

グローバルな
基礎研究から
ブレークスルーを
起こす。

HUMAN FRONTIER SCIENCE PROGRAM
FUNDING FRONTIER RESEARCH INTO COMPLEX BIOLOGICAL SYSTEMS

HUMAN
FRONTIER
SCIENCE
PROGRAM

FUNDING FRONTIER RESEARCH INTO COMPLEX BIOLOGICAL SYSTEMS

Supported by



HUMAN FRONTIER SCIENCE PROGRAM
FUNDING FRONTIER RESEARCH INTO COMPLEX BIOLOGICAL SYSTEMS



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development



HUMAN FRONTIER SCIENCE PROGRAM
FUNDING FRONTIER RESEARCH INTO COMPLEX BIOLOGICAL SYSTEMS

ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム

HFSPとは

HFSP は生体の複雑な機能の解明を目的とする国際共同研究助成プログラムで、1987年のヴェネチア・サミットにおける中曽根首相の提唱により創設されました。実施主体である国際ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム機構 (HFSP) は、フランス (ストラスブール) に設置されており、日本からは、文部科学省及び経済産業省が予算を計上し、日本医療研究開発機構 (AMED) がプログラムの推進に寄与しています。



基本原則

- 1 世界の科学者の国境を越えた研究活動への特色のある支援 (助成)。
Innovative (革新性)、**Interdisciplinary** (学際性)、**International** (国際性) のある「若手」を重視
- 2 研究成果については、科学誌等で広く公表。知的財産権については、HFSPは権利を主張せず、その帰属については、研究当事者間等で適切に処理。生命倫理については、研究実施国の規則に従う。

Contents 目次

研究対象領域・実施体制	4
-------------	---

1 事業内容	5
--------	---

研究 Grant (Research Grant)
フェローシップ (Postdoctoral Fellowships)
キャリア・デベロップメントアワード (CDA : Career Development Award)
受賞者会合 (Awardees Meeting) ・ 中曽根賞 (Nakasone Award)

2 プログラムの成果	11
------------	----

3 成果事例集	15
---------	----

3-1 研究 Grant	16
--------------	----

プログラム Grant

星島 正彦 / カリフォルニア大学サンディエゴ校 生物システム研究センター
竹島 浩 / 京都大学大学院 薬学研究科 生体分子認識学分野
Developmental assembly and synthesis of membrane nano-domains for oscillating cardiac regulation

村上 聡 / 東京工業大学大学院 生命工学研究科
Assembly and activity of multidrug efflux machines

矢野 淳子 / ローレンス・バークレー国立研究所 物理生命科学部門
Taking snapshots of photosynthetic water oxidation: simultaneous X-ray spectroscopy and crystallography

田中元雅 / 理化学研究所脳科学研究センター
Characterization of conformational space in prion proteins using single-molecule techniques

五島剛太 / 名古屋大学大学院理学研究科
Plasticity of non-centrosomal microtubule networks

永田和宏 / 京都産業大学総合生命科学部
Cell Stress and Proteostasis Dysfunction in Aging and Disease

黒田真也 / 東京大学理学系研究科
Cellular Information Processing and Decision Making: from Noise to Robust Phenotypes

安藤敏夫 / 金沢大学理工研究域
Visualizing nanometer-scale structural plasticity of synapses in real time using AFM

吉原良浩 / 理化学研究所・脳科学総合研究センター・シナプス分子機構研究チーム
Mechanistic analysis of neuronal circuit structure and function

小松崎民樹 / 北海道大学・電子科学研究所
Dynamical coordination in a multi-domain, peptide antibiotic mega-synthetase

津田一郎 / 北海道大学電子科学研究所 / 北海道大学数学連携研究センター
Deliberative decision-making in rats

田中智之 / ダンディー大学・生命科学研究科
A multidisciplinary approach to microtubule-kinetochore attachment

樋口秀男 / 東京大学・大学院理学系研究科・物理学専攻
Structure and mechanism of cytoplasmic dynein

吉村成弘 / 京都大学大学院生命科学研究科
Translation by single ribosomes one codon at a time

若手研究者グラント

- 甲斐田 大輔 / 富山大学 先端ライフサイエンス拠点
The role of alternative splicing in tissue specific protein interaction networks*
- 清水健太郎 / チューリッヒ大学植物生物学研究所
Network merging analysis of duplicate genome function in recently hybridized species
- 高野順平 / 北海道大学大学院農学研究院
Molecular dissection of Casparian strip function in nutrient homeostasis in higher plants
- 成田匡志 / Cancer Research UK, Cambridge Research Institute
A new stress-induced program of senescence and its multi-dimensional regulation.
- 松田欣之 / 東北大学大学院理学研究科化学専攻
Probing the mechanism of the cleavage reaction in catalytic RNAs

3-2 フェローシップ

54

長期フェローシップ

- 平川有宇樹 / 名古屋大学 WPI-ITbM
The role of peptide signaling in the evolution of vascular cambia
- 秋吉文悟 / オクスフォード大学 (Sir William Dunn School of Pathology)
Elucidate the segregation mechanism of large and small chromosomes in *Trypanosoma brucei*
- 松井稔幸 / ハーバード大学 (Broad Institute of MIT and Harvard)
A systems approach to deciphering carcinogenesis in human B cells
- 清光智美 / ホワイトヘッド研究所 (Whitehead Institute, Iain Cheeseman Lab.)
Molecular dissection of the dynein regulatory network at the mitotic cell cortex
- 吉田大和 / ミシガン州立大学植物生物学研究科
Structural and functional studies of the plastid division machinery in plants
- 佐田亜衣子 / コーネル大学 (Molecular Biology and Genetics, Tudorita Tumber)
Epigenetic regulation of stem cell fate acquisition in mouse skin
- 木原泰行 / スクリプス研究所 ドリス神経科学センター
Systems biology approach to the molecular basis of lipid metabolism in inflammatory responses
- 川上隆史 / マサチューセッツ工科大学化学科
Site-specific labeling of quantum dots inside living cells for single molecule imaging
- 永井成樹 / スタンフォード大学 Kornberg 研究室
Molecular basis of transcriptional silencing
- 林真理 / ソーク研究所 分子細胞生物学研究室
The role of cohesin in telomere maintenance and dynamics of telomeres in cancer cells
- 木瀬孔明 / ルーベン・カトリック大学
Molecular mechanisms of neuronal circuit formation controlled by Dscam

3-3 CDA (キャリア・ディベロップメント・アワード)

76

- 田中博和 / 大阪大学大学院理学研究科
Elucidation of molecular mechanisms controlling cell specification and cell polarity in *Arabidopsis*.
- 西野達哉 / 国立遺伝学研究所・分子遺伝研究部門
Solution dynamics and structural biochemistry of the vertebrate kinetochore protein complex.

5 FAQ

81

5 助成に対するお問い合わせ

84

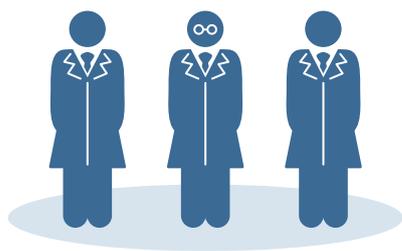
研究対象領域

生体の持つ精妙かつ複雑なメカニズムの解明のための基礎研究

HFSP は生体の複雑な機能に焦点を当てた新規でイノベーティブ、かつ学際的な基礎研究を支援します。研究トピックは、分子・細胞レベルのアプローチからシステムや認知神経科学、生体間の相互作用まで多岐にわたります。特に、生物学者と他分野（物理学、数学、化学、コンピュータサイエンス、工学など）の科学者が、生命科学の最先端の諸問題に取り組む独創的な共同研究に重点を置きます。

実施体制

各国の研究者



応募申請



助成金

運営支援国

MSPs(The Management Supporting Parties)

日本・カナダ・フランス・ドイツ・イタリア・英国
米国・スイス・EU・インド・オーストラリア・韓国
ニュージーランド・ノルウェー・シンガポール



運営資金

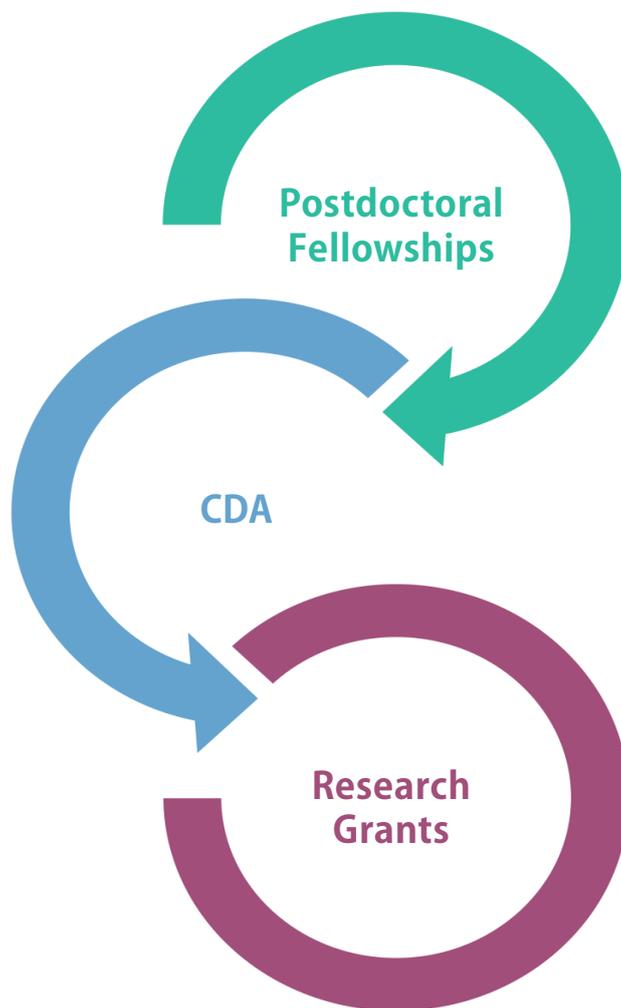


国際ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム機構 (HFSP)

評議員会	評議員会は、運営全般に責任を有するものであり、各運営支援国政府が指名する評議員から構成されています。
科学者会議	評議員会は、運営全般に責任を有するものであり、各運営支援国政府が指名する評議員から構成されています。
審査委員会	審査委員会は、研究者からの申請書を審査し、助成対象者を選定しています。
事務局	事務局は、評議員会及び科学者会議による方針に沿って本事業の運営を担当しています。

1 事業内容

事業内容



長期フェローシップ/学際的フェローシップ

若手研究者が、国外の優れた研究室で研究経験を得ることを支援

- 助成期間：3年間
- 助成金額：3年間で約14万ドル相当の生活手当、その他研究費、旅費、子供手当を支給（米国の場合）

CDA (キャリア・デベロップメントアワード)

若手研究者が帰国時に独立した研究を始めることを支援

- 助成期間：3年間
- 助成金額：3年間に総額30万ドル

プログラム・グラント/若手研究者グラント

国際共同研究チームへの研究費の助成

- 助成期間：3年間
- 助成金額：最大45万ドル/年

研究グラント (Research Grants)

プログラム・グラント/若手研究者グラント

国際共同研究チームへの研究費の助成

- 助成期間：3年間
- 助成金額：最大45万ドル/年
- 対象：2ヶ国以上の研究者、原則として1ヶ国1名、合計2～4名からなる国際共同研究チームを対象とします。

異なる専門知識を組み合わせた革新的アプローチによって、単一の研究室では解明することのできなかった基礎生物学上の問題に取り組むことを目指す研究者の国際共同研究に対して助成されます。特に、生物科学の問題に焦点を当て、異なる研究分野（例えば化学、物理学、コンピューターサイエンス、工学など）の研究者を組み合わせた新たな共同研究に重点を置きます。新たな、価値あるアイデアや革新的なアプローチを促進するため、予備的なデータは必ずしも応募に必要ではありません。

プログラムグラント (Program Grants)

独立した研究者のチームに与えられ、研究者のキャリア段階は問いません。研究者のチームは共同作業を通じて新しい研究分野を開発することが望まれます。又、若手の独立した研究者の参加を奨励しています。

若手研究者グラント (Young Investigator Grants)

メンバー全員が独立した研究室を与えられて5年以内の研究者（准教授、講師、助教またはそれに同等の研究者：*ポスドクはメンバーとなることはできません）、かつ博士号取得後10年以内の研究者から成るチームに与えられます。

申請スケジュール

各プログラムは毎年1回、採択審査を行っています。各年度の申請は翌年度以降の助成を対象としています。すべての申請に対して、厳格なピアレビューのもとに審査が行われます。世界中の研究者が申請可能ですが、運営支援国以外の研究者には一部制限があります（詳しくは国際HFSP機構ホームページ (<http://www.hfsp.org/>)よりご確認ください)

1月

研究グラント申請書ダウンロード開始（オンライン申請：1月中旬～）

3月

研究グラント応募書類（1次審査：letter of intent）提出締切

7月

1次審査の結果通知

10月

2次審査用書類（full application）提出締切

翌3月

助成対象者の発表

フェローシップ (Postdoctoral Fellowships)

長期フェローシップ/学際的フェローシップ

若手研究者が、国外の優れた研究室での国際研究の機会を経て一流の研究者になることを支援

- 助成期間：3年間
- 助成金額：3年間で約14万ドル相当の生活手当、その他研究費、旅費、子供手当を支給（米国の場合）
- 対象：博士号取得後3年以内の研究者を対象とします。

キャリアの初期にある研究者が国外において新しい研究分野に移動することで幅広い研究スキルを身につけることを支援しています。

長期フェローシップ (LTF: Long-Term Fellowships)

生命科学分野で博士号を取得し、国外の研究室でより幅広い経験を積みたいと考えている研究者のためのフェローシップです。

学際的フェローシップ (CDF : Cross-Disciplinary Fellowships)

生命科学以外の分野（物理科学、化学、数学、工学、コンピューターサイエンス）で博士号を取得し、生命科学の分野で訓練を受けたいと考えている者のためのフェローシップです。

申請スケジュール

各プログラムは毎年1回、採択審査を行っています。各年度の申請は翌年度以降の助成を対象としています。すべての申請に対して、厳格なピアレビューのもとに審査が行われます。世界中の研究者が申請可能ですが、運営支援国以外の研究者には一部制限があります（詳しくは国際HFSP機構ホームページ (<http://www.hfsp.org/>)よりご確認ください）。

5月

フェローシップ申請書ダウンロード開始（オンライン申請：7月上旬～）

8月

フェローシップ公募締切

翌3月

助成対象者の発表

キャリア・デベロップメントアワード (CDA : Career Development Award)

CDA (キャリア・デベロップメントアワード)

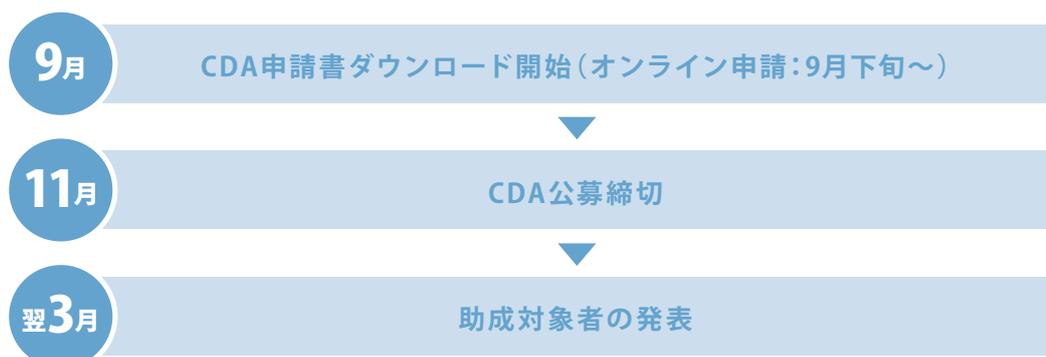
若手研究者が帰国時に独立した研究を始めることを支援

- 助成期間: 3年間
- 助成金額: 3年間に総額30万ドル
- 対象: HFSPの長期または学際的フェローシップを受けている、あるいは受けたことのある研究者を対象とします。

