevisiae* Atg8. *Genes Cells*, 9, 611-618 (2004)
63. Ichimura, Y., Imamura, Y., Emoto, K., Umeda, M., Noda, T., and Ohsumi, Y. In vivo and in vitro reconstitution of Atg8 conjugation essential for autophagy. *J. Biol. Chem.*, 279, 40584-92 (2004)
64. Suzuki, K., Noda, T., Ohsumi, Y. Interrelationships among Atg proteins during autophagy in *Saccharomyces cerevisiae*. *Yeast*, 21, 1057-1065 (2004)
65. Yoshimoto, K., Hanaoka, H., Sato, S., Kato, T., Tabata, S., Noda, T., and Ohsumi, Y. Processing of ATG8s, ubiquitin-like proteins, and their deconjugation by ATG4s are essential for plant autophagy. *Plant Cell*, 16, 2967-2983 (2004)
66. Kuma, A., Hatano, M., Matsui, M., Yamamoto, A., Nakaya, H., Yoshimori, T., Ohsumi, Y., Tokuhisa, T., and Mizushima, N. The role of autophagy during the early neonatal starvation period. *Nature*, 432, 1032-1036 (2004)

2005

67. Ano, Y., Hattori, T., Oku, M., Mukaiyama, H., Baba, M., Ohsumi, Y., Kato, N., and Sakai, Y. A sorting nexin PpAtg24 regulates vacuolar membrane dynamics during pexophagy via binding to phosphatidylinositol-3-phosphate. *Mol. Biol. Cell*, 16, 446-457 (2005)
68. Shimazu, M., Sekito, T., Akiyama, K., Ohsumi, Y., and Kakinuma, Y. A family of

- basic amino acid transporters of the vacuolar membrane from *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biol. Chem.*, 280, 4851-4857 (2005)
69. Hamasaki, M., Noda, T., Baba, M., and Ohsumi, Y. Starvation triggers the delivery of the endoplasmic reticulum to the vacuole via autophagy in yeast. *Traffic*, 6, 56-65 (2005)
70. Kabeya, Y., Kamada, Y., Baba, M., Takikawa, H., Sasaki, M., and Ohsumi, Y. Atg17 Functions in cooperation with Atg1 and Atg13 in yeast autophagy. *Mol. Biol. Cell*, 16, 2544-2553 (2005)
71. Komatsu, M., Waguri, S., Ueno, T., Iwata, J., Murata, S., Tanida, I., Ezaki, J., Mizushima, N., Ohsumi, Y., Uchiyama, Y., Kominami, E., Tanaka, K., and Chiba, T. Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in Atg7-deficient mice. *J. Cell Biol.*, 169, 425-434 (2005)
72. Suzuki, N. N., Yoshimoto, K., Fujioka, Y., Ohsumi, Y., and Inagaki, F. The crystal structure of plant ATG12 and its biological implication in autophagy. *Autophagy*, 1, 119-126 (2005)
73. Hanada, T., and Ohsumi, Y. Structure-function relationship of Atg12, a ubiquitin-like modifier essential for autophagy. *Autophagy*, 1, 110-118 (2005)
74. Pyo, J. O., Jang, M. H., Kwon, Y. K., Lee, H. J., Jun, J. I., Woo, H. N., Cho, D. H., Choi, B., Lee, H., Kim, J. H., Mizushima, N., Ohsumi, Y., and Jung, Y. K. Essential roles of Atg5 and FADD in autophagic cell death: dissection of autophagic cell death into vacuole formation and cell death. *J. Biol. Chem.*, 280, 20722-20729 (2005)
75. Kamada, Y., Fujioka, Y., Suzuki, N. N., Inagaki, F., Wullschleger, S., Loewith, R., Hall, M. N., and Ohsumi, Y. Tor2 directly phosphorylates the AGC kinase Ypk2 to regulate actin polarization. *Mol. Cell Biol.*, 25, 7239-7248 (2005)
76. Onodera, J., and Ohsumi, Y. Autophagy is required for maintenance of amino acids levels and protein synthesis under nitrogen starvation. *J. Biol. Chem.*, 280, 31582-31586 (2005)
77. Kawamata, T., Kamada, Y., Suzuki, K., Kuboshima, N., Akimatsu, H., Oota, S., Ohsumi, M., and Ohsumi, Y. Characterization of a novel autophagy-specific gene, *ATG29*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 338, 1884-1889 (2005)
78. Matsui, M., Yamamoto, A., Kuma, A., Ohsumi, Y., and Mizushima, N. Organelle degradation during the lens and erythroid differentiation is independent of autophagy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 339, 485-489 (2005)

2006

79. Obara, K., Sekito, T., and Ohsumi, Y. Assortment of phosphatidylinositol 3-kinase complexes - Atg14p directs association of complex I to the pre-autophagosomal structure in *S. cerevisiae* -. *Mol. Biol. Cell*, 17, 1527-1539 (2006)
80. Amar, N., Lustig, G., Ichimura, Y., Ohsumi, Y., and Elazar, Z. Two newly identified sites in the ubiquitin-like protein Atg8 are essential for autophagy. *EMBO Report*, 5, (2006)

2. 基礎生物学研究所の研究活動及び運営等について（座談会）

基礎生物学研究所の研究活動及び運営について（座談会）

日時 2007年3月30日（金）

場所 自然科学研究機構会議室

（勝木） 本日は、運営会議の外部委員の方々にお集まり頂き、いわばピアレビューのような格好で基礎生物学研究所（基生研）の評価をお願いしたいと思います。資料はAnnual Report と既にお送りしたのを使って頂いております。

学術研究の根幹を揺るがす変化の兆し

（勝木） ごく最近、基生研の存立にかかわるような事態が幾つか出て参りました。それは先月の経済財政諮問会議で、大学に対する運営費交付金を競争的資金に変えて欲しいという民間議員四人の提案がありました。それが6月の閣議で決定する方向に動いています。大学共同利用機関の4機構長が集まって、教育再生会議の野依座長に要望書を出す方向で調整しておられます。一方、総合科学技術会議も学術会議も全然動きがありません。それから国大協も何の動きもありません。運営費交付金を競争的資金に変えるということと同時に、黒澤さんにも関係あるのですが、国立大学だけではなくて、私学についてもそうしたいということです。また一部の議員が目指すのは国立大学の私学化です。これは私学の方も基本的には求めていないことです。

さらに、2年ほど前から、総合科学技術会議の議員のご提案で、競争的資金の倍増というのがあります。つまり、3000億円だったものを6000億円にするということで、何か書いてあるはずですが、その倍増されるべき3000億円をどうやって持ってくるかというと、助教を全部競争的資金で雇うようにする。そこで使われている運営費交付金の人件費を競争的資金に入れて、そこから取ってきた資金で雇うことにする。そういう提案が、現在も受け継がれていると思います。

（黒澤） 要するに、全体的に国に金がなくて、出費を減らしたいということだけですよ。その表現型ですよ。

（勝木） そういうことです。そうなるとうちでも短期的評価ばかりになりがちです。基礎生物学研究所のやっているような長期的、継続的展望に立った性格の研究について、具体的な例を引きながら、ご意見を伺いたいと思います。

法人化は準備期間もなく突然始まりました。普通は準備期間を1年置くと思うのですが、全く準備期間なしに、しかも非公務員型にするというのが直前に決まるような状況の中で出発しました。それでも独立行政法人ではなく国立大学法人ですから自由な発想と創造性が評価されるべきでしょう。

基生研教授陣の自覚を問う

(黒澤) 運営委員を6年間やらせて頂きましたが、今、勝木さんが説明された、そういう大きな流れという話について、勝木さんのところに全部の情報があって、それと研究所の一人一人の教授の意識との間にはものすごいギャップがあると常々感じています。僕もたまたま明後日から小さな研究所の所長になるので、所長というのはどういうことをするのかと考えるのです。たった6つの研究室ですが、一つの研究室に5人ずついるので、よく考えると合計30人からなる研究所です。私立大学で学部教育からは免除されて研究をやっているだけですから、所長の役割はけっこう大事だなと思っています。それは別にして、勝木さんのお陰で、色々な勉強をさせて頂けたのはありがたかったです。

ものすごく正直に言うと、僕の見たところ、基生研の教授の意識は国立大学の教授の意識と全く同じです。その感覚はどういうことかと言うと、要するに自分はやりたいように、この研究をやりたいのだと。ですから所長というのは、なるべく何も言わない人の方がいいのです。介入してこない人がいい。多分、研究者というのは本質的にそういうものだと思います。ただ、そのことと周囲で実際に起こっていることがあまりにもギャップがあり過ぎて、とまどってしまうのではないですか。僕はこの前の所長選考の際に次の所長に望むことという話を聞いていて、やはりずっと奇麗事が並ぶ。でも、結局、最後には、いちばん無難なところに落ち着いていく。やはり自分の研究がそのまま素直にやれることだけを期待しているというのが結論だったような気がします。やはり非常に重要なことは、今後、所長が色々な意味でリーダーシップを執る体制があって、それを教授がどれくらい支える気があるのかという構造が重要になると思います。

(勝木) 藤田保健衛生大学はどうですか？

(黒澤) 藤田の場合は、はっきりしています。変な言い方ですが、僕らは二の次の存在です。教育と診療さえうまくいっていただろうでもいいのです。国家試験の成績が悪いとか患者数が激減すれば、大学の存亡にかかわります。

(勝木) 研究所は？

(黒澤) 研究所が出来た22年前は、僕が一番若かったのですが、今はいちばん年寄りで、みんな僕より10歳以上若いので、今後は僕のやりたい放題です。結局、大学にとってやりたいようにやってくれればいいということです。僕が定年までの6年間は、多分研究所縮小という話は起こらないと予想しており、30名分の給料を保証しています。それから先は知りません。私立医大は未だ国家財政ほどはひっばくしていませんので、基本的にはその間に良い研究ができれば、それでいいわけです。しかし基生研の場合はもっとず

っと大きな、とにかく国家の財政を縮小させたいという絶対的な要請の中であって、放っておけば間違いなく潰れます。

ただ、その場合に考えなければいけないのは、個々の研究者が個人単位で考えたら、基生研を抜ければいいのですよね。個人単位で考えてしまう、個人単位で消化してしまう研究者で良いか、そういった価値感で良いかは別として。だけれども、多分勝木さんの場合は、日本の学術そのものをいかに潰さずに発展させるかという発想に限りなく近いですよ。そういう位置におられるので、現状にすごい危機感を持っておられますが、極端に言えば、自分は外国へ抜ければいいという選択肢はありえます。やはりそこを相当覚悟しないといけないと思います。

国立大学の先生のセンスでいったら、所長に期待されていることは、外部的には上手にやってくれて、所長のいちばん重要な役割はとにかく良い教授を選ぶということで、人事のときだけよく目配りをして、あとはちゃんとやっていれば、大学や研究所の水準を保てる。しかし、基生研の場合は外から見たときに、絶対的に特色が何であるかということが明確にならないと、その存在意義そのものが



問われることになる。例えば今の議論の中で、発生・再生研を潰せという話にはなりませんよね。しかし、基生研が発生・再生研になればいいという問題でもないですよ。実際、例えば基生研の中での意思決定というのはどのように行われているのでしょうか。つまり、勝木さんが方針を出されたり、色々説明されたりするのはいいけれども、それがどのぐらい危機感となって、教授の方針になる体制がどこにあるのか。例えば教授会はそのようにワークしているかとか、それも含めてです。

理想的な研究所の体制と運営のために

(勝木) 私の考えを述べると、黒澤さんがおっしゃったように、文科省やコミュニティーからの様々な構造的な要求については私が引き受ける。一方、各教授の先生方には、本当に自由に研究して頂く、これに尽きると思っています。そのためにはとにかく良い人を選ぶ。選ぶ方法が悪ければ、それも少し変えたいと思ってきました。やはりそこがいちばん本質で、どうしても今の公募制だけでは不満だったこともあって、岡崎バイオロジー・コンファレンス (OBC) を開催して、徹底的に1週間なり人を見る。ディスカッションやリーダーシップや、あるいはその人の成果そのものプラスその人柄まで見て、そこで魅力的な人を採ってくることによってしか、基生研は良くならないと考えました。

(近藤) 勝木さんがそれだけリーダーシップについて考えられたことに敬意は表すのですが、少し別の視点も必要だと思います。特に若手の教授を採ってきたときに、もちろん素材も良くないといけないけれども、その組織でその人材をいかに育てるかという方がさらに重要でしょう。組織に人材育成の力があれば、組織は魅力を持ち、人材を引き抜いて来なくても、そこに良い人が積極的に流れてくると思います。ですから、某球団がしばしばやって失敗するような、完成したように見える人を集めても、それは組織として機能しません。平行して影響力のある人などを導入するのにリーダーシップを発揮されるのが良いと思います。ただ、基生研に来たことによる財政的なもの以外のメリットを、それぞれの新任スタッフが感じるのが大切でしょう。その一つは束縛のない挑戦的な研究を行えるということです。それを実現するには組織として、どういう作戦を立てる必要があるかを考えなければならない。もちろん所長は重要なのですが、所長の孤軍奮闘では組織は動きません。

今回の所長選挙のときに私が申し上げたのは、基生研のメンバーが研究所の自由を獲得するためにどういう作戦を立てる必要があるかということについて、作戦の内容は時と場合によって変わるとしても所長と教授が意思を共有することが大切だということです。組織愛ではなくて、自らのためにその組織をどうやって強くするかというところに立脚すればよい。それは自分の研究を曲げるというのではなくて、自分の研究をいかに強くするかという問題です。より挑戦的なことを一団として行なうことによって、個々の研究も、組織としての基礎生物学研究所の評価も高まる。

(勝木) しかし、それをどういう形に表現するかというのは、大変難しい点でもありませんね。構造的なことを言いますと、初めに思ったのは全部が点数の良い人というのは、没个性的になることの第一歩なので、とにかく変な奴が5%ぐらいは必ずいる、アバンギャルドが必ずいる必要がある。それが歳を取ってこちらの方に吸い込まれればいいし、他に行ってもいいしという構造で良いと思います。それから、一見落ちこぼれ風なのが5%とか10%いるのも仕方がないと、許容する中でやっていこうと考えました。むしろ積極的に落ちこぼれを排除して、みんな良い子になりましょうという組織にしてしまったら、多分、活力がなくなります。そのようなイメージで入っていきました。個性を殺してしまつたら、同時に魅力もなくなるという面がすごくあるでしょう。極めて个性的な人は組織をあまり考えないから。

(近藤) 別に大政翼賛会をやれと言っているのではなくて、ただ、組織として、おっしゃるように目立った人、つまりポイントゲッターをたくさん置いて、その人達にポイントをきちんと挙げてもらいつつ、オンリーワンをたくさん育てることだだと思います。

(勝木) そういうことですね。

(黒澤) 例えば、全ての教授が毎年 JBC などに 7 から 8 報の論文を必ず書くのが当たり前のような、そうでない人はだめだという雰囲気だったら、ユニークな仕事が出てくる確率はものすごく低いのです。そこの考え方というか、その辺りはものすごく難しいのだと思います。

(勝木) そこまでいくと、大学共同利用機関としての基生研をどういう構造で作るか。任期制にしてぐるぐる回すとか。あるいはコアになる人は必ず何人か残すとか。モラルスタンダードを持つ人が 2 から 3 人いればいい。この人は永久雇用でいいけれども、あとは全部代わった方が良くずっと思っています。ですから、そういう構造の問題にまで発展するのだろうと思います。

(黒澤) いや、バーゼル免疫学研究所は典型ですが、あそこは任期といたら毎年 1 年ずつです。しかし、実際は 7、8 年居る人は幾らでもいます。日本の任期制はそれが来たら辞めなければいけないではないですか。バーゼルなどの場合は簡単です。所長であるニールス・ヤーネが、あいつは残っていいと言ったら残っていい。典型的な例として、利根川さんは一度クビになりかけたことがあります。ところが、ダルベッコが「こいつは可能性があるので残せ」と進言し、そのあと、あれだけの業績を挙げたわけです。ですから、それは任期というのとはちょっと違うのではないですか。日本の任期は辞めなくてはいけません。

(近藤) しかし一般的には、最近反省が広がっていると思います。任期を雇用の終了のために設けたケースについての、否定的な評価。特に若い人に対する任期というものが、チャレンジを妨げかねない。任期は、その研究者(教員)の雇用延長の妥当性を定期的にチェックするためのものとして、有効に運用すべきでしょう。

(勝木) いえ、私が言うのは流動性と言った方がいいかもしれない。MRC に 17 名のノーベル賞学者が居たというのは、そこにずっと居たというわけではないでしょう。

(黒澤) それはそうですが。ただ、僕があそこで見ていて感心するのは、本当に長期間全然仕事を出していなくても、居続けて、とんでもない仕事をやるのが幾らもあるのです。逆にその方が多いのではないのでしょうか。サンガーでもあの蛋白のアミノ酸配列決定の仕事をしたあと、RNA 塩基配列のサンガー法を開発するまでの間に、一度クビになりそうになったのですよね。ですから、結局は誰が評価しているかという問題なのです。も

のすごく難しいですよ。基生研単独でできるとはとても思いません。

(勝木) 教授の評価は所長が絶対にやるべきだと思うし、所長が再任まで入れて6年は短過ぎるとずっと思っていました。今もそう思っています。次の人が本気でやるなら、やはり10年以上要ります。それは悪ければ途中でリコールすればいいのです。良いものはそれでしかできないなとつくづく思いました。瀬原さんどうですか。

(瀬原) 京大の再生研のような目的志向のはっきりした研究所では、実質的な成果を要望されて、それなしではいつでも消えていく運命にあります。ですから、私達の小さい組織では、研究の芽をどう守るかということがいつも問題になっているのです。そういうものに比べると、やはり理研CDBとか基生研などはものすごく恵まれています。一般大学人から見ると研究環境としては本当に恵まれていると思うし、スタッフの数もこれだけいるという状況で仕事ができないのはおかしいと、私はそんな風に思っています。京都大学でも、医学部のような学部ではもっとスタッフも多いですし、色々な意味で恵まれていると思います。これに対し、再生研ではスタッフは教授1、助教1ですし、スペースも狭いです。研究環境として、そういうすごいヒエラルキーがある。それはそれとして構わないのですが、問題は、そのヒエラルキーの上にいる人達が、研究はトップレベルのところだけでやればよろしいという考えを持っていることだと思います。

(勝木) それはどうでしょう。創造的であるべきだとは思いますが。

(瀬原) 基生研の先生方は気づかれなくてもかもしれませんが、私には、リーダー的立場にある先生方が、研究はトップレベルのところではやればよい、と思っておられるように思います。

(勝木) 政策的にですか。

(瀬原) 例えば地方大学の研究は切るとか、そのような政策的姿勢は進行していると思います。

(勝木) 実質的にはそうでしょうね。先ほどの競争的資金などにしたら、全部そうなりますよね。

(瀬原) ええ。ですから、そういう感じで研究環境が悪いところは切ろうとしているわけです。そういうところに比べると、非常に恵まれた研究所のことを議論しているので、どちらでもいいよというのが、実は私の本音です。一方、再生研の場合は、真剣に考えね

ばなりません。再生研は問題解決型の目的指向が非常にはっきりした研究所なのですが、中にいる人間は、必ずしもそういう研究をしたいとは思っていません。ES細胞が全てだとは全然思っていないし、幹細胞が全てだとも思っていない。目的指向の非常に強い研究所の中で、目的指向型研究だけをやっていただけでは本当に研究所は潰れます。ですからどうやって真の意味での学術研究をやるかというのが、いつも私達に突きつけられている課題だと思うのです。

では、一方、基生研のように、いわゆる学術的な、自分で種をまいて育てるような研究をしている研究所は、そういう目的指向型の研究を本当にやらなくていいのか。問題解決型の研究はやらなくていいのか。さらに、もしも学術研究だけでよろしいというのであれば、そこをどのようにアピールしていくかということをもっと真剣に考えるべきではないか、と思います。今は、ややアピールが足りないのではないで



しょうか。やっていらっしゃるのかもしれませんが、それはなかなか外には見えないと思います。学術研究を育てるのは非常に長期間かかりますが、それらが結実していく過程を見せていかないとだめだと思うのです。そういうものを見せる努力をしているのかどうかがとても重要です。例えば、アニュアルレポートなどでも、そういう長期のスタンスに立って本当に書いているだろうかというのはいつも思っているところです。世の中に惑わされて、2年や3年のプロGRESSを書くのではなくて、これこれしかじかの研究課題があって、その中で今、この段階にいるということを書きちゃんと書いているのか。そういう努力をしないで、学術研究をやっていると言うだけではだめなのではないか、というのが私の意見です。

(勝木) 形式としては、教授の10年評価をやっているのですが、それを実際に評価の材料で公開できるところについては、全部公開した方がいいかなと考え始めているのですが、今までは公開してこなかったのです。資料もクロードでやっていました。ですから、評価結果も僕がまとめて書くことで、一応コンフィデンシャルにはなっています。それは、やはりその人に、場合によっては辞めて頂くことも含めて、その評価をみんな覚悟している。それぐらい緊張しているので、それについてどのようにするかということはあるのですが、そのもとの資料は公開できる範囲で公開した方がいいかなと。次からになるとは思います。提案しようかと思えます。そこが一つポイントです。

それから、アニュアルレポートはずっと読んでいって頂いて、一つのまとまりにするという考えで出しているのです、必ずしも目的に沿う形式ではないことは確かです。別に出さなければいけないかもしれません。

(近藤) 二人の言っていることはすごく分かるので、どうやって通訳しようかなと思っていました。アニュアルレポートを一つの例に出されましたが、それは問題ではなくて、結局、基生研の方が徹底的な基礎研究を指向されるとすれば、その方針を正当化できるようなアピール、そのアピールの方法については基生研の方が考えればいいことですが、そういうことがないと、さまざまな攻撃に対して無防備ではないかというご意見だと思います。

(瀬原) まさにそうです。勝木先生はそういうことを分かってやっつけていらっしゃるのだと思いますが、基生研の先生方がそういう意識を持っておられるのかどうか、やや疑問を持っています。例えば、所長選ではなかなか基生研の先生方の意見が聞けませんでした。基礎研究をどのように守るかという観点での意見などを是非聞かせて頂きたかったと思います。

(勝木) 確かに所長の役割が非常に大きくなっていると思います。私は自分がそうだったから、そう感じるのかもしれませんが、やはり100%近く所長の責任だと自覚しています。

(近藤) 申し訳ありませんが、そうは思いません。所長は大事ですが、所長だけでは研究所は動きません。もちろん所長のリーダーシップは大事ですが、むしろ所長は色々平均的な意見を聞くのではなくて、各教授に、所長に物を言う姿勢を植えつける、美しく言えば両者の対話、しかし場合によっては葛藤を含んだ戦いの中で新しい方向を見いだしていく。そういうことでないといけない。例えば所長が馬であるとして、引かれる馬車のほうが過剰な石を積んでいたり、車軸が折れていたりすれば走れないわけですから、両方が必要だと思います。所長とそれぞれの教授がいかに意思を共有するか、色々なプロセスを経て団結していくかということではないか。そういうことが、瀬原さんがおっしゃった危機感なのだろうと思います。

基生研の存在意義、ミッションとは

(勝木) 瀬原さん、宣伝するのに再生研ではどういうことをなさっていますか。

(瀬原) まずES研究に関しては、たとえ世界初ということでもなくとも、日本の、あるい

は日本人由来の ES 細胞を作ることが大事だと、きちんとその意義を訴えることは、研究所全体としてやってきたと思います。そして、そのような胚性幹細胞の研究をさらに強化するというところでトップレベルの研究成果を挙げられた山中先生に来て頂く、という努力もしてきました。また、ES 研究だけでなく、坂口先生の免疫寛容の研究も非常に大事です。しかしうちは教授 1、助教 1 しかいない体制ですので、そういう大事な研究をいかにサポートするかということ、多少不平等でもやっていると思います。つまり、今すごく旬なところに人力やスペースを投入するという形で重点化してやっています。研究所内ではそういう努力をし、そういう良い成果をアピールしていく。どれもこれもというわけではなくて、そういうものを中心に世の中にアピールするという形を今は執っています。他の研究が無視されているわけではありませんし、お互いに頑張っていると思います。

(勝木) 京都大学から来ている運営費交付金は、大学法人化後は少し減りましたか。

(瀬原) ものすごく減りました。ほとんど自分達のグラントで、動物室も 1 部屋いくらか、という形で支払っています。本当に厳しいです。すごいことになっています。ですから、より恵まれたところほど、説明責任が生ずるのですよね。

(勝木) 基生研が絶対的に恵まれているかどうかは別として、相対的にどうか、そういう事態に比べると、恵まれているのは確かでしょうが、制度設計によって全然違う意味を持たされているということも確かです。

(近藤) それは相対的にどうか、基生研が恵まれているかどうかという話ではなくて、結局、基生研の方も同じ流れの中に流されているので、そこでいかに正しい船の方向を見つけるかということの大切さを指摘されているのだと思います。ですから、瀬原さんは今、どんな流れにあるかということをおっしゃっているのだと思います。

(山森) 瀬原先生や近藤先生がおっしゃっていることは、一つは基生研のミッションというか、学問的な方向というのが分かりにくいということだと思います。それは確かにその通りです。例えば、基礎生物学をやる、基礎生物学の世界的な中心になるというのは、それでいいのですが、やはり非常に抽象的です。私としてはそれで良いという立場も半分はあるのですが、現実問題としてはやはり何かないと分からないのではないかと思います。ですから今言われたように、勝木アドミニストレーションはそういうことの基本的な存在基盤を理念的に整理していったという段階かなと私は思っています。

ですから、やはり次の段階ではそれが具体的にないと、確かに言われる通り、それではもたない可能性があります。ですから、基礎生物学研究所が 21 世紀に向けてどうい

う存在意義があるのか。歴史的に言えば、30年前に学会の答申によって、日本において各大学の個別ではできない、例えば高額な分子生物学の機器などが使えるような研究所がぜひとも要るだろうということで設立されて、そういう意味で、その分野を代表するような方を何人か呼んで来て作ったわけです。そのミッションが30年経ったら、大体、各大学にそれなりの機器整備ができたということですから、少しまた違うということが外部的に明解ではないと駄目だと思います。

所長選も内部と外部とでは少し意見が違って、それは危機意識がないわけではない。中の人はもちろん色々な危機意識を持っているわけです。やはり自分の研究所ですから、それが潰れるかどうかという危機意識はみんな当然持っています。存在意義を明確にできれば、6年後にはないかもしれないということは皆さん感じておられると思います。その事はもちろん非常に深く考えているわけですが、それを外部に向かってきちんと発信できていないと私は思います。それはやはり次に残された大きな課題だと思います。ですから、そういう意味では言われたことはもっともだなという感じを受けました。

(近藤) 基礎生物学研究所の存在基盤に関してですが、参考までに申し上げますと、私達の研究科を作るときに文部科学省から言われたことは、「おたくと基生研はどこが違うのですか」ということでした。ですから、基生研についてかなり分析させて頂きました。私がおのとき感じたのは、基生研の多くの研究は生の自然に至近距離にあるということでした。それは長谷部さんの研究然り、あるいは自然の近くでは物事の認識の問題然り、井口先生のもそうです。もう辞められましたが、客員の岡田典弘さんなど、ほとんど全部。どこかで自然そのものではなくて、現在、本当に重要である自然と人間との関わりの中で、植物も含めて、自然と至近距離にある接点で研究する。そういう姿勢が基礎生物学の中でも基生研の強みであると。研究は実験室の中で行っているのだけれども、研究の意識の中に、人間と人間のかかわりを含めて、自然の中に生まれた生き物というものがあるということを感じました。

(勝木) そういう意味では、現在、理論生物学まで含めて、自然をどう見るかというのが重要になっています。例えば、今までの理論生物学は自然が採用していない理論でも通ったのですが、今は自然が採用していないことを幾らやっても仕方がないという状態になってきて、望月くんには「自然が採用しているかどうか重要だから、実験でちゃんと証明しろ」と言っています。そういうことまで含めて、自然が持っているものをメカニズムを含めてどう解いていくかというのが、確かに皆さんの持っている課題だと思います。メカニズムから出発するけれども、生物の性質にまで持っていけるような。例えば、野田さんの仕事を僕はそのように評価しています。