若手研究者が母国あるいはHFSP加盟国において独立した研究室を立ち上げることを支援します。

申請スケジュール

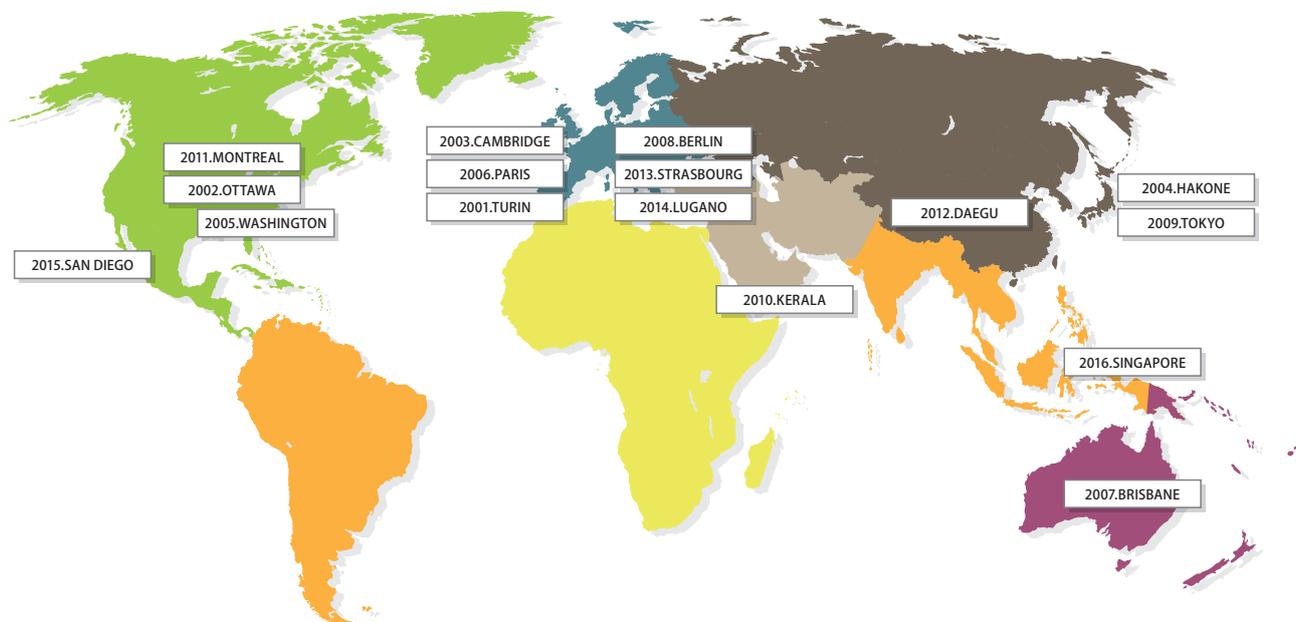
各プログラムは毎年1回、採択審査を行っています。各年度の申請は翌年度以降の助成を対象としています。すべての申請に対して、厳格なピアレビューのもとに審査が行われます。世界中の研究者が申請可能ですが、運営支援国以外の研究者には一部制限があります(詳しくは国際HFSP機構ホームページ (<http://www.hfsp.org/>)よりご確認ください)



受賞者会合 (Awardees Meeting)

受賞者会合は、HFSPのグラント、フェローシップを一定の年度に受けた研究者が一同に会し、講演、ポスターセッション等を行う会合です(年1回開催)受賞者会合は、各国受賞者の情報・意見交換の場として評判が高く、年々参加者数が増加する傾向にあります。

開催地



中曽根賞 (Nakasone Award)

生物学にとってブレイクスルーとなる顕著な研究成果を上げた研究者を称える中曽根賞 (Nakasone Award) が、HFSP創設20周年を記念して制定されました。この賞は、HFSP受賞者だけでなく、あらゆる研究者を受賞候補としています。

● 2010年からの中曽根賞の受賞者一覧

受賞年度	受賞者	所属	受賞者テーマ
2010年	Karl Deisseroth	スタンフォード大学(米国)	神経回路網の機能を研究するための光遺伝学手法の開発
2011年	Michael Elowitz	カリフォルニア工科大学(米国)	遺伝子発現ノイズの研究
2012年	Gina Turrigiano	ブランダイス大学(米国)	神経系におけるホメオスタシス可塑性の研究
2013年	Stephen Quake	スタンフォード大学(米国)	高度な生物物理学の測定技術の開発
2014年	Uri Alon	ワイツマン科学研究所(イスラエル)	ネットワークモチーフの発見
2015年	James J. Collins	ボストン大学(米国)	合成遺伝子ネットワーク及びプログラム可能な細胞における研究
2016年	Emmanuelle Charpentier	マックス・プランク感染生物学研究所(ドイツ)	CRISPR-Cas9 システムの研究
	Jennifer Doudna	カリフォルニア大学バークレー校(米国)	

2 プログラムの成果

プログラムの成果

1990年度の事業開始以来、HFSPは1,029件の研究課題、3,804名の世界の研究者に対して研究グラントを支援し、また、2,994名の若手研究者に対してフェローシップの助成をしてきました。過去にHFSP研究グラントに採択された受賞者の中から、26名もの栄えあるノーベル賞受賞者を輩出しています。

HFSPグラント獲得後にノーベル賞を受賞した研究者

受賞者氏名	国名	受賞年度	受賞部門	受賞理由	HFSPグラント 受賞年度	HFSP研究グラント受賞テーマ
1 クリスチアーネ・ニュスライン・フォンハルト博士	独	1995	医学・生理学賞	初期胚発生における遺伝的制御に関する発見	1993	ゼブラフィッシュ初期胚の研究のための遺伝的変異の挿入
2 ロルフ・ツィンカーナーゲル博士	スイス	1996	医学・生理学賞	免疫システムによるウイルス感染細胞の認識方法の発見	1994	遺伝子ターゲットングによる感染に対する免疫反応の分析
3 ステープン・チュー博士	米	1997	物理学賞	レーザー光による原子の冷却とトラップ方法の開発	1993	光ピンセットを用いた1分子メカニクス
4 スタンレー・ブルジナー博士	米	1997	医学・生理学賞	プリオン：新しい感染症の生物学的原理	1994	遺伝子組替えと遺伝子ターゲットングによるプリオンタンパク質の機能とコンフォメーション
5 ジョン・ウォーカー博士	英	1997	化学賞	ATP (アデノシン三リン酸) の合成の基礎をなす酵素メカニズムの解明	1996	F1F0-ATP 分解酵素の F0 膜埋め込み部分の構造機能解析
6 ティモシー・ハント博士	英	2001	医学・生理学賞	細胞周期の主要な制御因子の発見	1992 1997	1992 年度：サイクリンの代謝回転制御 1997 年度：遺伝情報の M-1 発現
7 ポール・ナース博士	英	2001	医学・生理学賞	細胞周期の主要な制御因子の発見	1994	分裂酵母と動物における G1 進行を制御する新規エレメント
8 ジョン・サルストン博士	英	2002	医学・生理学賞	器官発生と、プログラムされた細胞死の遺伝的制御	1991	遺伝子シークエンスの同定による C. elegans・ホメオボックスと核ホルモン受容体遺伝子の解析
9 ビーター・アグレ博士	米	2003	化学賞	生体細胞膜に存在する物質の通り道の研究	2000	M1Pファミリーチャネルタンパク質であるアクアポリンや溶質トランスポーターの構造と機能と制御
10 リンダ・バック博士	米	2004	医学・生理学賞	嗅覚受容体及び嗅覚情報処理の発見に対して	1995	化学的感覚：嗅覚と味覚の受容における分子メカニズム
11 アブラム・ハーシュコ博士	イスラエル	2004	化学賞	ユビキチンによるタンパク質分解機構の発見	1998	G1期の細胞周期進行の調節における Skp1 と Cullins の役割
12 ロジャー・コーンバーグ博士	米	2006	化学賞	真核生物における転写の研究	1990 1993 1997 2000	eukariotic 遺伝子規定のサーキットの構造とメカニズム 転写複合体の X 線構造決断へのアプリケーションがあるタンパク質結晶のエピタキシャル成長 リボ核酸ポリメラーゼ転写調節因子 III: 転写、DNA 修理、セルサイクルコントロール、および人間のかかる病気における役割 転写規則の仲介
13 ロジャー・チェン博士	米	2008	化学賞	緑色蛍光タンパク質 (GFP) の発見と開発	1995	細胞内カルシウム貯蔵部位の分子生理学
14 ジャック・シヨスタック博士	米	2009	医学・生理学賞	テロメアと酵素・テロメラーゼによる染色体の保護に関する発見	2001	人工進化による目新しい遺伝子の記号化体系の創造
15 ベンカトラマン・ラマクリシュナン博士	米	2009	化学賞	リボソームの構造と機能に関する研究	2001	トランス翻訳：転移 RNA として機能する tmRNA とメッセンジャー RNA の分析
16 エイダ・ヨナス博士	イスラエル	2009	化学賞	リボソームの構造と機能に関する研究	2003	総合的な理論的、または、実験的なアプローチによる目新しい機能的なリボ核酸とドラッグデザイン
17 ジュール・ホフマン博士	仏	2011	医学・生理学賞	自然免疫の活性化に関する発見	1995	自然免疫反応の系統発生的観点
18 ラルフ・スタインマン博士	米	2011	医学・生理学賞	樹状細胞の発見と獲得免疫におけるその役割の発見	1996 2006	抗原補足新規受容体である DEC-205 のリガンドの同定 感染性シナプスと疾患伝播
19 ジェームズ・ロスマン博士 James E. Rothman	米	2013	医学・生理学賞	細胞内で生成されたタンパク質を細胞核などの目的の場所まで運ぶ仕組み (小胞輸送) の解明	1990 1994 2005	Molecular recognition in protein targeting and vesicular traffic タンパク質ターゲットングと小胞輸送における分子認識 Molecular recognition in intracellular traffic events 細胞内輸送事象における分子認識 Conformational changes and energies involved in SNARE-induced membrane fusion SNARE 誘導性膜融合に関与する立体構造変化とエネルギー
20 ランディ・シェクマン博士 Randy W. Schekman	米	2013	医学・生理学賞	細胞内で生成されたタンパク質を細胞核などの目的の場所まで運ぶ仕組み (小胞輸送) の解明	1991 1995	Fundamental mechanisms of intracellular protein targeting 細胞内タンパク質ターゲットングの基本的機構 Membrane traffic mediated by alternative coat proteins 代替コートタンパク質によって仲介される膜輸送
21 トーマス・スードフ博士 Thomas C. Südhof	米	2013	医学・生理学賞	細胞内で生成されたタンパク質を細胞核などの目的の場所まで運ぶ仕組み (小胞輸送) の解明	1995	Functions of small weight GTP-binding proteins in neurotransmitter release 神経伝達物質放出における低分子量 GTP 結合蛋白質の機能
22 マーティン・カープラス博士 Martin Karplus	米・奥	2013	化学賞	複雑な化学反応に関するマルチスケールモデルの開発	2005	How myosin walks: a molecular dynamics and engineering analysis of chemomechanical transduction どのようにミョシンは移動するのか：化学機械的変換の分子動力学と技術解析
23 マイケル・レヴィット博士 Michael Levitt	米・英	2013	化学賞	複雑な化学反応に関するマルチスケールモデルの開発	2008	Structure and dynamics of neuronal granules that regulate RNA localization RNA 局在を調節する顆粒神経細胞の構造と力学
24 ジョン・オキーフ博士 John O'Keefe	米・英	2014	医学・生理学賞	超高解像度蛍光顕微鏡の開発	1994	The role of hippocampal synaptic plasticity in learning and memory 学習及び記憶における海馬シナプスの可塑性の役割
25 シュテファン・ヘル博士 Stefan W. Hell	独	2014	化学賞	複雑な化学反応に関するマルチスケールモデルの開発	2010	Nanoscale photoactivation and imaging of synaptic physiology ナノスケール光活性化及びシナプス生理学イメージング
26 アジズ・サンチャル博士 Aziz Sanchar	トルコ・米	2015	化学賞	DNA 修復機構に関する研究	1992	Recognition and repair of DNA Lesions DNA 損傷の認識及び修復

HFSP グラント獲得後にノーベル賞を受賞した研究者と 共同研究した日本人研究者

受賞者 ノーベル賞受賞年	国籍	グラント 年度	内容	日本人共同研究者 所属機関 (当時)	日本人共同研究者の受賞歴
1 Roger D. Kornberg 2006年 / 化学賞	米国	1990年	真核生物遺伝子制御機構の構造とそのメカニズム	深沢 俊夫 慶應義塾大学	不明
				半田 宏 東京工業大学	① 1999年 矢崎学術賞 ② 2002年 手島賞 ③ 2005年 文部科学大臣表彰 / 科学技術賞 (研究部門)
2 Tim Hunt 2001年 / 生理学・医学賞	英国	1992年	サイクリンの代謝回転	松本 邦弘 名古屋大学	① 1985年 日本遺伝学会奨励賞 ② 2001年 日産科学賞 ③ 2001年 木原記念財団学術賞 ④ 2002年 井上学術賞 ⑤ 2012年 持田記念学術賞 ⑥ 2012年 紫綬褒章 ⑦ 2013年 中日文化賞
3 Paul Nurse 2001年 / 生理学・医学賞	英国	1993年	分裂酵母と動物における G1 展開を制御する新規要素	岡山 博人 東京大学	不明
4 Linda B. Buck 2004年 / 生理学・医学賞	米国	1995年	化学的感覚：嗅覚と味覚の受容における分子メカニズム	栗原 堅三 北海道大学	① 1976年 日本薬学会奨励賞 ② 1997年 日本薬学会賞 ③ 2007年 日本味と匂学会賞
5 Tsien Roger Y 2008年 / 化学賞	米国	1995年	細胞内カルシウム貯蔵における分子生理学	河西 春郎 東京大学	① 2003年 塚原伸晃記念賞 ② 2010年 上原賞
6 Jack W. Szostak 2009年 / 生理学・医学賞	米国	2001年	人工進化による目新しい遺伝子の記号化体系の創造	芝 清隆 (財) 癌研究会癌研究所 菅 裕明 ニューヨーク州立バッファロー大学	2002年 東京テクノフォーラム 2.1 賞 ゴールドメダル 癌研究会学術賞 2006年 内閣府産学官連携功労者表彰 ① 2011年 日本学術会議会長賞 ② 2012年 日本化学会第 30 回学術賞
				姫野 依太 弘前大学	① 1998年 日本生化学会奨励賞 ② 2012年 弘前大学学術特別賞 (遠藤賞)
8 YONATH Ada 2009年 / 化学賞	イスラエル	2003年	総合的な理論的、または、実験的なアプローチによる目新しい機能的なリボ核酸とドラッグデザイン	田中 勲 北海道大学	不明
9 Jules Hoffmann 2011年 / 生理学・医学賞	米国	1995年	自然免疫反応の系統発生的観点	名取 俊二 東京大学	① 1997年 日本薬学会賞 ② 1998年 山梨科学アカデミー賞
10 Ralph Steinman 2011年 / 生理学・医学賞	英国	1996年	抗原補足新規受容体である DEC-205 のリガンドの同定	稲葉 カヨ 京都大学	不明
11 Randy W. Schekman 2013年 / 医学・生理学賞	米国	1991年	細胞内タンパク質ターゲティングの基本的機構	水島 昭二 東京大学	① 1976年 松永賞 ② 1982年 中日文化賞 ③ 1988年 日本農芸化学会賞 ④ 1990年 バイオインダストリー協会賞 ⑤ 1992年 内藤記念科学振興賞 ⑥ 1994年 紫綬褒章
				高井 義美 大阪大学	① 1982年 日本生化学会奨励賞 ② 1985年 三越医学賞 ③ 1994年 日産科学賞 ④ 1996年 大阪科学賞 ⑤ 1997年 井上学術賞 ⑥ 2003年 紫綬褒章
12 Thomas C. Südhof 2013年 / 医学・生理学賞		1995年	神経伝達物質放出における低分子量 GTP 結合蛋白質の機能	高井 義美 大阪大学	① 1982年 日本生化学会奨励賞 ② 1985年 三越医学賞 ③ 1994年 日産科学賞 ④ 1996年 大阪科学賞 ⑤ 1997年 井上学術賞 ⑥ 2003年 紫綬褒章
13 Aziz Sançar 2015年 / 化学賞	トルコ 米国	1992年	DNA 損傷の認識及び修復	関口 睦夫 九州大学	① 1992年 日本遺伝学会賞 ② 1997年 日本学士院賞 ③ 2000年 西日本文化賞

HFSPグラントを受けた後、主要な賞を受賞した日本人研究者

	HFSP受賞者	所属(当時)	HFSP 受賞に関する情報	受賞内容
1	岸本 忠三	大阪大学	研究グラント 1991 年	日本学士院賞 (1992) 日本学士院会員 (1995) 文化勲章 (1998) コッホ・ゴールドメダル (2003) 日本国際賞 (2011)
2	関口 睦夫	九州大学	研究グラント 1992 年	日本学士院賞 (1992) 日本学士院賞 (1997) 西日本文化賞 (2000)
3	竹市 雅俊	京都大学	研究グラント 1993 年・1995 年	日本学士院賞 (1996) 日本学士院会員 (2000) 慶応医学賞 (2001 年) 文化功労者 (2004) 日本国際賞 (2005) トムソン・ライター引用栄誉賞 (2013)
4	田中 啓二	徳島大学	研究グラント 1995 年	日本学士院賞 (2010) 慶応医学賞 (2011)
5	谷口 維紹	大阪大学	研究グラント 1991 年・1996 年	慶応医学賞 (1997) 日本学士院賞 (2000) 文化功労者 (2009)
6	中西 香爾	コロンビア大学	研究グラント 1991 年	文化功労者 (1999) キング・ファイサル国際賞 (2002) 文化勲章 (2007)
7	成宮 周	京都大学	研究グラント 1992 年・1996 年	日本学士院賞 (2006)
8	野本 明男	東京大学	研究グラント 1993 年	日本学士院賞 (2004)
9	廣川 信隆	東京大学	研究グラント 1991 年	日本学士院賞 (1999) 日本学士院会員 (2004) 文化功労者 (2013 年)
10	二井 將光	大阪大学	研究グラント 1990 年・1994 年	日本学士院賞 (2012)
11	本庶 佑	京都大学	研究グラント 1990 年	日本学士院賞 (1996) 文化功労者 (2000) 日本学士院会員 (2005) ロベルト・コッホ賞 (2012) 文化勲章 (2013 年)
12	御子柴 克彦	理化学研究所	研究グラント 1993 年・1998 年	慶応医学賞 (1998) 日本学士院賞 (2009 年)
13	宮下 保司	東京大学	研究グラント 1991 年	慶応医学賞 (2003) 紫綬褒章 (2004) 日本学士院賞 (2007)
14	柳田 敏雄	大阪大学	研究グラント 2003 年	学士院賞 (1998) 文化功労者 (2013)
15	柳田 充弘	京都大学	研究グラント 1990 年・1995 年	日本学士院賞 (2003) 文化功労者 (2004) 文化勲章 (2011 年)

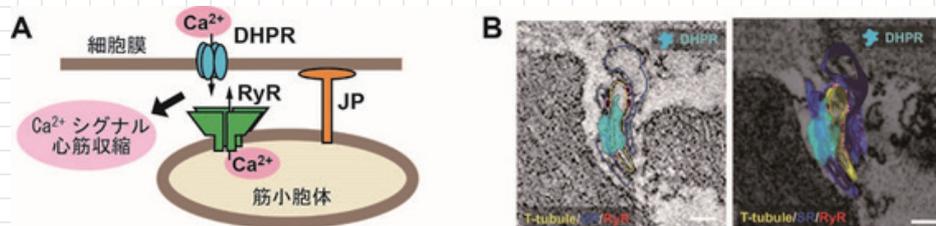
3 成果事例集

Developmental assembly and synthesis of membrane nano-domains for oscillating cardiac regulation

受賞者指名	HOSHIJIMA Masahiko	 Japan	University of California San Diego, USA
共同研究者	竹島 浩	 Japan	京都大学大学院薬学研究科
	SOELLER Christian	 UK	University of Exeter, UK

Summary 研究概要

心臓の結節ペースメーカー細胞で発生した脱分極は、刺激伝導系を經由して心筋細胞に伝達され、収縮反応を誘発する。心筋興奮収縮連関（脱分極から細胞質 Ca^{2+} 濃度上昇へシグナル変換反応）は、細胞膜の心筋型ジヒドロピリジン感受性電位依存性 Ca^{2+} チャンネル (DHPR) と筋小胞体の Ca^{2+} 放出チャンネルである心筋型リアノジン受容体 (RyR) の機能共役により形成される（添付図 A）。このチャンネル機能共役は細胞膜と筋小胞体が近接した diad または peripheral coupling とよばれる結合膜構造内にて構築され、結合膜形成には心筋型ジャンクトフィリン (JP) が不可欠であることも知られている。また、心筋症や心不全の病態では興奮収縮連関の効率低下が推定されており、結合膜構造の退縮や形状異常が指摘されている。しかしながら、DHPR, RyR および JP の結合膜構造における詳細な局在、仮想されるタンパク質間相互作用の局在への影響、病態進行時の発現や分布の変動などについては不明である。これら課題の解決に向けた形態学的究明を目指して、本国際共同研究では Hoshijima（研究代表者）が新たな電子顕微鏡技術（3D 電顕像再構成法とオルガネラ特異的電顕染色法）の開発を担当するとともに（添付図 B）、Soeller が高分解能蛍光顕微鏡技術による分子局在検討実験、竹島が Cav1.2, RyR2 や JP2 の欠損や過剰発現のモデル心筋の作出実験を分担するという相補的な研究が実施されている。



(A) 心筋の興奮収縮連関と結合膜構造 (DHPR, RyR と JP については本文参照)

(B) 3次元電子顕微鏡像と超分解能光学顕微鏡像の重ね合わせによる心筋細胞の興奮収縮連関の実像

Q1. HFSPに応募した理由

共通した課題の解決に向けて、異なった研究手法による多面的アプローチを可能にする本プログラムグラントにより理想的な国際共同研究に参画できると考えたため、申請に参画させていただきました。採択率はかなり厳しい状況でしたが、我々の申請を高評価して採択へ導いていただいた選考委員の方々に、この場を借りて御礼申し上げたいと存じます。

Q2. HFSPのメリット

立案された国際共同研究プロジェクトに対して、比較的自由的な裁量にて支出可能な HFSP グラント分与金は、国立大学に身を置く教員（竹島）にとって貴重な研究資金となっております。また、計画された共同研究の具体化のためにカルフォルニア大学サンディエゴ校の Hoshijima 研究室に主要参画者が集い、先駆的な細胞生物学や形態学の実験手法や機器に関して討論したことは刺激的な経験となりました。さらに、成果発表のために HFSP Awardees Meeting に参加させていただきました際には、微生物や植物などを対象にした不慣れな分野からの先端的成果も見聞させていただき、研究意欲をリフレッシュすることも出来ました。

Q3. 助成期間を振り返って

実験手法の確立や変異マウスの作出などに予想以上に手間取り、助成期間の前半には各グループ内における共同研究の準備作業に終始した印象です。グループ集会を数回開催して、実際に共同研究に参画している各グループの若手研究者間で問題点を共有したことがその後の解決に大いに貢献したものと思います。現在のところ、本共同研究の枠組みから発表された研究報告は僅かではありますが、その成果に基づいて学位取得者を輩出したことが印象深く記憶されています。竹島グループ内では、雇用費用の一部に本分担研究費を支出した研究員が手掛ける遂行中の実験にて新規な知見が得られていますので、他のグループから提供される形態学的成果も集約することで論文発表を予定しています。

Q4. 具体的な成果 (学会などでの発表例、学会雑誌などへの掲載例)

- 1) Takeshima, H., Hoshijima, M. & Song, L-S. Ca²⁺ microdomains organized by junctophilins. *Cell Calcium* 58, 349-356, 2015.
- 2) Rajagopal, V., Bass, G., Walker, C. G., Crossman, D. J., Petzer, A., Hickey, A., Siekmann, I., Hoshijima, M., Ellisman, M., Crampin, E. J. & Soeller, C. Examination of the effects of heterogeneous organization of RyR clusters, myofibrils and mitochondria on Ca²⁺ release patterns in cardiomyocytes. *PLoS Comput Biol.* 11, e1004417, 2015.
- 3) Wong, J., Baddeley, D., Bushong, E. A., Yu, Z., Ellisman, M. H., Hoshijima, M. & Soeller, C. Nanoscale distribution of ryanodine receptors and caveolin-3 in mouse ventricular myocytes: dilation of t-tubules near junctions. *Biophys J.* 104, L22-24, 2013.

Q5. 今後の HFSP への応募者に向けたメッセージ

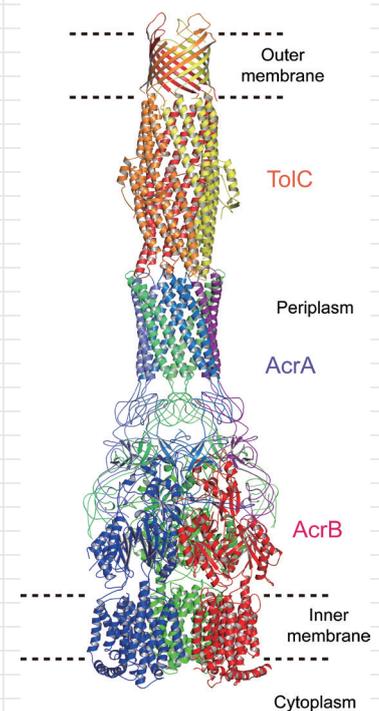
近年の経済的な低迷に対応して、本邦の研究費配分は実学応用分野へ大きくシフトしており、基礎研究分野での研究費獲得は熾烈を極めています。この研究費のシフトに加えて、国立大学や国権機関での人員削減も若者のアカデミック研究離れに拍車を掛けているように思います。HFSP Awardees Meeting においては冒頭に社会貢献への展望を説明するような成果発表は皆無であり、新鮮な印象を受けましたし、実際の採択課題も基礎研究指向のものが大半を占めるものと思います。国際共同研究にて基礎的課題にチャレンジする研究者には、積極的に HFSP 研究助成申請を勧めたいと存じます。

Assembly and activity of multidrug efflux machines

受賞者指名	村上聡	 Japan	東京工業大学
共同研究者	Ben F. Luisi	 UK	University of Cambridge
	Leendert Hamoen	 Netherlands	University of Amsterdam
	Klaas M. Pos	 Germany	Goethe University
	Hendrik W.van Veen	 UK	University of Cambridge

Summary 研究概要

抗生物質や抗菌薬が効かなくなる薬剤耐性化した病原性細菌は、院内感染や市中感染で拡がりをみせ、いまや大きな社会問題のひとつとなっている。耐性化の原因の一つに、細菌細胞からの薬剤の排出があげられる。その排出輸送に関わるのが、細胞膜に存在する薬剤排出トランスポーターと呼ばれる一群の膜タンパク質複合体である。その分子メカニズムを本質的に理解することは、膜を介した物質輸送という生物科学的な興味にとどまらず、排出されない薬剤や、排出を阻害する薬剤の開発などの応用展開も期待できる。緑膿菌などのグラム陰性細菌の持つ薬剤排出トランスポーター複合体を巡って、2000年ケンブリッジ大のルイーダたちは、外膜に存在するチャンネルの立体構造を決めた。続く2002年村上たちは細胞膜に存在するトランスポーター本体の構造を決め、さらに2006年村上らと、ドイツ・ゲーテ大のポスらはトランスポーターの構造情報を高度化し、2012年にはルイーダのグループは内外膜をつなぐ複合体のクライオ電顕像を発表した。これら当該研究領域を先導する研究者に加え、トランスポーターの機能研究や、蛍光顕微鏡観察分野で世界をリードする研究グループを加えることで、正に排出トランスポーター研究の次世代の方向性を示し、それを先導することができることを私たちは確信して、かつての競合相手たちと手を取り合う共同研究を企画することにした。



Result 研究成果

- 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0件、国際誌 1件)
 Curr Opin Struct Biol. 2015 Aug;33:76-91. doi: 10.1016/j.sbi.2015.07.015. Epub 2015 Aug 15.
 Structure, mechanism and cooperation of bacterial multidrug transporters.
 Du D, van Veen HW, Murakami S, Pos KM, Luisi BF.
- 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
 - ・多剤排出トランスポーターによる薬剤の認識および排出機構、口頭発表、村上聡、千里ライフサイエンスセミナー@千里ライフサイエンスセンター・大阪、2016年7月、国内
 - ・脂溶性気質を排出するトランスポーターの結晶構造解析と機能解析、口頭発表、村上聡、大16回日本蛋白質科学会@福岡国際会議場、2016年6月、国内
 ほか

Q1. HFSPに応募した理由

私たちは、ゴードン会議などで毎回顔を合わせるメンバーたちであったが、かつては同じ研究領域で切磋琢磨する競合相手でもあった。互いに一定の達成を得て、気づいたのは私たちが当該排出トランスポーター複合体の構造と機能の研究において世界を先導するグループであり、いつしか一緒にやれたらもっとすごいことができるだろうということだった。そのようなアイデアをスムーズに実行に繋ぐ国際的な事業は HFSP しかない。

Q2. HFSPのメリット

何より資金の使い勝手が良い点が挙げられる。次年度繰越はいうに及ばず、大学内では寄付金の扱いになるため、真に研究に必要な物事であれば、支出が許されることが殆どであった（真に研究に必要な物事でさえ支出できない場合も多いのが昨今の大学を取り巻く外部資金執行の難しさではある）。

Q3. 助成期間を振り返って

振り返るには早すぎるが、現時点でもレビュー中の論文（共著）が複数あり、極めて大きな成果を結実させることができた。かつての競合相手ではあるが、共通の資金を受ける（同じ釜の飯を喰う）ことにより、定期的に開かれるミーティングでもいづらか未発表のデータについても議論することができ、真に国際的な共同研究を実施することができたのは、今後の研究生活のなかに於いても大きな財産となった。

Q4. 今後の展開

共著論文のリバイズなど差し迫ったタスクなどいづらか今後も協働が続くが、それ以外にも、このご縁を生かし今後も共同研究が続けられるようにと、何か別の予算措置を探しているところである。口先だけの共同ではない、やはり共通の資金を分け合ってやるからこそ生まれる責任や義務やお互いへの信頼（相手に対する安心？）とうものも生まれるのだと思う。だから他の資金を取るのが、研究成果の次に出てくる大事な今後の展開である。

Q5. 今後の HFSP への応募者に向けたメッセージ

競合相手は最も近い理解者になるかも知れない。科学は占有しようとせず、当該ソサエティーを育成させるように皆とシェアすべきである。そのためには、自分の専門的技術（もしあるなら、というか、無いと話にならない）に自信を持った上で、惜しまず誰かに教え、誰かに利用して貰うようにすれば、もっと世界は広がる。それが科学者の真の喜びなのかも知れない。

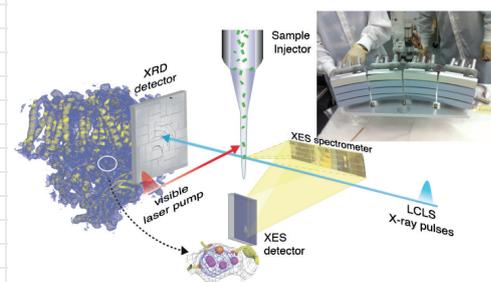
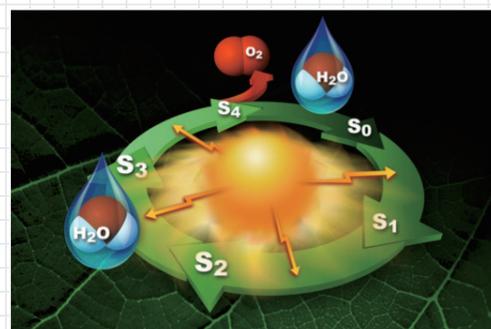


Taking snapshots of photosynthetic water oxidation: simultaneous X-ray spectroscopy and crystallography