トレーニングコースとバイオリソース。。。その目的の達成のために

(勝木) 去年やったものの中で、基生研として仕組みを変えたのは、バイオサイエンストレーニングコースを国際化したことです。中身も完全に変えました。今までは各研究室の方が大体1年おきに、自分達がやっている仕事から、特に技術の講習を行っていました。講師は会社も含めて他大学からも来て頂いて、講演会などと合わせて、1週間に亘るのですが、かなり人気がありました。これから研究を切り開くような人を育てるというよりは、むしろジュニアの人達がたくさん来ているという実態もありました。

これに対して、少し国際的な視野に立って、アイデアとしてはコールドスプリングハーバーとか EMBL のトレーニングコースが頭にあって、専門家向けのトレーニングコースにしようということです。高田さんと井口さん、実際には田中実くんとか長濱さんも手伝ったのだと思いますが、小型魚類を用いたトレーニングコースを開催しました。香港3、台湾3、中国1、インド1、日本2で、合計10名の参加者がありました。文部科学



省の人にも来て頂いて、我々の本部からも事務職員が行って、海外との色々なお世話も含めて、最初の経験でしたが、大変成功したと思います。外国から来た人達が非常に積極的で、むしろ我が国のレベルを抜くぐらいの勢いで、積極的なコースであったようです。実際には各人に1台の顕微鏡を与え、水槽はどのぐらいだったか忘れましたが、充実していたとのことでした。それから、やる側にとっても非常に良い練習になりまして、実際にメダカやゼブラフィッシュをこういう講習用に飼育するという準備を8月から始めて、12月にやっとでき上がったという話で、やはりそれだけの手間ひまをかける必要があるということも分かりました。それから、他の大学等からも助人が来て、ちゃんとやってくれたという意味では、大成功だったと思います。恐らく来年も小型魚類で続くことになると思いますが、シニアの段階で、ここで参加した人達がもう一度基生研に来て、研究を実践するというような事態、つまりリピーターになってくれるようなものになるといいなと私自身は密かに思っていて、その芽が少しできたと感じています。

それから小型魚類についてナショナルバイオリソースプロジェクトが走っています。メダカは名古屋大学が中核機関を離れることになったので、基生研としては大学共同利用機関という使命もあるし、それからメダカをやっている人がたくさんいるということもあり、これを引き受けることにしました。バイオリソースのお金は貰いますが、研究費の方は別に工面してきちんとやるのだということで、この間、お認め頂きました。また、東大の成

瀬さんに4月1日から来て頂くことになり、実際にこれをお引き受けするめどが立ちました。これは大学共同利用機関の使命ということもありますが、水生動物については、基礎生物学としても大変面白い将来があるものですし、しかも色々な角度からこの材料を使っているわけですから、非常に重要な第一歩であったと思っています。これが研究者コミュニティに対する活動のご説明です。今のような理由で、実際にこれをやったということですが、いかがでしょうか。

バイオリソースやトレーニングコースについては、内部でも色々な意見があるし、外部からも色々なご意見をもらっています。一方的に、手がかかり過ぎるのではないか、時間を浪費するのではないかという危惧も受けておりますが、外からの先生方の協力も得られましたし、実際にやってみると、育った人達からまた何年か経って、次のリターンはもう少し大きいものがあるのではないかと考えられますし、これは続けていくべきものだと判断しています。その辺りからいかがでしょうか。瀬原さん、いかがですか。

(瀬原) 実際に参加していないのでよく分からないのですが、やはり基生研がアイソレートした組織ではなくて、国際的にも日本国内でも基礎生物学のセンターとしての活動をしていることを外に見せるという、非常に大きな位置づけを持つものだと思います。それと同時に、やはり実際にやった中の人達にとって大きいものがあると思います。日頃そういう意識を持つことは、中にいるとなかなかできないと思います。しかし、こういう活動を通して、自分達がこういう役目を担っているということが自覚できるすごく良いチャンスだと思います。実際にうちの研究室に、これの講師ではないのですが、お手伝いをやった人が今、来ています。理研にいた人で、彼女なども自分が勉強になったと言います。何を教わったとかということではなくて、そういう企画をして実際に飼い方とか、色々なことを教えるということがすごく勉強になったと言っていたので、そういう意味でも、これはやる意義があるし、続けていったらいいなと思いました。

(近藤) 私は雑多な生き物に関わっていますが、今、瀬原さんがおっしゃったことに尽きると思います。これは基生研があるスタンスで研究を続けていて、それを世の中にアピールする効果として積極的な意味をもつ活動だと心から思います。また、今瀬原さんがおっしゃったように、基生研のスタッフがこういう教育活動に参加されるということは、現在基生研の教授であられる方はともかく、それ以外の方が次に流動性を持って移る場所が大学であった場合には、教育実績を問われることもあります。それは形式的な話ではなくて、本当にこの人は教育ができるのかどうかということになったときに、あのトレーニングコースで活躍した人であるということも生きるかもしれません。

(瀬原) 本人達がそこで自信を持てるというのはすごく良いことかなと思います。

(近藤) 同時に人材の流動性という意味では、スタッフもさることながら、ポスドクや学生が、正式の所属でなくてもいいのですが、各研究室にある期間参加されることは重要だと思います。そういうきっかけには十分なります。とにかく担当された方は一見しんどそうに見えますが、得るものの方が多いので、基生研として、このシステムをどうやって最大限効率よく活用していくかということを考えられれば良いのではないかと思います。

(勝木) 規模はどうですか。規模は出席した人でなければ、なかなか実感が伴わないので、聞いてもあまり意味がないかもしれませんが、文科省などはすぐ聞くのです。

(近藤) 私は参加者にもう少し日本人を増やしてもよいのではないかと思います。今回の実習内容を見ていますと、ものすごく高度なので、そうである場合にはこの程度の人数しかできないかもしれませんが、もう少しレベルを落としてもいいかなとも思いました。そうすると受け入れ可能な受講者が2倍ぐらいにはなるかもしれない。

(黒澤) バイオリソースセンターを作ったときに、どのぐらいのスパンのイメージでいるのでしょうか。これも結局、単に維持しているだけに陥っていくと、ものすごく悲惨になっていきますよね。

(近藤) 基本的には、メダカの立場に立つと、ほとんどは飼育するのではなくて凍結精子で保存する。精子凍結はマウスよりはるかに簡単ですから。

(黒澤) 元に戻すのも簡単なのですか。

(近藤) はい。そういうことで、できるだけ飼育労力を軽減する。ですから、純系など飼育しないといけないものは生魚で維持しながら、トランスジェニックなどは全部精子で保存する。そういう意味で、多分基生研が決断されたときに、飼育だけの業務でオーバーロードにならずに、合理的にできるという見通しがあったのだと思います。

(勝木) バイオリソースを持っておくというよりも、実験のプラットフォームを基生研は持つ必要があります。そのときにリソースと情報は必ずセットでなくてはいけないものなので、整備しておいて、そこに外から研究者を呼んでどんどん研究をしてもらうようなタイプのバイオリソースです。

トレーニングコースについては評価を得たと思いますが、少しブラッシュアップする方向もあるということは確かだと思います。と言うのは、簡単なことと言えば、確かにこれは日本人が少な過ぎます。もう倍ぐらいいてもいい。全体を12人にして、日本人は4人にしていい。

(近藤) ただ、第1回の試みとしては極めて志が高く、レベルが高くて良かったと思います。

(勝木) ありがとうございました。これは今後も続けたいと思います。

若手育成と若手研究者の将来展望

(勝木) それから、若手研究者の育成についてということで、これもちょっと難しい質問のしかたですが、要するに基生研が今いちばん心配しているのは、5年一貫制の大学院コースを作ったのはいいのですが、最初の学生達がやっと2年生になるという段階で、受験者もそんなに多くありません。大学を卒業してからですが、うちは大学を持たないので、その質をどう上げていくかということが最大のポイントになっています。

それから、近頃はどこの大学もそうなのかもしれませんが、色々な理由で辞める人もまた多い。これも基生研の場合というよりは、皆さんの経験に照らして、何か対策があるのか、放っておいた方がいいのか、ちょっとご意見を伺いたいと思います。

(近藤) 率直な意見は、基生研でたくさん学生を採るという望みは一切やめて、本当に基生研で研究をやりたいという学生を集めるのが良い。魚の棲まぬところに釣り糸を垂れるような努力はしない方が良くと思います。遠方から入学してくる学生には、生活費が大きな選択の要素になります。奈良先端科学技術大学院大学は寮を持っており、これは大きな強みです。阪大の周辺だと住居費が平均月5万円ぐらいで、奈良先は数千円です。このことで阪大はハンディがあります。海外からの学生の場合も含めて、これだけ大学院が増えていると、本気でそんなことをやらないと学生は来づらと思います。基生研は本気で研究する、あるいはできそうだと感じる極少数の学生を、いかに引きつけるかということが大事で、量よりは質で勝負される方が良くと思います。別にこの大学院コースでなくても、色々なコースや中途入学でも何でも学生が来ればいいではないですか。研究指導委託でもいいでしょう。

(黒澤) ただ、それを知らせるのに、積極的にリクルートに出かけていくということはやらないのですか。

(勝木) 山森さんを中心にして、年4回ガイダンスをしています。

(黒澤) いえ、それだけではなくてもっと個人的に。

(勝木) それはそれぞれの先生方がしておられます。大学院入試に限らず、他大学の

大学院生が特別研究員として、基生研に長期に滞在することが可能です。基生研で学位を取らせることはできないのですが、基生研でやった仕事でその大学の学位になるという形で研究指導をやっていきます。このような他大学の大学院生の受け入れは先生方の個人的な努力によると思います。

(近藤) 実際にはそういうもので学生が居ることが、研究所にとっては重要なことです。ですから、基生研プロパーの大学院生の数が少なくても、そこは我慢して、もっと宣伝活動をなさる方が得です。これだけたくさん大学院ができていて、それぞれいかに定員を埋めるかということに四苦八苦しています。

(瀬原) 再生研には大学院生は来ますが、辞める人もかなり多いし、マスターで就職する人もすごく多いです。

(勝木) それは近頃の傾向ですか。

(瀬原) そうですね。今は、皆を研究者にという時代ではない。昔はそもそも大学院にそんなに行かなかったのが、皆が研究者になったらよかったです。今、皆が大学院に行く時代で、辞めるのは当然だと思います。研究に対する意識もものすごく低いので。本当に途中で辞める学生も多く、もうめちゃくちゃです。

(黒澤) 辞めた人はどこへ行くのですか。

(瀬原) 辞めた人はそれなりに就職活動をして就職します。そういう状況なので、本当に今、近藤先生がおっしゃったように、たくさんの大学院生を受け入れるより、研究者の卵として意識の高い人、本当に研究をやりたい人をちゃんとトレーニングする方が良いのではないかなと思います。

やはり受験者を増やすことに関しては、今やっけていらっしゃる宣伝活動を継続して、特にメリットとしては大学に比べると大学院生の数が少ないので、緻密な指導がしてもらえることを強調すれば効果的だと思います。今は子供達がマンツーマンを求める時代で、ちょっと対応してあげないとすねてしまう学生さんがすごく多いのです。

(近藤) 瀬原先生は優しいですね。

(瀬原) そうですか。やはりそういう時代なので、スタッフの数も多く、指導が行き届くということを宣伝すれば来てくれるかもしれません。

(勝木) 行き届くかどうかは心配です。要するに幼児化しているわけですよね。そういう意味では、量的に少ないということはあまり心配しなくてもいいということでしょうか。むしろ質的に吟味しなさいということですか。しかし、応募数は多い方が良いでしょう。それはそうとしても、一本釣りできればいちばんいいのですが。

(瀬原) それから、マスターぐらいの学生だと、どうしても色々なことに興味がいつてしまうので、そういう対応が基生研として、授業としてできているだろうかというのは、ちょっと気にはなりました。授業はどうなっているのですか。

(長谷部) 授業は基本的にあまり工夫をしていないかもしれません。基生研の中の各研究室がどういう研究をしているかを把握できるように、入学すると最初に基礎生物学概論があって、全教員がオムニバス形式で講義します。あとは各教員が自分の専門分野を3年に1回、担当します。ですから、3年次編入でも5年一貫制でも、必ず1回は全ての授業が取れるような仕組みになっています。あとは、各研究室で指導しますが、M1の終わり、D2の始めとD3の秋にプロGRESSというものをやります。ポスター発表を行ない、指導教員、副指導教員、プロGRESS担当教員が必ずコメントする。他にも助教も含めて、全教員がその研究に対してできるだけポジティブにエンカレッジしながら、この先どのように研究したらいいのかを議論する機会を作っています。

(黒澤) D3を終わって学位を取った後は、どうなっていますか。

(長谷部) 進路としては研究者が多いはずです。

(黒澤) どういうところで職を得ていますか。

(長谷部) 基生研でポスドクになる人もいますし、他の研究所、大学でポスドクになる人、あるいは外国へ行く人、実数としては資料がありませんが、研究者の道を歩き出している人がほとんどだと思います。

(黒澤) ちょうどそのぐらいの子供達を3人も抱えているので、彼らの会話を聞いていると、やはり周りにもものすごく暗い者が多いのです。要するにポスドクからポスドクをはしごして、40歳ちょっと過ぎぐらいのところで、突然行くところがないというような者を数多く見ているのです。昔、僕らの若いときは、次にどうなるかなどということは考えたことがありませんでした。オーバードクターであって収入がなくても平気でした。何とも思っていませんでした。今はすごいですね。

(瀬原) ですから、そういう者を見ているので、やはりドクターコースの途中で辞めて就職しようという気になるのですね。客観的に見ると、実際、不安です。職がないですし、地方大学では研究は切り捨てと言われたら、そこに行く道もないわけですよね。日本のサイエンスの体制が今は非常によくはないので、若者達が研究者として生きていくには、暗い道のりだと思います。大学院とポスドクだけあっても、その先はないし、全て任期制ですから、非常に不安定です。

(山森) その辺りを政府の人達はどう思っているのでしょうか。国立大学とか国立研究所で対応できるものではなくて、ポスドクを非常に増やしたことをどうするかということを経営的にきちんと考える必要があると思うのです。

(瀬原) 政策的に十分に考えられていないと思います。

(黒澤) 考えていないというのは、大学発ベンチャー1000というのが典型で、それだけの数のベンチャーを作っても、総勢5000人の雇用を作ることができたら大したものです。一方、大企業一社が風邪を引いたら、それで3万人ぐらい一発でクビになるのですから、ナンセンスです。マクロ的には何も考えていないというのが実態でしょうね。

(山森) それは言うてゆかないと考えませんよね。やはり非常に重要な政策的な問題のような気がします。

(黒澤) やはり個別に対応する以外ないのではないのでしょうか。一人一人を何とかしてあげるといふ具合に。若い人達は自分の先輩がどうなっているか、やはりキョロキョロ見えています。あの人が何か良い仕事をしたという、自分も何かできるような気がします。あんなに良くできたのに、その辺でフリーターをやっているといたら心配になりますよね。

(長谷部) 学生自身もすごく気になるようで、総研大の生命科学研究科の遺伝学専攻と基礎生物学専攻と生理学専攻では1年おきに全員集まってリトリートをしています。学生の提案の企画があります。そこでは博士を取った後の自分達の将来について議論するという半日ぐらいの企画が設けられていました。その後の夜も随分彼らは議論しているようでした。彼らの結論としては、自分達で何とかするしかないということだと思ふのです。けっこうまじめに考えています。

(野田) 近藤先生は就職の世話をされるのですか。

(近藤) 個々の教員もさることながら、研究科としてやっています。

(野田) 総研大には学生の就職を担当する課がないのです。それはどういう建前かという、総研大というのはアカデミックな研究者を目指すということでできた大学院大学だから、そんなものは必要ないのだとまだに言っているのです。5、6年前に、そんなことをしていたら、総研大を出た職なしがそのうち日本じゅうにたくさん溢れて、マスコミに取り上げられるぞと、ちょっと脅しをかけました。総研大という大学院大学があって、毎年、こういう専門領域を修めた博士号を持った人が出ていることを、企業に対して積極的にアナウンスしていないのです。企業もどこへ募集の案内を送っていいか分からないわけです。総研大というのがどこにあるかも分からない。

(近藤) 企業がターゲットとする学生のプールが、例えば工学部だったら1学年に何百人、うちでも1学年に60人ぐらいいますから、企業としては少しは努力の価値があるのですが、少数精鋭の10人とかであればやはり学生が自分で歩く他ありません。ただ、総研大の場合、就職の進路は企業だけでもないかもしれない。例えば最近、就職が決まったという基生研のある方は、先は科学博物館でした。そういうところやマリパークなどはむしろ総研大のキャリアが生きるかもしれません。ですから、必ずしも大学でなければ企業と限定することなく、基生研の学生が得意な分野を開拓する意義はあるのでは？

(野田) 学生意識調査というものがあつたのです。確かに入学して最初の頃はみんなアカデミックなポジションを狙うと書いて書くのです。ところが何年か経つと、自分の能力に目覚めるのか、いずれにしても民間に行きたいと思いが変わる学生が出てくるのです。それに対する手が総研大は全然打っていません。生命科学研究科だけで、毎年3研究所から20人ぐらい修了者が出ます。そうすると、ある程度の就職のための窓口が必要になるのではないかと思います。それは、総研大の事務にしてみれば、仕事が増えるので喜ばしいことではないですが。

(近藤) 私の研究科では、就職担当の教務委員長と教務委員の教員が会社まわりをしています。エンジニアリングに強い人と薬学系に強い人に組んでもらっています。少なくとも数社が来て、うちの研究科で企業説明をやってくれています。

(勝木) それはいいですね。努力の結果だね。

(近藤) 基生研の場合、きっと別のスタンスに切り替えたら、返ってうまくいくような気がします。私の研究科は歴史も知名度もないので、とにかくそういうルートをちょっとでも作っておかないと学生が困るだろうなと考えてささやかな努力をしています。

(瀬原) 今はネットでエントリーすることがほとんどらしくて、工学部の学生と薬学部
の学生に、先生は必要ありませんと私は言われてしまいました。

(近藤) 個々の先生ではないのです。組織なのです。

(瀬原) ですから、組織でそういう取り組みをやられれば良いのですが、個々人では、
もうどうしようもなく、個人が自分の好きな会社にエントリーして、面接のどこまで行
けるかというのをやっています。医学修士などの場合は全体の数も少ないのです。

(勝木) 時代が変わって、色々な方法も変わっているので、ついていけないところもあ
りますが、ただ野田さんが言ったような現実の認識というのが土台になりますから、それ
は幾ら呪文のように研究者になるのだと言っても、仕方がない問題もあります。やは
り現実には何か対応をしなければいけない。一方、建前を述べることは最初は重要なので
述べますが、実際には非常に現実的に対応しなければいけない問題もあると思います。

(瀬原) 阪大のような制度があると、きっと学生達は安心しますよね。いざ就職すると
なったら、そういう制度があると思えるのはすごく良いかもしれません。

(黒澤) ものすごくびっくりするのは、今度のグローバル COE のうたい文句に、大学院
というのは世界に通用する者を育てると書いてあるではないですか。うちの大学のような
ところは全く関係ないので、そこから違和感があるのです。例えば、うちの大学で医学修
士を作ろうとしているのですが、そのときに、みんな何を心配するかというと、うちの大
学の場合、医者、衛生、看護師、全員国家資格を持っています。ですから、学位など持っ
ていても国家資格のないやつは役に立たないし、社会へは売れないと。そんなものを作っ
ても大丈夫ですかということなのです。

京都大学や大阪大学や東京大学は、就職とか、そんな問題はないのですか。やはりグロ
ーバル COE のような形で、グローバルに通用する研究者を育てるとというのが大学の主要な
目的であり、卒業生も研究者になっていくというのが当たり前なのではないでしょうか。

(近藤) 私は個人的には、学生に研究者になることを前提として大学院に入る必要はな
いと言っています。ただ、2年でもいいですが、5年間でひとつのある目的を持って一生
懸命やりなさいと言っています。何かを達成することによって初めて、次の方向が研究者
であれ、企業であれ、本当の道が開ける。

(瀬原) 本当に同じことを言っている。

(近藤) 握手をしましょう(笑)。そういう経験が絶対に生きるし、企業が採るときもいかげんに何となく過ごしたというのではなく、こういうことをやりましたということ をきちつと言えるような人はきっと採用されるだろう、と言っています。また、終わりがけたときに研究者になろうと思えば、それは本気でなりなさいと。ただ、研究者になることを一つの旗印にする必要はなく、他の道も考えながらやりなさいとは言っています。

例えばアメリカでも、Ph. D. を取ってオフィサーになっている人もたくさんいます。ただ、彼らは現場をよく知っているのも、ものすごく効率的ですよね。企業の方も以前は企業の中で育てる余力がありましたが、今は全然その余裕がないので、きちんと企業で役に立つ、マーケティングを意識してやる、少なくとも何か感覚を持った人材を求めている面があると思います。大学院での研究はトレーニングであって、企業では新しいテーマをやりますというフレキシブルな気持ちを持った人を採る時代になっていると思います。以前より多いですね。

ですから、博士号を取って企業に就職して充実した人生を歩む卒業生を招いて講演を依頼したりしています。そういうもので大学院生のモチベーションは高まるように思います。5年間で博士号を取ったら研究者になる他はないのですよといったら、何か暗いですよね。研究は一生懸命やれば面白いのです。その面白さを感じることは大切ですが、それを一生続けなくてもいいのではないですか。頑張れば(多様な)次のステップがあるかなという感じでやれば、いけるのではないかと思います。



(黒澤) 説得力がありますね。

(近藤) 基生研が大学院のシステムを持っておられることが非常に重要であって、そのシステムにぴったりとした人材が来たときに、どこかの大学や大学院の籍を借りずに基生研自身で対応できる。そういうシステムを持っておられることを大事にされれば良いと思います。

(勝木) 定員が埋まろうと埋まるまいとそれはいいと思いますが、良い話を聞きました。参考にさせて頂いて、建前と実際をうまくやっていかないといけないと思いました。大学院教育については、実態に即したお話を伺いました。

今後の教授人事選考

(勝木) 研究所の体制については、色々な研究所ですぐ体制の問題を話しますが、私はそれ自体、箱を作って人を入れるということはあまり意味のないことのような気がします。この人は絶対基生研向きで面白い人だということになれば、後で箱を作ればいいという考え方なので、体制だけを議論するのはなかなか消耗かと思います。しかし、そうは言っても、こういう分野は基生研にあまり関係ないとか、あるいはこういう分野をもう少し入れるべきだということがもしあったら、お話ししたいと思いますが、いかがでしょうか。

全体としてはポストクの制度が今行き詰まっているところもありますが、そういう教授、准教授、助教というアメリカ式というか、要するにテニユアトラックを前提にしたような枠組みを文科省が作りましたね。我々は受け入れたわけですが、ただ、基生研の場合はむしろそのようにしないのが特徴ということがあって、運営会議でも随分議論して頂きました。それを人により、あるいは分野によってはそのまま続けますし、そうでない分野については新たに人の構成も変えていくということが起こるだろうと思います。それを踏まえて、今、領域を分けていますが、これは既存のものを分けたに過ぎません。たまたまこのようになったということです。いかがでしょうか。あるいは、教授選考の方法について何か。私はこれがいちばん重要なことだと思っています。

(黒澤) これから数年の間に、たくさんの方が定年を迎えるのですか。後を決めるときは、やはり前の人に倣ってその分野を探すという選択になるのですか。または全く新しくするのですか。

(勝木) これは次期所長が進められることですが、私が考えているのはむしろ、今後の方向を十分議論して重点的にやることになるのではないのでしょうか。

(黒澤) 今は中途半端な公募ですよ。つまり、運営会議の委員とか色々な人に、誰か推薦して下さいというやり方ですよ。

(山森) いえ、それは違います。教授レベルは完全公募です。ただ、応募者が50名もいればいいのですが、いない場合に少し補充する意味で運営会議の委員の方に推薦頂いているのです。

(黒澤) それが少ないとしたら、なぜ少ないのだらうと思います。多分、採用されないと思っているのです。僕が今度、藤田保健衛生大学の教授公募をしてびっくりしたのは、僕らの研究所というのは、どういう訳か、教授になったら全く自由に研究できるとイメージだけはあるのです。ですから、ものすごい質の、すごい数の応募でした。びっくりしま

した。どこかの大学と間違えたのではないだろうか。ですから、基生研に応募してこないとしたら、それは自分が応募しても採用されないと思っています。そういうイメージがきつとある。あそこは非常に水準が高くてと。良い人でもけっこうそう思っている人がたくさんいるのです。何かそういうイメージがあるのではないですか。違いますか。

(勝木) 藤田保健衛生大学の応募者が多かったのは黒澤くんがいるからではないですか。本当にお世辞抜きにそう思います。

(近藤) 黒澤効果は大きかったと思います。

(黒澤) これについては、推薦者の半分ぐらいはよく知っている人だったので、それはそうかもしれません。しかし、基生研にはなぜ応募してこないかといったら、多分採用されないと思ってしまうのです。そんなことはありませんか。

(近藤) 分かりませんが、色々複合的な要素があって、独立助教授で採用された方が少なからずおられて、その方々の処遇を今後どうするのかというのが私は気掛かりです。教授としても十分通用するレベルまで、ここで育った方もいらっしゃると思います。彼らでも准教授待遇かと同年代は思うわけですよね。そういうこともあると思います。

(勝木) つまり、もう少しレベルが高いというか、もう少し歳を取った人が行くところということですか。

(近藤) 何とも言いませんが、基生研は十分に「確立」された人材を採用するというイメージはあるかもしれません。もう一つは、医学系の方がほとんど応募しないという状況もあるのかもしれません。生理研は医学系が応募するけれども。

(勝木) そうですね。医学系は、他からも来ますからね。理も農も薬も。

これはなかなか埒があきません。僕はむしろ積極的に釣りに行った方が良いという考えをずっと持っているのです。ただ、あくまで相対的にするためには、最終的に公募はしなくてはいけないと思います。ですから、やはりある程度絞った段階でもいいのですが、そうでない段階で、先ほどから言っている OBC のような形態にすると、本当に良い人は分かります。ですから、何かそういう工夫をして、とにかく一人教授を選ぶというのは絶対的に大事なことなのです。次は誰でしょうか。長濱さんが次で、大隅、飯田、堀内さんの合計 4 人。

(黒澤) それで次のジェネレーションが決まってしまうですよ。

(勝木) それは内部でも相当議論してから、また運営会議などに出て相談すべきことになるとは思います。今の公募だけで、今の方式でやって、しかもメンバーを少なくして、人事委員会でやってというだけでは、なかなか次の世界が開けてこないという感じがします。それは次期所長にも随分期待するところです。そういう点で何かサジェスションはありますか。これは非常に大事なポイントなので。

(黒澤) 基生研というのはそういうイメージがあるのです。多分、出来たいきさつが全てではないかと思えます。

(勝木) そのイメージを打ち破ってうまくやるためにはどうしたらいいと思えますか。

(黒澤) 僕はその辺りがものすごく難しいと思えます。やはり完全公募のような話と一本釣りですべてのついでとは全く違います。思想も違うし。

(近藤) ハイブリッドタイプが良いと思えます。ですから、それぞれ教授が勝手に声をかける。推薦しても良いと思えます。それから、運営会議をあまり気にしなくてもいいのではないですか。変な方向に行くときには、外部委員が拒否権を発揮すればよい。教授会で、さまざまな教授が推薦する応募者や、完全にオープンに応募者を比較して、フェアに判断すれば良い。そうすれば教授会、外部委員の間でかなりいいコミュニケーションができるでしょう。

(勝木) 基生研の中で一種のそういう風土も作っておかなければいけないということもあるので、色々なことを次に検討して頂きたいと思えます。

今後の基生研に期待すること

(勝木) 今のことも含めまして、私は今日で任期が参りますので辞めることとなります。そこで、次期基生研、来るべき、多分4年間プラス2年間の研究所に期待することということで、一言ずつお話し願えますか。瀬原さんから。