受賞者指名	矢野淳子	USA	ローレンスバークレー国立研究所
共同研究者	Uwe Bergmann	USA	SLAC National Accelerator Laboratory
	Athina Zouni	Germany	Humboldt Univ.,
	Philippe Bernet	Germany	Zentrum Berlin

Summary 研究概要

自然界で植物が行なう光合成による水分解反応は、膜タンパク質である光化学系II複合体において起こる。その活性中心は4つのMnと1つのCaが酸素架橋したクラスターによって構成されている。このマンガンクラスターの触媒機構を解明するため、我々の共同研究グループはX線自由電子レーザーを用いてタンパク質及び活性中心の構造と触媒反応中における化学変化に関する研究を行った。フェムト秒X線レーザーを用いた結晶構造解析は、構造生物学の研究分野においてここ数年の間に重要な位置を占めつつあり、放射線損傷を受けやすい生体高分子の構造研究において重要な進歩をもたらすことが期待される。さらに、これまでごく一部の系でしか行われていなかったx線を用いた生体試料の‘室温’における‘動的構造解析’が可能になる。我々は、XFELを生体試料のX線構造解析とX線分光法に使用する上で必要な手法の開発を行った。具体的には、結晶構造解析とx線発光分光の同時測定法の確立、軟X線を用いた生体試料中の金属のx線吸収法の実験装置の立ち上げを行った。そして、それらの手法を光化学系II複合体の研究に応用した。このような手法は、構造解析のみならずx線分光法の分野においても重要な役割を果たす。



Result 研究成果

- (1) Methods development for diffraction and spectroscopy studies of metalloenzymes at X-ray free-electron lasers, Kern, J., Hattne, J., Tran, R., Alonso-Mori, R., Laksmono, H., Gul, S., Sierra, R. G., Rehanek, J., Erko, A., Mitzner, R., Wernet, P., Bergmann, U., Sauter, N. K., Yachandra, V., Yano, J. 2014, Phil. Trans. R. Soc. B, 369, 20130590.
- (2) Taking snapshots of photosynthetic water oxidation using femtosecond X-ray diffraction and spectroscopy, J. Kern, R. Tran, R. Alonso-Mori, S. Koroidov, N. Echols, J. Hattne, M. Ibrahim, S. Gul, H. Laksmono, R. G. Sierra, R. J. Gildea, G. Han, J. Hellmich, B. Lassalle-Kaiser, R. Chatterjee, A. S. Brewster, C. A. Stan, C. Glockner, A. Lampe, D. DiFiore, D. Milathianaki, A. R. Fry, M. M. Seibert, J. E. Koglin, E. Gallo, J. Uhlir, D. Sokaras, T. C. Weng, P. H. Zwart, D. E. Skinner, M. J. Bogan, M. Messerschmidt, P. Glatzel, G. J. Williams, S. Boutet, P. D. Adams, A. Zouni, J. Messinger, N. K. Sauter, U. Bergmann, J. Yano and V. K. Yachandra, 2014, Nat. Commun. 5, 4371.
- (3) Improvements in serial femtosecond crystallography of photosystem II by optimizing crystal uniformity using microseeding procedures, Ibrahim, M., Chatterjee, R., Hellmich, J., Tran, R., Bommer, M., Yachandra, V. K., Yano, J., Kern, J., Zouni, A., 2015, Structural Dynamics, 2, 041705.
- (4) Concentric-flow electrokinetic injector enables serial crystallography of ribosome and photosystem II, Sierra, R. G., Gati, C., Laksmono, H., Dao, E. H., Gul, S., Fuller, F., Kern, J., Chatterjee, R., Ibrahim, M., Brewster, A. S., Young, I. D., Michels-Clark, T., Aquila, A., Liang, M., Hunter, M. S., Koglin, J. E., Boutet, S., Junco, E. A., Hayes, B., Bogan, M. J., Hampton, C. Y., Puglisi, E. V., Sauter, N. K., Stan, C. A., Zouni, A., Yano, J., Yachandra, V. K., Soltis, S. M., Puglisi, J. D., DeMirci, H. 2016, Nature Methods, 13, 59.
- (5) High-density grids for efficient data collection from multiple crystals, Baxter, E. L., Aguilera, L., Alonso-Mori, R., Barnes, C. O., Bonagura, C. A., Brehmer, W., Brunger, A. T., Calero, G., Caradoc-Davies, T. T., Chatterjee, R., Degrad, W. F., Fraser, J. S., Ibrahim, M., Kern, J., Kobilka, B. K., Kruse, A. C., Larsson, K. M., Lemke, H. T., Lyubimov, A. Y., Manglik, A., McPhillips, S. E., Norgren, E., Pang, S. S., Soltis, S. M., Song, J. H., Thomaston, J., Tsai, Y., Weis, W. I., Woldeyes, R. A., Yachandra, V., Yano, J., Zouni, A., Cohen, A. E., 2016, Acta Crystallographica Section D-Structural Biology, 72, 2.
- (6) Towards Characterization of Photo-Excited Electron Transfer and Catalysis in Natural and Artificial Systems Using XFELs, Alonso-Mori, R., Asa, K., Bergmann, U., Brewster, A. S., Chatterjee, R., Cooper, E. H. M., Frei, D. F. D., Fuller, F. S., Gul, D. H., Fukuzawa, G. H., Iablonisky, J. K., Ibrahim, M., Katayama, T., Kroll, T., Kumagai, Y., McClure, B. A., Messinger, J., Motomura, K., Nagaya, K., Nishiyama, T., Saracini, C., Sato, Y., Sauter, N. K., Sokaras, D., Takanashi, T., Togashi, T., Ueda, K., Weare, W. W., Weng, T.-C., Yabashi, M., Yachandra, V. K., Young, I. D., Zouni, A., Kern, J. F., Yano, J. 2016, Faraday Discussions, DOI: 10.1039/C6FD00084C.

Q1. HFSPに応募した理由

X線自由電子レーザーを生体試料の研究に用いることで、室温における結晶構造解析やX線分光測定を行うことが可能になった。しかしその利点を最大限に生かして生体構想の機能解明に用いるためには新たな手法の開発が必要であると考えた。そこで、試料の作製から分光測定法の開発まで、多岐にわたる専門的な知識を持つ研究グループとの共同研究を始めることを目的として応募した。

Q2. HFSPのメリット

国際的な研究課題の助成は非常に限られていたり、制約が多くあるが、HFSPは多国間の共同研究を比較的簡素な事務処理で可能にしている。

Q3. 助成期間を振り返って

構成する4つのグループ間で、スカイプを使った議論を頻繁に行うことでコミュニケーションをとった。また、XFELや放射光実験期間には、チームメンバーが準備期間中から実験施設で装置の設置や議論を行った。特に、この研究費によって雇用されているPhDの学生は実験の期間以外にも他のチームメンバーの研究室に滞在して研究を進めることができた。



Q4. 今後の展開

HFSP研究費は複数の研究室にまたがった本研究課題を軌道に乗せる上で必要不可欠であった。そして、当初予定していた研究成果をこの3年間である程度あげることができた。HFSPの課題採択は研究へのモチベーションをあげる上でも役立ったと思う。今後は、本成果をもとに共同研究を持続していく計画である。また、本研究課題で開発した実験手法を他の生体系の実験にも応用していく予定である。

Q5. 今後のHFSPへの応募者に向けたメッセージ

本当にやりたいことを本当に必要なメンバーで計画することが一番大事だと思う。そしてそれぞれのメンバーの研究課題に対する役割を明確にすることも大切であろう。

Characterization of conformational space in prion proteins using single-molecule techniques

受賞者指名	田中 元雅	 Japan	独立行政法人理化学研究所・脳科学総合研究センター タンパク質構造疾患研究チーム
共同研究者	BUSTAMANTE Carlos J.	 USA	University of California
	SAMORÌ Bruno	 Italy	University of Bologna
	LEGNAME Giuseppe	 Italy	SISSA (International School for Advanced Studies)

Summary 研究概要

タンパク質の構造は揺らいでおり、個別の異なる様々な構造体の集合からなる。しかし、そのタンパク質が取り得る“コンフォメーション空間”の実計測は実在する手法では難しく、生命科学における大きな挑戦である。それを克服するために、本研究では、光ピンセットを用いた酵母プリオン蛋白質 Sup35NM 一分子の力学計測系を構築し、タンパク質構造の不均一さを明らかにし、プリオン伝播機構の基本原理の解明を目指す。

本研究で最も重要な鍵を握るのは試料作成であり、Sup35NM 一分子を引っ張るための“取っ手”としての二本鎖 DNA を Sup35NM の両側に結合させた Sup35NM-DNA 複合体の合成と精製に成功した (図1)。そこで、光ピンセットを用いて捕捉した Sup35NM-DNA 複合体の片端を引っ張り、Sup35NM 一分子が変性または折り畳まれるときの力学応答を計測し、それによって得られる数百個のフォースカーブを得た (図2)。そのデータをもとに Sup35NM 一分子の取り得るコンフォメーション空間を解析したところ、これまで天然変性であると思われていた Sup35NM が驚くべきことに複数の部分構造を取ることや、様々な部分構造を含む Sup35NM 構造の各占有率を明らかにした。また、野生型 Sup35NM とは異なる構造や物性をもつアミロイドを生成する S17R 変異体には局所構造が少なく、より変性した状態にあり、コンフォメーション空間が野生型のものと大きく異なることを見出した。この結果から、S17R アミロイドが野生型 Sup35NM アミロイドとは全く異なるコア領域をもつ理由をよく説明できることが明らかになった。

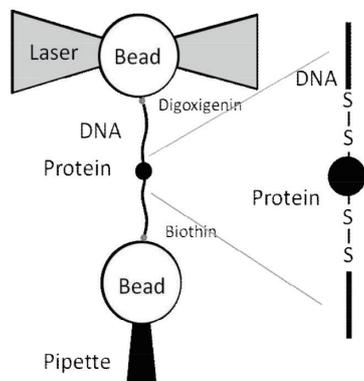


図1 光ピンセットによる蛋白質一分子の力学計測系の構築

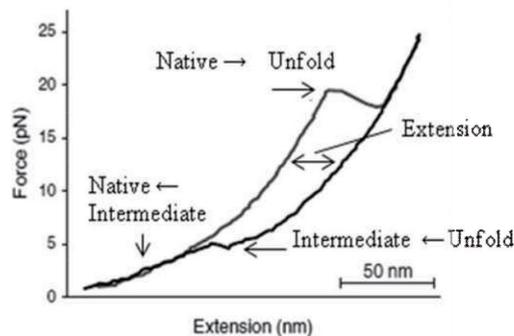


図2 光ピンセット法により得られるフォースカーブ

Q1. HFSPに応募した理由

共同研究者の三人の先生方と新たな研究を切り拓くことを目指し、応募しました。

Q2. HFSPのメリット

国際共同研究をより緊密に連携を取りながら、十分な研究費の下、強力に推し進めることができます。

Q3. 助成期間を振り返って

これまでに興味があったものの踏み出すことができなかつた一分子研究の分野へ大きな一歩を踏み出すきっかけを与えて頂き、また、世界的に有名な共同研究者の先生のもとへ研究室メンバーを派遣して研究を進めることができるなど、大変有意義な助成期間でした。

Q4. 具体的な成果(学会などでの発表例、学会雑誌などへの掲載例)

まだ学術雑誌への掲載はないですが、酵母プリオン蛋白質一分子のコンフォメーション空間に関するデータを蓄積しつつあり、国内外の学会で発表を既に行ってきております。

Q5. 今後のHFSPへの応募者に向けたメッセージ

今回、HFSPに採択されたことで新たな研究分野へ踏み出すことができ、自らの研究の幅を広げることができました。これはHFSPのグラントなくしてはなし得なかつたと実感しています。ぜひ応募されることをお勧めします。

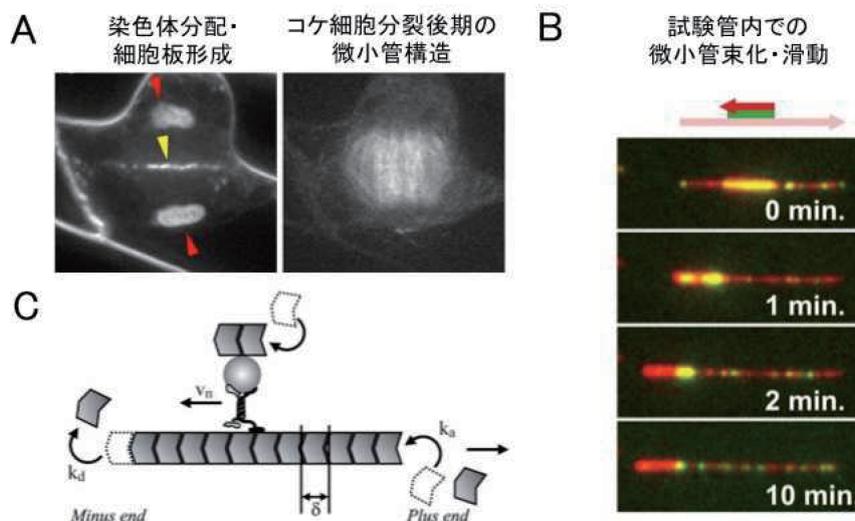
Plasticity of non-centrosomal microtubule networks

受賞者指名	五島 剛太	 Japan	名古屋大学大学院理学研究科・生命理学専攻
共同研究者	JANSON Marcel	 Netherlands	Wageningen University
	KRUSE Karsten	 Germany	Saarland University

Summary 研究概要

本研究では、名古屋大学の五島（細胞生物学）が、オランダ・Wageningen 大学の Marcel Janson 教授（生物物理学）とドイツ・Saarland 大学の Karsten Kruse 教授（理論物理学）と共同で、微小管が組織化される機構を明らかにすることを目標としました。

従来、中心体が微小管を生み出す主要な構造体であるとされてきましたが、近年の研究を通じて、中心体非依存的に生じた微小管の機能の重要性が次々と明らかになりました（たとえば Goshima et al. J Cell Biol, 2008）。そこで、微小管が中心体に依存せずに生成し、束化や滑動しながら、最終的に極性を持った高次構造体を形成する仕組みの解明に焦点を絞りました。用いた系は、中心体をそもそも持たないヒメツリガネゴケ細胞（五島）、試験管内微小管動態アッセイ (Janson)、およびモデリング (Kruse) です。それぞれの研究室の得意な技法を互いに学び合いながら共同研究を進めました。これまでに、細胞分裂時に見られる微小管の生成や反平行束化の仕組みについて、コケ細胞を用いた実験、試験管内反応、理論的研究のそれぞれで成果が上がってきています (Plant Cell, 2012; Plant Cell 2013 ほか)。



研究概略図

- (A) ヒメツリガネゴケ細胞の分裂後期に現れる Bipolar な微小管構造 (右)。構造体の中央では反平行微小管の束化と滑動が起こっている。左は同じ細胞の染色体 (赤) と細胞板 (黄)。
- (B) 微小管結合モータータンパク質 (緑) による微小管 (赤) の滑動を試験管内で再構成したもの。
- (C) 動的な微小管を生み出すモデルのひとつを図示。

Q1. HFSPに応募した理由

- ・異なる技法を持つ研究者と共同研究を進めることで、自分の研究室だけで進めることが困難な研究を推進できると思いました。
- ・申請時、始めたばかりであったこのプロジェクトについては科研費等の他のサポートを受けておりませんでした。予備的データを強く要求されず、純粋基礎研究を提案できる HFSP グラントに大きな魅力を感じました。
- ・Janson 教授や Kruse 教授とは研究目標を容易に共有できましたので、スムーズに応募することができました。

Q2. HFSPのメリット

- ・3研究室だけの共同研究なので、頻繁にやりとりをしながら研究を進められました。
- ・PIだけでなく、学生・ポスドク間の国際交流も実現できました。
- ・使い方について極めて自由度の高い予算をつけてもらえたことはたいへんありがたかったです。予想外の研究展開にも対応できました。

Q3. 助成期間を振り返って

- ・充実した共同研究を進められたと思います。たとえば、Janson 研の学生が3ヶ月間私の研究室に滞在し、ヒメツリガネゴケの扱い方を会得しました。持ち帰ったコケ株はこの学生の研究材料としてだけでなく、Wageningen 大学の学生実習でも使われていると聞いています。
- ・2012年夏には6週間、米国ウッズホール海洋生物学研究所に Janson 教授と共同でラボスペースを借り、双方の学生も交えて、細胞イメージング等の共同実験を行いました。
- ・Kruse 研と Janson 研も理論と実験を組み合わせた密な共同研究を行っています。

Q4. 具体的な成果 (学会などでの発表例、学会雑誌などへの掲載例)

- ・発表論文 (本プロジェクトに直接関わるもの)
 - 1) Kosetsu K, de Keijzer J, Janson ME, Goshima G. (2013). MICROTUBULEASSOCIATED PROTEIN65 is essential for maintenance of phragmoplast bipolarity and formation of the cell plate in *Physcomitrella patens*. *Plant Cell*. 25(11):4479-92..
 - 2) Nakaoka Y, Miki T, Fujioka R, Uehara R, Tomioka A, Obuse C, Kubo M, Hiwatashi Y, Goshima G. (2012). An inducible RNA interference system in *Physcomitrella patens* reveals a dominant role of augmin in phragmoplast microtubule generation. *Plant Cell*. 24(4):1478-93.