(瀬原) 私は勝木先生が言われたように、学術研究のセンターであって欲しいと思っています。こんなに学術研究が軽視されている中で、それをどのようにアピールしていったらいいのかを考えることこそ、基生研の先生方の役割だと思います。ここに例えば細胞生物学研究領域とか、発生とか、神経、進化と書いてありますが、ではこれから細胞生物学ではどんなことが大事なのか、発生ではどういう問題が大事なのかということダイレクトに、ストレートに社会に対して、あるいは私達サイエンスの世界の人達に向けて、でき

るだけインパクトのある形で発信できれば、それが基生研に期待できるところではないか。なぜなら、それしか生きる道はないでしょうし、それをどのような形で、日本、あるいは世界の人達に発信していけるかということで、日本でのこれからの基礎研究の扱いは決まると思います。今、生命科学における基礎



研究はかつてなく軽視されています。本当は生物学はもっと面白いし、そういうことを知ること自体が楽しいはずなのに、目的がないとやってはいけないような風潮になっていること自体が非常に問題だと思います。ですから、そこを変えていけるのは、やはり大学と基生研のようなところだろうと思います。

(近藤) ほとんど異口同音という感じになると思いますが、基本的には、基生研のカラー、基礎生物学の中でも自然との接点を常に見い出せるような、全体としてそういう位置づけを大事にされつつ、やはり瀬原さんがおっしゃったように、一つのモデル機関として活躍して頂きたいと思います。そのためには、もちろん指揮者である所長のリーダーシップは大事ですが、楽団員である各教授が自分を単なるソリストと思わずに、やはり全体としても一つの音楽を作っていくというような意識をしっかりと持って頂いて、指揮者と各楽団員が最終的には気持ちを一つにして、色々なことに対処していくという状況をさらに強めて頂きたいと思います。

これから基生研は、今日の勝木先生のお話にもありましたように、色々な厳しい状況の中に、特に厳しい選択を好むと好まざるとに拘わらず、やらなければいけないときがあると思いますが、そのときに団結が結局問題を解決すると思いますから、ご健闘を祈ります。

(黒澤) 直接関係があるようなことではありませんが、今度、僕のところへ赴任される方が言っていました、要するにアメリカは今、イラク戦争で毎月1兆円を使っているのです。1兆円を全部イラクにばらまいたら解決してしまうのではないかと思いましたが、とにかくそれがもろに全部の研究にきていて、もうめちやくちやカット、何割カットというようなレベルです。それも日本に帰ろうと決めた一つの原因だと言っていました。ですから、要するに科学というのは最終的には社会の影響をもろに受けるのです。いざとなったら要らないものということになるのです。うちの大学などは典型で、要するに私立医科大学は、まず教育があつて、診療があるわけです。それに続いて余裕があれば研究という構

造です。ですから僕の研究所は私立大学では希有な例です。6部門30人、ノーデュエティで研究だけをやらせるために給料を払っている。僕はこれを利用しない手はないと。そのときの僕らの論理は、自分達で自分達の価値というものを論理立てて勝手に主張してそのままやると。僕らの場合、ゼロから無限大まで誰も区別が分からないわけですから、これは私立大学での自分達の勝手な論議です。

もう一つ、この議論よりもちょっと大きくなると、国立大学にも研究所があつて、産総研とか理研など、国のプロジェクトという形のものがあつて、こういうアカデミックなソサエティから期待されている研究所があつて、その中で基本はやはり良い研究をやることの他に何も無いと思います。そのときに、やはり社会にそういうものがあるということ。ある県立のがんセンターで基礎系を再編したときの論理は、ああいうものは国家でやったほうがいい、でサポートする必要はないというものです。同じ言い方をすると、色々なものが切れてしまうのです。普遍性の高い、世界の人間のための研究は金に余裕がある国がやって、ここは要らないというようなものに至るまで、ありとあらゆるものにこの論理が使えるのです。そして、それはそれなりに正論なのです。ですから、ある意味では自分達がある一つの価値をぼんと出して、これは価値があるのだ、文句があるかということは絶対に必要なのです。そのためにはもちろん宣伝がものすごく要ります。そのときにやはり所長の役割と個々の役割というのは絶対にあると思います。もちろん上手にコーポレートしていないとうまくいかないと思いますが、要するに所長は基本的に何もなくて、人事だけうまくいくようにだけしていればいいという時代はもうとっくに終わった。それは明らかでしょう。しかし、各人が本当に自分のことだけをちゃんとやっていたらもつかつたら、やはりもたない。ですから、その辺りの兼ね合いだろうという気がします。いちばん重要なのは、人事に成功されて、ある種の一つのカラーが見えるという構造にすることだと僕は思います。

(勝木) ところで、お三方、基生研は必要だと？存在し続けることこそ重要だとお考えですか。

(黒澤) それはそうでしょうね。物事を極端化して議論すると何も要らないことになっていってしまう。本当に何が残る必要があるかということです。だから、何を残す気かということです。目的を達成するという基準ですと、絶対に達成しませんよ。例えば、病気を治すとか何とかといっているときに、僕は最近、非常に面白い経験をしているのです。ある先生のことですが、その先生は何を達成したかという、ヒト ヒトハイブリドーマを作れるミエローマを作ったということを数年前に言っていて、なかなか広まらないのですが、ついに僕らのところに絶対仕込んでやるという形でやって来て、ものすごい勢いなのです。それを僕が、もしかしたら自己免疫疾患に応用すると、実は川崎病の原因が分か

るかもしれないというような世界なのです。ですから、それなら皆さんも色々なそういう例を知っていると思いますが、結局、突破するのはものすごく基礎的なことですよね。ただ、それは確率が2、3%なので目立たない。多分、川崎病に本気に取り組んでいる人は、きっと突破できないのです。もう何十年にわたって突破していないわけですから。ですから、目的指向でやったら目的が達成するのであれば、目的指向でやれば良いと思いますが、そんなに生易しいものではないところに、この話の面白さがあるのではないですか。

(勝木) おっしゃる通りです。経営協議会でもある委員が、全ての研究は目的指向になった途端にだめになるということを、自らの経験からおっしゃっていましたが、同じことですね。

(近藤) 今日はほとんど問題になりませんでした。大学共同利用機関という面はこれからますます強くしていくことによって、個別の大学では行えない研究として、逆風に立ち向かったらどうかと思います。バイオリソースも一つはそれです。ですから、大型スペクトログラフだけでなく、色々なもので実際に基生研にこれだけ研究者が来ているという実績を作る。できるだけ手続きを簡単にすることも必要です。それは実際に我々も必要なので、これは基生研に行けばあるというようなものをたくさんお作りになる。あるレベルではそういう話をできる状態にしなから、しかし本当はおっしゃったように、基礎研究をきちんとやる体制を確保する。

(勝木) それは基礎研究の一部です。先ほどのバイオサイエンストレーニングコースでも、要するに博物館などと同じで、リピーターが来て、それでどんどん深まっていくというのが、共同利用機関の非常に大事なポイントです。それでサイエンスそのものも深化を遂げることになるでしょう。本当は自然科学研究機構の中にサバティカルを過ごすようなところを作っておいて、国内、国外から受け入れる体制を作ろうかと、今、お金の出所を探しているところです。そういう意味で、おっしゃったように、外から見える形と協力が今後はものすごく必要ですので、それこそ皆さん方、どんどん積極的にやって頂ければと思います。

時間をかなり過ごしましたが、基生研の側から、何か一言あれば、なければけっこうです。ありませんか。

(野田) 基生研の重要性というものをアピールする必要があると瀬原さんが言われましたが、それは基生研要覧の作り方に少し工夫の余地があるかなという気がします。そういう観点では、現在、作っていません。ですから、自分のやっている領域がいかにも面白くて重要なのか、何を狙っているのかということを書き込むということではできないことではないかと思いました。

それから人事の重要性ということで、所長は色々な種をまかれましたが、6年は短いということもあって、刈り取られるところまで行っていないと。ですから、次期所長に思いとか、方針を伝えられて、所長が替わったからそれが途切れることのないようにされるのが重要なのではないかという感じがします。

(瀬原) 戦略のようなことになるかもしれませんが、やはり目的指向型がだめというのは違うと思います。両方あって初めて生命科学が成熟してゆくとするなら、基生研はどちらかという、両輪のうちの基礎生物学を担うことを宣言していくことが大事かなと思います。

(近藤) 黒澤さんが言ったことと結局同じですが、本当は差がないのです。すごく良い研究というのは、必ずアウトプットがあります。ただ、皆が知っている色々な知識や方法でできることだけを目指していたらだめで、新しいことを見つけると、新鮮な別のアプローチが出てきて、必ずアウトプットがある。良い基礎研究は必ず新しい目的を生み出すと思いますから、そういう意味では分けられないと思います。ですから、私自身も基礎が大事だと言いましたが、世の中の誤解を避けなければなりません。研究者に責任があると思いますが、「好きなことをやる」と言えば、それは趣味的にとられがちです。そうではなくて、「大事なこと」をやっているのです。自分の全身全霊をかけて、この問題が大事であると。そのチャレンジが面白いということです。基礎科学に対する誤解を解くという意味で理解を深めることは、もちろん我々にも責任の一端はあると思いますが、先ほどの瀬原さんなどの意見ですと基生研の教授の責任だそうですから(笑)。

(勝木) 広報戦略には、基生研の内容に通暁している必要がありますので、広い波長を受け入れるアンテナとシャープな発信ができる人材を集めた戦略室を作りました。今後の成長を期待しています。どうも大変長い間、ありがとうございました。今後とも基生研をよろしくお願いいたします。



3. 運営会議委員による評価

2006年度 基礎生物学研究所（基生研）点検評価結果

1 学術研究に関する活動について

（1）基礎生物学研究所では細胞生物学、発生生物学、進化多様性生物学、神経生物学、環境生物学、理論生物学等の基盤研究を発展強化し、世界を先導する研究の創成と推進を目標としています。過去3年間に各研究部門・研究室から発表された論文【参考資料1】、ならびに研究所員が授与された学術賞等【参考資料2】を参考に、研究水準および研究内容に付いてご意見を御聞かせください。

意見1：それぞれの分野で十分に業績をあげておられると思います。

意見2：研究水準は全般的に良好であるといえる。

一研究者あるいは一研究グループの研究の発展を辿ってみたときに、A「常に足許を固めながら前進への強いベクトルをもち、研究分野を前進させている研究」が望ましく、B「あるキーワードの周辺の研究を行い、研究分野全体が進展するのに引きずられて前進する研究」は推進力になり難い。Aタイプの研究がさらに力を持つことを期待したい。

意見3：一定レベルの研究が行われていると思いますが、研究室によっては研究所の特別に恵まれた研究環境に見合った成果が挙げられているのか疑問に思われるところもあります。研究所員の多くが学術賞を受賞していることはそのアクティビティーの高さを示していますが、【参考資料1】、と【参考資料2】だけからは、研究所員の研究がどの程度国際的に評価されているのか、評価するのは困難です。

意見4：研究所全体として生物学の幅広い領域をカバーしつつ、それぞれの領域で優れた研究成果が出されていることは高く評価できる。

（私は植物の領域はあまりわからないが、）「世界を先導する研究の創生」という観点からの優れた研究としてひとつだけ挙げるなら、やはり大隈良典先生のオートファジーの研究を挙げるべきであろう。しかし、それに続くような研究の芽やつぼみは、いくつもあると思う。

意見5：基生研で潤沢に研究費が獲得できているラボに関しては、スタッフやポスドクも充実していてそのラボの体制に見合った形で成果は出ているのではないかと思う。しかし過去3年間の論文が5編以下のラボも7研究室ある。このままでは打開できないラボに関しては整理、統合を考えたほうがいいかもしれない。他の生かし方を考えることもできるだろう。

意見6：順調に研究が進展している様子が伺われる。受賞に関しても奨励賞を受けた若手と大型の賞を受けたベテランのバランスがとれている点を評価したい。

意見7：相変わらず基礎生物学の中心的な研究所としての成果を出し続けていると思います。今後とも期待しております。

意見 8 : いずれのグループも年に複数の論文を出し成果をあげている。また、りっぱな賞を受賞された方も多く対外的な評価が定着していると思える。しかし、賞は多くの場合、仲間内であることに留意する方がよい。研究水準が国際的であることは言うまでもない、よいと思う。

2 研究者コミュニティに対する活動について

(1) 2007年1月15日から24日にかけて第1回基礎生物学研究所 International Practical Course を開催しました。東島眞一(生理研)、成瀬清(東京大学)、和田浩則(理研)、Karuna Sampath (National Univ. Singapore)の各氏を講師として招聘し、ゼブラフィッシュとメダカを用いた発生遺伝学の実習(BACベクターによるトランスジェニックゼブラフィッシュの作製、メダカの遺伝情報検索と遺伝子座マッピング、蛍光プローブを用いた細胞系譜の追跡など)を行いました【参考資料3】。本コースは主にアジア諸国を対象として実施されたもので、参加者は香港3、台湾3、中国1、インド1、日本2人でした。このコースは来年度も継続開催の予定です。このような取り組みについてご意見をお聞かせ下さい。

意見 1 : 大変望ましいと思います。教育活動としては、他の大学においてはできない活動であるということを考えると、基礎生物学研究所が実施するものとして、是非、進めていただきたいと思います。講師は基礎生物学研究所に限らないことも大変望ましいと思いました。受講者の人数はもう少し多くなっても対応できるでしょう。お世話される方は大変でしょうけれども、よろしくお願いします。

それから他の材料や他のテーマでも進めていただきたいと思います。他の研究所や大学では進めにくいと考えられるテーマについて、コースを準備することにはとくに意義があると思います。たとえば生物学における数理的、理論的モデリングのコースとかも考えられます。

意見 2 : International Practical Course は基生研の社会的な位置づけを明確にし、また大学では真似のできない活動であり、今後とも強力な取組みを期待したい。

日本人の大学院生の参加者を(相対的に)もう少し増やして頂ければ、このコースを機会として、若い世代の研究者間の国際交流が芽生える。

意見 3 : 素晴らしい試みであるとは思いますが、ねらいが何なのかが理解できていないなど情報不足であることもあり、評価は差し控えます。

意見 4 : とても良い取り組みだと思う。「実習」を通じて、異なる研究所・大学の若手が講師やスタッフとして基生研に集まり、交流を深めることができたことも収穫だったのではないだろうか。

意見 5 : 内部のスタッフの苦労は想像に難くないが、このような取り組みはグローバル化にも、重要であり、なにより基生研の活動として非常にビジブルな形でアピールでき

る点は評価に値する。アジアをリードする日本における研究拠点としての役割を印象づける活動である。また内容的にも先端技術を取り入れている点や、それぞれ一線で活躍している研究者を講師として招いているところも評価できる。

意見6：基生研として重要な活動だと思います。参加者は10名とのことですが、何名の応募があったのですか。応募者が多いようなら、同様なコースを再度開催してもよいのではないのでしょうか。

意見7：これから研究する人には、今後基礎となる十分なコースだと思います。それ故、新規にメダカ研究を始める人に最適なコースかもしれませんが、参加者が意外に少ないのは残念です。今後とも継続開催が必要かもしれません。

意見8：アジアの国々に貢献することは、今後ますます重要になると考えています。科学は元来国際的です。少し大変でも持ち回りで続けることはいいことだと思います。

(2) ナショナルバイオリソ ロ ェクとの一環として、基礎生物学研究 メダカ研究の中核拠点となるべく準備を進めているところです。当面はバイオリソースプロジェクトの趣旨に沿って、標準系統・近交系の維持と配布、変異体系統・遺伝子導入系統の精子凍結保存、バイオリソースを先導する国際会議開催、ゲノムリソースとの統合データベース作製などを行う予定です。また、基生研ではこれらの活動を担当する専任助教授の選考を行っているところです。このような取り組みに付いてご意見をお聞かせ下さい。

意見1：これも、大学などでは系統保存をつづけることが困難になり、教授が入れ替わるときに系統保存をやめてしまう例が多いことを考えると、このようなバイオリソースプロジェクトも大変意義があると思います。

メダカ以外の他の材料について拡張することも計画しておられますか？ もちろん研究者コミュニティへの寄与の大きさとか、基礎生物学研究所の教官の経験の厚みなどによって選ばればよいことですし、中途半端なプロジェクトよりもかなりしっかりしたものに集中した方がよいことはわかります。

意見2：将来に発展性をもったバイオリソース活動も、基礎生物学研究所が科学社会の中で不可欠なものであるという一つの証を与える。

かつてバイオリソース活動が、過去の遺産を集める deposit のように誤解されていたことがあったが、その誤解を排する活動（現在の研究者のニーズを満たすための活動）を行うことが必要である。

基生研内におけるメダカを用いた研究の成果が、次々とバイオリソース化されるような発展型を期待したい。

意見3：素晴らしい取り組みだと思います。専任助教授を置かれるとのことですが、このようなサービス組織の教員は研究時間が削られることもあり、研究が停滞しがちであ

り、それは人事の停滞につながる恐れがあります。そのような問題にどのように対処していかれるのか気にかかります。

意見4：専任助教授を中心に、ユーザーフレンドリーなゲノムリソースの拠点を形成してほしい。

意見5：メダカに関しては、日本発のモデル動物としての地位を確固たるものにするためにも、研究基盤を整備する必要がある。しかし研究の面ではゼブラフィッシュに大きく水をあけられているのも事実であり、本当にメダカをゼブラに匹敵するような状況にしようとするなら、かなり大胆に予算措置や人員の整備をしないと単なるストックセンターで終わってしまう可能性がある。何故メダカの研究がトップレベルの雑誌にでないのか、その原因を打破するためには、どこまで見通しをたててどの程度までまじめに取り組むのかを明確にしておくことが重要であろう。

意見6：大事なリソースであり、基生研の活動の1つとして重要だと思います。リソースを作り保守するというサポートだけでは不十分で、新たなアイデアに基づいてこのリソースを使った研究成果につなぐことが肝要です。

意見7：動物では、メダカを中心に据えるというのは賛成です。今後とも中心になる体制が整備されつつあると思いました。それにつけても、同様に植物でもシロイヌナズナを中心に据えた体制の整備を期待するものです。

意見8：個人的には名大がメダカの中核拠点になると考えていましたが、どうしたのでしょうか？いきさつを知らないのでよくわかりません。

3 若 研究者の育成について

(1) 礎生物学研究所は総 研究大学院大学において生命科学研究科基礎生物学専攻を担当しています。本専攻は平成16年度から5年一貫制コースを設け、従来の3年次編入コースと合わせて大学院生を受け入れています。【参考資料4】には年度ごとの大学院入学者数、学位取得者数、退学者数の推移をまとめています。これらの数や割合についてご意見をお聞かせください。

意見1：数は少ないと思います。ただ、大学においても大学院生を集めて定員を満たすのに苦労しています。特に博士課程への進学が期待するほど伸びていません。大学院生の定員を増やしすぎたのだと思いますし、社会がそれだけ博士をもった人を受け入れていないことが問題なのかもしれません。大学では大学院生の確保に奔走しています。

そのことを考えると、基礎生物学研究所も大学との大学院生獲得競争に奔走するというのは望ましいかどうか分らないと思います。

しかし、ある程度の数の大学院生がいた方が研究を推進する意味でもプラスに成り

ますので、大学院生の候補者が集められる手だてがあるのならば、もっと人数を増やされてもよいと思います。

意見2：International Practical Courseなどを宣伝の機会にして、海外からの大学院生を積極的に招く姿勢も重要であろう。しかし、そのためには、海外の学生に対する何らかのfellowship、宿舎などの用意が必要である。

意見3：研究所の規模が拡大しているのに、受験者が増えないのは心配です。入学辞退者の人数、退学者の退学理由、学位取得者の就職先なども知りたいところです。

意見4：5年一貫コースができたことは大変良かった。しかし、学生数は減少していることも無視できない。その原因は資料からはわからないが、研究の焦点がまだ定まらないような学生たちにとっては、異なる学問分野の人たちとのかかわりも必要であり、それを考慮に入れた取り組みが、今後求められるのかもしれない。

意見5：5年一貫制がはじまっても、受験者数に特に伸びがみられず、かえって3年次編入は減少している。この原因はなになのか？どの大学でも学生の減少が懸念されており外に出さない傾向があるのも事実であろう。もっと宣伝する。体験入学などを積極的に引き受ける努力が必要であろう。

意見6：やはり学生の絶対数が少ない点が大きな問題だと思います。総研大だけに頼るのではなく、他大学との提携を模索する必要があるのではないのでしょうか。

意見7：成果を出しつつある研究所ですから、一貫制導入後、もっと多くの受験生があり多数の入学者となることを予想したのですが、それほど多くないと思いました。

研究所というのは教育機関ではないということを学生・受験生が知っているということかもしれません。今後の方針はそれに沿った方がいいのかもしれないと思った次第です。

意見8：博士入学者が減少している中で、H16～H18まで（2人、6人、13人と）着実に5年一貫制の受験生が増していることは、りっぱです。今後を期待します。

（2）基礎生物学研究所には研究所で雇用している非常勤研究員や学振特別研究員、各研究部門・研究室で雇用している各種博士研究員が合計100名ほど在籍しています。これらの若手研究員の中で最近移動した73名は、国内の大学・研究所の助教授2名、助手9名、博士研究員31名、海外での博士研究員24名、民間会社2名、その他5名となっています。博士研究員の進路についてご意見をお聞かせください。

意見1：よく活躍しておられるように思います。

国内外のポスドクなどとして巣立って行かれているようです。

ポスドクを中心として若手研究者を育てるという意味では基礎生物学研究所は重要

な役割を果たしておられると思います。

しかし他方で、民間会社などでも博士学位やポスドク研究者が十分に活躍できる場所を切り開いて行くことは大変望ましいと思います。日本の社会では博士号をとりポスドクをした人はアカデミックな場以外にはなかなか目をむけません。博士号をもった一人前の研究者が活躍できるような場を民間の会社や地方公共団体の研究所に切り開いて行くことが必要と私は考えています。

意見 2 : 基生研は、大学院生よりも博士研究員に依存した研究体制をとらざるを得ない。それが merit となるよう(つまり、基生研で博士研究員として研鑽することが career path となるよう) 実績をつんでいただきたい。

意見 3 : 博士研究員 31 名、海外での博士研究員 24 名がどうなるのか追跡調査が必要と思います。国内の大学・研究所の助教授 2 名という数字は気掛かりな数字です。また、博士研究員となった人たちの進路の追跡調査も必要かと思います。

意見 4 : 博士研究員の移動後の進路の約 8 割が再び博士研究員であるが、このような傾向があることは現在の生命科学研究領域全体的な大きな問題なのであり、ここでの評価は難しい。

意見 5 : 今後の若手に流動的なポジションを多数用意できればいいのであろうが、そうもいかない。しかし選択圧がかかるにしても、優秀な若手を単に外におくりだすのではなく、育てていけるシステムがあればいいと思う。お金とスペースが許すのであれば、特に優秀な若手に小さなラボを持たせて独立研究をサポートする体制ができればいいのだが。

意見 6 : 研究員がパーマネントな職を得られるように制度を改めていかないと、若い人がこの分野への参入を嫌がるようになるおそれがある。

意見 7 : 十分な若手育成の成果が出ていると思います。3 (1) より、3 (2) 的な方向に研究所としての若手育成の役割があることを示している気がします。

意見 8 : この比率は比較的一般的ですね。国外ポスドクが多いのはいいと思います。しかし、24 名は客観的に見れば、セカンドポスドクですね。この観からするとそれほど楽観的にはいられませんね。ポスドクがやってはいけないものは 2 つあって、1 つはセカンドポスドク、2 つ目は日本の助手と言われています (UC San Francisco の某教授の話です)。

これは国方針 (施策) の問題ですから、仕方ないのかもしれませんが。

4 研究 体制について

(1) 基礎生物学研究所では細胞生物学研究領域、発生生物学研究領域、神経生物学研究領域、進化多様性研究領域、環境生物学研究領域、理論生物学研究領域、イメージングサイエンス研究領域を設け、これらの研究領域には【参考資料5】のように研究部門（教授）、研究室（助教授）を配置しています。研究所を構成する研究部門（教授）、研究室（助教授）の内容やバランスについてご意見をお聞かせください。

意見1：分野のバランスは研究所の考え方があるので、私がとくに意見を言うべきとは思いません。進化多様性研究領域や理論生物学研究領域には、とくに特色があり、私は期待しています。イメージングサイエンスも基礎生物学研究所としては重点としていかれるのでしょうか。

基本として大学でできることを研究所にもというのではなく、日本における生命科学を見渡して、必要とされる分野でありながら日本の大学や他の研究所では欠けているところを基礎生物学研究所が担うという方針で進められるのが望ましいと思います。

意見2：現在、独立助教授として研究グループを運営している者が十分な力量を発揮すれば教授に promote する（研究室は変わってもよい）道をつくり、明示するのがよい。良いインセンティブを与えるでしょう。

意見3：特にありませんが、現在客員教員と、助教授しかいないイメージングサイエンス研究領域について今後の計画はどのようなものをお持ちでしょうか？

意見4：バランスは良い。

総花的という印象を持たせない努力が必要かも知れない。

意見5：基生研は、研究部門（教授）、研究室（助教授）の格差が著しく、研究部門は安泰だが研究室は、これから伸びていけそうな研究室と、どうなるのかという心配なラボがあり、研究室のあり方を検討する必要があるのではないかと思う。

意見6：現状の内容やバランスに大きな問題はないが基礎生物学の進展と共に重点研究領域が変化するので、NIBB 中の研究領域を固定せず、柔軟に対応する必要がある。

意見7：現在の研究中心主義の体制、個人的には賛成しています。1 の成果に至ったと考えています。

意見8：全体としてまた国際的レベルから見て、植物発生の研究者が、もう少しいてもいいと思う。

また、この分野のリソースをどうするかビジョンが必要だと思います。すこし自分の立場から言い過ぎるかもしれませんが、科学は広く発展させることも重要だと思います。

(2) 国内には理研、生理研、遺伝研などの生物学・生命科学を対象とする研究所があります。今後の、これらの研究所と基生研との関係についてご意見をお聞かせください。

意見1：分野選択などに特色を出して行くことが必要です。それは常に注意をしていかないとはいけません。他方でそれぞれの研究所が別々になるのではなく、分担をしながら連携をとって、競争して行くことが必要です。遺伝研はゲノムサイエンスを中心として情報科学的な側面を強調されて行くと思いますし、生理研は脳神経科学を一つを中心としてすすめられ、基礎生物学研究所は生殖や発生に一つの特色があると理解していました。理研はかなり色彩が違うと思います。もちろん発生学では競合するかもしれませんが。理研はもっと若い研究者を中心にして短い期間でターンオーバーを速めて流行の分野で勝負するのがふさわしいでしょう。また応用的なアウトプットも要求されると思います。

これに対して系統保存だとか講習会の実施だとか岡崎生物コンフェレンスなどコミュニティに対する貢献という意味では難しいと思います。

ある程度長期のスパンで生命科学の発展に基本的貢献をするように考えるという意味では、基礎生物学研究所にしかできない役割がかなりあると思います。

意見2：各研究組織が、お互いに似た department stores にならぬよう、各々の個性と明確な存在基盤をもつべきである。

(場合によっては、研究組織間で、グループの等価交換などを検討してもよいのではないか)

意見3：答えに窮するご質問です。

理研とは共同利用研という点で任務を異にしていると思います。生理学研究所は生体のシステマ的理解を目指した研究所という意味で異なるのではないかと思います。遺伝研との違いを述べるのは容易ではありませんが、遺伝研は遺伝学を基礎とした生物の理解を目指し、基生研は構造に根ざした生物学を目指す研究所と言えるのかも知れません。(遺伝研のことはよく知りませんが)生理研と基生研は設立母体の学会が異なるというのが実際のところですので、何らかの再編成をして役割分担を明確にする必要があるのかも知れません。

意見4：「基礎生物学研究所」だけでは基礎生物学はカバーできないことは自明であるから、それを補い合う努力は大事だと思う。

リストから大学がはずされているところは、やや残念なところだが……。

意見5：同じ国の研究機関でも理研とそれ以外の研究所では格差がありすぎる。もっと国に対して、理研とそれ以外の研究所で使っているお金とその成果の関連などを精査して、是正させる必要があるのではないか？ほとんど研究費丸投げのトップダウン方式の研究に関してはもっと評価を厳しくするなり、成果をもっと公開させるべきであろう。しかしそうはいつでも大学からみると同じようにみえるのでしょうか。確

かに基生研と遺伝研の研究はオーバーラップは多いが、特に別の研究機構でないとお互いの違いを主張できないかというとなんなことはないのではないかと思う。現在の機構のあり方は大いに疑問である。

意見 6 : NIBB は基礎生物学という独自の立脚点がある。それを踏まえた上で柔軟かつ積極的に交流を図るとよい。

意見 7 : 今回の再編では無理でしたが、遺伝研と相互作用して研究所の運営を行うことが理想と考えます。次回の機会を狙って共同運営を模索することを期待します。理研は、元々の趣旨が違うと思いますので、基礎研究での個別の連絡で充分と思います。

意見 8 : 現在は理研の植物は、代謝（メタボローム）←あまり基礎的ではない、生理研は生理（脳中心）、遺伝研は情報生物学、基生研は細胞・発生・神経・生理・分子・進化・環境など基礎生物学全体というようにすみ分けていてよいと思う。ただし、理研以外は、みな基礎なので、もっと違いを明瞭にするほうがよい。その時々々の基礎生物学の重点課題を明確にしつつ、全体の底上げをするのがいいと思う。現在もおおむねそうなっていると思うが。

4. 參考資料

高次細胞機構 (西村研)2006 年

Mano, S., Nakamori, C., Nito, K., Kondo, M. and Nishimura, M. (2006). The *Arabidopsis pex12* and *pex13* mutants are defective in both PTS1- and PTS2-dependent protein transport to peroxisomes. *Plant J.* *47*, 604-618.

Shimada, T., Koumoto, Y., Li, L., Yamazaki, M., Kondo, M., Nishimura, M. and Hara-Nishimura, I. (2006). AtVPS29, a putative component of a retromer complex, is required for the efficient sorting of seed storage proteins. *Plant Cell Physiol.* *47*, 1187-94.

Ueda, H., Nishiyama, C., Shimada, T., Koumoto, Y., Hayashi, Y., Kondo, M., Takahashi, T., Ohtomo, I., Nishimura, M. and Hara-Nishimura, I. (2006). AtVAM3 is required for normal specification of idioblasts, myrosin cells. *Plant Cell Physiol.* *47*, 164-175.

2005 年

Afithile, M.M., Fukushige, H., Nishimura, M., and Hildebrand, D. (2005). A defect in glyoxysomal fatty acid β -oxidation reduces jasmonic acid accumulation in *Arabidopsis*. *Plant Physiol. Biochem.* *43*, 603-609.

Hashimoto, K., Igarashi, H., Mano, S., Nishimura, M., Shimmen, T., and Yokota, E. (2005). Peroxisomal localization of a myosin XI isoform in *Arabidopsis thaliana*. *Plant Cell Physiol.* *46*, 782-789.

Hayashi, M., Yagi, M., Nito, K., Kamada T., and Nishimura, M. (2005). Differential contribution of two peroxisomal protein receptors to the maintenance of peroxisomal functions in *Arabidopsis*. *J. Biol. Chem.* *280*, 14829-14835.

Kuroyanagi, M., Yamada, K., Hatsugai, N., Kondo, M., Nishimura, M., and Hara-Nishimura, I. (2005). Vacuolar processing enzyme is essential for mycotoxin-induced cell death in *Arabidopsis thaliana*. *J. Biol. Chem.* *280*, 32914-32920.

Maehr, R., Hang, H.C., Mintern, J.D., Lim, Y.-M., Cuvillier, A., Nishimura, M., Yamada, K., Shirahama-Noda, K., Hara-Nishimura, I., and Ploegh, H.L. (2005). Asparagine endopeptidase is not essential for class II MHC antigen presentation but is required for processing of cathepsin L in mice. *J. Immunol.* *171*, 7066-7074.

Morikami, A., Matsunaga, R., Tanaka, Y., Suzuki, S., Mano, S., and Nakamura, K. (2005). Two *cis*-acting regulatory elements are involved in the sucrose-inducible expression of the sporamin gene promoter from sweet potato in transgenic tobacco. *Mol. Gen. Genomics* *272*, 690-699.

Nakaune, S., Yamada, K., Kondo, M., Kato, T., Tabata, S., Nishimura, M., and Hara-Nishimura, I. (2005). A vacuolar processing enzyme, δ VPE, is involved in seed coat formation at the early stage of seed development. *Plant Cell* *17*, 876-887.

Tamura, I., Shimada, T., Kondo, M., Nishimura, M., and Hara-Nishimura, I. (2005). Katamaril/Murus3 is a novel Golgi membrane protein that is required for endomembrane organization in *Arabidopsis*. *Plant Cell* *17*, 1764-1776.

Usami, T., Mochizuki, N., Kondo, M., Nishimura, M., and Nagatani, A. (2005). Cryptochromes and phytochromes synergistically regulate the *Arabidopsis* root greening under blue light. *Plant Cell Physiol.* *45*, 1798-1808.

Yamada, K., Fuji, K., Shimada, T., Nishimura, M., and Hara-Nishimura, I. (2005). Endosomal proteases facilitate the fusion of endosomes with vacuoles at the final step of the endocytotic pathway. *Plant J.* *41*, 888-898.

Yoshida, K., Kawachi, M., Mori, M., Maeshima, M., Kondo, M., Nishimura, M., and Kondo, T. (2005). The involvement of tonoplast proton pumps and $\text{Na}^+(\text{K}^+)/\text{H}^+$ exchangers in the change of petal color during flower-opening of morning glory, *Ipomoea tricolor* cv. Heavenly Blue. *Plant Cell Physiol.* *46*, 407-415.

2004 年

Usami, T., Mochizuki, N., Kondo, M., Nishimura, M., and Nagatani, A. (2004). Cryptochromes and phytochromes synergetically regulate the Arabidopsis root greening under blue light. *Plant Cell Physiol.* *12*, 1798-1808.

Watanabe, E., Shimada, T., Tamura, K., Matsushima, R., Koumoto, Y., Nishimura, M., and Hara-Nishimura, I. (2004). An ER-localized form of PV72, a seed-specific vacuolar sorting receptor, interferes the transport of an NPIR-containing proteinase in Arabidopsis leaves. *Plant Cell Physiol.* *45*, 9-17.

Yamada, K., Nishimura, M., and Hara-Nishimura, I. (2004). The slow wound-response of VPE is regulated by endogenous salicylic acid in Arabidopsis. *Planta* *218*, 599-605.

Mano, S., Nakamori, C., Kondo, M., Hayashi, M., and Nishimura, M. (2004). An *Arabidopsis* dynamin-related protein, DRP3A, controls both peroxisomal and mitochondrial division. *Plant J.* *38*, 487-498.

Matsushima, R., Fukao, Y., Nishimura, M., and Hara-Nishimura, I. (2004). *NAI 1* gene that encodes a basic-helix-loop-type transcription factor that regulates the formation of a novel ER-derived structure, the ER body. *Plant Cell* *15*, 1536-1549.

Hatsugai, N., Kuroyanagi, M., Yamada, K., Meshi, T., Tsuda, S., Kondo, M., Nishimura, M., and Hara-Nishimura, I. (2004). A plant vacuolar protease, VPE, mediates virus-induced hypersensitive cell death. *Science* *305*, 855-858.

Tamura, K., Yamada, K., Shimada, T., Hara-Nishimura, I. (2004). Endoplasmic reticulum-resident proteins are constitutively transported to vacuoles for degradation. *Plant J.* *39*, 393-402.

分子細胞生物学（大隅研）

2006 年

Amar, N., Lustig, G., Ichimura, Y., Ohsumi, Y., and Elazar, Z. (2006). Two newly identified sites in the ubiquitin-like protein Atg8 are essential for autophagy. *EMBO Rep.* *7*, 635-642.

Inoue, Y., Suzuki, T., Hattori, M., Yoshimoto, K., and Ohsumi, Y., and Moriyasu, Y. (2006). *AtATG* genes, homologs of yeast autophagy genes, are involved in constitutive autophagy in *Arabidopsis* root tip cells. *Plant Cell Physiol.* *47*, 1641-1652.

Matsui, M., Yamamoto, A., Kuma, A., Ohsumi, Y., and Mizushima, N. (2006) Organelle degradation during the lens and erythroid differentiation is independent of autophagy. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* *339*, 485-489.

Matsushita, M., Suzuki, N.N., Fujioka, Y., Ohsumi, Y., and Inagaki, F. (2006). Expression, purification and crystallization of the Atg5-Atg16 complex essential for autophagy. *Acta Crystallograph. Sect. F Struct. Biol. Cryst. Commun.* *62*, 1021-1023.

Obara, K., Sekito, T., and Ohsumi, Y. (2006) Assortment of phosphatidylinositol 3-kinase complexes - Atg14p directs association of complex I to the pre-autophagosomal structure in *S. cerevisiae* -. *Mol. Biol. Cell* *17*, 1527-1539.

Yamada, Y., Suzuki, N.N., Fujioka, Y., Ichimura, Y., Ohsumi, Y., and Inagaki F. (2006). Crystallization and preliminary X-ray analysis of Atg3. *Acta Crystallograph. Sect. F Struct. Biol. Cryst. Commun.* *62*, 1016-1017.

2005 年

Hamasaki, M., Noda, T., Baba, M., and Ohsumi, Y. (2005). Starvation triggers the delivery of the endoplasmic reticulum to the vacuole via autophagy in yeast. *Traffic* *6*, 56-65.

Hanada, T., and Ohsumi, Y. (2005). Structure-Function relationship of Atg12, a ubiquitin-like modifier essential for autophagy. *Autophagy* 1, 110-118.

Kabeya, Y., Kamada, Y., Baba, M., Takikawa, H., Sasaki, M., and Ohsumi, Y. (2005). Atg17 functions in cooperation with Atg1 and Atg13 in yeast autophagy. *Mol. Biol. Cell* 16, 2544-2553.

Kamada, Y., Fujioka, Y., Suzuki, N.N., Inagaki, F., Wullschleger, S., Loewith, R., Hall, M.N., and Ohsumi, Y. (2005). Tor2 directly phosphorylates the AGC kinase Ypk2 to regulate actin polarization. *Mol. Cell Biol.* 25, 7239-7248.

Kawamata, T., Kamada, Y., Suzuki, K., Kuboshima, N., Akimatsu, H., Oota, S., Ohsumi, M., and Ohsumi, Y. (2005). Characterization of a novel autophagy-specific gene, ATG29. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 338, 1884-1889.

Komatsu, M., Waguri, S., Ueno, T., Iwata, J., Murata, S., Tanida, I., Ezaki, J., Mizushima, N., Ohsumi, Y., Uchiyama, Y., Kominami, E., Tanaka, K., and Chiba, T. (2005). Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in Atg7-deficient mice. *J. Cell Biol.* 169, 425-434.

Onodera, J., and Ohsumi, Y. (2005). Autophagy is required for maintenance of amino acids levels and protein synthesis under nitrogen starvation. *J. Biol. Chem.* 280, 31582-31586.

Pyo, J.O., Jang, M.H., Kwon, Y.K., Lee, H.J., Jun, J.I., Woo, H.N., Cho, D.H., Choi, B., Lee, H., Kim, J.H., Mizushima, N., Ohsumi, Y., and Jung, Y.K. (2005). Essential roles of Atg5 and FADD in autophagic cell death: dissection of autophagic cell death into vacuole formation and cell death. *J. Biol. Chem.* 280, 20722-20729.

Sugawara, K., Suzuki, N.N., Fujioka, Y., Mizushima, N., Ohsumi, Y., and Inagaki, F. (2005). Structural basis for the specificity and catalysis of human Atg4B responsible for mammalian autophagy. *J. Biol. Chem.*, 280, 40058-40065.

Suzuki, N.N., Yoshimoto, K., Fujioka, Y., Ohsumi, Y., and Inagaki, F. (2005). The crystal structure of plant ATG12 and its biological implication in autophagy. *Autophagy* 1, 119-126.

2004 年

Kabeya, Y., Mizushima, N., Yamamoto, A., Okamoto, S., Ohsumi, Y., and Yoshimori, T. (2004). LC3 GABARAP and GATE16 localize to autophagosomal membrane depending on form-II formation. *J. Cell Sci.* 117, 2805-2812.

Mukaiyama, H., Baba, M., Ohsumi, M., Aoyagi, S., Kato, N., Ohsumi, Y., and Sakai, Y. (2004). Modification of a Ubiquitin-like Protein Paz2 Conducted Micropexophagy through Formation of a Novel Membrane Structure. *Mol. Biol. Cell* 15, 58-70.

Mizushima, N., Yamamoto, A., Matsui, M., Yoshimori, T., and Ohsumi, Y. (2004). In vivo analysis of autophagy in response to nutrient starvation using transgenic mice Expressin a fluorescent autophagosome marker. *Mol. Biol. Cell* 15, 1101-1111.

Onodera, J., and Ohsumi, Y. (2004). Ald6p is a preferred target for autophagy in yeast, *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biol. Chem.* 279, 16071-16076.

Ichimura, Y., Kubota, H., Goma, T., Mizushima, N., Ohsumi, Y., Iwago, M., Kakiuchi, K., Shehar, UH., Shinkawa, T., Takao, M., Ito, T., and Isobe, T. (2004). Transcriptomic and proteomic analysis of a 14-3-3 gene-deficient yeast. *Biochem.* 43, 6149-6158.

Okazaki, H., Ono, B., Ohsumi, Y., and Ohsumi, M. (2004). *Apg15-1*, a UGA mutant allele in the *Saccharomyces cerevisiae*. APG16 gene, and its suppression by a cytoplasmic factor. *Biosci Biotechnol Biochem.* 68, 1541-8.

Sugawara, K., Suzuki, N., Fujioka, Y., Mizushima, N., Ohsumi, Y., and Inagaki, F. (2004). The crystal

structure of microtubule-associated protein light chain3, a mammalian homologue of *Saccharomyces cerevisiae*. Atg8. *Genes Cells* 9, 611-618.

Ichimura, Y., Imamura, Y., Emoto, K., Umeda, M., Noda, T., and Ohsumi, Y. (2004). In vivo and in vitro reconstitution of Atg8 conjugation essential for autophagy. *J. Biol. Chem.* 279, 40584-40592.

Suzuki, K., Noda, T., and Ohsumi, Y. (2004). Interrelationship among Atg proteins during autophagy in *Saccharomyces cerevisiae*. *Yeast* 21, 1057-1065.

Yoshimoto, K., Hanaoka, H., Sato, S., Kato, T., Tabata, S., Noda, T., and Ohsumi, Y. (2004). Processing of ATG8s, ubiquitin-like protein, and their deconjugation by ATG4s are essential for plant autophagy. *Plant Cell* 16, 2967-2983.

Kuma, A., Hatano, M., Matsui, M., Yamamoto, A., Nakaya, H., Yoshimori, T., Ohsumi, Y., Tokuhisa, T., and Mizushima, N. (2004). The role of autophagy during the early neonatal starvation period. *Nature* 432, 1032-1036.

細胞構造 (小川)

2006 年

Ushimaru, Y., Konno, A., Kaizu, M., Ogawa, K., Sato, N., and Inaba, K. (2006). Association of a 66 kDa homolog of *Chlamydomonas* DC2, a subunit of the outer arm docking complex, with outer arm dynein of sperm flagella in the Ascidian *Ciona intestinalis*. *Zool. Sci.* 23, 679-687.

Hozumi, A., Satouh, Y., Makino, Y., Toda, T., Ide, H., Ogawa, K., King, S.M., and Inaba, K. (2006). Molecular characterization of *Ciona* sperm outer arm dynein reveals multiple components related to outer arm docking complex protein 2. *Cell Motil. & Cytoskel.* 63, 591-603.

Ogawa, K., and Inaba, K. (2006). Ap58: A novel in situ outer dynein arm-binding protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 343, 385-390.

2005 年

Morii, H., Shimizu, T., Mizuno, N., Edamatsu, M., Ogawa, K., Shimizu, Y., and Toyoshima, Y.Y. (2005). Removal of tightly bound ADP induces distinct structural changes of the two tryptophan-containing regions of the *ncd* motor domain. *J. Biochem.* 138, 95-104.

細胞社会学 (濱田)

2006 年

Aoki, M., Mieda, M., Ikeda, T., Hamada, Y., Nakamura, H., and Okamoto, H. (2007). R-spondin is required for mouse placental development. *Dev. Biol.* 301, 218-226

2005 年

Nakamura, Y., Hamada, Y., Fujiwara, T., Enomoto, H., Hiroe, T., Tanaka, S., Nose, M., Nakahara, M., Yoshida, N., Takenawa, T., and Fukami, K. (2005). Phospholipase C and ã 3 Are Essential in Trophoblast for Placental Development. *Mol. Cell Biol.* 25, 10979-10988.

Gotoh, N., Manova, K., Tanaka, S., Murohashi, M., Hadari, Y., Lee, A., Hamada, Y., Hiroe, T., Ito, M., Kurihara, T., Nakazato, H., Shibuya, M., Lax, I., Lacy, E., and Schlessinger, J. (2005). The docking protein FRS2alpha is an essential component of multiple fibroblast growth factor responses during early mouse development. *Mol. Cell Biol.* 25, 4105-4116.

生殖生物学（長濱研）

2006 年

Bhandari, R.K., Nakamura, M., Kobayashi, T. and Nagahama, Y. (2006). Suppression of steroidogenic enzyme expression during androgen-induced sex reversal in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). Gen. Comp. Endocrinol. 145, 20-24.

Kobayashi, Y., Sunobe, T., Kobayashi, T., Nagahama, Y. and Nakamura, M. (2006). Promoter analysis of two aromatase genes in the serial-sex changing gobiid fish, *Trimma okinawae*. Fish Physiol. Biochem. 31, 123-127.

Okubo, K., Sakai, F., Lau, E.L. Yoshizaki, G., Takeuchi, Y. Naruse, K., Aida, K., and Nagahama, Y. (2006). Forebrain gonadotropin-releasing hormone neuronal development: Insights from transgenic medaka and the relevance to X-linked Kallmann syndrome. Endocrinology, 147, 1076-1084.

Oshima, Y., Kato, T., Wang, D.S., Murakami, T., Matsuda, Y., Nagahama, Y., and Nakamura, M. (2006). Promoter activity and chromosomal location of the *Rana rugosa* P450 aromatase (CYP19) gene. Zool. Sci. 23, 79-85.

Paul-Prasanth, B., Matsuda, M., Lau, E.L., Suzuki, A., Sakai, F., Kobayashi, T. and Nagahama, Y. (2006). Knock-down of DMY initiates female pathway in the genetic male medaka, *Oryzias latipes*. Biochem. Biophys. Res. Comm. 351, 815-819.

Sakai, F., Swapna, I., Sudhakumari, C.C., Ganesh, M.V.N.L., Kagawa, H., Kobayashi, T., Fan, H., Nagahama, Y. and Senthilkumaran, B. (2006). Immunocytochemical localization of gonadotropins during the development of XX and XY Nile tilapia. Fish Physiol. Biochem. 31, 177-181.

Sudhakumari, C.C., Senthilkumaran, B., Kobayashi, T., Kajiura-Kobayashi, H., Wang, D.S., Yoshikuni, M. and Nagahama, Y. (2006). Ontogenic expression patterns of several nuclear receptors and cytochrome P450 aromatases in brain and gonads of the Nile tilapia *Oreochromis niloticus* suggests their involvement in sex differentiation. Fish Physiol. Biochem. 31, 129-135.

Tokumoto, M., Nagahama, Y., Thomas, P., and Tokumoto, T. (2006). Cloning and identification of a membrane progesterin receptor in goldfish ovaries and evidence it is an intermediary in oocyte meiotic maturation. Gen. Comp. Endocrinol. 145, 101-108.

Wang, D.S., Senthilkumaran, B., Sudhakumari, C.C., Sakai, F., Matsuda, M., Kobayashi, T., Yoshikuni, M. and Nagahama, Y. (2006). Molecular cloning, gene expression and characterization of the third estrogen receptor of the Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*. Fish Physiol. Biochem. 31, 255-266.

Yamaguchi, A., Katsu, Y., Matsuyama, M., Yoshikuni, M. and Nagahama, Y. (2006). Phosphorylation of the p32^{cdc2} target site on goldfish germinal vesicle lamin B3 before oocyte maturation. Eur. J. Cell. Biol. 85, 5

2005 年

Bhandari, R.K., Ashraful, M.A., Higa, M., Soyano, K., and Nakamura, M. (2005). Evidence that estrogen regulates the sex change of honeycomb grouper (*Epinephelus merra*), a protogynous hermaphrodite fish. J. Exp. Zool. 303A, 497-503.

Chang, X.T., Kobayashi, T., Senthilkumaran, B., Kobayashi- Kajiura, H., Sudhakumari, C.C., and Nagahama, Y. (2005). Two types of aromatase with different encoding genes, tissue distribution and developmental expression in Nile tilapia. Gen. Comp. Endocrinol. 141, 101-115.

Horiguchi, R., Tokumoto, M., Nagahama, Y., and Tokumoto, T. (2005). Molecular cloning and expression of cDNA coding four spliced isoforms of casein kinase I in goldfish oocytes. Biochim. Biophys. Acta. 1727, 75-80.

- Horiguchi, R., Yoshikuni, M., Tokumoto, M., Nagahama, Y., and Tokumoto, T. (2005). Identification of a protein kinase which phosphorylates β subunit of the 26S proteasome and changes in its activity during meiotic cell cycle in goldfish oocytes. *Cell Signal*. *17*, 205-215.
- Kobayashi-Kajiura, H., Kobayashi, T., and Nagahama, Y. (2005). Cloning of cDNAs and the differential expression of A-type cyclins and Dmcl during spermatogenesis in the Japanese eel, a teleost fish. *Dev. Dyn*. *232*, 1115-1123.
- Kobayashi, Y., Sunobe, T., Kobayashi, T., Nagahama, Y., and Nakamura, M. (2005). Gonadal structure of the serial-sex changing fish. *Dev. Growth Differ*. *47*, 7-13.
- Kobayashi, Y., Sunobe, T., Kobayashi, T., Nakamura, M., Suzuki, N., and Nagahama, Y. (2005). Molecular cloning and expression of *Ad4BP/SF-1* in the serial sex changing gobiid fish *Trimma okinawae*. *Biochem. Biophys. Res. Comm*. *332*, 1073-1080.
- Nakamoto, M., Suzuki, A., Matsuda, M., Nagahama, Y., and Shibata, N. (2005). Testicular type *Sox9* is not involved in sex determination, but might be in the development of testicular structures in the medaka, *Oryzias latipes*. *Biochem. Biophys. Res. Comm*. *333*, 729-736.
- Nakamura, I., Evans, J.C., Kusakabe, M., Nagahama, Y., and Young, G. (2005). Changes in steroidogenic enzyme and steroidogenic acute regulatory protein messenger RNAs in ovarian follicles during ovarian development of rainbow trout. *Gen. Comp. Endocrinol*. *144*, 224-231.
- Sunobe, T., Nakamura, M., Kobayashi, Y., Kobayashi, T., and Nagahama, Y. (2005). Aromatase immunoreactivity and the role of enzymes in steroid pathways for inducing sex change in the hermaphrodite gobiid fish *Trimma okinawae*. *Comp. Biochem. Physiol. Part A* *141*, 54-59.
- Sunobe, T., Nakamura, M., Kobayashi, Y., Kobayashi, T., and Nagahama, Y. (2005). Gonadal structure and P450scc and 3-HSD- like immunoreactivity in the gobiid fish *Trimma okinawae* during bidirectional sex change. *Ichthyol. Res*. *52*, 27-32.
- Wayne, N.L., Kuwahara, K., Aida, K., Nagahama, Y., and Okubo, K. (2005). Whole-cell electrophysiology of gonadotropin releasing hormone (GnRH) neurons that express green fluorescent protein (GFP) in the terminal nerve of transgenic medaka (*Oryzias latipes*). *Biol. Reprod.*, *73*, 1228-1234.
- Zhou, L.Y., Wang, D.S., Senthilkumaran, S., Yoshikuni, M., Shibata, Y., Kobayashi, T., Sudhakumari, C.C., and Nagahama, Y. (2005). Cloning, expression and characterization of three types of 17-hydroxys teroid dehydrogenases from the Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*. *J. Mol. Endocrinol*. *35*, 103-116.

2004 年

- Kobayashi, Y., Kobayashi, T., Nakamura, M., Sunobe, T., Morrey, C.E., Suzuki, N., and Nagahama, Y. (2004). Characterization of two types of cytochrome P450 aromatase in serial-sex changing gobiid fish, *Trimma okinawae*. *Zool. Sci*. *21*, 417-425.
- Suzuki, A., Tanama, M., Nagahama, Y., and Shibata, N. (2004). Expression of aromatase mRNA and effects of aromatase inhibitor during ovarian development in the medaka, *Oryzias latipes*. *J. Exp. Zool*. *301A*, 266-273.
- Wang, D.S., Zhou, L.Y., Kobayashi, T., and Nagahama, Y. (2004). Molecular cloning and gene expression of Foxl2 in the Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*. *Biochem. Biophys. Res. Comm*. *320*, 83-89.
- Mita, M., Oka, H., Thorndyke, M.C., Shibata, Y., Yoshikuni, M., and Nagahama, Y. (2004). Inhibitory effect of a SALMFamide neuropeptide on secretion of gonad-stimulating substance from radial nerves in the starfish *Asterina pectinifera*. *Zool. Sci*. *21*, 299-303.
- Nagahama, Y., Nakamura, M., Kitano, T., and Tokumoto, T. (2004). Sexual plasticity in fish: A possible target of endocrine disruptor actions. *Environ. Sci*. *11*, 73-82.
- Senthilkumaran, B., Yoshikuni, M., and Nagahama, Y. (2004). A shift in steroidogenesis occurring in ovarian

follicles prior to oocyte maturation. *Mol. Cell. Endocrinol.* 215, 11-18.

Tokumoto, T., Tokumoto, M., Horiguchi, R., Ishikawa, K., and Nagahama, Y. (2004). Diethylstilbestrol induces fish oocyte maturation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 3686-3690.

Horiguchi, R., Yoshikuni, M., Tokumoto, M., Nagahama, Y., and Tokumoto, T. (2004). Identification of a protein kinase which phosphorylates a subunit of the 26S proteasome and changes in its activity during meiotic cell cycle in goldfish oocytes. *Cell. Signal.* 17, 205-215.

Kita, M., Nakamura, Y., Okumura, Y., Ohdachi, S.D., Oba, Y., Yoshikuni, M., Kido H., and Uemura, D. (2004). Blarina toxin, a mammalian lethal venom from the short-tailed shrew *Blarina brevicauda*: Isolation and characterization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 7542-7547.

Kobayashi-Kajiura, H., Kobayashi, T., and Nagahama, Y. (2004). The cloning of cyclin B3 and its gene expression during hormonally induced spermatogenesis in the teleost, *Anguilla japonica*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 323, 288-292.

Kobayashi, T., Kobayashi, H., and Nagahama, Y. (2004). Two DM domain genes, *DMY* and *DMRT1*, involved in testicular differentiation and development in the medaka, *Oryzias latipes*. *Dev. Dyn.* 231, 518-526.

Kobayashi, Y., Kobayashi, T., Nakamura, M., Sunobe, T., Morrey, C.E., Suzuki, N., and Nagahama, Y. (2004). Characterization of two types of cytochrome P450 aromatase in the serial-sex changing gobiid fish, *Trimma okinawae*. *Zool. Sci.* 21, 417-425.

Mita, M., Oka, H., Thorndyke, M.C., Shibata, Y., Yoshikuni, M., and Nagahama, Y. (2004). Inhibitory effect of a SALMFamide neuropeptide on secretion of gonad-stimulating substance from radial nerves in the starfish *Asterina pectinifera*. *Zool. Sci.* 21, 299-303.

Nagahama, Y., Nakamura, M., Kitano, T., and Tokumoto, T. (2004). Sexual plasticity in fish: A possible target of endocrine disruptor action. *Environ. Sci.* 11, 73-82.

Senthilkumaran, B., and Nagahama, Y. (2004). A shift in steroidogenesis occurring in ovarian follicles prior to oocyte maturation. *Mol. Cell. Endocrinol.* 215, 11-18.