Q5. 今後の HFSPへの応募者に向けたメッセージ

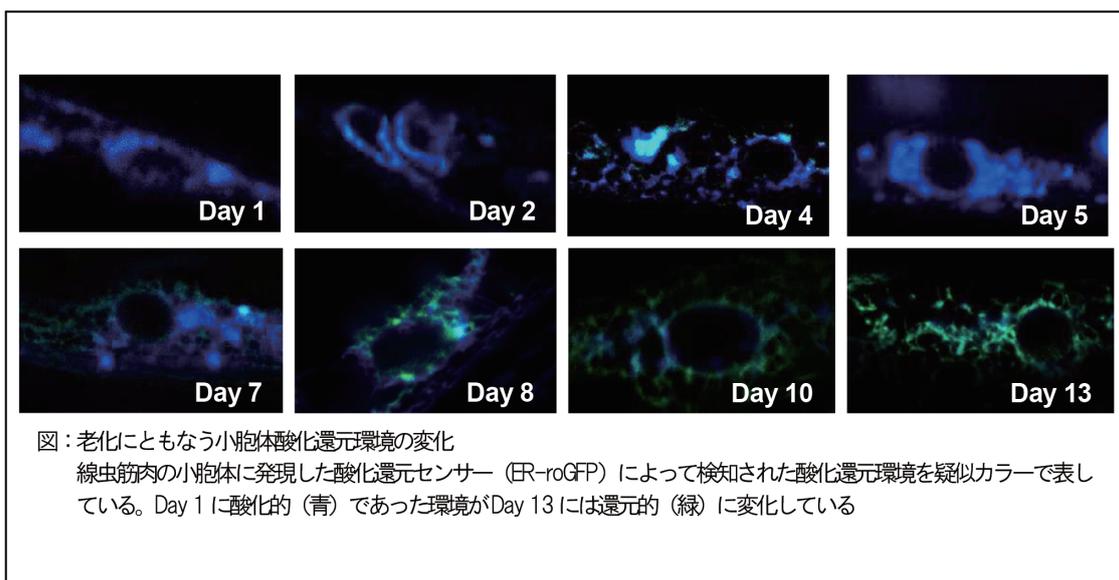
生物学的に重要であれば、基礎的課題についての研究提案も採択してくれることがこのグラントの大きな魅力です。私たちの申請書でも、「この成果は人の〇〇に役立ちます」といったことは一切書かなかったはずですが、純粋基礎研究分野の研究者の応募を特にエンカレッジさせていただきます。

Cell Stress and Proteostasis Dysfunction in Aging and Disease

受賞者指名	永田 和宏	 Japan	京都産業大学総合生命科学部
共同研究者	MORIMOTO Richard	 USA	Northwestern University
	HARTL Franz-Ulrich	 Germany	Max-Planck-Institute for Biochemistry

Summary 研究概要

生体恒常性の維持のためには、タンパク質恒常性 (proteostasis) の維持が必須であり、そのため複雑なタンパク質品質管理機構が存在する。ストレス、遺伝的変異、老化等によりタンパク質恒常性が低下・破綻した場合に、神経変性疾患を初めとする種々の疾患が引き起こされるが、このメカニズムについていまだ不明の点が多い。我々は特に小胞体におけるタンパク質品質管理とその破綻に注目した。小胞体はタンパク質合成の盛んなオルガネラであり、合成されたタンパク質はシステインの酸化架橋によって構造を補強され、細胞表面へと輸送されていく。老化・疾患時に小胞体で何が起るのかを明らかにするため、小胞体のタンパク質酸化状態をモニターするセンサーとして、酸化還元状態を検知できる小胞体型 GFP バリエーション (ER-roGFP) を作成し、培養細胞・線虫に導入して、老化・疾患時の挙動を観察した。驚いたことに細胞質に毒性ポリグルタミンタンパク質を発現させた場合や、老化の進んだ場合においては、小胞体と細胞質の酸化還元バランスが大きく損なわれていた。このことは疾患・老化時にタンパク質恒常性の破綻が起り、そのため膜を隔てた酸化還元恒常性が破綻し、疾患・老化時の細胞機能低下を招くという全く新しいメカニズムの存在することを示唆している。その他、小胞体新規タンパク質酸化酵素や、小胞体タンパク質酸化酵素ネットワークについて研究を進め、論文として報告した。



Q1. HFSPに応募した理由

複数の系（酵母・細胞・線虫）を用いて、進化的に保存されたタンパク質管理システムの解明と、分子・細胞・個体レベルでの横断的な観察を行うため、トップラボとの国際共同研究が必要であった。そのためHFSPによる支援を必要としていた。

Q2. HFSPのメリット

国際共同研究を包括的に支援するシステムは少なく、その意味で本プログラムには大きな意義があると考ええる。

Q3. 助成期間を振り返って

共同研究メンバーで、定期的に Skype を使ったミーティングを行い、機動的に実験方針を定めながら研究を進めてきた。研究員・学生等にとっても非常によい機会となった。

Q4. 具体的な成果（学会などでの発表例、学会雑誌などへの掲載例）

小胞体酸化還元メカニズムについて高水準の論文（Hagiwara et al, 2012, Mol Cell; Sugiura et al, 2013, JBC; Araki et al, 2013, JCB; Kakihana et al, 2013, JBC; Ushioda et al, 2013, MBC 等）を多数報告することができた。さらに共同研究の成果の投稿を準備中である。

Q5. 今後の HFSP への応募者に向けたメッセージ

個々の研究室での進展とは別に、共同研究を通して得られるものは多い。特に海外との共同研究は刺激的でもあり、積極的に参加していくべきと思う。

Cellular Information Processing and Decision Making: from Noise to Robust Phenotypes

受賞者指名	黒田 真也	 Japan	東京大学大学院理学系研究科・生物化学専攻
共同研究者	STUMPF Michael	 UK	Imperial College London
	KLUG David	 UK	Imperial College London
	KHAMMASH Mustafa	 USA	University of California at Santa Barbara

Summary 研究概要

細胞間のばらつきは、反応ゆらぎや分子の発現量のばらつきにより、細胞システムにとって必然的に見られる現象である。にもかかわらず、細胞内シグナル伝達経路は、情報を処理して細胞分化、増殖、死などのロバストな細胞運命決定を実現させている。本研究では、哺乳類の細胞で運命決定を制御する ERK や AKT 経路に着目して、一細胞レベルでのタンパク質リン酸化や発現を定量的に計測して、細胞集団における分布を統計的に解析することにより、反応ゆらぎや分子の発現量のばらつきに対して、細胞はどのように情報を処理してロバストな細胞運命決定を実現させているかを解明する。

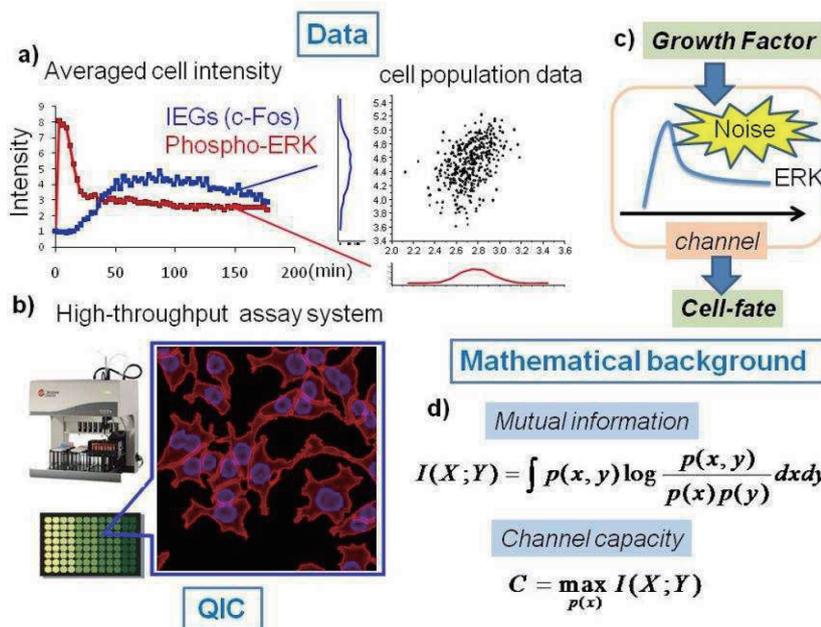


図1. 細胞の情報処理とロバストな運命決定：ノイズからロバストな表現型へ
 ERK や AKT 経路が制御する細胞分化、細胞増殖、細胞死などの運命決定機構を対象に、我々が開発した自動化計測技術 (QIC; Quantitative Image Cytometry) を用いて一細胞レベルでのタンパク質リン酸化や発現を定量的に計測して、細胞集団の分布からシャノンの情報理論を用いて、ノイズに対するロバストな細胞運命決定機構のメカニズムを明らかにする。

Q1. HFSPに応募した理由

PIである Stumpf 博士と事前に共同研究を準備的に開始しており、生物と数理の融合を目指せる具体的なテーマ設定ができたから。

Q2. HFSPのメリット

新しい分野の創出には国際的な異分野融合を促進することが一番の近道であるが、それをサポートする研究費は他には全くない。また、委任経理金として使用できるので非常に使い勝手がよい。

Q3. 助成期間を振り返って

最後の一年間を残しているが、着実に異分野の共同研究が進みつつある。できれば論文採択までを考えると5年間サポートがほしいところである。

Q4. 具体的な成果(学会などでの発表例、学会雑誌などへの掲載例)

現在、Stumpf 博士との共著論文を投稿中である。

それ以外にも HFSP よりサポートを受けた論文は以下のとおりである。

1. Uda, S. et al. Science 341, 558-561, 2013
2. Noguchi, R. et al. Mol. Sys. Biol., 9; 664; 2013
3. Akimoto, Y. et al. PLoS ONE, 8(9):e72780, 2013
4. Saito, T. et al, PLoS ONE 8 (3): e57037, 2013

Q5. 今後の HFSP への応募者に向けたメッセージ

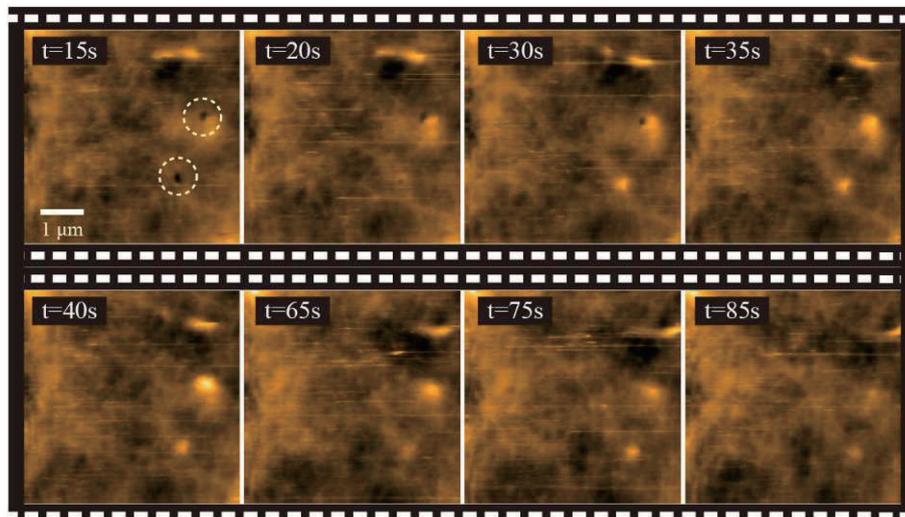
HFSP に応募して是非国際的な異分野融合にチャレンジしてみてください。

Visualizing nanometer-scale structural plasticity of synapses in real time using AFM

受賞者指名	安藤 敏夫	 Japan	金沢大学理工研究域数物科学系
共同研究者	YASUDA Ryohei	 USA	Duke University Medical Center

Summary 研究概要

私のグループは、ダイナミックに起こるナノスケールの生命現象を可視化するために、原子間力顕微鏡（AFM）のイメージング速度を飛躍的に向上させた高速 AFM を開発し、例えば、アクチン線維上を歩行運動するミオシン V といった分離精製したタンパク質で起こる動的プロセスを高解像の動画映像として可視化することに世界で初めて成功した。本研究では、この新しい方向の研究を拡大発展させるべく、フロリダマックスプランク研究所の安田涼平博士と連携し、脳の記憶、学習の細胞モデルである海馬ニューロンのシナプスで起こる可塑性（長期増強）出現に伴う動的な現象を高速 AFM で可視化することを目指している。分子よりも遥かに大きな系を対象とするため、広範囲走査可能な高速スキャナや、細胞の特定箇所にプローブ探針をガイドするための光学顕微鏡と高速 AFM の融合など、装置側の技術開発を進めるとともに、ニューロンを小さい試料ステージ上で培養する手法の開発を進めた。その結果、エンドサイトーシスや、膜のラッフリング運動、樹状突起の成長といった動的現象を光学顕微鏡よりも遥かに高い解像度で可視化できるまでになった。現在は、特定のシナプスに選択的に長期増強を誘発させるために、2光子励起装置を高速 AFM に組み込む開発を進めている。最終的には、後シナプスの体積増大の過程、それに伴う細胞骨格の変化、タンパク質の集積過程などをスクリーンに映し出され、シナプスの可塑性現象の詳細理解が可能になるものと期待している。



エンドサイトーシスの動的プロセスを捉えた高速 AFM 像

Q1. HFSPに応募した理由

分子の観察で成功したとは言え、高速 AFM を分子よりも遥かに大きなニューロンに適用し、記憶、学習のメカニズムをこの新規顕微鏡によるナノスケールの動態観察から解明しようとする期間内では完了が困難とも思えるかなり挑戦的なテーマでも採択し、且つ、海外との共同研究を支援する事業は HFSP 以外にはないからである。

Q2. HFSPのメリット

かなり挑戦的なテーマの海外との異分野融合の共同研究を支援してもらえることが最大のメリットである。それに加え、一旦採択されれば、面倒な書類の提出はほとんどなく、手続きなしに予算を次年度に繰り越すことができる。また、HFSP に採択されることは、過去の業績が世界の研究者から高く評価されたという名誉でもある。

Q3. 助成期間を振り返って

振り返るには早過ぎるが。申請段階で既にかかなりの技術的困難が予想されたテーマであった。その困難を克服するために、色々なアイデアを着想し、試行錯誤を重ねてきたが、研究者として楽しい有意義な時間をもてた。また、長期展望をもって研究の方向を探る研究でもあり、将来の基礎科学の発展に新しい道を切り拓く研究を進めているという意識を持てたことも、HFSP 採択以前の 15 年に亘る高速 AFM の開発研究と同様に、良い経験であった。

Q4. 具体的な成果 (学会などでの発表例、学会雑誌などへの掲載例)

1. H. Watanabe, T. Uchihashi, T. Kobashi, M. Shibata, J. Nishiyama, R. Yasuda, and T. Ando, "Wide-area scanner for high-speed atomic force microscopy", Rev. Sci. Instrum. 84:053702 (2013).
2. S. Fukuda, T. Uchihashi, R. Iino, Y. Okazaki, M. Yoshida, K. Igarashi, and T. Ando, "High-speed atomic force microscope combined with single-molecule fluorescence microscope", Rev. Sci. Instrum. 84, 073706 (2013).
3. T. Ando, "Video imaging of molecular and cellular processes by high-speed atomic force microscopy", Karolinska Institute CMB/LICR Seminar (JSPS-KVA Program) (Stockholm, Sweden, Oct. 10, 2013).
4. H. Watanabe, M. Shibata, T. Uchihashi, R. Yasuda, and T. Ando, "Development of "hopping-mode" high-speed atomic force microscopy", 日本生物物理学会第 50 回年会 (名古屋大学・東山キャンパス、2012 年 9 月 22-24 日) .