性生物学（諸橋研）

2006 年

Zubair, M., Ishihara, S., Oka, S., Okumura, K., and Morohashi, K. (2006) Two-step regulation of *Ad4BP/SF-1* gene transcription during fetal adrenal development; initiation by a Hox-Pbx1-Prep1 complex and maintenance via autoregulation by Ad4BP/SF-1. *Mol. Cell. Biol.* 26, 4111-4121.

Fatchiyah, Zubair, M., Shima, Y., Oka, S., Ishihara, S., Fukui-Katoh, Y., and Morohashi K. (2006) Differential gene dosage effects of Ad4BP/SF-1 on target tissue development. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 341, 1036-1045.

Fukami, M., Wada, Y., Miyabayashi, K., Nishino, I., Hasegawa, T., Camerino, G., Kretz, C., Buj-Bello, A., Laporte, J., Yamada, G., Morohashi, K., and Ogata T. (2006) *CXorf6* is a causative gene for hypospadias. *Nature Genetics* 38, 1369-1371.

Kojima, Y., Sakaki, S., Hayashi, Y., Umemoto, Y., Morohashi, K., and Kohri K. (2006) Role of transcription factors Ad4BP/SF-1 and DAX-1 in steroidogenesis and spermatogenesis in human testicular development and idiopathic azospermia. *Int. J. Urol.* 13, 785-793.

2005 年

Baba, T., Mimura, J., Nakamura, N., Harada, N., Yamamoto, M., Morohashi, K.,* and Fuji-Kuriyama, Y.* (*;

The last two authors equally contributed to this work.) (2005). Intrinsic function of the aryl hydrocarbon (dioxin) receptor as a key factor in female reproduction. *Mol. Cell. Biol.* 25, 10040-10051.

Ishihara, S., and Morohashi, K. (2005). Identification of the boundary for histone acetylation between nuclear receptor genes, Ad4BP/SF-1 and GCNF, aligned in tandem. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 329, 554-562.

Kamei, Y., Aoyama, Y., Fujimoto, T., Kenmotsu, N., Kishi, C., Koushi, M., Sugano, S., Morohashi, K., Kamiyama, R., and Asakai, R. (2005). A steroidogenic cell line with differentiation potential from mouse granulosa cells, transfected with Ad4BP and SV40 large T antigen genes. *J. Endocrinol.* 185, 187-195.

Katoh-Fukui, Y., Owaki, A., Sotoyama, Y., Kusaka, M., Shinohara, Y., Maekawa, M., Toshimori, K., and Morohashi, M. (2005). Mouse *Polycomb M33* is required for splenic vascular and adrenal gland formation through regulating *Ad4BP/SF-1* expression. *Blood* 106, 1612-1620.

Matsuyama, M., Mizusaki, H., Shimono, A., Mukai, T., Okumura, K., Abe, K., Shimada, K., and Morohashi, K. (2005). Novel isoform of vinexin, vinexin γ regulates *Sox9* gene expression through activating MAPK cascade in mouse fetal gonad. *Genes Cells* 10, 421-434.

Shima, Y., Mohamad, Z., Ishihara, S., Shinohara, Y., Oka, S., Kimura, S., Suita, S., and Morohashi, K. (2005). VMH specific enhancer of *Ad4BP/SF-1* gene. *Mol. Endocrinol.* 19, 2812-2823.

Toda, K., Hayashi, Y., Okada, T., Morohashi, K., and Saibara, T. (2005). Expression of the estrogen-inducible EGFP gene in aromatase-deficient mice reveals differential tissue-response to estrogenic compounds. *Mol. Cell. Endocrinol.* 229, 119-126.

Yoshioka, H., Ishimaru, Y., Sugiyama, N., Tsunekawa, N., Noce, T., Kasahara, M., and Morohashi, K. (2005). Mesonephric *FGF* signaling is associated with the development of sexually indifferent gonadal primordium in chick embryos. *Dev. Biol.* 280, 150-161.

2004 年

Hasegawa, T., Fukami, M., Sato, N., Sasaki, G., Fukutani, K., Morohashi, K., and Ogata, T. (2004). Testicular Dysgenesis without Adrenal Insufficiency in a 46,XY Patient with a Heterozygous Inactive Mutation of Steroidogenic Factor-1. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 5930-5935.

Komatsu, T., Mizusaki, H., Mukai, T., Ogawa, H., Baba, D., Shirakawa, M., Hatakeyama, S., Nakayama, K., Yamamoto, H., Kikuchi, A., and Morohashi, K. (2004). SUMO-1 Modification of the Synergy Control Motif of Ad4BP/SF-1 Regulates Synergistic Transcription between Ad4BP/SF-1 and Sox9. *Mol. Endocrinol.* 18, 2451-2462.

Ogawa, H., Yu, R.T., Haraguchi, T., Hiraoka, Y., Nakatani, Y., Morohashi, K., and Umesono, K. (2004). Nuclear structure-associated TIF2 interacts with glucocorticoid receptor and its target DNA. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 320, 218-225.

Mitsunaga, K., Araki, K., Mizusaki, H., Morohashi, K., Haruna, H., Nakagata, N., Giguere, V., Yamamura, K., and Abe, K. (2004). Loss of PGC-specific expression of the orphan nuclear receptor ERR- β results in regulation of germ cell number in mouse embryos. *Mech of Dev.* 121, 237-246.

Toda, K., Okada, Y., Zubair, M., Morohashi, K., Saibara, T., and Okada, T. (2004). Aromatase-knockout mouse carrying an estrogen-inducible enhanced green fluorescent protein gene facilitates detection of estrogen actions in vivo. *Endocrinol.* 145, 1880-1888.

Kato, M., Das, S., Petras, K., Kitamura, K., Morohashi, K., Abuelo, D.N., Barr, M., Bonneau, D., Brady, A., Carpenter, N.J., Frisone, F., Fukuda, T., Guerrini, R., Iida, E., Itoh, M., Lewanda, A.F., Nanba, Y., Oka, A., Proud, V.K., Russel, K.L., Saugier-Weber, P., Schelley, S.L., Selicorni, A., Shaner, R., Silengo, M., Stewart, F., Sugiyama, N., Toyama, J., Toutain, A., Vargas, A.L., Yanazawa, M., Zackai, E.H., and Dobyns, W.B. (2004). Mutations of *ARX* are associated with striking pleiotropy and consistent genotype-phenotype correlation. *Human Mutation* 23, 147-159.

形態形成（上野研）

2006 年

Takada, R., Satomi, Y., Kurata, T., Ueno, N., Norioka, S., Kondoh, H., Takao, T., and Takada, S. (2006). Monounsaturated fatty acid modification of Wnt protein: its role in Wnt secretion. *Dev. Cell.* *11*, 791-801.

Hyodo-Miura, J., Yamamoto, T. S., Hyodo, A. C., Iemura, S., Kusakabe, M., Nishida, E., Natsume, T., and Ueno, N. (2006). XGAP, an ArfGAP, is required for polarized localization of PAR proteins and cell polarity in *Xenopus* gastrulation. *Dev. Cell.* *11*, 69-79.

Waldner C, Sakamaki K, Ueno N, Turan G, Ryffel GU. (2006). Transgenic *Xenopus laevis* strain expressing cre recombinase in muscle cells. *Dev Dyn.* *235*, 2220-2228.

Kominami, K., Takagi, C., Kurata, T., Kitayama, A., Nozaki, M., Sawasaki, T., Kuida, K., Endo, Y., Manabe, N., Ueno N, and Sakamaki K. (2006). The initiator caspase, caspase-10beta, and the BH-3-only molecule, Bid, demonstrate evolutionary conservation in *Xenopus* of their pro-apoptotic activities in the extrinsic and intrinsic pathways. *Genes Cells.* *11*, 701-717.

2005 年

Arima, K., Shiotsugu, J., Niu, R., Khandpur, R., Martinez, M., Shin, Y., Koide, T., Cho, K.W., Kitayama, A., Ueno, N., Chandraratne, R.A., and Blumberg, B. (2005). Global analysis of RAR-responsive genes in the *Xenopus* neurula using cDNA microarrays. *Dev. Dyn.* *232*, 414-431.

Baldessari, D., Shin, Y., Krebs, O., Konig, R., Koide, T., Vinayagam, A., Fenger, U., Mochii, M., Terasaka, C., Kitayama, A., Peiffer, D., Ueno, N., Eils, R., Cho, K.W., and Niehrs, C. (2005). Global gene expression profiling and cluster analysis in *Xenopus laevis*. *Mech. Dev.* *122*, 441-475.

Chung, H.A., Hyodo-Miura, J., Nagamune, T., and Ueno, N. (2005). FGF signal regulates gastrulation cell movements and morphology through its target NRH. *Dev. Biol.* *282*, 95-110.

Kataoka, K., Tazaki, A., Kitayama, A., Ueno, N., Watanabe, K., and Mochii, M. (2005). Identification of asymmetrically localized transcripts along the animal-vegetal axis of the *Xenopus* egg. *Dev. Growth Differ.* *47*, 511-521.

Kawai, N., Takahashi, H., Nishida, H., and Yokosawa, H. (2005). Regulation of NF-kappaB/Rel by IkappaB is essential for ascidian notochord formation. *Dev. Biol.* *277*, 80-91.

Peiffer, D.A., Von Bubnoff, A., Shin, Y., Kitayama, A., Mochii, M., Ueno, N., and Cho, K.W. (2005). A *Xenopus* DNA microarray approach to identify novel direct BMP target genes involved in early embryonic development. *Dev. Dyn.* *232*, 445-456.

Sakamaki, K., Takagi, C., Yoshino, J., Yokota, H., Nakamura, S., Kominami, K., Hyodo, A., Takamune, K., Yuge, M., and Ueno, N. (2005). Transgenic frogs expressing the highly fluorescent protein venus under the control of a strong mammalian promoter suitable for monitoring living cells. *Dev. Dyn.* *233*, 562-569.

Shin, Y., Kitayama, A., Koide, T., Peiffer, D.A., Mochii, M., Liao, A., Ueno, N., and Cho, K.W. (2005). Identification of neural genes using *Xenopus* DNA microarrays. *Dev. Dyn.* *232*, 432-444.

Takada, H., Hattori, D., Kitayama, A., Ueno, N., and Taira, M. (2005). Identification of target genes for the *Xenopus* Hes-related protein XHR1, a prepattern factor specifying the midbrain-hindbrain boundary. *Dev. Biol.* *283*, 253-267.

Takahashi, H., Mitani, Y., and Satoh, N. (2005). Both the functional specificity and autoregulative activity of two ascidian T-box genes *Hr-Bra* and *Hr-Tbx6* are likely to be mediated by the DNA-binding domain. *Dev. Growth Differ.* *47*, 173-185.

Tazaki, A., Kitayama, A., Terasaka, C., Watanabe, K., Ueno, N., and Mochii, M. (2005). Macroarray-based analysis of tail regeneration in *Xenopus laevis* larvae. *Dev. Dyn.* 233, 1394-1404.

2004 年

Chung, H.A., Hyodo-Miura, J., Kitayama, A., Terasaka, C., Nagamune, T., and Ueno, N. (2004). Screening of FGF target genes in *Xenopus* by microarray: temporal dissection of the signalling pathway using a chemical inhibitor. *Genes Cells* 9, 749-761.

Iioka, H., Ueno, N., and Kinoshita, N. (2004). Essential role of MARCKS in cortical actin dynamics during gastrulation movements. *J. Cell Biol.* 164, 169-174.

Miyakoshi, A., Ueno, N., and Kinoshita, N. (2004). Rho guanine nucleotide exchange factor xNET1 implicated in gastrulation movements during *Xenopus* development. *Differentiation* 72, 48-55.

Ohkawara, B., Shirakabe, K., Hyodo-Miura, J., Matsuo, R., Ueno, N., Matsumoto, K., and Shibuya, H. (2004). Role of the TAK1-NLK-STAT3 pathway in TGF-beta-mediated mesoderm induction. *Genes Dev.* 18, 381-386.

Sone, K., Hinago, M., Kitayama, A., Morokuma, J., Ueno, N., Watanabe, H., and Iguchi, T. (2004). Effects of 17beta-estradiol, nonylphenol, and bisphenol-A on developing *Xenopus laevis* embryos. *Gen. Comp. Endocrinol.* 138, 228-236.

Sugiura, T., Taniguchi, Y., Tazaki, A., Ueno, N., Watanabe, K., and Mochii, M. (2004). Differential gene expression between the embryonic tail bud and regenerating larval tail in *Xenopus laevis*. *Dev. Growth Differ.* 46, 97-105.

発生遺伝学 (小林研)

2006 年

Mukai, M., Kitadate, Y., Arita, K., Shigenobu, S., and Kobayashi, S. (2006). Expression of meiotic genes in the germline progenitors of *Drosophila* embryos. *Gene Expr. Patterns*, 6, 256-266.

Sengoku, T., Nureki, O., Nakamura, A., Kobayashi, S., and Yokoyama, S. (2006). Structural basis for RNA unwinding by the DEAD-Box protein *Drosophila* Vasa. *Cell* 125, 287-300.

Shigenobu, S., Arita, K., Kitadate, Y., Noda, C., and Kobayashi, S. (2006). Isolation of germline cells from *Drosophila* embryos by flow cytometry. *Develop. Growth Differ.* 48, 49-57.

Shigenobu, S., Kitadate, Y., Noda, C., and Kobayashi, S. (2006) Molecular characterization of embryonic gonads by gene expression profiling in *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA.* 103, 13728-13733.

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

2005 年

Amikura, R., Sato, K., and Kobayashi, S. (2005). Role of mitochondrial ribosome-dependent translation in germline formation in *Drosophila* embryos. *Mech. Dev.* 122, 1087-1093.

Hayashi, M., Aono, H., Ishihara, J., Oshima, S., Yamamoto, H., Nakazato, Y., and Kobayashi, S. (2005). Left-right asymmetry in the alimentary canal of the *Drosophila* embryo. *Develop. Growth Differ.* 47, 457-460.

2004 年

Hayashi, Y., Hayashi, M., and Kobayashi, S. (2004). Nanos suppresses somatic cell fate in *Drosophila* germline. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *101*, 10338-10342.

Hanyu-Nakamura, K., Kobayashi, S., and Nakamura, A. (2004). Intrinsic and extrinsic lipid phosphate phosphatase defines cell viability that promotes directional migration of *Drosophila* germ cells. *Development* *131*, 4545-4553.

Unezaki, S., Nishizawa, M., Okuda-Ashitaka, E., Masu, Y., Mukai, M., Kobayashi, S., Sawamoto, K., Okano, H., and Ito, S. (2004). Characterization of the isoforms of MOVO zinc finger protein, a mouse homologue of *Drosophila* ovo, as transcription factors. *Gene* *336*, 47-58.

分子発生学 (高田研)

2006 年

Hayashi, T., Mizuno, N., Takada, R., Takada, S., and Kondoh, H. (2006). Determinative role of Wnt signals in dorsal iris-derived lens regeneration in newt eye. *Mech Dev.* *123*, 793-800.

Horiuchi, K., Umetani, M., Minami, T., Okayama, H., Takada, S., Yamamoto, M., Aburatani, H., Reid, P.C., Housman, D.E., Hamakubo, T., and Kodama, T. (2006). Wilms' tumor 1-associating protein regulates G2/M transition through stabilization of cyclin A2 mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA.* *103*, 17278-17283.

Inoue T, Kagawa T, Fukushima M, Shimizu T, Yoshinaga Y, Takada S, Tanihara H., and Taga T. (2006). Activation of canonical Wnt pathway promotes proliferation of retinal stem cells derived from adult mouse ciliary margin. *Stem Cells.* *24*, 95-104

Nishita, M., Yoo, S. K., Nomachi, A., Kani, S., Sougawa, N., Ohta, Y., Takada, S., Kikuchi, A., and Minami, Y. (2006). Filopodia formation mediated by receptor tyrosine kinase Ror2 is required for Wnt5a-induced cell migration. *J. Cell Biol.* *175*, 552-562.

Takada, R., Satomi, Y., Kurata, T., Ueno, N., Norioka, S., Kondoh, H., Takao, T., and Takada, S. (2006). Monounsaturated fatty acid modification of Wnt proteins: Its role in Wnt secretion. *Dev. Cell* *11*, 791-801.

Yamaguchi, Y., Yonemura, S., and Takada, S. (2006). Grainyhead-related transcription factor is required for duct maturation in the salivary gland and the kidney of the mouse. *Development* *133*, 4737-4748.

2005 年

Kassai, Y., Munne, P., Hotta, Y., Penttila, E., Kavanagh, K., Ohbayashi, N., Takada, S., Thesleff, I., Jemvall, J., and Itoh, N. (2005). Regulation of mammalian tooth cusp patterning by ectodin. *Science* *309*, 2067-2070.

Kawamura, A.*, Koshida, S.*, Hijikata, H., Sakaguchi, T., Kondoh, H., and Takada, S. (2005). (* These two authors contributed equally to this work.) Zebrafish Hairy/Enhancer of split protein links FGF signaling to cyclic gene expression in the periodic segmentation of somites. *Genes Dev.* *19*, 1156-1161.

Kawamura, A., Koshida, S., Hijikata, H., Ohbayashi, A., Kondoh, H., and Takada, S. (2005). Groucho-associated transcriptional repressor Ripply1 is required for proper transition from the presomitic mesoderm to somites. *Dev. Cell* *9*, 735-744.

Koshida, S., Kishimoto, Y., Ustumi, H., Shimizu, T., Furutani-Seiki, M., Kondoh, H., and Takada, S. (2005). Integrin α 5-dependent fibronectin accumulation for maintenance of somite boundaries in zebrafish embryos. *Dev. Cell* *8*, 587-598.

Nakagiri, S., Murakami, A., Takada, S., Akiyama, T., and Yonehara, S. (2005). Viral FLIP enhances Wnt signaling downstream of stabilized beta-catenin, leading to control of cell growth. *Mol. Cell Biol.* *25*, 9249-9258.

Narita, T., Sasaoka, S., Udagawa, K., Ohyama, T., Wada, N., Nishimatsu, S. I., Takada, S., and Nohno, T. (2005). Wnt10a is involved in AER formation during chick limb development. *Dev. Dyn.* *233*, 282-287.

Riccomagno, M., Takada, S., and Epstein, D. (2005). Wnt dependent regulation of inner ear morphogenesis is balanced by the opposing and supposing roles of Shh. *Genes Dev.* *19*, 1612-1623.

Shimizu, T., Wada, T., Muroyama, Y., Takada, S., and Ikenaka, K. (2005). Wnt signaling controls the timing of oligodendrocyte development in the spinal cord. *Dev. Biol.* *282*, 397-410.

Takada, R., Hijikata, H., Kondoh, H., and Takada, S. (2005). Analysis of combinatorial effects of Wnts and Frizzleds on β -catenin/armadillo stabilization and Dishevelled phosphorylation. *Genes Cells* *10*, 919-928.

Yamaguchi, Y., Ogura, S., Ishida, M., Karasawa, M., and Takada, S. (2005). Gene trap screening as an effective approach for identification of Wnt-responsive genes in the mouse embryo. *Dev. Dyn.* *233*, 484-495.

2004 年

Kamata, T., Katsube, K., Michikawa, M., Yamada, M., Takada, S., and Mizusawa, H. (2004). R-spondin, a novel gene with thrombospondin type 1 domain, was expressed in the dorsal neural tube and affected in Wnts mutants. *Biochim. Biophys. Acta.* *1676*, 51-62.

Muroyama, Y., Kondoh, H., and Takada, S. (2004). Wnt proteins promote neuronal differentiation in neural stem cell culture. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* *313*, 915-921.

Naito, M., Katayama, R., Ishioka, T., Suga, A., Takubo, K., Nanjo, M., Hashimoto, C., Taira, M., Takada, S., Takada, R., Kitagawa, M., Matsuzawa, S., Reed, J.C., and Tsuruo, T. (2004). Cellular FLIP inhibits beta-catenin ubiquitylation and enhances Wnt signaling. *Mol. Cell Biol.* *24*, 8418-8427.

Hasegawa, H., Ashigaki, S., Takamatsu, M., Suzuki-Migishima, R., Ohbayashi, N., Itoh, N., Takada, S., and Tanabe, Y. (2004). Laminar patterning in the developing neocortex by temporally coordinated fibroblast growth factor signaling. *J. Neurosci.* *24*, 8711-8719.

Usui, H., Shibayama, M., Ohbayashi, N., Konishi, M., Takada, S., Itoh, N. (2004). Fgf18 is required for embryonic lung alveolar development. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* *322*, 887-892.

Kishimoto, Y., Koshida, S., Furutani-Seiki, M., and Kondoh, H. (2004). Zebrafish maternal-effect mutations causing cytokinesis defect without affecting mitosis or equatorial vasa deposition. *Mech. Develop.* *121*, 79-89.

生殖遺伝学 (田中 G)

2006 年

Kurokawa, H., Aoki, Y., Nakamura, S., Ebe, Y., Kobayashi, D., and Tanaka, M. (2006) Time-lapse analysis reveals different modes of primordial germ cell migration in the medaka *Oryzias latipes*. *Develop. Growth Differ.* *48*, 209-221.

Nakamura, S., Kobayashi, D., Aoki, Y., Yokoi, H., Ebe, Y., Wittbrodt, J., and Tanaka, M. (2006) Identification and lineage tracing of two population of somatic gonadal precursors in medaka embryos. *Dev. Biol.* *295*, 678-688.

2005 年

Hano, T., Oshima, Y., Oe, T., Kinoshita, M., Tanaka, M., Wakamatsu, Y., Ozato, K., and Honjo, H. (2005). Quantitative Bio-imaging analysis for evaluation of sexual differentiation in germ cells of *olvas*-GFP/STII YI medaka (*Oryzias latipes*) nano-injected in ovo with ethinylestradiol. *Environ. Toxicol. Chem.* *24*, 70-77.

2004 年

Sasado, T., Morinaga, C., Niwa, K., Shinomiya, A., Yasuoka, A., Suwa, H., Hirose, Y., Yoda, H., Henrich, T., Deguchi, T., Iwanami, N., Watanabe, T., Kunitatsu, S., Osakada, M., Okamoto, Y., Kota, T., Yamanaka, T., Tanaka, M., Kondoh and, H., and Furutani-Seiki, M. (2004). Mutations affecting early distribution of

primordial germ cells in Medaka (*Oryzias latipes*) embryo. *Mech. Dev.* *121*, 817-828.

Morinaga, C., Tomonaga, T., Sasado, T., Suwa, H., Niwa, K., Yasuoka, A., Henrich, T., Watanabe, T., Deguchi, T., Yoda, H., Hirose, Y., Iwanami, N., Kunimatsu, S., Okamoto, Y., Yamanaka, T., Shinomiya, A., Tanaka, M., Kondoh and, H., and Furutani-Seiki, M. (2004). Mutations affecting gonadal development in Medaka, *Oryzias latipes*. *Mech. Dev.* *121*, 829-839.

Naruse, K., Tanaka, M., Mita, K., Shima, A., Postlethwait, J., and Mitani, H. (2004). A Medaka Gene Map: The Trace of Ancestral Vertebrate Proto-chromosomes Revealed by Comparative Gene Mapping. *Genome Res.* *14*, 820-824.

Suzuki, A., Tanaka, M., Shibata, N., and Nagahama, Y. (2004). Expression of aromatase mRNA and effects of aromatase inhibitor during ovarian development in the medaka, *Oryzias latipes*. *J. Exp. Zool.* *301*, 266-273

統合神経生物学 (野田研)

2006 年

Fukada, M., Fujikawa, A., Chow, J.P.H., Ikematsu, S., Sakuma, S., and Noda, M. (2006). Protein tyrosine phosphatase receptor type Z is inactivated by ligand-induced oligomerization. *FEBS Lett.* *580*, 4051-4056.

Sakuta, H., Takahashi, H., Shintani, T., Etani, K., Aoshima, A., and Noda, M. (2006). Role of bone morphogenic protein 2 in retinal patterning and retinotectal projection. *J. Neurosci.* *26*, 10868-10878.

Shintani, T., Ihara, M., Sakuta, H., Takahashi, H., Watakabe, I., and Noda, M. (2006). Eph receptors are negatively controlled by protein tyrosine phosphatase receptor type O. *Nature Neurosci.* *9*, 761-769.

Sugitani, K., Matsukawa, T., Koriyama, Y., Shintani, T., Nakamura, T., Noda, M., and Kato, S. (2006). Upregulation of retinal transglutaminase during the axonal elongation stage of goldfish optic nerve regeneration. *Neuroscience* *142*, 1081-1092.

Tamura, H., Fukada, M., Fujikawa, A., and Noda, M. (2006). Protein tyrosine phosphatase receptor type Z is involved in hippocampus-dependent memory formation through dephosphorylation at Y1105 on p190 RhoGAP. *Neurosci. Lett.* *399*, 33-38.

Watanabe, E., Hiyama, T.Y., Shimizu, H., Kodama, R., Hayashi, N., Miyata, S., Yanagawa, Y., Obata, K., and Noda, M. (2006). Sodium-level-sensitive sodium channel Na_x is expressed in glial laminae processes in the sensory circumventricular organs. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* *290*, 568-576.

2005 年

Fukada, M., Kawachi, H., Fujikawa, A., and Noda, M. (2005). Yeast substrate-trapping system for isolating substrates of protein tyrosine phosphatases: Isolation of substrates for protein tyrosine phosphatase receptor type Z. *Methods* *35*, 54-63.

Niisato, K., Fujikawa, A., Komai, S., Shintani, T., Watanabe, E., Sakaguchi, G., Katsuura, G., Manabe, T., and Noda, M. (2005). Age-dependent enhancement of hippocampal long-term potentiation and impairment of spatial learning through the Rho-associated kinase pathway in protein tyrosine phosphatase receptor type Z-deficient mice. *J. Neurosci.* *25*, 1081-1088.

2004 年

Nakayama, M., Kimura, M., Wada, A., Yahiro, K., Ogushi, K., Niidome, T., Fujikawa, A., Shirasaka, D., Aoyama, N., Kurazono, H., Noda, M., Moss, J., and Hirayama, T. (2004). *Helicobacter pylori* VacA activates the p38/activating transcription factor 2-mediated signal pathway in AZ-521 cells. *J. Biol. Chem.* *279*, 7024-7028.

Ohyama, K., Ikeda, E., Kawamura, K., Maeda, N., and Noda, M. (2004). Receptor-like protein tyrosine

phosphatase ζ /RPTP β is expressed on tangentially aligned neurons in early mouse neocortex. *Develop. Brain Res.* 148, 121-127.

Shintani, T., Kato, A., Yuasa-Kawada, J., Sakuta, H., Takahashi, M., Suzuki, R., Ohkawara, T., Takahashi, H., and Noda, M. (2004). Large-scale identification and characterization of genes with asymmetric expression patterns in the developing chick retina. *J. Neurobiol.* 59, 34-47.

Ohkawara, T., Shintani, T., Saegusa, C., Yuasa-Kawada, J., Takahashi, M., and Noda, M. (2004). A novel basic helix-loop-helix (bHLH) transcriptional repressor, NeuroAB, expressed in bipolar and amacrine cells in the chick retina. *Mol. Brain Res.* 128, 58-74.

Hiyama, T. Y., Watanabe, E., Okado, H., and Noda, M. (2004). The subfornical organ is the primary locus of sodium-level sensing by Na_x sodium channels for the control of salt-intake behavior. *J. Neurosci.* 24, 9276-9281.

Kiyosue, K., Hiyama, T. Y., Nakayama, K., Kasai, M., and Taguchi, T. (2004). Re-expression of NR2B-containing NMDA receptors in vitro by suppression of neuronal activity. *Int. J. Dev. Neurosci.* 22, 59-65.

脳生物学 (山森研)

2006 年

Watakabe A, Ohsawa S, Hashikawa T, Yamamori T. (2006) Binding and complementary expression patterns of semaphorin 3E and plexin D1 in the mature neocortices of mice and monkeys. *J Comp Neurol.* 499, 258-273.

Takahata T, Komatsu Y, Watakabe A, Hashikawa T, Tochtani S, Yamamori T. (2006) Activity-dependent expression of *occl1* in excitatory neurons is a characteristic feature of the primate visual cortex. *Cereb Cortex*, 16, 929-940.

Komine Y, Nakamura K, Katsuki M, Yamamori T. (2006) Novel transcription factor *zfh-5* is negatively regulated by its own antisense RNA in mouse brain. *Mol Cell Neurosci.* 31, 273-283.

2005 年

Komatsu, Y., Watakabe, A., Hashikawa, T., Tochtani, S., and Yamamori, T. (2005). Retinol-binding protein gene is highly expressed in higher-order association areas of the primate neocortex. *Cereb. Cortex* 15, 96-108.

Sakata, S., Komatsu, Y., and Yamamori, T. (2005). Local design principles of mammalian cortical networks. *Neurosci. Res.* 51, 309-315.

Sakata, S., Yamamori, T., and Sakurai, Y. (2005). 7-12 Hz cortical oscillations: Behavioral context and dynamics of prefrontal neuronal ensembles. *Neuroscience* 134, 1099-1111.

2004 年

Sakata, S., Yamamori, T., and Sakurai, Y. (2004). Behavioral studies of auditory-visual spatial recognition and integration in rats. *Exp. Brain Res.* 159, 409-417.

Ichinohe, N., Watakabe, A., Miyashita, T., Yamamori, T., Hashikawa, T., and Rockland, K.S. (2004). A voltage-gated potassium channel, *Kv3.1b*, is expressed by a subpopulation of large pyramidal neurons in layer 5 of the macaque monkey cortex. *Neuroscience* 129, 179-185.

Nakayama, T., Mikoshiba, K., Yamamori, T., and Akagawa, K. (2004). Activation of syntaxin 1C, an alternative splice variant of HPC-1/syntaxin 1A, by phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) suppresses glucose transport into astrogloma cells via the glucose transporter-1 (GLUT-1). *J. Biol. Chem.* 279, 23728-23739.

行動生物学（森研）客員

2006 年

Ito, A., Kikusui, T., Takeuchi, Y., and Mori, Y. (2006). Effects of early weaning on anxiety and autonomic responses to stress in rats. *Behav Brain Res* 171, 87-93.

Kikusui, T., Nakamura, K., Kakuma, Y., and Mori, Y. (2006). Early weaning augments neuroendocrine stress responses in mice. *Behav Brain Res* 175, 96-103.

Kiyokawa, Y., Shimozuru, M., Kikusui, T., Takeuchi, Y., and Mori, Y. (2006). Alarm pheromone increases defensive and risk assessment behaviors in male rats. *Physiol Behav* 87, 383-387.

Momozawa, Y., Takeuchi, Y., Tozaki, T., Kikusui, T., Hasegawa, T., Raudsepp, T., Chowdhary, B. P., Kusunose, R., and Mori, Y. (2006). Polymorphism identification, RH mapping, and association analysis with the anxiety trait of the equine serotonin transporter (SLC6A4) gene. *J Vet Med Sci* 68, 619-621.

Nakamura, K., Kikusui, T., Takeuchi, Y., and Mori, Y. (2006). The critical role of familiar urine odor in diminishing territorial aggression toward a castrated intruder in mice. *Physiol Behav*.

Ogata, N., Hashizume, C., Momozawa, Y., Masuda, K., Kikusui, T., Takeuchi, Y., and Mori, Y. (2006). Polymorphisms in the canine glutamate transporter-1 gene: identification and variation among five dog breeds. *J Vet Med Sci* 68, 157-159.

Reyes, B. A., Bautista, N. D., Tanquilut, N. C., Anunciado, R. V., Leung, A. B., Sanchez, G. C., Magtoto, R. L., Castronuevo, P., Tsukamura, H., and Maeda, K. I. (2006). Anti-diabetic potentials of *Momordica charantia* and *Andrographis paniculata* and their effects on estrous cyclicity of alloxan-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 105, 196-200.

Reyes, B. A., Tsukamura, H., I'Anson, H., Estacio, M. A., Hirunagi, K., and Maeda, K. (2006). Temporal expression of estrogen receptor alpha in the hypothalamus and medulla oblongata during fasting: a role of noradrenergic neurons. *J Endocrinol* 190, 593-600.

Shahab, M., Sajapitak, S., Tsukamura, H., Kinoshita, M., Matsuyama, S., Ohkura, S., Yamada, S., Uenoyama, Y., Anson, H. I., and Maeda, K. I. (2006). Acute Lipoprivation Suppresses Pulsatile Luteinizing Hormone Secretion without Affecting Food Intake in Female Rats. *J Reprod Dev*.

Shimozuru, M., Kikusui, T., Takeuchi, Y., and Mori, Y. (2006). Scent-marking and sexual activity may reflect social hierarchy among group-living male Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Physiol Behav* 89, 644-649.

Shimozuru, M., Kikusui, T., Takeuchi, Y., and Mori, Y. (2006). Social-defeat stress suppresses scent-marking and social-approach behaviors in male Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Physiol Behav* 88, 620-627.

Takeuchi, Y., and Mori, Y. (2006). A comparison of the behavioral profiles of purebred dogs in Japan to profiles of those in the United States and the United Kingdom. *J Vet Med Sci* 68, 789-796.

Yamada, S., Uenoyama, Y., Maeda, K., and Tsukamura, H. (2006). Role of noradrenergic receptors in the bed nucleus of the stria terminalis in regulating pulsatile luteinizing hormone secretion in female rats. *J Reprod Dev* 52, 115-121.

2005 年

Imamura, T., Kerjean, A., Heams, T., Kupiec, J.J., Thenevin, C., and Paldi, A. (2005). Dynamic CpG and non-CpG methylation of the *Peg1/Mest* gene in the mouse oocyte and preimplantation embryo. *J. Biol. Chem.* 280, 20171-20175.

Inagawa, K., Seki, S., Bannai, M., Takeuchi, Y., Mori, Y., and Takahashi, M. (2005). Alleviative effects of gamma-aminobutyric acid (GABA) on behavioral abnormalities in aged dogs. *J. Vet. Med. Sci.* *67*, 1063-1066.

Kanari, K., Kikusui, T., Takeuchi, Y., and Mori, Y. (2005). Multidimensional structure of anxiety-related behavior in early-weaned rats. *Behav. Brain Res.* *156*, 45-52.

Kikusui, T., Isaka, Y., and Mori, Y. (2005). Early weaning deprives mouse pups of maternal care and decreases their maternal behavior in adulthood. *Behav. Brain Res.* *162*, 200-206.

Kinoshita, M., Tsukamura, H., Adachi, S., Matsui, H., Uenoyama, Y., Iwata, K., Yamada, S., Inoue, K., Ohtaki, T., Matsumoto, H., and Maeda, K. (2005). Involvement of central metastin in the regulation of preovulatory luteinizing hormone surge and estrous cyclicity in female rats. *Endocrinology* *146*, 4431-4436.

Kiyokawa, Y., Kikusui, T., Takeuchi, Y., and Mori, Y. (2005). Alarm pheromone that aggravates stress-induced hyperthermia is soluble in water. *Chem. Senses* *30*, 513-519.

Kiyokawa, Y., Kikusui, T., Takeuchi, Y., and Mori, Y. (2005). Mapping the neural circuit activated by alarm pheromone perception by c-Fos immunohistochemistry. *Brain Res.* *1043*, 145-154.

Yamaguchi, H., Kikusui, T., Takeuchi, Y., Yoshimura, H., and Mori, Y. (2005). Social stress decreases marking behavior independently of testosterone in Mongolian gerbils. *Horm. Behav.* *47*, 549-555.

2004 年

Imamura, T., Miyauchi-Senda, N., Tanaka, S., and Shiota, K. (2004). Identification of genetic and epigenetic similarities of *SPHK1/Sphk1* in mammals. *J. Vet. Med. Sci.* *66*, 1387-1393.

Imamura, T., Yamamoto, S., Ohgane, J., Hattori, N., Tanaka, S., and Shiota, K. (2004). Non-coding RNA directed DNA demethylation of *Sphk1* CpG island. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* *322*, 593-600.

Imamura, T., Neildez, T.M.A., Thenevin, C., and Paldi, A. (2004). Essential Role for poly(ADP-ribosylation) in mouse preimplantation development. *BMC Mol. Biol.* *5*, 4.

神経生理学 (渡辺 G)

2006 年

Watanabe, E., Hiyama, T.Y., Shimizu, H., Kodama, R., Hayashi, N., Miyata, S., Yanagawa, Y., Obata, K., and Noda, M. (2006). Sodium-level-sensitive sodium channel Nax is expressed in glial laminae processes in the sensory circumventricular organs. *American Journal of Physiology (Regul Integr Comp Physiol)*, *290*, R568-R576.

2005 年

Niisato, K., Fujikawa, A., Komai, S., Shintani, T., Watanabe, E., Sakaguchi, G., Katsuura, G., Manabe, T., and Noda, M. (2005). Age-dependent enhancement of hippocampal LTP and impairment of spatial learning through the ROCK pathway in protein tyrosine phosphatase receptor type Z-deficient mice. *J. Neurosci.* *25*, 1081-1088.

2004 年

Hiyama, T.Y., Watanabe, E., Okado, H., Noda, M. (2004). The subfornical organ is the primary locus of sodium-level sensing by Nax sodium channels for the control of salt-intake behavior. *J. Neurosci.* *24*, 9276-9281.

神経生化学（笹岡 G）

2006 年

Imai, F., Hirai, S., Akimoto, K., Koyama, H., Miyata, T., Ogawa, M., Noguchi, S., Sasaoka, T., Noda, T. and Shigeo, S. (2006). Inactivation of aPKC lambda results in the loss of adherens junctions in neuroepithelial cells without affecting neurogenesis in mouse neocortex. *Development*, *133*, 1735-1744.

Ishii, Y., Oya, T., Lianshun, Z., Gao, Z., Kawaguchi, M., Sabit, H., Matsushima, T., Tokunaga, A., Ishizawa, S., Hori, E., Nabeshima, Y., Sasaoka T., Fujimori, T., Mori, H., and Sasahara, M. (2006). Mouse brains deficient in neuronal PDGF receptor-beta develop normally but are vulnerable to injury. *J Neurochemistry*, *98*, 588-600.

2005 年

Tanaka, T., Watanabe, N., and Sasaoka, T. (2005). Unidirectional subcloning to generate more than 10⁹ transformants from 1 microgram of vector DNA. *The Nihon University Journal of Medicine*, *47*, 43-56.

2004 年

Mizuno, Y., Guyon, J.R., Watkins, S.C., Mizushima, K., Sasaoka, T., Imamura, M., Kunkel, L.M., and Okamoto, K. (2004). Beta-Synemin localizes to regions of high stress in human skeletal myofibers. *Muscle and Nerve Sep.*, *30*, 337-346.

分子遺伝学（飯田研）

2006 年

Tsugane, K., Maekawa, M., Takagi, K., Takahara, H., Qian Q., Eun, C.H., and Iida, S. (2006). An active DNA transposon *nDart* causing leaf variegation and mutable dwarfism and its related elements in rice. *Plant J.* *45*, 46-57.

Morita, Y., Saitoh, M., Hoshino, A., Nitasaka, E., and Iida, S. (2006). Isolation of cDNAs for R2R3-MYB, bHLH, and WDR transcriptional regulators and identification of *c* and *ca* mutations conferring white flowers in the Japanese morning glory. *Plant Cell Physiol.* *47*, 457-470.

Furukawa, T., Maekawa, M., Oki, T., Suda, I., Iida, S., Shimada, H., Takamura, I., and Kadowaki, K. (2006). The *Rc* and *Rd* genes are involved in proanthocyanidin synthesis in the rice pericarp. *Plant J.* *49*, 91-102.

2005 年

Hagihara, E., Itchoda, N., Habu, Y., Iida, S., Mikami, T., and Kubo, T. (2005). Molecular mapping of a fertility restorer gene for Owen cytoplasmic male sterility in sugar beet. *Theor. Appl. Genet.* *111*, 250-255.

Kitazawa, D., Hatakeda, Y., Kamada, M., Fujii, N., Miyazawa, Y., Hoshino, A., Iida, S., Fukaki, H., Morita, M.T., Tasaka, M., Suge, H., and Takahashi, H. (2005). Shoot circumnutation and winding movements require gravisensing cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, *102*, 18742-18747.

Morita, Y., Hoshino, A., Kikuchi, Y., Okuhara H., Ono, E., Tanaka, Y., Fukui, Y., Saito, N., Nitasaka, E., Noguchi, H., and Iida, S. (2005). Japanese morning glory *dusky* mutants displaying reddish-brown or purplish-grey flowers are deficient in a novel glycosylation enzyme for anthocyanin biosynthesis, UDP-glucose:anthocyanidin 3-*O*-glucoside-2 α -*O*-glucosyltransferase, due to 4-bp insertions in the gene. *Plant J.* *42*, 353-363.

Ohnishi, M., Fukada-Tanaka, S., Hoshino, A., Takada, J., Inagaki, Y., and Iida, S. (2005). Characterization of a novel Na⁺/H⁺ antiporter gene *InNHX2* and comparison of *InNHX2* with *InNHX1*, which is responsible for

blue flower coloration by increasing the vacuolar pH in the Japanese morning glory. *Plant Cell Physiol.* *46*, 259-267.

Saito, N., Toki, K., Morita, Y., Hoshino, A., Iida, S., Shigihara, A., and Honda, T. (2005). Acylated peonidin glycosides from *duskish* mutant flowers of *Ipomoea nil*. *Phytochemistry* *66*, 1852-1860.

2004 年

Terada, R., Asao, H., and Iida, S. (2004). A large-scale *Agrobacterium*-mediated transformation procedure with a strong positive-negative selection for gene targeting in rice (*Oryza sativa* L.). *Plant Cell Reports* *22*, 653-659.

Iida, S., and Terada, R. (2004). A tale of two integrations, transgene and T-DNA: gene targeting by homologous recombination in rice. *Current Opinion in Biotechnology* *15*, 132-138.

Li, H.-Q., Terada, R., Li, M.-R., and Iida, S. (2004). RecQ helicase enhances homologous recombination in plants. *FEBS Letters* *574*, 151-155.

Toki, K., Saito, N., Morita, Y., Hoshino, A., Iida, S., Shigihara, A., and Honda, T. (2004). An acylated pelargonidin 3-sophoroside from the pale-brownish red flowers of *Ipomoea nil*. *Heterocycles* *63*, 449-454.

Park, K.I., Choi, J.D., Hoshino, A., Morita, Y., and Iida, S. (2004). An intragenic tandem duplication in a transcriptional regulatory gene for anthocyanin biosynthesis confers pale-colored flowers and seeds with fine spots in *Ipomoea tricolor*. *Plant Journal* *38*, 840-849.

ゲノム動態（堀内研）

2006 年

Hayashi, K., Morooka, N., Yamamoto, Y., Fujita, K., Isono, K., Choi, S., Ohtsubo, E., Baba, T., Wanner, B. L., Mori H., and Horiuchi, T. (2006) Highly accurate genome sequences of *Escherichia coli* K-12 strains MG1655 and W3110. *Mol. Systems Biol.* doi:10.1038/msb100049:E1-E5

Inagaki, S., Suzuki, T., Ohto, M., Urawa, H., Horiuchi, T., Nakamura, K., and Morikami, A. (2006) *Arabidopsis* TEBICHI, with Helicase and DNA Polymerase Domains, Is Required for Regulated Cell Division and Differentiation in Meristems. *Plant Cell* *18*, 879-892

Johzuka, K., Terasawa, M., Ogawa, H., Ogawa, T., and Horiuchi, H. (2006) Condensin loaded onto the replication fork barrier site in ribosomal DNA (rDNA) repeats during S-phase in a *FOB1*-dependent fashion to prevent contraction of a long repeats in *S. cerevisiae*. *Mol. Cell. Biol.* *26*, 2226-36

Riley, M., Abe, T., Arnaud, M. B., Berlyn, M. K., Blattner, F. R., Chaudhuri, R. R., Glasner, J. D., Horiuchi, T., Keseler, I. M., Kosuge, T., Mori, H., Perna, N. T., Plunkett III, G., Rudd, K. E., Serres, M. H., Thomas, G. H., Thomson, N. R., Wishart, D., and Wanner, B. L. (2006) *Escherichia coli* K-12: a cooperatively developed annotation snapshot ñ 2005. *Nucleic Acids Res.* *34*, 1-9.

2005 年

Ganley, A.R., Hayashi, K., Horiuchi, T., and Kobayashi, T. (2005). Identifying gene-independent noncoding functional elements in the yeast ribosomal DNA by phylogenetic footprinting. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *102*, 11787-11792.

Kobayashi, T., and Ganley, A.R. (2005). Recombination regulation by transcription-induced cohesin dissociation in rDNA repeats. *Science* *309*, 1581-1584.

Watanabe, T., and Horiuchi, T. (2005). A novel gene amplification system in yeast based on double rolling-circle replication. *EMBO J.* *24*, 190-198.

2004 年

Serizawa, N., Horiuchi, T., and Kobayashi, T. (2004). Transcription-mediated hyper-recombination in HOT1. *Genes Cells* 9, 305-315.

Kobayashi, T., Horiuchi, T., Tongaonlar, T., Vu, L., Nomura, M. (2004). *SIR2* regulates recombination between different rDNA repeats, but not recombination within individual rDNA genes in Yeast. *Cell* 117, 441-453.

Kasarjian, J. A., Hidaka, M., Horiuchi, T., Ryu, J. (2004). The recognition and modification sites for the bacterial type I restriction systems KpnAI, StySEAI, StySENI and StySGI. *Nucleic Acids Res.* 32, e82.

Komori, K., Hidaka, M., Horiuchi, T., Fujikane, R., Shinagawa, H and Ishino, Y. (2004). Cooperation of the N-terminal helicase and C-terminal endonuclease activities of archaeal Hef protein in processing stalled replication fork. *J. Biol. Chem.* 279, 53175-53185.

生物進化（長谷部研）

2006 年

Machida, M., Takechi, K., Sato, H., Chung, S.J., Kuroiwa, H., Takio, S., Seki, M., Shinozaki, K., Fujita, T., Hasebe, M., and Takano, H. (2006). Genes for the peptidoglycan synthesis pathway are essential for chloroplast division in moss. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 6753-6758.

Shigyo, M., Shindo, S., Hasebe, M., and Ito, M. (2006). Phylogenetic analysis of AP2 domain-containing genes. *Gene* 366, 256-265.

2005 年

Hayashida, A., Takechi, K., Sugiyama, M., Kubo, M., Itoh, R.D., Takio, S., Fujita, T., Hiwatashi, Y., Hasebe, M., and Takano, H. (2005). Isolation of mutant lines with decreased number of chloroplasts per cell from tagged mutant library of moss *Physcomitrella patens*. *Plant Biol.* 54, 300-306.

Maizel, A., Bush, M.A., Tanahashi, T., Perkovic, J., Kato, M., Hasebe, M., and Weigel, D. (2005). The floral regulator *LEAFY* evolves by substitutions in the DNA binding domain. *Science* 308, 260-263.

Murata, T., Sonobe, S., Baskin, T.I., Hyodo, S., Hasezawa, S., Nagata, T., Horio, T., and Hasebe, M. (2005). Microtubules are nucleated on extant microtubules via gamma-tubulin in plant cortical arrays. *Nature Cell Biology* 7, 961-968 (issue cover).

Nakamura, T., Fukuda, T., Nakano, M., Hasebe, M., Kameya, T., and Kanno, A. (2005). The modified ABC model explains the development of the petaloid perianth of *Agapanthus praecox* ssp. *orientalis* (Agapanthaceae) flowers. *Plant Mol. Biol.* 58, 435-445.

Sano, R., Juarez, C.M., Hass, B., Sakakibara, K., Ito, M., Banks, J.A., and Hasebe, M. (2005). KNOX class of homeobox genes potentially have similar function in both diploid unicellular and multicellular meristems, but not in haploid meristems. *Evol. Dev.* 7, 69-78.

Tanabe*, Y., Hasebe*, M., Sekimoto, H., Nishiyama, T., Kitani, M., Henschel, K., Münster, T., Theiflen, G., Nozaki, H., and Ito, M. (2005). Characterization of MADS-box genes in charophycean green alga and its implication for the evolution of MADS-box genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 2436-2441. (*both authors contributed equally: Selected as this week in PNAS).

Tanahashi, T., Sumikawa, N., Kato, M., and Hasebe, M. (2005). Diversification of gene function: homologs of the floral regulator *FLO/LFY* control the first zygotic cell division in the moss *Physcomitrella patens*. *Development* 132, 1727-1736.

2004 年

Hattori, M., Hasebe, M., and Sugita, M. (2004). Identification and characterization of cDNAs encoding pentatricopeptide repeat (PPR) proteins in the earliest land plant, the moss *Physcomitrella patens*. *Gene* 343,

305-311.

Tamura, M.N., Fuse, S., Azuma, H., and Hasebe, M. (2004). Biosystematic studies on the family Tofieldiaceae I. Phylogeny and circumscription of the family inferred from DNA sequences of *matK* and *rbcL*. *Plant Biol.* 6, 562-567.

Rutherford, G., Tanurdzic, M., Hasebe, M., and Banks, J.A. (2004). A systemic gene silencing method suitable for high throughput, reverse genetic analyses of gene function in fern gametophytes. *BMC Plant Biology* 4, 6.

Wolf, P.G., Rowe, C.A., and Hasebe, M. (2004). High levels of RNA editing in a vascular plant chloroplast genome: analysis of transcripts from the fern *Adiantum capillus-veneris*. *Gene* 339, 89-97.

Nishiyama, T., Wolf, P.G., Kugita, M., Sinclair, R.B., Sugita, M., Sugiura, C., Wakasugi, T., Yamada, K., Yoshinaga, K., Yamaguchi, K., Ueda, K., and Hasebe, M. (2004). Chloroplast phylogeny indicates that bryophytes are monophyletic. *Mol. Biol. Evol.* 21, 1813-1819.

Aoki, S., Uehara, K., Imafuku, M., Hasebe, M., and Ito, M. (2004). Phylogeny and divergence of basal angiosperms inferred from *APETALA3*- and *PISTILLATA*-like MADS-box genes. *J. Plant Res.* 117, 229-244.

種形成機構（岡田研）客員

2006年

Kobayashi, N., Watanabe, M., Kijimoto, T., Fujimura, K., Nakazawa, M., Ikeo, K., Kohara, Y., Gojobori, T., Okada, N. (2006). *Magp4* gene may contribute to the diversification of cichlid morphs and their speciation. *Gene* 373, 126-133.

Nikaido, M., Hamilton, H., Makino, H., Sasaki, T., Takahashi, K., Goto, M., Kanda, N., Pastene, L. A., Okada, N. (2006). Baleen Whale Phylogeny and a Past Extensive Radiation Event Revealed by SINE Insertion Analysis. *Mol Biol Evol.* 23, 866-873.

Sasaki T, Nikaido M, Wada S, Yamada T K, Cao Y, Hasegawa M, Okada N. (2006). *Balaenoptera omurai* is a newly discovered baleen whale that represents an ancient evolutionary lineage. *Mol Phylogenet Evol.* 41, 40-52.

2005年

Kijimoto, T., Watanabe, M., Fujimura, K., Nakazawa, M., Murakami, Y., Kuratani, S., Kohara, Y., Gojobori, T., and Okada, N. (2005). *cimp1*, a novel astacin family metalloproteinase gene from East African cichlids, is differentially expressed between species during growth. *Mol. Biol. Evol.* 22, 1649-1660.

Sasaki, T., Nikaido, M., Hamilton, H., Goto, M., Kato, H., Kanda, N., Pastene, L.A., Cao, Y., Fordyce, R.E., Hasegawa, M., and Okada, N. (2005). Mitochondrial phylogenetics and evolution of mysticete whales. *Syst. Biol.* 54, 77-90.

Sugawara, T., Terai, Y., Imai, H., Turner, G.F., Koblmuller, S., Sturmbauer, C., Shichida, Y., and Okada, N. (2005). Parallelism of amino acid changes at the RH1 affecting spectral sensitivity among deep-water cichlids from Lakes Tanganyika and Malawi. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 5448-5453.

2004年

Lynch, V.J., Roth, J.J., Takahashi, K., Dunn, C., Nonaka, D.F., Stopper, G., and Wagner, G.P. (2004). Adaptive evolution of HoxA-11 and HoxA-13 at the origin of the uterus in mammals. *Proc. Biol. Sci.*, 271, 2201-2207.

Sasaki, T., Takahashi, K., Nikaido, M., Miura, S., Yasukawa, Y., and Okada, N. (2004). First application of the SINE (short interspersed repetitive element) method to Infer phylogenetic relationships in reptiles: an

example from the turtle superfamily Testudinoidea. *Molecular Biology and Evolution* 21, 705-715.

Chiu, C.H., Dewar, K., Wagner, G.P., Takahashi, K., Ruddle, F., Ledje, C., Bartsch, P., Scemama, J.-L., Stellwag, E., Fried, C., Prohaska, S.J., Stadler, P.F., and Amemiya, C.T. (2004). Bichir HoxA cluster sequence reveals surprising trends in ray-finned fish genomic evolution. *Genome Research* 14, 11-17.

構造多様性（児玉）

2006 年

Watanabe, E., Hiyama, T.Y., Shimizu, H., Kodama, R., Hayashi, N., Miyata, S., Yanagawa, Y., Obata, K., and Noda, M. (2006). Sodium-level-sensitive sodium channel Nax is expressed in glial laminae processes in the sensory circumventricular organs. *American Journal of Physiology (Regul Integr Comp Physiol)*, 290, R568-R576.

分子環境生物学（井口研）

2006 年

Grøn, F., Watanabe, H., Zamanian, Z., Maeda, L., Arima, K., Chubacha, R., Gardiner, D.M., Kanno, K., Iguchi, T. and Blumberg, B. (2006). Endocrine disrupting organotin compounds are potent inducers of adipogenesis in vertebrates. *Mol. Endocrinol.*, 20, 2141-2155.

Gunderson, M.P., Kohno, S., Blumberg, B., Iguchi, T. and Guillette, L.J.Jr. (2006). Up-regulation of an alligator Cyp3A gene by toxaphene and dexamethasone and its effect on plasma testosterone concentrations. *Aquat. Toxicol.*, 78, 272-283.

Inada, K., Hayashi, S., Iguchi, T. and Sato, T. (2006). Establishment of a primary culture model of mouse uterine and vaginal stroma for studying *in vitro* estrogen effects. *Exp. Biol. Med.*, 231, 303-310.

Kato, H., Naito, K., Katsu, Y., Watanabe, H., Ohta, Y. and Iguchi, T. (2006). Ontogenic expression of estrogen receptor α in female rat corneas. *Ophthalmic Res.*, 38, 358-362.

Kato, H., Furuhashi, T., Tanaka, M., Katsu, Y., Watanabe, H., Ohta, Y. and Iguchi, T. (2006). Effects of bisphenol A given neonatally on reproductive functions of male rats. *Reprod. Toxicol.*, 22, 20-29.

Katsu, Y. and Iguchi, T. (2006). Tissue specific expression of Clec2g in mice. *Europ. J. Cell Biol.*, 85, 345-354.

Katsu, Y., Myburgh, J., Kohno, S., Swan, G.E., Guillette L.J.Jr. and Iguchi, T. (2006). Molecular cloning of estrogen receptor of the Nile crocodile. *Comp. Biochem. Physiol., Part A*, 143, 340-346.

Katsu, Y., Kohno, S., Oka, T., Mitsui, N., Tooi, O., N.Santo, N., Urushitani, H., Fukumoto, Y., Kuwabara, K., Ashikaga, K., Minami, S., Kato, S., Ohta, Y., Guillette, L.J. Jr. and Iguchi, T. (2006). Molecular cloning of estrogen receptor α (ER ; ESR1) of the Japanese giant salamander, *Andrias japonicus*. *Mol. Cell. Endocr.*, 257-258, 84-94.

Kobayashi, M., Takahashi, E., Miyagawa, S., Watanabe, H. and Iguchi, T. (2006). Chromatin immunoprecipitation-mediated identification of aquaporin 5 as a regulatory target of estrogen in the uterus. *Genes Cells*, 11, 1133-1143.