Q5. 今後の HFSP への応募者に向けたメッセージ

10 年先を見据えた研究テーマで HFSP に挑戦すべきだろう。そういったテーマを考えることが結構容易ではないことに気付くはず。自身にない技術などがあれば広く世界から共同研究者を見つければよい。もちろん、得意技を自身もつことは必須であるが。

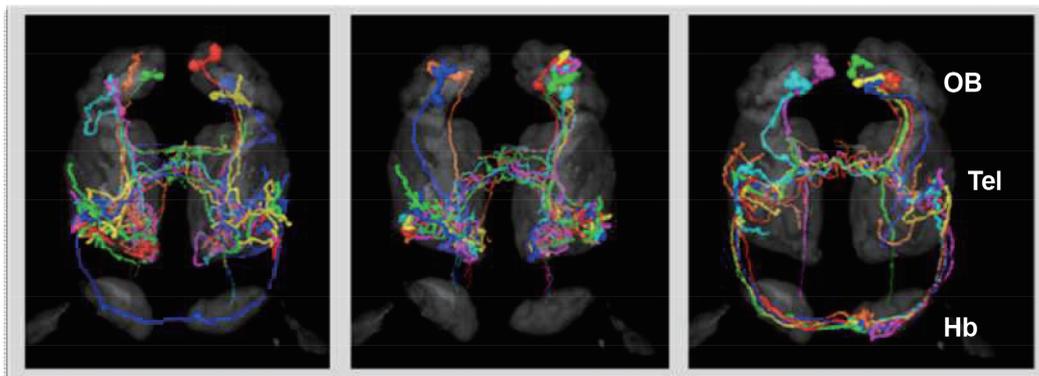
Mechanistic analysis of neuronal circuit structure and function

受賞者指名	吉原 良浩	 Japan	理化学研究所・脳科学総合研究センター・シナプス分子機構研究チーム
共同研究者	FRIEDRICH Rainer	 Switzerland	Friedrich Miescher Institute for Biomedical Resear
	SEUNG H. Sebastian	 USA	Massachusetts Institute of Technology

Summary 研究概要

莫大な数、様々なタイプのニューロン間のシナプス結合によって構築される秩序だった神経ネットワークを基盤にして、脳の高次機能が発現する。最近の技術革新によってニューロン間の接続様式を詳細かつ包括的に観察したり(コネクトミクス: connectomics)、特定のニューロン活動を光で操作したりすること(光遺伝学: optogenetics)が可能となってきた。本研究ではゼブラフィッシュの嗅覚神経系をモデルシステムとして、遺伝学・神経解剖学・電気生理学・神経活動イメージング・神経行動学など多様な研究手法を駆使することにより、神経ネットワークの構造と機能の基本原理の解明を目指した。

具体的には、嗅球から高次中枢へと至る二次嗅覚神経系の軸索投射マップの作製(下図)、嗅球内抑制性介在ニューロンの匂い情報処理における役割、アミノ酸への誘引反応・警報フェロモンに対する忌避反応・性フェロモンに対する社会的行動などを司る神経回路素子の同定、嗅球内局所神経ネットワークの3D電子顕微鏡コネクトーム解析、嗅覚神経系の機能発達メカニズムの解析などを行った。これらの知見を統合することによって、嗅覚神経系の機能的神経回路構築の分子基盤が解明でき、さらには匂いのイメージ形成・情動発現・嗅覚記憶形成・行動誘起へと至るための高次嗅覚中枢での匂い情報コーディング様式についての新たな概念を提唱できるであろう。



遺伝学的コネクトーム技術によって作製した二次嗅覚神経系の軸索投射マップ

嗅球(OB)の異なる糸球体クラスター(左:前方腹側クラスター、中央:背側クラスター、右:内側クラスター)から、終脳(Tel)及び手綱核(Hb)へと軸索を投射する各7個の僧帽細胞を示す。

Q1. HFSPに応募した理由

以前から私と親交のあった Rainer Friedrich 博士（スイス：Friedrich Miescher Institute）から、脳の機能発現メカニズムの解明を目指した国際的・学際的な共同研究を開始しようという提案を受け、HFSP プログラムグラントへの応募に至りました。ドイツ出身でスイス FMI に所属する Friedrich 博士、韓国出身で米国 MIT に所属する Sebastian Seung 博士、そして日本にいる私という 3 名（5 カ国）で、まさしく国際的な共同研究グループができあがりました。

Q2. HFSP のメリット

この HFSP グラントによって真に学際的（multi-disciplinary）な共同研究が可能となりました。私たちの場合には、生理学・神経活動イメージングを得意とする Friedrich 博士、理論生物学・神経解剖学の最先端技術を駆使する Seung 博士、発生工学・神経行動学を専門とする私のグループが有機的に結びつくことで、各々の研究室単独ではできなかった統合的な研究体制を築くことができましたと感じています。

Q3. 助成期間を振り返って

共同研究推進のために 2 ヶ月に 1 度ずつ、スカイプ会議で進捗状況の報告、今後の方向性などについて議論しました。世界に散らばる 3 名が同時に話し合える時間として、ボストンでは午前 9 時、バーゼルでは午後 3 時、日本では午後 10 時からの会議となり、一日の仕事の疲れ・眠気と戦いながら私だけが日付変更線を越えることが何度もありました。とは言うものの、このスカイプ会議によってお互いの親交が深まり、濃密な議論ができ、3 年前に開始した複数の共同研究プロジェクトがようやく大きな実を結びつつあります。HFSP のご支援に大いに感謝しております。

Q4. 具体的な成果（学会などでの発表例、学会雑誌などへの掲載例）

- * 総説：Miyasaka N, Wanner AA, Li J, Mack-Bucher J, Genoud C, Yoshihara Y, Friedrich RW. Functional development of the olfactory system in zebrafish. *Mechanisms of Development* (in press)
- * 学会発表：Miyasaka N, Wakisaka N, Masuda M, Arganda-Carreras I, Seung HS, Yoshihara Y. From the olfactory bulb to higher brain centers: a comprehensive axon projection map revealed by genetic single-neuron labeling in zebrafish. 16th International Symposium on Olfaction and Taste, June 23-27, Stockholm (2012)
- * HFSP での共同研究による原著論文を現在 2 報執筆中です。

Q5. 今後の HFSP への応募者に向けたメッセージ

HFSP は国際的に認知され、自由な発想の研究を支援する日本発のグラントプログラムです。さらに多くの日本の研究者がこの素晴らしい恩恵を受けられることを祈念いたします。

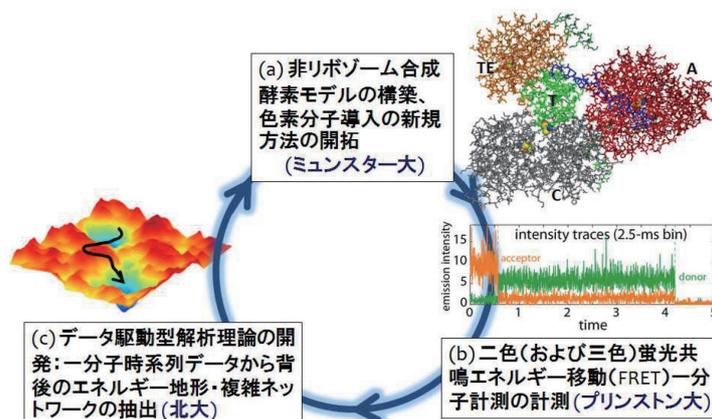
Dynamical coordination in a multi-domain, peptide antibiotic mega-synthetase

受賞者指名	小松崎 民樹	 Japan	北海道大学・電子科学研究所
共同研究者	MOOTZ Henning	 Germany	TU Dortmund University
	YANG Haw	 USA	Princeton University

Summary 研究概要

リボゾームを介さずに多様なポリペプチドを生合成することで知られる、非リボソームペプチド合成酵素は、種々の触媒作用を持つサブドメイン (A、T、C、TE) から成るモジュールが各々特定のアミノ酸 (300 種以上のなかのひとつ) を担当し、それらモジュールが2 個から最大で48 個繋がった巨大な分子組み立て工場である。各ドメインは、細胞内から特定のアミノ酸を捕獲しアデニル化させる A ドメイン、A ドメインが捕まえたアミノ酸と共有結合して保持する T ドメイン、上位のモジュールから引き継がれてきたキャリアードメイン T に繋がっているポリペプチドを下位のモジュールへ引き渡すべく、下位のモジュールが担当するアミノ酸との間のペプチド結合を形成する C ドメイン、そして、T ドメインが捕まえているポリペプチドを切断する TE ドメインから構成される。近年、C-A-TE から成る surfactin 合成酵素 C の T ドメインの先端部のキャリアー部分がないアポ体の X 線結晶構造が初めて解かれ、キャリアー部分の長さを加味しても、各ドメインの活性サイトに T ドメインから届かず、非リボソームペプチド合成酵素の動態が必要不可欠であることが解明された (Tanovic ら Science 2008)。しかしながら、各部位が如何に時空間的に協調し、上位から下位のモジュールへ一方向的にポリペプチドが順次引き渡され、ポリペプチドを組み立てているかは分かっていない。

本研究課題では、非リボソームペプチド合成酵素のモデル構築、色素分子導入に次いで、蛍光共鳴エネルギー移動一分子計測を行い、一分子レベルでの非リボソームペプチド合成酵素の動態構造を計測し、得られた時系列データに基づいて、データ駆動的に背後に存在するエネルギー地形などを抽出し、非リボソームペプチド生合成の一方向性を産み出す動的分子機序を解明するものである。



Q1. HFSPに応募した理由

1 分子計測データに基づいて背後に存在する数理モデルを自動的に演繹する研究を展開してきて、国際共同研究を企画したとき、HFSP 以外に二国間以上の異分野間国際共同研究を支援する大型競争的資金はなかったため。

Q2. HFSPのメリット

自然が学問の垣根を越えて存在していることを実感できる、新学術領域を開拓できること。ごく最近でこそ、複雑な生命系の背後にあるメカニズムを解明するべく、積極的に異分野交流を促進するライフサイエンス系のグラントも増えてきているが HFSP ほど確立されていないので、今後も HFSP に大いに期待する。毎年開催される受賞者会合も大変貴重な機会であり、研究者ネットワークを新しく構築するうえで大変有用である。

Q3. 助成期間を振り返って

生化学、計測、解析を担当するチームから構成される 2010 年 12 月開始のプロジェクトなので、まだ 2 年目の後半である。毎年の滞在型全体会議（プリンストン大、ミュンスター大で各一回実施）、月ほぼ一回のペースで WEB 会議を通して、共同研究を展開している。新しい解析方法に関する論文を近く投稿する予定である。

Q4. 具体的な成果（学会などでの発表例、学会雑誌などへの掲載例）

学会発表：Kawai, S., Mootz, H.D., Yang, H., Komatsuzaki, T.: "Constructing unbiased estimators for arbitrary probability distribution" 12th Annual Awardees Meeting, Daegu(Korea), July 1-4, 2012.

学術雑誌：Kawai, S., Cooper, D., Christy Landes, C., Mootz, H.D., Yang, H., Komatsuzaki, T.: Numerical Construction of Estimators for Arbitrary Probability Distributions 投稿準備中。

Q5. 今後の HFSP への応募者に向けたメッセージ

複雑な生命システムを研究するうえで、理論研究者は、モデル先行型研究だけでなく、実験原理の詳細を理解し、データ駆動的に理論・モデルを構成する取り組み方も必要となると思われる。

また、実験研究者はどのような理論研究が生命研究にフィードバックしうるかを的確に判断する能力が必要とされている。

Deliberative decision-making in rats

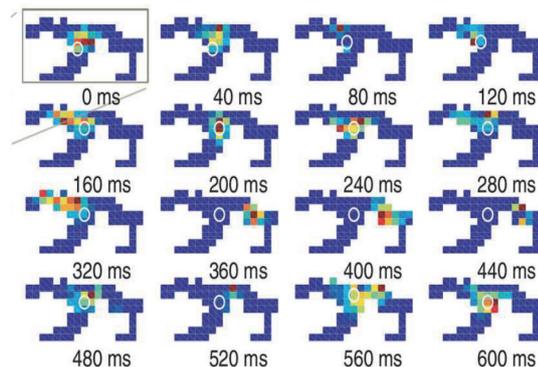
受賞者指名	津田 一郎	 Japan	北海道大学電子科学研究所 / 北海道大学数学連携研究センター
共同研究者	REDISH A. David	 USA	University of Minnesota
	LAUWEREYNS Jan	 New Zealand	Victoria University of Wellington
	WOOD Emma	 Edinburgh - UK	University of Edinburgh
	DUDCHENKO Paul	 Stirling - UK	University of Stirling

Summary 研究概要

ラットが探索行動を行うとき、行動選択を熟慮しているようにふるまうことがある。このときの脳活動、特に海馬の活動は非常にダイナミックに遷移する。この行動決定の神経機構を実験と数学的手法により解明することを目的として、国際共同研究を行うこととした。米国ミネソタ大学の David Redish らはラットが迷路学習を行うときの海馬の活動状態を調べた。ラットが分岐点に来たときどちらに行くべきかを迷っているように見える行動をとることがある。頭を左右に振る行動で、vicarious try and error (VTE) と呼ばれている。

このときの海馬の活動状態を記録し解析すると、場所ニューロンの反応はラットが現在いる位置だけではなく将来行こうとしている場所に対しても反応しているという結果が得られた。そこで、このようなラットの熟慮（あるいは迷い）行動の神経機構を解明するために共同研究チームを組んだ。Jan Lauwereyns、Emma Wood/Paul Duchenko と私のチームが加わった。私のチームは Redish チームと Lauwereyns チームのデータをカオス解析のいくつかの手法を使って解析し、また海馬の神経回路モデルを構築した。現在までに、いくつかの目立った結果が得られている。海馬のθリズムに対応した局所電位とニューロンのスパイク発火の関係において新しいカオス力学系の構造を発見した。行動の数学モデルを構築し、VTE に対応する確率分布関数を計算した。VTE を表現する海馬神経回路モデルを構築した。

図はラットが迷路の分岐点に来たときの海馬場所ニューロンの活動状態を40ミリ秒ごとに示したものである。活動状態が遍歴しているのが特徴的であり、ラットの熟慮行動の脳内表現であるという仮説が提案された。これを実証するためにHFSP共同研究を開始した。
(A. Johnson and A.D.Redish, J.of Neurosci. 27(2007)12176-12189より改変)



Q1. HFSPに応募した理由

D.Redish らの実験結果は脳のダイナミックな遷移過程が動物の行動決定に深く関係するということを示唆するものであった。他方、私は脳のダイナミックな神経活動の数理モデルをカオス力学系を基礎に構築し、カオスの遍歴という連続的な状態遷移過程の数学的概念を提案し、その脳の高次機能との関係を数理的に明らかにしてきた。Redish や Lauwereyns の実験結果を数理モデル、特にカオス力学系との関係で合理的に説明し、ダイナミックな記憶過程、推論過程の神経機構の解明に役立てたいと考えた。

Q2. HFSPのメリット

1. 国際共同研究を効率よく集中的に行うことができる。
2. このプログラムを通じて今まで知らなかった海外の研究者と交流を深められる。
3. 大学院生やポスドクを共同研究に参加させることで、若手研究者の育成に資することが可能になる。

Q3. 助成期間を振り返って

大学院生やポスドクに国際共同研究の経験をつませることができたのは良かった。英語での普通のメールのやり取り、ミーティングでの発表、海外研究者の研究室への短期滞在などは若手研究者にとって実質的な効果があった。特に理論の学生を実験家のところに滞在させて一緒にデータに取り組むことは効果的であった。