Mitsui N, Fujii, T., Miyahara, M., Oka, T., Kashiwagi, A., Kashiwagi, K., Handa, H., Urushitani, H., Santo, N., Tooi, O. and Iguchi, T. (2006). Development of metamorphosis assay using *Silurana tropicalis* for the detection of thyroid hormone disrupting chemicals. *Ecotoxicol. Environ. Safety*, 64, 281-287.

Oda, S., Tatarazako, N., Watanabe, H., Morita, M. and Iguchi, T. (2006). Genetic differences in the production of male neonates in *Daphnia magna* exposed to juvenile hormone analogs. *Chemosphere*, *63*, 1477-1484.

Oka, T., Mitui, N., Hinago, M., Miyahara, M., Fujii, T., Tooi, O., Santo, N., Urushitani, H., Iguchi, T., Hanaoka, Y. and Mikami, H. (2006). All ZZ male *Xenopus laevis* provides a clear sex reversal test for feminizing endocrine disruptors. *Ecotoxicol. Environ. Safety*, *63*, 236-243.

Orlando, E.F., Katsu, Y., Miyagawa, S. and Iguchi, T. (2006). Cloning and differential expression of estrogen receptor and aromatase genes in the self-fertilizing hermaphrodite and male mangrove Rivulus, *Kryptolebias marmoratus*. *J. Mol. Endocrinol.* *37*, 353-365.

Suzuki, A., Watanabe, H., Mizutani, T., Sato, T., Ohta, Y. and Iguchi, T. (2006). Global gene expression in mouse vaginae exposed to diethylstilbestrol at different ages. *Exp. Biol. Med.* *231*, 632-640.

Watanabe, H., Takahashi, E., Kobayashi, M., Goto, M., Krust, A., Chambon, P. and Iguchi, T. (2006). The estrogen-responsive adrenomedullin and receptor-modifying protein 3 gene identified by DNA microarray analysis are directly regulated by estrogen receptor. *J. Mol. Endocr.* *36*, 81-89.

2005 年

Oda, S., Tatarazako, N., Watanabe, H., Morita, M., and Iguchi, T. (2005). Production of male neonates in 4 cladoceran species exposed to a juvenile hormone analog, fenoxycarb. *Chemosphere* *60*, 74-78.

Oda, S., Tatarazako, N., Watanabe, H., Morita, M., and Iguchi, T. (2005). Production of male neonates in *Daphnia magna* (Cladocera, Crustacea) exposed to juvenile hormones and their analogs. *Chemosphere*, *61*, 1168-1174.

Sone, K., Hinago, M., Itamoto, M., Katsu, Y., Watanabe, H., Urushitani, H., Tooi, O., Guillette, L.J.Jr., and Iguchi, T. (2005). Effects of an androgenic growth promoter 17 β -trenbolone on masculinization of mosquitofish (*Gambusia affinis affinis*). *Gen. Comp. Endocrinol.* *143*, 151-160.

Todaka, E., Sakurai, K., Fukuta, H., Miyagawa, H., Uzuki, M., Omori, M., Osada, H., Ikezuki, Y., Tsutsumi, O., Iguchi, T., and Mori, C. (2005). Fetal exposure to phytoestrogens ñ the difference in phytoestrogen status between mother and fetus. *Environ. Res.* *99*, 195-203.

Watanabe, H., Tatarazako, N., Oda, S., Nishide, I., Uchiyama, M., Morita, M., and Iguchi, T. (2005). Analysis of expressed sequence tags of the waterflea *Daphnia magna*. *Genome* *48*, 606-609.

2004 年

Adachi, T., Koh, K.-B., Tainaka, H., Matsuno, Y., Ono, Y., Sakurai, K., Fukata, H., Iguchi, T., Komiyama, M., and Mori, C. (2004). Toxicogenomic difference between diethylstilbestrol and 17 β -estradiol in mouse testicular gene expression by neonatal exposure. *Mol. Reprod. Devel.* *67*, 19-25.

Miyagawa, S., Katsu, Y., Watanabe, H., and Iguchi, T. (2004). Estrogen-independent activation of ErbBs signaling and estrogen receptor α in the mouse vagina exposed neonatally to diethylstilbestrol. *Oncogene* *23*, 340-349.

Uchida, D., Yamashita, M., Kitano, T., and Iguchi, T. (2004). An aromatase inhibitor or high water temperature induce oocyte apoptosis and depletion of P450 aromatase activity in the gonads of genetic female zebrafish during sex-reversal. *Comp. Biochem. Physiol. Part A*, *137*, 11-20.

Katsu, Y., Bermudez, D.S., Braun, E.L., Helbing, C., Miyagawa, S., Gunderson, M.P., Kohno, S., Bryan, T.A., Guillette, L.J. Jr., and Iguchi, T. (2004). Molecular cloning of the estrogen and progesterone receptors of the American alligator. *Gen. Comp. Endocr.* *136*, 122-133.

Matsuno, Y., Adachi, T., Koh, K.B., Fukata, H., Sugimura, A., Sakurai, K., Shibayama, T., Iguchi, T., Komiyama, M., and Mori, C. (2004). Effect of neonatal exposure to diethylstilbestrol on testicular gene

expression in adult mouse: comprehensive analysis with cDNA subtraction method. *Internat. J. Androl.* 27, 115-122.

Adachi, T., Ono, T., Koh, K.B., Takashima, K., Tainaka, H., Matsuno, Y., Nakagawa, S., Todaka, E., Sakurai, K., Fukata, H., Iguchi, T., Komiyama, M., and Mori, C. (2004). Long-term alteration of gene expression without morphological change in testis after neonatal exposure to genistein in mice: Toxicogenomic analysis using cDNA microarray. *Food Chem. Toxicol.* 42, 445-452 .

Kato, H., Iwata, T., Katsu, Y., Watanabe, Ohta, Y., and Iguchi, T. (2004). Evaluation of estrogenic activity in diets for experimental animals using *in vitro* assay. *J. Agric. Food Chem.* 52, 1410-1414 .

Adachi T, Koh, K.B., Tanikawa, H., Matsuno, Y., Ono, Y., Sakurai, K., Fukata, H., Iguchi, T., Komiyama, M., and Mori, C. (2004). Toxicogenomic difference between diethylstilbestrol and 17 β -estradiol in mouse testicular gene expression by neonatal exposure. *Mol. Reprod. Devel.* 67, 19-25.

Kohno, S., Fujime, M., Kamishima, Y., and Iguchi, T. (2004). Sexually dimorphic basal water absorption at the pelvic patch of Japanese tree frog *Hyla japonica*. *J. Exp. Zool.* 301A, 428-438.

Tatarazako, N., Koshio, M., Hori, H., Morita, M., and Iguchi, T. (2004). Validation of an enzyme-linked immunosorbent assay method for vitellogenin in the medaka. *J. Health Sci.* 50, 301-308.

Miyagawa, S., Suzuki, A., Katsu, Y., Kobayashi, M., Goto, M., Handa, H., Watanabe, H., and Iguchi, T. (2004). Persistent gene expression in mouse vagina exposed neonatally to diethylstilbestrol. *J. Mol. Endocr.* 32, 663-677.

Okada, A., Ohta, Y., Brody, S.L., Krust, A., Chambon, P., and Iguchi, T. (2004). Essential role of foxj1, but not of estrogen receptor alpha in ciliated epithelial cell differentiation of the neonatal oviduct. *J. Mol. Endocr.* 32, 615-625.

Watanabe, H., Suzuki, A., Goto, M., Lubahn, D.B., Handa, H., and Iguchi, T. (2004). Tissue-dependent estrogenic and non-estrogenic effects of a xenoestrogen, nonylphenol. *J. Mol. Endocr.* 33, 243-252.

Okada, A., Ohta, Y., Brody, S.L., and Iguchi, T. (2004). Epithelial c-jun and c-fos are temporally and spatially regulated by estradiol during neonatal rat oviduct differentiation. *J. Endocrinol.* 182, 219-227.

Sato, T., Fukazawa, Y., Ohta, Y., and Iguchi, T. (2004). Sustained mRNA expressions of growth factors participate in inducing estrogen-independent persistent proliferation of vaginal epithelium of mice exposed neonatally to diethylstilbestrol. *Reprod. Toxicol.* 19, 43-51.

Kohno, S., Fujime, M., Kamishima, Y., and Iguchi, T. (2004). Sexually dimorphic basal waterabsorption at the isolated pelvic patch of Japanese tree frog, *Hyla japonica*. *J. Exp. Zool.* 301A, 428-438.

Seiwa, C., Tanaka, K., Nakahara, J., Komiyama, T., Katsu, Y., Iguchi, T., and Asou, H. (2004). Bisphenol A exerts thyroid-hormone-like effects on mouse oligodendrocyte precursor cell. *Neuroendocrinology* 80, 21-30.

Sone, K., Hinago, M., Kitayama, A., Morokuma, J., Ueno, N., Watanabe, H., and Iguchi, T. (2004). Effect of 17 β -estradiol, nonylphenol and bisphenol-A on developing *Xenopus laevis* embryos. *Gen. Comp. Endocr.* 138, 228-236.

Yoshinaga, N., Shiraishi, E., Yamamoto, T., Iguchi, T., Abe, S.-I., and Kitano, T. (2004). Sexually dimorphic expression of a teleost homologue of Mullerian inhibitory substance (MIS) during gonadal sex differentiation in Japanese flounder, *Paralichthys olivaceus*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 322, 508-513.

Watanabe, H., Suzuki, A., Goto, M., Ohsako, S., Tohyama, C., Handa, H., and Iguchi, T. (2004). Comparative uterine gene expression analysis after dioxin and estradiol administration. *J. Mol. Endocr.* 33, 763-771.

Nakada N., Nyunoi, H., Nalamura, M., Hara, A., Iguchi, T., and Takada, H. (2004). Identification of estrogenic compounds in wastewater effluent. *Environ. Toxicol. Chem.* 23, 2807-2815.

植物発生遺伝学（塚谷研）客員

2006 年

Horiguchi, G., Fujikura, U., Ferjani, A., Ishikawa, N. and Tsukaya, H. (2006a) Large-scale histological analysis of leaf mutants using two simple leaf observation methods: identification of novel genetic pathways governing the size and shape of leaves. *Plant J.* *48*, 638-644.

Horiguchi, G., Ferjani, A., Fujikura, U., and Tsukaya, H. (2006b) Coordination of cell proliferation and cell expansion in the control of leaf size in *Arabidopsis thaliana*. *J. Plant Res.* *119*, 37-42

Ishikawa, N., Yokoyama, J., Ikeda, H., Takabe, E. and Tsukaya, H. (2006) Evaluation of morphological and molecular variation in *Plantago asiatica* var. *densiuscula*, with special reference to the systematic treatment of *Plantago asiatica* var. *yakusimensis*. *J. Plant Res.* *119*, 385-395.

Mano, E., Horiguchi, G., and Tsukaya, H. (2006) Gravitropism in Leaves of *Arabidopsis thaliana* (L.) Heynh. *Plant Cell Physiol.* *47*, 217-223.

Nishida, S., Tsukaya, H., Nagamasu, H., and Nozaki, M. (2006) A comparative study on the anatomy and development of different shapes of domatia in *Cinnamomum camphora* (Lauraceae). *Ann. Bot.* *97*, 601-610.

Niwa, Y., Goto, S., Nakano, T., Sakaiya, M., Hirano, T., Tsukaya, H., Komeda, Y., and Kobayashi, H. (2006) *Arabidopsis* mutants by activation tagging in which photosynthesis genes are expressed in dedifferentiated calli. *Plant Cell Physiol.* *47*, 319-331.

Tsukaya, H., Imaichi, R. and Yokoyama, J. (2006) Leaf-shape variation of *Paederia foetida* L. in Japan: reexamination of the small, narrow leaf form from Miyajima Island. *J. Plant Res.* *119*, 303-308.

2005 年

Cho, K.-H., Shindo, T., Kim, G.-T., Nitasaka, E., and Tsukaya, H. (2005). Characterization of a member of the AN subfamily, *IAN*, from *Ipomoea nil*. *Plant Cell Physiol.* *46*, 250-255.

Horiguchi, G., Kim, G.-T., and Tsukaya, H. (2005). The transcription factor AtGRF5 and the transcription coactivator AN3 regulate cell proliferation in leaf primordia of *Arabidopsis thaliana*. *Plant J.* *43*, 68-78.

Ikeda, H., Akiyama, S., Tsukaya, H., Mohamed, M., and Darnaedi, D. (2005). A cytotoxic study of *Impatiens* (Balsaminaceae) in Java and Borneo, Malesia. *J. Jap. Bot.* *80*, 271-277.

Kim, G.-T., Fujioka, S., Kozuka, T., Tax, F.E., Takatsuto, S., Yoshida, S., and Tsukaya, H. (2005). The biosynthesis of active forms of brassinosteroids in *Arabidopsis*. *Plant J.* *41*, 710-721.

Kozuka, T., Horiguchi, G., Kim, G.-T., Ohgishi, M., Sakai, T., and Tsukaya, H. (2005). The different growth responses of the *Arabidopsis thaliana* leaf blade and the petiole during shade avoidance are regulated by photoreceptors and sugar. *Plant Cell Physiol.* *46*, 213-223.

Okada, H., Tsukaya, H., and Mohamed, M. (2005). Chromosome observations in species of *Cayratia* (Vitaceae). II. Intraspecific polyploidy in *C. trifolia*. *Acta Phytotax. Geobot.* *56*, 203-206.

Tsukaya, H. (2005). Molecular variation of *Spiranthes sinensis* (Orchidaceae) in Japan, with special reference to systematic treatment of seasonally differentiated groups and a dwarf form, f. *gracilis*, from Yakushima Island. *J. Plant Res.* *118*, 13-18.

Tsukaya, H., Iokawa, Y., Kondo, M., and Ohba, H. (2005). Large-scale general collection of DNA of wild plants in Mustang, Nepal. *J. Plant Res.* *118*, 57-60.

Tsukaya, H., Nakajima, M., and Okada, H. (2005). *Didymoplexiella cinnabarina* (Orchidaceae): a new species

from Muller Range, Central Kalimantan, Indonesia. *Acta Phytotax. Geobot.* 56, 206-212.

Tsukaya, H., and Okada, H. (2005). *Thismia mullerensis* (Burmanniaceae), a new species from Muller Range, Central Kalimantan. *Acta Phytotax. Geobot.* 56, 129-133.

Yokoyama, J., Fukuda, T., and Tsukaya, H. (2005). Molecular identification of the mycorrhizal fungi of the epiparasitic plant *Monotropastrum humile* var. *glaberrimum* (Ericaceae). *J. Plant Res.* 118, 53-56.

2004 年

Narita, N.N., Moore, S., Horiguchi, G., Kubo, M., Demura, T., Fukuda, H., Goodrich J., and Tsukaya, H. (2004). Over-expression of a novel small peptide ROTUNDIFOLIA4 decreases of cell proliferation and alters leaf shape in *Arabidopsis*. *Plant J.* 38, 699-713.

Tsukaya, H. (2004). Gene flow between *Impatiens radicans* and *I. javensis* (Balsaminaceae) in Gunung Pangrango, central Java, Indonesia. *Amer. J. Bot.* 91, 2119-2123.

Tsukaya, H., Okada, H., and Mohamed, M. (2004). A novel feature of structural variegation in leaves of tropical plant, *Schismatoglottis calytrata*. *J. Plant Res.* 117, 477-480.

Tomita, R., Hamada, T., Horiguchi, G., Iba, K., and Kodama, H. (2004). Transgene overexpression with cognate small interfering RNA in tobacco. *FEBS Lett.* 573, 117-120.

光情報（和田研）客員

2006 年

Doi, M., Wada, M., and Shimazaki, K. (2006). The fern *Adiantum capillus-veneris* lacks stomatal responses to blue light. *Plant Cell Physiol.* 47, 748-755.

Tsuboi, H., Suetsugu, N., and Wada, M. (2006). Negative phototropic response of rhizoid cells in the fern *Adiantum capillus-veneris*. *J. Plant Research* 119, 505-512.

2005 年

Suetsugu, N., Kagawa, T., and Wada, M. (2005). An auxilin-like J-domain protein, JAC1, regulates phototropin-mediated chloroplast movement in *Arabidopsis thaliana*. *Plant Physiology* 139, 151-162.

Suetsugu, N., Mittmann, F., Wagner, G., Hughes, J., and Wada, M. (2005). A chimeric photoreceptor gene, NEOCHROME, has arisen twice during plant Evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 13705-13709.

Tucker, E.B., Lee, M., Alli, S., Sookhdeo, V., Wada, M., Imaizumi, T., Kasahara, M., and Hepler, P.K. (2005). UV-A induces two calcium waves in *Physcomitrella patens*. *Plant Cell Physiol.* 46, 1226-1236.

Uenaka, H., Wada, M., and Kadota, A. (2005). Four distinct photoreceptors contribute to light-induced side branch formation in the moss *Physcomitrella patens*. *Planta* 222, 623-631.

2004 年

Srinivas, A., Behera, R.K., Kagawa, T., Wada, M., and Sharma, R. (2004). High pigment1 mutation negatively regulates phototropic signal transduction in tomato seedlings. *Plant Physiology* 134, 790-800.

Lamparter, T., Kagawa, T., Brucker, G., and Wada, M. (2004). Positive and negative tropic curvature induced by microbeam irradiation of protonemal tip cells of the moss *Ceratodon purpureus*. *Plant Biology* 6, 165-170.

Kagawa, T., Kasahara, M., Abe, T., Yoshida, S., and Wada, M. (2004). Function analysis of Acphot2 using mutants deficient in blue light-induced chloroplast avoidance movement of the fern *Adiantum capillus-veneris* L. *Plant Cell Physiol.* 45, 416-426.

Kagawa, T., and Wada, M. (2004). Chloroplast avoidance movement rate is fluence dependent. *Photochem.*

Photobiol. Sci. 3, 592-595.

Kasahara, M., Kagawa, T., Sato, Y., Kiyosue, T., and Wada, M. (2004). Phototropins mediate blue and red light-induced chloroplast movements in *Physcomitrella patens*. *Plant Physiology* 135, 1388-1397.

Mochizuki, T., Onda, Y., Fujiwara, E., Wada, M., and Toyoshima, Y. (2004). Two independent light signals cooperate in the activation of the plastid *psbD* blue light-responsive promoter in *Arabidopsis*. *FEBS Letters* 571, 26-30.

Kawai-Toyooka, H., Kuramoto, C., Orui, K., Motoyama, K., Kikuchi, K., Kanegae, T., and Wada, M. (2004). DNA interference: a simple and efficient gene-silencing system for high-throughput functional analysis in the fern *Adiantum*. *Plant Cell Physiol.* 45, 1648-1657.

Ichikawa, K., Sugita, M., Imaizumi, T., Wada, M., and Aoki, S. (2004). Differential expression on a daily basis of plastid sigma factor (*PpSig*) genes from the moss *Physcomitrella patens*: Regulatory interactions among *PpSig5*, the circadian clock and blue light signaling mediated by cryptochromes. *Plant Physiology* 136, 4285-4298.

光環境学（渡辺研）客員

2006年

Schröder-Lang, S., Schwarzel, M., Seifert, R., Strunker, T., Kateriya, S., Looser, J., Watanabe, M., Kaupp, U.B., Hegemann, P., and Nagel, G. (2006). Fast manipulation of cellular cAMP level by light in vivo. *Nat. Methods.* 4, 39-42. Epub 2006 Nov 26.

2005年

Fujita, S., Iseki, M., Yoshikawa, S., Makino, Y., Watanabe, M., Motomura, T., Kawai, H., and Murakami, A. (2005). Identification and characterization of a flagellar fluorescent protein of brown alga *Scytosiphon lomentaria* (Scytosiphonales, Phaeophyceae): a flavoprotein homologous to Old Yellow Enzyme. *Eur. J. Phycol.* 40, 159-167.

Ito, S., Murakami, A., Sato, K., Nishina, Y., Shiga, K., Takahashi, T., Higashi, S., Iseki, M., and Watanabe, M. (2005). Photocycle features of heterologously expressed and assembled eukaryotic flavin-binding BLUF domains of photoactivated adenylyl cyclase (PAC), a blue-light receptor in *Euglena gracilis*. *Photochem. Photobiol. Sci.* 4, 762-769.

Ohnishi, N., Allakhverdiev, S.I., Takahashi, S., Higashi, S.-I., Watanabe, M., Nishiyama, Y., and Murata, N. (2005). Two-step mechanism of photodamage to photosystem II: step 1 occurs at the oxygen-evolving complex and step 2 occurs at the photochemical reaction center. *Biochemistry* 44, 8494-8499.

Okajima, K., Yoshihara, S., Fukushima, Y., Geng, X., Katayama, M., Higashi, S.-I., Watanabe, M., Sato, S., Tabata, S., Shibata, Y., Itoh, S., and Ikeuchi, M. (2005). Biochemical and functional characterization of BLUF-type flavin-binding proteins of two species of cyanobacteria. *J. Biochem.* 137, 741-750.

Yoshikawa, S., Suzuki, T., Watanabe, M., and Iseki, M. (2005). Kinetic analysis of the activation of photoactivated adenylyl cyclase (PAC), a blue-light receptor for photomovements of *Euglena*. *Photochem. Photobiol. Sci.* 4, 727-731.

2004年

Koumura, Y., Suzuki, T., Yoashikawa, S., Watanabe, M., and Iseki, M. (2004). The origin of photoactivated adenylyl cyclase (PAC), the *Euglena* blue-light receptor: phylogenetic analysis of orthologues of PAC subunits from several euglenoids and trypanosome-type adenylyl cyclases from *Euglena gracilis*. *Photochem. Photobiol. Sci.*, 3, 580-586.

Kraebs, G., Watanabe, M., and Wuenche, C. (2004). A monochromatic action spectrum for the photoinduction

of the UV-absorbing mycosporin-like amino acid shinorine in the red alga *Chondrus crispus*. Photochem. Photobiol. 79, 515-519.

ストレス応答機構（三上）

2004 年

Repp, A., Mikami, K., Mittmann, F., and Hartmann, E. (2004). Phosphoinositide-specific phospholipase C is involved in cytokinin and gravity responses in the moss. *Physcomitrella patens*. Plant J. 40, 250-259.

Mikami, K., Repp, A., Graebe-Abts, E., and Hartmann, E. (2004). Isolation of cDNAs encoding typical and novel types of phosphoinositide-specific phospholipase C from moss. *Physcomitrella patens*. J. Exp. Bot. 55, 1437-1439.

Saeki, K., Matsumoto, K., Konishita, M., Suzuki, I., Tasaka, Y., Kano, K., Taguchi, Y., Mikami, K., Hirabayashi, M., Kashiwazaki, N., Hosoi, Y., Murata, N., and Iritani, A. (2004). Functional expression of a D12 fatty acid desaturase gene from spinach in transgenic pigs. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101, 6361-6366.

理論生物学（望月 G）

2006 年

Nakamura, T., Mine, N., Nakaguchi, E., Mochizuki, A., Yamamoto, M., Yashiro, K., Meno, C., and Hamada, H. (2006). Generation of robust left-right asymmetry in the mouse embryo requires a self-enhancement and lateral-inhibition system. Dev. Cell 11, 495-504.

Takigawa-Imamura, H., and Mochizuki, A. (2006). Predicting regulation of the phosphorylation cycle of KaiC clock protein using mathematical analysis. J. Biol. Rhythms 21, 405-416.

Takigawa-Imamura, H. and Mochizuki, A. (2006). Transcriptional Autoregulation by Phosphorylated and Non-Phosphorylated KaiC in Cyanobacterial Circadian Rhythms. J. theor. Biol. 241, 178-192.

Mochizuki, A., Yahara, K., Kobayashi, I. and Iwasa, Y. (2006). Genetic addiction: selfish gene's strategy for symbiosis in the genome. Genetics 172, 1309-1323.

Fujita, H. and Mochizuki, A. (2006). The Origin of the Diversity of Leaf Venation Pattern. Dev. Dyn. 235, 2710-2721.

Fujita, H. and Mochizuki, A. (2006). Pattern formation by the positive feedback regulation between flow of diffusible signal molecule and localization of its carrier. J. theor. Biol. 241, 541-551.

2005 年

Feugier, F.G., Mochizuki, A., and Iwasa, Y. (2005). Self-organization of the vascular system in plant leaves: Inter-dependent dynamics of auxin flux and carrier proteins. J. Theor. Biol. 236, 366-375.

Mochizuki, A. (2005). An analytical study of the number of steady states in gene regulatory networks. J. Theor. Biol. 236, 291-310.

ゲノム情報（内山）

2006 年

Kawai, M., Uchiyama, I., and Kobayashi, I. (2006). Genome comparison *in silico* in *Neisseria* suggests integration of filamentous bacteriophages by their own transposase. DNA Res. 12, 389-401.

Kawai, M., Nakao, K., Uchiyama, I., and Kobayashi, I. (2006). How genomes rearrange: Genome comparison within bacteria *Neisseria* suggests roles for mobile elements in formation of complex genome polymorphisms. *Gene*, 383, 52-63.

Tsuru T., Kawai M., Mizutani-Ui Y., Uchiyama I., and Kobayashi I. (2006). Evolution of paralogous genes: Reconstruction of genome rearrangements through comparison of multiple genomes within *Staphylococcus aureus*. *Mol. Biol. Evol.* 23, 1269-85.

Uchiyama, I. (2006). Hierarchical clustering algorithm for comprehensive orthologous-domain classification in multiple genomes. *Nucleic Acids Res.* 34, 647-658.

Uchiyama, I., Higuchi, T., and Kobayashi, I. (2006). CGAT: a comparative genome analysis tool for visualizing alignments in the analysis of complex evolutionary changes between closely related genomes. *BMC Bioinformatics* 7, 472.

2005 年

Ishikawa, K., Watanabe, M., Kuroita, T., Uchiyama, I., Bujnicki, J.M., Kawakami, B., Tanokura, M., and Kobayashi, I. (2005). Discovery of a novel restriction endonuclease by genome comparison and application of a wheat-germ-based cell-free translation assay: PabI (5'-GTA/C) from the hyperthermophilic archaeon *Pyrococcus abyssi*. *Nucleic Acids Res.* 33, e112.

2004 年

Takami, H., Takaki, Y., Chee, G.J., Nishi, S., Shimamura, S., Suzuki, H., Matsui, S., and Uchiyama, I. (2004). Thermoadaptation trait revealed by the genome sequence of thermophilic *Geobacillus kaustophilus*. *Nucleic Acids Res.* 32, 6292-6303.

時空間制御 (野中)

2006 年

所長研究室 (勝木)

2006 年

Isono, K., Nemoto, K., Li, Y., Takada, Y., Suzuki, R., Katsuki, M., Nakagawara, A., and Koseki, H. (2006) Overlapping roles for homeodomain-interacting protein kinases *hipk1* and *hipk2* in the mediation of cell growth in response to morphogenetic and genotoxic signals. *Mol. Cell. Biol.* 26, 2758-2771.

Komine, Y., Nakamura, K., Katsuki, M., and Yamamori, T. (2006) Novel transcription factor *zfh-5* is negatively regulated by its own antisense RNA in mouse brain. *Mol. Cell. Neurosci.* 31, 273-283.

Muto, S., Katsuki, M., and Horie, S. (2006) Rapid induction of skin tumors in human but not mouse *c-Ha-ras* proto-oncogene transgenic mice by chemical carcinogenesis. *Cancer Sci.* 97, 842-847.

Niimi, N., Sugo, N., Aratani, Y., Gondo, Y., Katsuki, M., and Koyama, H. (2006) Decreased mutant frequency in embryonic brain of DNA polymerase beta null mice. *Mutagenesis* 21, 55-59.

2005 年

Hara, T., Saito, Y., Hirai, T., Nakamura, K., Nakao, K., Katsuki, M., and Chida, K. (2005). Deficiency of protein kinase C alpha in mice results in impairment of epidermal hyperplasia and enhancement of tumor formation in two-stage skin carcinogenesis. *Cancer Res.* 65, 7356-7362.

Hiratsuka, S., Kataoka, Y., Nakao, K., Nakamura, K., Morikawa, S., Tanaka, S., Katsuki, M., Maru, Y., and Shibuya, M. (2005). Vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) is involved in guidance of VEGF receptor-positive cells to the anterior portion of early embryos. *Mol. Cell. Biol.* 25, 355-363.

Hiratsuka, S., Nakao, K., Nakamura, K., Katsuki, M., Maru, Y., and Shibuya, M. (2005). Membrane fixation of vascular endothelial growth factor receptor 1 ligand-binding domain is important for vasculogenesis and angiogenesis in mice. *Mol. Cell. Biol.* 25, 346-354.

Kassai, H., Aiba, A., Nakao, K., Nakamura, K., Katsuki, M., Xiong, W.H., Yau, K.W., Imai, H., Shichida, Y., Satomi, Y., Takao, T., Okano, T., and Fukada, Y. (2005). Farnesylation of retinal transducin underlies its translocation during light adaptation. *Neuron* 47, 529-539.

Tomemori, Y., Ichiba, M., Kusumoto, A., Mizuno, E., Sato, D., Muroya, S., Nakamura, M., Kawaguchi, H., Yoshida, H., Ueno, S., Nakao, K., Nakamura, K., Aiba, A., Katsuki, M., and Sano, A. (2005). A gene-targeted mouse model for chorea-acanthocytosis. *J. Neurochem.* 92, 759-766.

Tran, A.H., Tamura, R., Uwano, T., Kobayashi, T., Katsuki, M., and Ono, T. (2005). Dopamine D1 receptors involved in locomotor activity and accumbens neural responses to prediction of reward associated with place. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 2117-2122.

2004 年

Konishi, S., Naora, H., Kimura, M., Sato, M., Nagasaki, M., Yokoyama, M., Otani, H., Moritake, K., and Katsuki, M. (2004). Expression of SV40 T antigen gene in the oligodendroglia induced primitive neuroectodermal tumor-like tumors in the mouse brain. *Congenit. Anom. (Kyoto)* 44, 215-224.

Sato, M., Tabata, T., Hashimoto, K., Nakamura, K., Nakao, K., Katsuki, M., Kitano, J., Moriyoshi, K., Kano, M., and Nakanishi, S. (2004). Altered agonist sensitivity and desensitization of neuronal mGluR1 responses in knock-in mice by a single amino acid substitution at the PKC phosphorylation site. *Eur. J. Neurosci.* 20, 947-955.

Kuriwaki, J., Nishijo, H., Kondoh, T., Uwano, T., Torii, K., Katsuki, M., and Ono, T. (2004). Comparison of brain activity between dopamine D2 receptor-knockout and wild mice in response to dopamine agonist and antagonist assessed by fMRI. *Neurosignals* 13, 227-240.

基礎生物学研究所受賞リスト

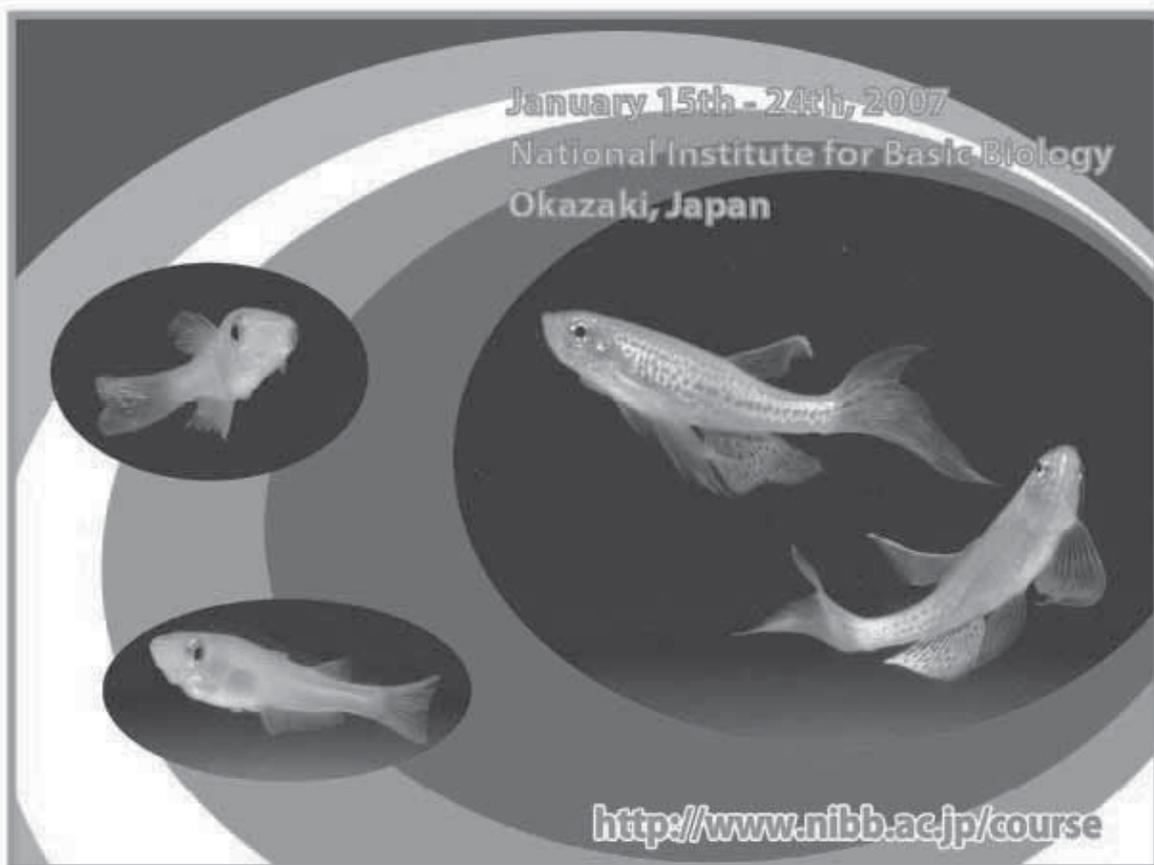
受賞年月	受賞者	受賞名	受賞概要
2002	渡辺 英治	日本神経学会(第45回)奨励賞	受賞講演「脳のナトリウムレベルセンサー」
2002.9	檜山 武史	フナコシ株式会社 船越龍・船越鶴代賞	体液ナトリウム検出に関わるNax
2003	西村 幹夫	日本植物生理学会(第10回)論文賞	(対象論文)Hayash Y*, Yamada K*, Shmada T, Matsushima R, Nishizawa N K, Nishimura M, Hara-Nishimura (2001) A proteinase-inhibiting body that prepares for cell death or stresses in the epidermal cells of Arabidopsis. Plant Cell Physiology 42, 894-899, *Equal contribution
2003	中戸川 仁	井上科学振興財団 第19回 井上研究奨励賞	タンパク質膜透過駆動因子SecAの制御機構-SecMによる翻訳制御と分子内相互作用によるATPase活性制御
2003	*藤川 顕寛・… 野田 昌晴	日本ヘリコバクテラ学会(第9回) 上原 H. Py or 最優秀賞	Ptptrp欠損マウスはVacAによる胃潰瘍形成に抵抗性である
2003	東村 博子 (客員)	日本下垂体研究会 第2回下垂体研究会 吉村賞	環境因子によるパルス状黄体形成ホルモン(LH)分泌調節の神経内分泌メカニズム
2003.9	日渡 祐二	センテック研究の国際年会(MOSS2003) ポスター賞	ヒメツリガネゴケの2型コヒキチン様タンパク質を介した細胞分裂・伸長制御機構の研究
2004	小林 武彦	日本遺伝学会 奨励賞	真核生物リボノーΔRNA遺伝子増幅の分子機構
2004	長谷部 光泰	日本植物学会 論文賞	(対象論文)Tanabe, Y., Uchida, M. Hasebe, M., and Ito, M. 2003. Characterization of the <i>Seagene</i> a remote homolog of a MADS-box gene. J. Plant Res. 116: 71-75
2004	鈴木 石根	日本植物学会 奨励賞	ラン藻の環境ストレスセンサーの研究
2004	和田 正三(客員)	日本植物学会 学術賞	シダ植物の光形態形成の研究
2004	飯田 滋	日本遺伝学会 第76回大会 Best Paper賞	易変性ヒレッセント変異体から見いだされたイネの新規 DNA トランスポゾン
2004.1	檜山 武史	財団法人井上科学振興財団 第20回井上研究奨励賞	体液ナトリウム検出に関わるNax
2004.9	檜山 武史	神経伝達物質研究会 優秀賞	GABA放出ニューロンを制御する新機構:Nax発現グリアによる制御とその個体生理における機能
2005	和田 正三 (客員)	American Society of Plant Biologists Correspondence Membership Award	葉緑体光定位運動の解析
2005.2	長谷部 光泰	日本学術振興会賞	植物の分子系統と器官形成進化の分子機構の研究
2005.3	長谷部 光泰	第一回日本学士院学術奨励賞	植物の分子系統と器官形成進化の分子機構の研究

受賞年月	受賞者	受賞名	受賞概要
2005.5	小林 悟	日本動物学会 平成17年度動物学会賞	シロジョウバエにおける生殖細胞形成機構の解明
2005.6	大隅 良典	藤原科学財団 藤原賞(第46回)	オートファジーの分子細胞生物学的研究
2005.6	檀山 武史	財団法人 三島海雲記念財団 学術奨励賞	塩分に対する嗜好性の制御に関わる神経機構
2005.9	塚谷 裕一	日本植物形態学会 平瀬賞	Mo ecu ar var at on of Sp ranthes s nens s (Orch daceae) n Japan, w th spec a reference to systemat c treatment of seasona y d fferent ated groups and a dwarf form, f. grac s, from Yakush ma sand. Journa of P ant Research 118: 13-18 (2005).
2005.11	竹内 郁夫	政府・05秋の叙勲 瑞宝中授章	
2006	和田 正三(客員)	日本植物生理学会賞	葉緑体光定位運動の光受容体と運動機構の解析
2006.3	大隅 良典	日本学士院賞	オートファジーの分子細胞生物学的研究
2006.5	西村 幹夫	中日新聞社 中日文化賞(第59回)	植物オルガネラの機構解明
2006.6	岡田 典弘(客員)	藤原科学財団 藤原賞(第47回)	生物進化の機構解明
2006.8	堀内 吾朗	日本植物形態学会 奨励賞	受賞講演「葉のフェノームデータの取得と発生遺伝解析への活用:補償作用を鍵とした新規葉サイズ制御機構の解析」
2006.9	*村田 隆… 長谷部 光泰	日本植物形態学会 平瀬賞	M crotubu e-dependent m crotubu e nuc eat on based on recrui tment of γ -tubu n n higher p ants. Nature Ce B oogy 7: 961-968 (2005)
2006.9	岡田 典弘(客員)	日本遺伝学会 木原賞	レトロソロンを用いることによる生物進化の機構解明への新しいアプローチ
2006.11	毛利 秀雄	政府・06秋の叙勲 瑞宝重光章	
2006.12	宮脇 敦史(客員)	日本学術振興会賞・生物系	蛍光タンパク質の学際的開発研究

*著者多数で、ファーストとラストだけ記載

The 1st NIBB International Practical Course

Developmental Genetics of Zebrafish and Medaka



Supervised by:
Taisen Iguchi (NIBB)

Organized by:
Shinji Takada (NIBB), Shin-ichi Higashijima (NIPS), Koichi Kawakami (NIG),
Hitoshi Okamoto (RIKEN), Hiroyuki Takeda (Univ. Tokyo), Minoru Tanaka (NIBB)

COURSE MANUAL

Preface

Zebrafish (*Danio rerio*) and medaka (*Oryzias latipes*) are the leading vertebrate models for the study of genetics as well as gene function in development. The combination of lineage analysis, gene-knockout strategies, experimental manipulation of the embryo, and genomic/bioinformatic techniques, makes it ideal for studies on the molecular control of embryo patterning, morphogenesis and organogenesis. As you can see in this text, the course covers basic technologies, including gene knockdown by injecting anitise sense morpholino-oligo, as well as a number of advanced techniques such as BAC homologous recombination mediated transgenesis, genomic/bioinformatic techniques, and lineage analysis with Kaede. The course also combines intensive laboratory training with daily lectures from recognized experts in the field.

I hope students will learn both emerging technologies and classical techniques to study gene function in the developing zebrafish and medaka using this text. Important elements in this course are the informal interaction between students and course faculties and establishment of friendship among students and faculties.

Taisen Iguchi,
National Institute for Basic Biology

Table of Contents

Preface	1
Table of Contents	2
Teachers	3
Program	4
Lectures	6
Text (S. Higashijima)	9
Text (K. Naruse)	29
Text (H. Wada)	43
Directory	55

Appendix

1. References from “The Zebrafish Book”
- 2-1. FV1000 Manual (Quick Start Manual)
- 2-2. FV1000 Manual (Quick Instruction Manual)
3. Quick and Easy BAC Modification Kit Manual

Teachers



Higashijima, Shin-ichi

Department of Development, Differentiation and Regeneration
National Institute for Physiological Sciences
JAPAN

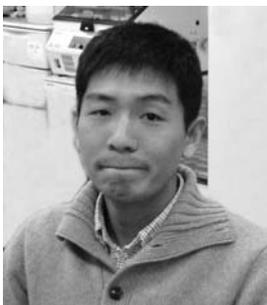
“BAC Homologous Recombination Techniques for Zebrafish Transgenesis”



Naruse, Kiyoshi

Department of Biological Sciences
The University of Tokyo
JAPAN

“How to Clone Your Favorite Medaka Mutants: Theory and Practice Using the High-Quality Medaka Draft Genome”



Wada, Hironori

Laboratory for Developmental Gene Regulation
RIKEN Brain Science Institute
JAPAN

“Tracing Cell Lineages with Caged Fluorescein-Conjugated Dextran”

Lecturer



Sampath, Karuna

Temasek Life Sciences Laboratory
National University of Singapore
SINGAPORE

“RNA Localization in Zebrafish”

Program

Monday, January 15th, 2007

09:00-09:50	<i>Breakfast</i>
10:00-10:30	Registration (Meeting Room at NIBB B1 Floor)
10:30-11:00	Opening Remarks
11:00-12:00	Lecture on exp. 1 “BAC homologous recombination techniques for zebrafish transgenesis”
12:00-13:00	<i>Lunch</i>
13:00-18:00	Exp. 1 (PCR for targeting DNA, Purification and precipitation of targeting DNA)
19:00-20:30	<i>Welcome Party</i>

Tuesday, January 16th, 2007

08:00-08:50	<i>Breakfast</i>
09:00-11:00	Exp. 1 (Demonstration of injection)
11:00-12:00	Exp. 1 (Agarose gel electrophoresis of the purified DNA)
12:00-13:00	<i>Lunch</i>
13:00-15:00	Exp. 1 (Homologous recombination and transformation)
15:00-18:00	Lecture on exp. 2 “How to clone your favorite medaka mutants”
19:00-20:30	<i>Dinner</i>

Wednesday, January 17th, 2007

08:00-08:50	<i>Breakfast</i>
09:00-12:00	Exp. 2 (PCR with the banded samples by M markers, electrosoreis and determination of candidate LG)
12:00-13:00	<i>Lunch</i>
13:00-16:00	Exp. 2 continued
16:00-17:00	Exp. 1 (Colony Picking up)
17:00-18:00	Evening Lecture I (S. Takada)
19:00-20:30	<i>Dinner</i>

Thursday, January 18th, 2007

08:00-08:50	<i>Breakfast</i>
09:00-12:00	Exp. 1 (PCR for Checking) and Exp. 2 (Determination of the map position of the mutant locus and the most adjacent DNA markers of the mutant locus)
12:00-13:00	<i>Lunch</i>
13:00-17:00	Exp. 2 (Identification of responsible region of mutant phenotype on the medaka draft genome)
17:00-18:00	Evening Lecture II (T. Iguchi)
19:00-20:30	<i>Dinner</i>

Friday, January 19th, 2007

08:00-08:50 *Breakfast*
 09:00-12:00 Exp. 1 (BAC Injection into cytoplasm of zebrafish embryos)
 12:00-13:00 *Lunch*
 13:00-17:30 Exp. 2 (Narrowing down the responsible region with DNA markers and
 identification mutation site by DNA sequencing)
 17:30-18:30 Evening Lecture III (H. Takeda)
 19:00-20:30 *Dinner*

Saturday, January 20th, 2007

Lab is open for participants.

09:00-17:00 Exp. 1 (Injection and observation)

Sunday, January 21st, 2007

Lab is closed.

Monday, January 22nd, 2007

08:00-08:50 *Breakfast*
 09:00-10:00 Lecture on exp. 3 “Tracing cell lineages with a fluorescent protein
 Kaede”
 10:00-12:00 Exp. 3 (Kaede injection into zebrafish embryos)
 12:00-13:00 *Lunch*
 13:00-17:00 Exp. 3 (UV Irradiation)
 17:00-18:00 Evening Lecture III (Y. Nagahama)
 19:00-20:30 *Dinner*

Tuesday, January 23rd, 2007

08:00-08:50 *Breakfast*
 09:00-12:00 Exp. 3 (Observation of injected embryos under Microscopes)
 12:00-13:00 *Lunch*
 13:00-16:00 Exp. 3 continued (Observation under Microscopes)
 16:00-17:30 NIBB Seminar (K. Sampath)
 18:00-20:00 *Farewell Party*

Wednesday, January 24th, 2007

08:00-08:50 *Breakfast*
 09:00-11:50 Lecture (K. Sampath)
 11:50-12:00 Closing Remarks
 12:00-13:00 *Lunch*

◆ Lecture

Wednesday, January 24th, 2007

Sampath, Karuna (National University of Singapore)

“RNA Localization in Zebrafish “

◆ Evening Lectures

Wednesday, January 17th, 2007

Takada, Shinji (NIBB)

“Forward and Reverse Genetic Approaches for Understanding Somite Segmentation “

Thursday, January 18th, 2007

Iguchi, Taisen (NIBB)

“Endocrine Disruption of Aquatic Vertebrates “

Friday, January 19th, 2007

Takeda, Hiroyuki (The University of Tokyo)

“The Analysis of Vertebrate Organogenesis Using Medaka Developmental Mutants “

Monday, January 22nd, 2007

Nagahama, Yoshitaka (NIBB)

“Molecular Mechanisms of Sex Determination/Differentiation and Gametogenesis in Fish “

Directory

Supervisor

Iguchi, Taisen

Department of Bio Environmental Science
National Institute for Basic Biology
JAPAN

Organizing Committee

Higashijima, Shin-ichi

Department of Development, Differentiation and
Regeneration
National Institute for Physiological Sciences
JAPAN

Kawakami, Koichi

Division of Molecular and Developmental Biology
National Institute of Genetics
JAPAN

Okamoto, Hitoshi

Laboratory for Developmental Gene Regulation
RIKEN Brain Science Institute
JAPAN

Takada, Shinji

Division of Molecular and Developmental Biology
National Institute for Basic Biology
JAPAN

Takeda, Hiroyuki

Department of Biological Sciences
The University of Tokyo
JAPAN

Tanaka, Minoru

Laboratory of Molecular Genetics for Reproduction
National Institute for Basic Biology
JAPAN

This Practical Course is Supported by

OLYMPUS CORPORATION
Eppendorf Co., Ltd.
KUBOTA CORPORATION



The Japanese Society of Developmental Biologists (JSDB)
The Asia-Pacific Developmental Biology Network (APDBN)

Teachers

Higashijima, Shin-ichi

Department of Development, Differentiation and
Regeneration
National Institute for Physiological Sciences
JAPAN

Naruse, Kiyoshi

Department of Biological Sciences
The University of Tokyo
JAPAN

Wada, Hironori

Laboratory for Developmental Gene Regulation
RIKEN Brain Science Institute
JAPAN

Sato, Tomomi

Laboratory for Developmental Gene Regulation
RIKEN Brain Science Institute
JAPAN

Tsuda, Sachiko

Department of Biological Sciences
The University of Tokyo
JAPAN

Lecturer

Sampath, Karuna

Temasek Life Sciences Laboratory
National University of Singapore
SINGAPORE

Supporting Staffs (Takada Lab)

Cheif

Koshida, Sumito

Division of Molecular and Developmental Biology
National Institute for Basic Biology
JAPAN

Akanuma, Takashi

Division of Molecular and Developmental Biology
National Institute for Basic Biology
JAPAN

Ishitani, Shizuka

Division of Molecular and Developmental Biology
National Institute for Basic Biology
JAPAN

Utsumi, Hideko

Division of Molecular and Developmental Biology
National Institute for Basic Biology
JAPAN

Participants

Chakraborty, Anirban

Frontier Science Research Center
Faculty of Medicine, University of Miyazaki
JAPAN

Choy, Siu Wah

Department of Biology and Chemistry
City University of Hong Kong
HONG KONG SAR

Hsiao, Chih-chi

Institute of Molecular Biology
Academia Sinica
TAIWAN

Jia, Shunji

Department of Biological Sciences and Biotechnology
Tsinghua University
CHINA

Lee, Wen-Jau

Department of Bioscience Technology
Chang Jung Christian University
TAIWAN

Lin, Che-Yi

Institute of Cellular and Organismic Biology
Academia Sinica
TAIWAN

Ma, Chun Hang

Department of Medicine
The University of Hong Kong
HONG KONG SAR

Poon, Wing Ling

Department of Biology and Chemistry
City University of Hong Kong
HONG KONG SAR

Takeuchi, Miki

Graduate School of Comprehensive Human Sciences
University of Tsukuba
JAPAN

Tanifuji, Goro

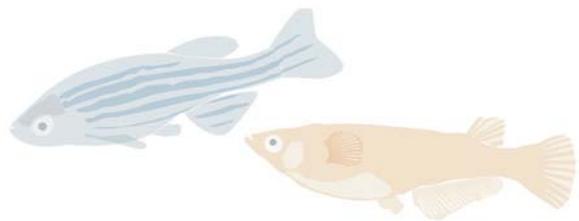
Department of Anatomy
Iwate Medical University School of Medicine
JAPAN

Administration Office

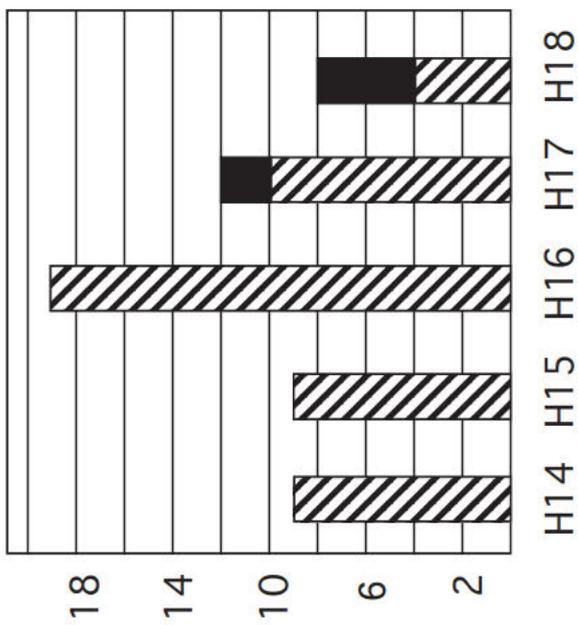
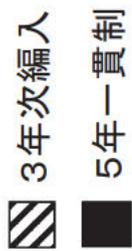
Ueno, Naoto
Division of Morphogenesis
National Institute for Basic Biology
JAPAN

Office Staffs

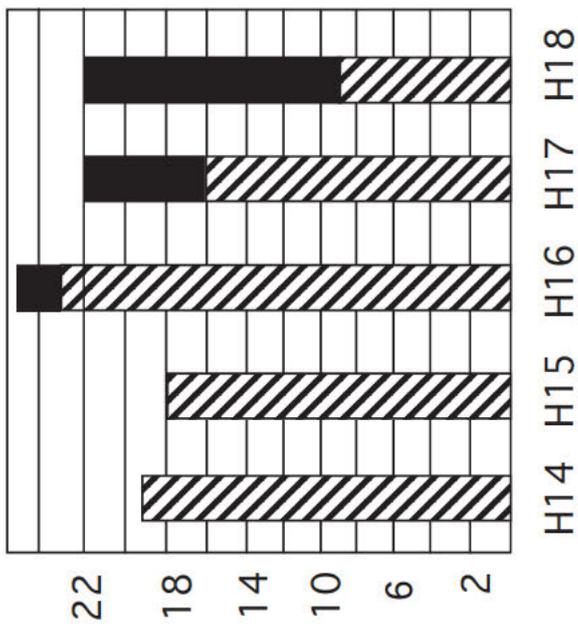
Kurata, Tomoko
Mukohda, Yasuyo
Ota, Misaki
Tanaka, Megumi



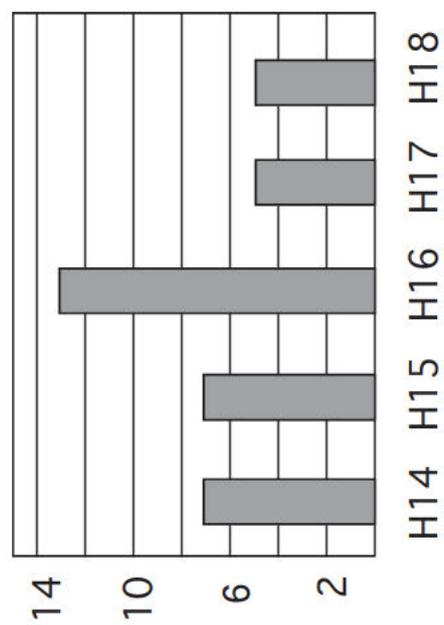
入学者



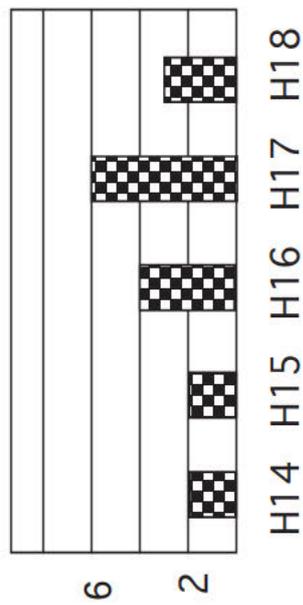
受験者



学位取得者



退学者



研究部門・研究室

細胞生物学領域

- 高次細胞機構研究部門 西村幹夫教授
- 分子細胞生物学研究部門 大隅良典教授
- 細胞増殖研究部門* 長田重一教授
- 細胞構造研究室 小川和男助教授
- 細胞社会学研究室 濱田義雄助手

発生生物学領域

- 生殖生物学研究部門 長濱嘉孝教授
- 性差生物学研究部門 諸橋憲一郎教授
- 形態形成研究部門 上野直人教授
- 発生遺伝学研究部門 小林悟教授
- 分子発生学研究部門 高田慎治教授
- 生殖遺伝学研究室 田中実助教授

神経生物学領域

- 統合神経生物学研究部門 野田昌晴教授
- 脳生物学研究部門 山森哲雄教授
- 行動生物学研究部門* 森裕司教授
- 神経生理学研究室 渡辺英治助教授
- 神経生化学研究室 笹岡俊邦助教授
- 所長研究室 勝木元也教授

進化多様性生物学領域

- 分子遺伝学研究部門 飯田滋教授
- ゲノム動態研究部門 堀内嵩教授
- 生物進化研究部門 長谷部光泰教授
- 種形成機構研究部門* 岡田典弘教授
- 構造多様性研究室 児玉隆治助教授

環境生物学領域

- 分子環境生物学研究部門 井口泰泉教授
- 植物発生遺伝学研究部門* 塚谷裕一教授
- 光情報研究部門* 和田正三教授
- 光環境学研究室 渡辺正勝教授
- ストレス応答機構研究室 三上浩司助教授

理論生物学領域

- 理論生物学研究部門 望月敦史助教授
- ゲノム情報研究室 内山郁夫助手

イメージングサイエンス研究領域

- 発生ダイナミクス研究部門* 宮脇敦史教授
- 時空間制御研究室 野中茂紀助教授

* 客員研究部門

大学共同利用機関法人
自然科学研究機構
基礎生物学研究所

外部点検評価報告書

発行日 平成19年4月
発行者 大学共同利用機関法人 自然科学研究機構
基礎生物学研究所点検評価委員会
〒444-8585
岡崎市明大寺町字西郷中38