現在丸2年が経過したが、トータルで3年は少し短いという印象がある。2, 3年研究に集中してやっと成果が出始めるが、論文を執筆し出版するにはさらに1, 2年かかる。プログラム自体が4, 5年継続されるか、3年終了後にフォローアップの1年があると、プログラム期間内に成果を出版できるだろう。

Q4. 具体的な成果 (学会などでの発表例、学会雑誌などへの掲載例)

・学術雑誌への掲載に関しては、
現在、3篇の論文を構想しながら研究のつめを行っている。

・学会での発表は

Dynamic Brain Forum (Carmona, Spain, 2012 Sept3-6);

International Conference on Artificial Neural Networks (Lausanne, Switzerland, 2012 Sept11-14);

International Symposium on Nonlinear Theory and Its Applications (Palma, Spain, 2012 Oct22-26)

における Key Note Lecture で成果の一部を紹介。

Q5. 今後の HFSP への応募者に向けたメッセージ

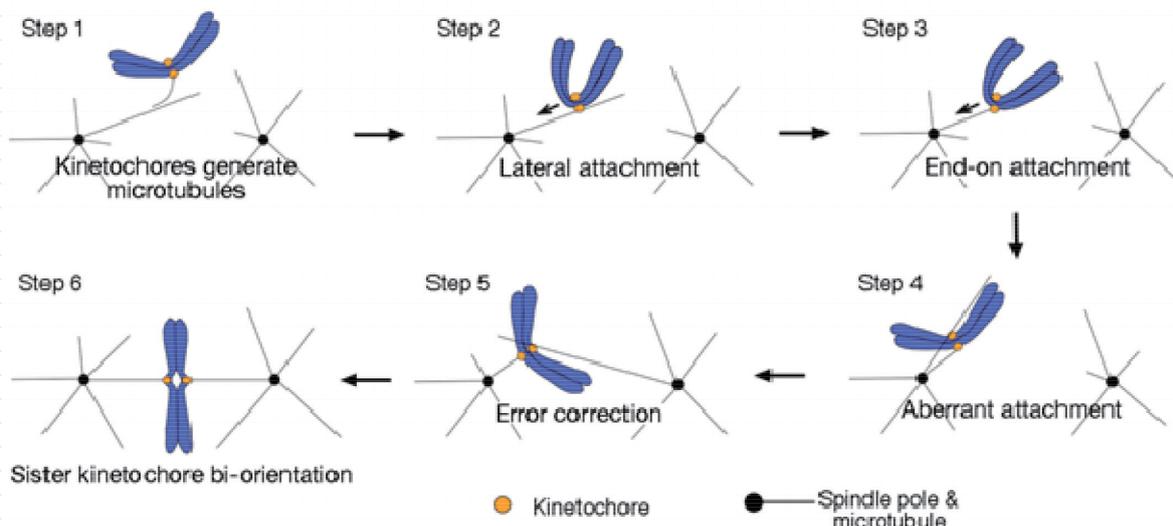
理論と実験の共同研究を行うようなチームで応募し成果を挙げてほしい。
若手研究者を巻き込むように運営を工夫すると良い。

A multidisciplinary approach to microtubule-kinetochore attachment

受賞者指名	田中 智之	 Japan	ダンディー大学・生命科学研究所
共同研究者	MUSACCHIO Andrea	 Italy	European Institute of Oncology
	HOWARD Jonathon	 Germany	Max-Planck-Institute of Molecular Cell Biology and - Dresden
	竹安邦夫	 Japan	Kyoto University Graduate School of Biostudies

Summary 研究概要

細胞分裂に際し遺伝情報を正確に娘細胞に伝えるためには、複製により生じた染色分体を、娘細胞に正しく分配する必要があります。動原体は染色体とスピンドル微小管をつなぐ巨大なタンパク質複合体であり、染色体分配の制御に深く関与する。我々のグループは、出芽細胞を用いて、動原体-微小管結合の基本的なメカニズムを研究している。とくに、この結合が、どのように最初に形成され、そしてどのように変化し、最終的に染色分体の分配を制御するのが、主要な研究課題である（図を参照）。そのために、分子遺伝学アプローチによる染色体のエンジニアリング、リアルタイム生細胞イメージング、ならびにマスペクトロメトリーによる生化学的解析を、駆使して研究をすすめている。H F S Pにサポートされた国際共同研究では、ナノテクノロジー、単分子イメージング、生化学的再構成、ならびにタンパク質構造解析の専門家と協力して、動原体-微小管結合のメカニズムを、さらに新たな視点から解析している。



Q1. HFSPに応募した理由

HFSPのグラントは、国際共同研究、とくに学際的アプローチを積極的に支援しています。これが、動原体-微小管の結合メカニズムの、国際かつ学際的共同研究をめざす、われわれの方針と一致したため、HFSPのグラントに応募しました。

Q2. HFSPのメリット

予算をフレキシブルに使えた事が大きなメリットでした。とくに、研究の進展に応じ、新たな研究機器を購入し、必要な専門テクニックを身につけたポストドク研究員を迎え入れる事ができたのは、国際共同研究を進める上での、大きなメリットでした。

Q3. 助成期間を振り返って

ナノテクノロジー、単分子イメージング、生化学的再構成、ならびにタンパク構造解析の専門家と協力して、動原体-微小管結合のメカニズムを、新たな視点から解析することができました。毎年秋に、チームミーティングを開いて、チームメンバーと直接に意見交換できたのは、とても有意義でした。

Q4. 具体的な成果 (学会などでの発表例、学会雑誌などへの掲載例)

Maure J-F*, Komoto S*, Oku Y, Mino A, Pasqualato S, Natsume K, Clayton L, Musacchio A & Tanaka TU. The Ndc80 loop region facilitates formation of kinetochore attachment to the dynamic microtubule plus end. *Curr Biol*, 21, 207-13. (2011). (* equal contribution)

Two-three papers are under preparation.

Our results were presented and discussed in several international conferences, including Chromosome dynamics symposium (Sept 2009, Vienna, Austria), Workshop: Chromatin & chromosome structure (Dec 2010, Kobe, Japan), UK-Japan cell cycle meeting (April 2011, Windermere, UK), EMBO Cell Cycle Conference (Sep 2011, Montpellier, France), Australian Cell Cycle Workshop (Oct 2011, Brisbane, Australia) and British Yeast Group Meeting (March 2012, Edinburgh, UK).

Q5. 今後の HFSP への応募者に向けたメッセージ

国際かつ学際的共同研究をめざす際は、HFSPのグラントは大変有益です。

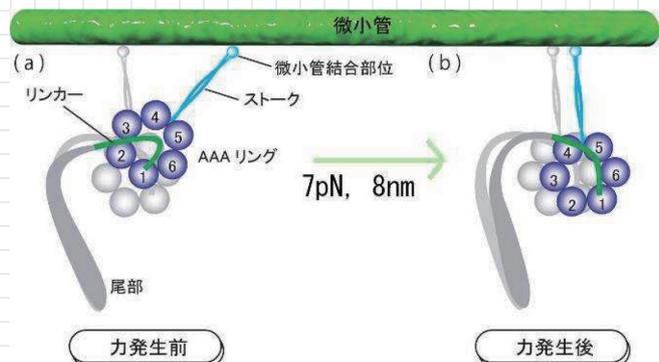
Structure and mechanism of cytoplasmic dynein

受賞者指名	樋口 秀男	 Japan	東京大学・大学院理学系研究科・物理学専攻
共同研究者	BURGESS Stan	 UK	University of Leeds
	VILFAN Andrej	 Slovenia	J. Stefan Institute - LJUBLJANA
	昆隆英	 Japan	University of Tokyo

Summary 研究概要

細胞質ダイニンとは ATP 加水分解のエネルギーを使って微小管上を移動する分子モーターである。2つの細胞骨格モーター「細胞質ダイニン」と「キネシン」は微小管上を移動しながらオルガネラやタンパク質を輸送する役割を担っている。キネシンの研究は大きく進んだものの、ダイニンの研究は出遅れていた。また、ダイニンが発生する力に関しては我々のグループが天然ダイニンを用いて7pN であると主張しているのに対し、1 – 2pN しか出さないと主張するグループもあり、未だに論争が続いている。そこで我々は、ダイニンに関して2つの研究を進めた。1つめは、尾部を切り取ったヒトダイニンのモーター部位のみを昆虫細胞を用いて発現し、運動と力測定を行った (HFSP で雇われた神原研究員が主に研究を行った)。ダイニンを結合した220 nm のビーズを光ピンセットを用いて捕捉してガラス上にある微小管上に結合させ、ATP を加えてダイニンを運動させた時のビーズの変位を計測する事により最大発生力を見積もった。その結果、ダイニンのモーター部位の最大力は約7pN、歩幅は8nm であり、我々のグループが以前に報告したブタ精製ダイニンの最大力と同程度であった (図)。さらに破断力を測定する事で微小管との結合状態の詳細を解析した。ヌクレオチドなし、AMPPNP、ADP、ADP•Vi 存在下でダイニンと微小管を結合させ、7ステージ (微小管) を動かす事により、ダイニン・微小管に外部負荷をかけて結合を破断させた。その結果、ADP•Vi 存在下で破断しやすく、ヌクレオチドなし、AMPPNP、ADP 存在下では大きな破断力であった。ダイニンの進行方向に負荷をかけた時の方が順方向に負荷をかけた時よりも破断力が弱く、すなわち前進しやすいことを裏付ける結果を得た。以上により、ダイニンは大きな力を発生することができ、前進するのに都合の良い破断力を持つことが明らかとなった。

2つめの研究は、HFSP のグループ員である昆准教授と島研究員との共同研究である。粘菌ダイニンの2つのモータードメインのうち1つを突然変異により動かなくした分子の挙動を1分子測定により調べた。その結果、驚いたことに、このダイニンの速度や運動距離は半分程度に減少したものの、正常のダイニンと似た歩行を行った。正常な足が、動かない足の運動を補助したと考えた。



Q1. HFSPに応募した理由

ダイニンの分子研究は、2003 年代表者である Burgess らによるダイニンの構造変化の電顕像取得、2004 年以降の須藤・昆らによる粘菌ダイニン組替体の精製の成功、2006 年樋口らの天然ダイニン 1 分子測定などによって開始された。さらに、このころ、モータータンパク質の動きを計算で予想する計算生物物理学が Vilfan 等によって行われていた。これらの研究を受け 2007 年に自然発生的にそれらを統合する研究を行う目的で HFSP への申請にこぎ着けた。

Q2. HFSPのメリット

HFSP は国際共同研究として、日本人の基礎研究者の多くが応募する唯一の助成金と言ってよいだろう。また助成金の繰り越し申請を行うことなく自由に使うことができるので、申請書を書く時間を取られない。また、研究期間を 1 年延長できるので、計 4 年間研究ができる。私の場合は、三年間で研究結果を出し、4 年目に論文にまとめることができた。唯一のデメリットは、助成金がドル建てなので、以前に比べて研究費が目減りすると同時に毎年いくらの日本円の予算となるかを予想するのが困難である点である。デメリットもあるものの、非常に優れた助成方法であると考えている。

Q3. 助成期間を振り返って

HFSP のつながりができたおかげで、須藤・昆研究室よりダイニン研究の専門家である学術振興会の特別研究員が来てくれた。そのおかげで、本申請の計画にあった異種ダイニンモータードメインの研究を行うことができた。さらに、助成金でポスドクを雇えたことで、昆虫細胞を用いたヒトダイニン組換体を発現精製をできたことである。従って、もし、HFSP の助成金と共同研究の環境がなければ、ダイニン研究を発展できなかっただろう。

Q4. 具体的な成果 (学会などでの発表例、学会雑誌などへの掲載例)

島らの研究および、神原らの研究は現在投稿中である。

Higuchi. Dynein International Workshop 2009

Shima, Itoh, Kon & Higuchi. 55th Annual meeting of the Biophysical Society 2011

Kambaram Shima & Higuchi. 55th Annual meeting of the Biophysical Society 2011

Kambara, Tani, Shima & Higuchi. Gordon Research Conference 2011

Toyoshima & Higuchi. Handbook of Dynein Pan Standord Publishing 2012

Q5. 今後の HFSP への応募者に向けたメッセージ

新しい研究を展開したい萌芽の時期、新しい研究が成功して発展させたい時期、研究がすすんで研究を統合したい時、これらどの時期であっても、国際共同研究を推進することであなたの研究は大きく前進するでしょう。そればかりか、国際的に認知される速度も速くなります。世界をリードするために HFSP に躊躇することなく応募する事をお勧めします。

Translation by single ribosomes one codon at a time

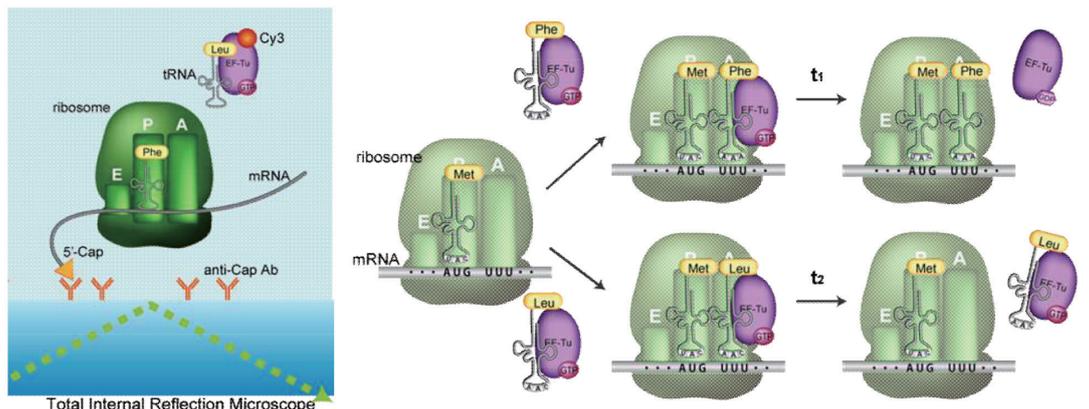
受賞者指名	吉村 成弘	 Japan	京都大学大学院生命科学研究所
共同研究者	TINOCO Ignacio	 USA	University of California
	NOLLER Harry F.	 USA	University of California
	RITORT Felix	 Spain	University of Barcelona

Summary 研究概要

細胞内において遺伝情報は最終的にタンパク質のアミノ酸配列に変換されます。この最終段階でタンパク質を合成しているのがリボソームと呼ばれる巨大なタンパク質/RNA 複合体です。本研究課題では、このリボソームが mRNA の情報をアミノ酸に変換する際の反応機構を 1 分子レベルで解析することを目的とします。チーム全体の課題としては、

- i) リボソームが RNA 上をスライドしながら移動する際の“力”のメカニズム解明
- ii) タンパク質合成中のリボソームの結晶構造解析
- iii) リボソームが正しい aa-tRNA を選ぶ反応機構に関する 1 分子蛍光解析
- iv) RNA の 2 次構造とリボソームの機能に関する理論的解析

本グループは、主に iii) のテーマに従事した。mRNA の塩基配列をアミノ酸配列に変換する際に、リボソームはアミノアシル tRNA と呼ばれる小さい RNA 分子を用います。mRNA の情報が正しくアミノ酸に変換されるには、リボソームが正しいアミノアシル tRNA を選択せねばなりません。このメカニズムを解明するために、まず、特定の tRNA を精製して蛍光ラベルする技術を確認し、この蛍光ラベルした tRNA がリボソーム内に滞在する時間を計測する系を立ち上げました。これにより、mRNA のコドン配列と tRNA のアンチコドン配列との間の安定性を、リボソーム内部で、1 分子レベルで計測することが可能となりました。この結果、コドンの 1 番目や 2 番目の塩基が合致しないと tRNA はほとんどリボソーム内に滞在しないこと、(滞在時間は 10 ミリ秒以下)、3 番目の塩基だけが合致しない場合は、最低でも 100 ミリ秒ほどは滞在できること等を明らかにしました。このことは、リボソームがいかんにして正確なタンパク質合成を実現しているかを理解する上で重要な手がかりとなる結果です。



Q1. HFSPに応募した理由

2度目の応募で採択となりました。以前、同じ研究機関で研究していたメンバーが久しぶりに連絡を取り合って申請しようという話になりました。ちょうど、アメリカ、ヨーロッパ、日本という3地域から、それぞれ、化学、物理、生物という異なる学問分野を専門とするチーム編成でしたので、HFSPの理念に合致するのではないかと思い、応募しました。リボソームはRNAとタンパク質から構成される高度に複雑な機能性複合体で、これの機能解明に切り込むためには、まさにmulti-disciplinaryな研究が重要です。当チームでは、RNAに関する構造化学と理論物理、さらにはリボソームに関する結晶構造学、生化学等の専門家が集合し、“1分子解析”を共通のアプローチとしてお互いに有機的な融合を目指しました。

Q2. HFSPのメリット

研究費の大きさもさることながら、その使い方にある程度の自由度が認められている事がまず挙げられます。3年ものプロジェクトになると、やはり研究期間の途中で研究費の使い道を変更せざるを得ない状況が出てきます。それに柔軟に対応できるのが大きなメリットでしょう。これに加え、研究期間を1年延長して、合計4年の研究期間を認めてもらえることも大きなメリットとしてあげられます。当研究課題の場合も、当初は3年間での遂行を予定していましたが、なかなか思い通りに進まないことが多く、1年間の期間延長をさせてもらいました。研究費の追加はありませんが、そもそも多くの金額をもらっているのです、うまくやりくりすることで、予算的な問題はなんとか乗り越える事が出来ました。

Q3. 助成期間を振り返って

合計4年間という長い研究期間に、じっくりと腰を据えて研究に打ち込むことができました。当初はポストドク等の人件費への使用を予定していましたが、当初3年間というまとまった期間での研究でしたので、大学院生にプロジェクトを与えて、あれこれと試行錯誤しながら進めることができました。そのぶん、予定していなかった大型機器を購入し、新たな実験に挑戦することもできました。このように、プロジェクトを遂行する中で最適な予算の使い方を選択しながら、学生・スタッフ達が腰を据えて研究に打ち込めるという環境がとてありがたいと感じた4年間でした。

Q4. 具体的な成果(学会などでの発表例、学会雑誌などへの掲載例)

チーム全体としては、国際一流ジャーナルに多くの論文を発表することができました。当グループからは学会等における発表2件を行いました。残念ながら期間中に論文を発表するまでには至りませんでした。現在論文投稿に向けて準備中です。

Q5. 今後のHFSPへの応募者に向けたメッセージ

是非、inter-disciplinaryな研究を目指してチームを編成して下さい。



Research Grants - Young Investigator Grants

2013年度受賞

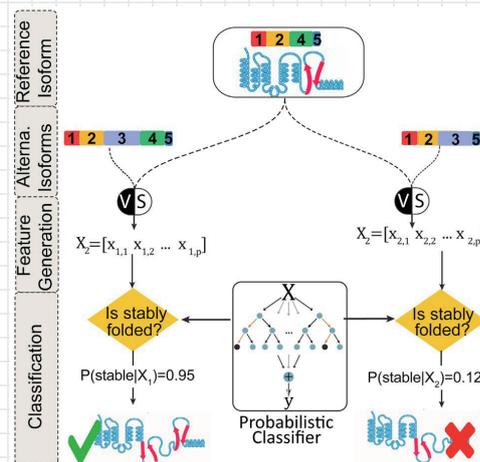
The role of alternative splicing in tissue specific protein interaction networks

受賞者指名	甲斐田大輔	Japan	富山大学大学院 医学薬学研究部 (医学)
共同研究者	Philip M. Kim	Canada	University of Toronto
	Pascal Falter-Brawn	Germany	Technische Universität München

Summary 研究概要

ヒトをはじめとした高等真核生物では、多くの遺伝子が選択的スプライシングの影響を受けており、生物としての複雑さを生み出す機構の一つとして働いている。選択的スプライシングによって、機能やタンパク質間相互作用の異なるアイソフォームが生成されると予想されるが、現在までにこの点に着目して行われた研究はほとんどない。そこで、本研究は、選択的スプライシングによって制御される組織特異的なタンパク質間相互作用を、同定・解析することを目的とするものである。

この目的を達成するために、細胞内で安定して存在するタンパク質アイソフォームの同定を行うためのアルゴリズムの開発に着手し、成功した (Hao et al., Cell Rep., 2015)。現在、このアルゴリズムにより抽出された組織特異的に発現するタンパク質アイソフォームのタンパク質間相互作用の検証や (Braun グループ)、それらが細胞機能に与える影響の解析 (甲斐田グループ) などを行っている。



Result 研究成果

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1 件、国際誌 3 件)
 - (1) Semi-supervised Learning Predicts Approximately One Third of the Alternative Splicing Isoforms as Functional Proteins Yanqi Hao, Recep Colak, Joan Teyra, Carles Corbi-Verge, Alexander Ignatchenko, Hannes Hahne, Mathias Wilhelm, Bernhard Kuster, Pascal Braun, Daisuke Kaida, Thomas Kislinger and Philip M. Kim Cell Reports, 12, 183-189 (2015) その他 HFSP の支援を受けたもの
 - (2) Splicing inhibition decreases phosphorylation level of Ser2 in Pol II CTD Mitsunori Koga, Megumi Hayashi and Daisuke Kaida Nucl. Acids Res., 43, 8258-8267 (2015)
 - (3) Upregulation of p27 cyclin-dependent kinase inhibitor and a C-terminus truncated form of p27 contributes to G1 phase arrest Takayuki Satoh and Daisuke Kaida Scientific Reports, 6, 27829 (2016)
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
 - (1) U2 snRNP is required for transcription elongation in a gene specific manner ポスター Daisuke Kaida, Mitsunori Koga and Takayuki Satoh RNA 2014 The 19th Annual Meeting of the RNA Society (2014 June, Quebec, Canada)、国外
 - (2) スプライシング阻害は異常な染色体分配を引き起こす、ポスター 第 19 回日本がん分子標的治療学会学術集会 (2015 年 6 月 松山) 国内
 - (3) スプライシング阻害剤スプライソスタチン A は転写活性と細胞周期進行を制御する、口頭 甲斐田大輔、第 38 回 日本分子生物学会年会 (2015 年 12 月 神戸) 国内
 - (4) Spliceostatin A treatment induces mitotic delay and monopolar spindle formation、口頭 Takayuki Satoh, Daisuke Kaida, RNA 2016 The 21st Annual Meeting of the RNA Society (2016 June, Kyoto)、国内

Q1. HFSPに応募した理由

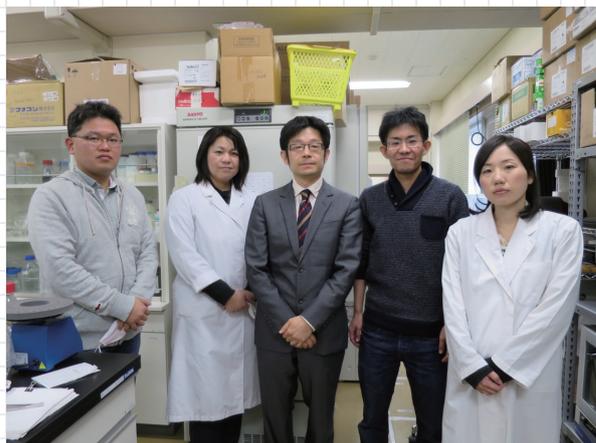
選択的スプライシングが細胞機能に与える影響を網羅的に解析するため、バイオインフォマティクスやハイスループットスクリーニングの系を専門とする研究者との共同研究が重要であり、そのために HFSP からの支援が必要であったので応募しました。

Q2. HFSPのメリット

国際共同研究を支援する枠組みは少なく、その中でも支援金額が非常に大きく、使い方に自由度の高い HFSP は非常に貴重な存在だと思います。

Q3. 助成期間を振り返って

3グループで、ポスドクなども交え定期的に skype でミーティングも行っており、また、国際学会などの際に直接顔を合わせるなど密に連携が取れていてよかったですと思います。私自身にとっては国際共同研究が初めてであり良い経験となりました。また、その中で非常に興味深い発見をすることができて充実した共同研究であったと思います。



Q4. 今後の展開

共同研究の中で開発されたアルゴリズムを活用し、選択的スプライシングが細胞機能や発生・分化などに与える影響を解析していきたいと考えています。また、それらの異常により引き起こされる疾患の原因究明や治療法の開発にも貢献していきたいと考えています。

Q5. 今後の HFSP への応募者に向けたメッセージ

アイデアが面白ければ、予備データなどが少なくても採択されると思います。私個人としては国際共同研究は非常に良い経験となりましたし、ぜひ若い研究者の方々に有効活用していただきたいと思っています。

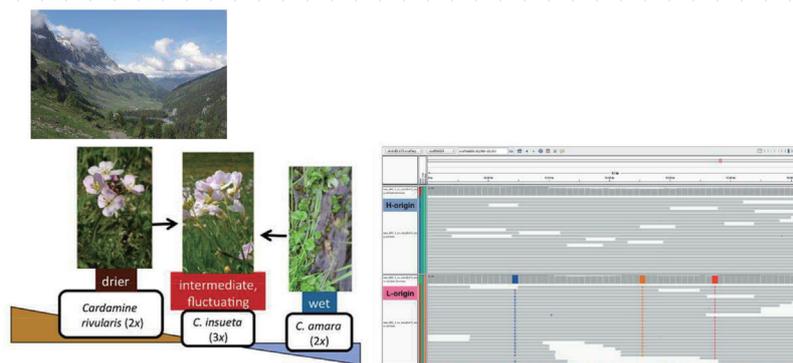
Network merging analysis of duplicate genome function in recently hybridized species

受賞者指名	清水 健太郎	 Japan	チューリッヒ大学理学部・進化環境研究所
共同研究者	SESE Jun	 Japan	Ochanomizu University
	HAY Angela	 UK	University of Oxford

Summary 研究概要

ダーウィン以来、種分化は生物学の中心的な謎であるが、大部分の種分化は地質時代に起こったため、当時の生息環境やプロセスを知ることは難しい。しかし、20世紀に現れた新種も世界で数例知られている。スイスのウルナーボーデン村 (図左上) では、20世紀初頭に農民が農地を開拓したことで、水中に生育する種と草地に生育する種が交配し、中間的・変動環境に生息する倍数体種 *Cardamine insueta* が現れた (Mandakova et al. 2013 など) (図左下)。こうしたゲノム重複と種間交雑による種分化を、異質倍数体種分化という。ネットワーク科学の観点から見ると、異質倍数体化はネットワークの融合 (network merge) とみなすことができる。2つの遺伝子ネットワークが融合することで、必要な機能を維持しつつ新たな環境応答をどのように得るのだろうか？

これまで、手法的な制約から、異質倍数体のネットワーク融合の研究は非常に難しかった。これは、重複遺伝子の配列が非常に似ているために、PCR やマイクロアレイなどの手法では区別が困難だったことによる。我々は、情報科学と生物学の共同研究により、次世代シーケンサーを利用して重複遺伝子を区別するアルゴリズム HomeoRoq を開発した。そして、研究室で人工的に作成したシロイヌナズナ属の異質倍数体 *Arabidopsis kamchatica* を利用して、このアルゴリズムが高い精度で機能していることを実験的に確認した (Akama et al. 2014)。図右のように、次世代シーケンサーのリードをそれぞれの両親由来にソートできた。さらに、overdispersion をとりいれた新たな統計手法を開発することで、ゲノム全体のうちの1%については、低温ストレスに対して重複遺伝子の発現比が有意に変わることを見いだした。このことは、融合前のネットワークの大部分は融合後も維持される一方、環境応答に重要な遺伝子は両親の違いが融合後も保たれ、より広い環境耐性に寄与している、という仮説を支持する。現在、HomeoRoq を用いて様々な時代に起きた倍数体種分化を解析し、合成生物学的に種分化プロセスの一部を再現する実験を目指している。



Q1. HFSPに応募した理由

もともと分子生物学を越えた分野間共同研究を指向してきました。共同研究者の瀬々君とは高校時代から友人で、大学では彼は情報学、私は生物学という別の方向に進みましたが、10年以上たってみると、どちらも情報学と生物学の接点に近付いてきていました。これは共同研究で新しいことをできるのではないかと話し始め、非モデル生物の分子遺伝学技術を開発してきたAngela Hayさんとともに研究計画を練りました。

Q2. HFSPのメリット

受賞後、PIの3人とも所属が変わって、全員テニユアポジションになりました。ちょうどキャリアの転換期であったこともありますが、HFSPのグラントの役割も大きく、たいへん感謝しています。HFSPのグラントで購入した機器は、研究機関ではなく研究者個人に属することが明記されているため、新しい研究機関に移る際に大きな強みになります。

また、HFSPプログラムは、海外に住む日本人PIと、日本の研究者とのネットワークの形成にも大きな役割を果たしていると思います。私自身、大学院までは日本で過ごしたのちに、ポスドク以降アメリカとスイスで研究をしてきましたが、HFSPプログラムのおかげで、日本の大学や学会に訪れて議論する機会が増えました。微力ながら、日本人の学生やポスドクの人たちに、世界の舞台で研究する楽しみを伝えられたらと考えています。2012年12月の分子生物学会では、HFSPグラントについて紹介するランチョンセミナーで講演する機会を頂き大変嬉しく思っています。

Q3. 助成期間を振り返って

女性PIの産休や全員のラボ引っ越しなどがあり、未だ2年が過ぎたばかりの道のり半ばです。重複ゲノムを次世代シーケンサーで解析する手法を確立できたので、いよいよどのように新種が新たな環境応答能を得るのかに迫ろうとしています。

Q4. 具体的な成果(学会などでの発表例、学会雑誌などへの掲載例)

主な論文はこれから出版予定ですが、以下がその一部です。学会発表は5つほどです。

1. Akama, S., Shimizu-Inatsugi, R., Shimizu, K.K.*, Sese, J*. (* corresponding authors) Genome-wide quantification of homeolog expression ratio revealed non-stochastic generegulation in synthetic allopolyploid Arabidopsis. Nucleic Acid Research, (2014, in press).
2. Mandakova, T., Kovarik, A., Zozomova-Lihova, J., Shimizu-Inatsugi, R., Shimizu, K.K., Mummenhoff, K., Marhold, K., Lysak, M.A. The more the merrier: recent hybridization and polyploidy in Cardamine. Plant Cell, 25, 3280-95 (2013).
3. Yamada, M., Shimizu-Inatsugi, R., Shimizu, K.K., Sese, J. Quantified expression levels of genes in allopolyploid species. IPSJ SIG technical reports, 2012-BIO-28(1), 1-2.

Q5. 今後のHFSPへの応募者に向けたメッセージ

学際的・国際的な基礎研究をおこなうにあたって、HFSPは世界に類を見ないすばらしいグラントです。最近、日本の若い研究者が国内指向になっているように感じますが、ぜひHFSPを活用して世界の舞台で活躍してほしいと思います。

Molecular dissection of Casparian strip function in nutrient homeostasis in higher plants

受賞者指名	高野 順平	 Japan	北海道大学農学研究院
共同研究者	GELDNER Niko	 Switzerland	University of Lausanne

Summary 研究概要

高等植物の内皮細胞の細胞壁には、カスパー帯と呼ばれる疎水性の構造が形成される。カスパー帯は、溶質のアポプラスト（細胞壁領域）を通った根外から中心柱への拡散を制限し、栄養素の選択的な輸送を可能にするものと考えられている（図）。また、成熟した内皮細胞には周囲を囲うようにズベリン層が形成され、溶液の細胞内への吸収も制限すると考えられている。しかしながらこれらは状況証拠に基づく仮説にすぎず、実際は明らかでない。Geldner 博士のグループでは内皮細胞の分化機構について研究を進めており、カスパー帯やズベリン層の形成に欠損があるシロイヌナズナ変異株および形質転換株を作出している。高野の研究グループでは、輸送体の解析を通して栄養輸送機構を研究している。本研究では、高野と Geldner 博士のグループが協力し、カスパー帯およびズベリン層の欠損株における様々な栄養素の輸送過程を解析している。本研究は、古くより知られる根のバリア構造の栄養輸送における役割を初めて証明するものである。

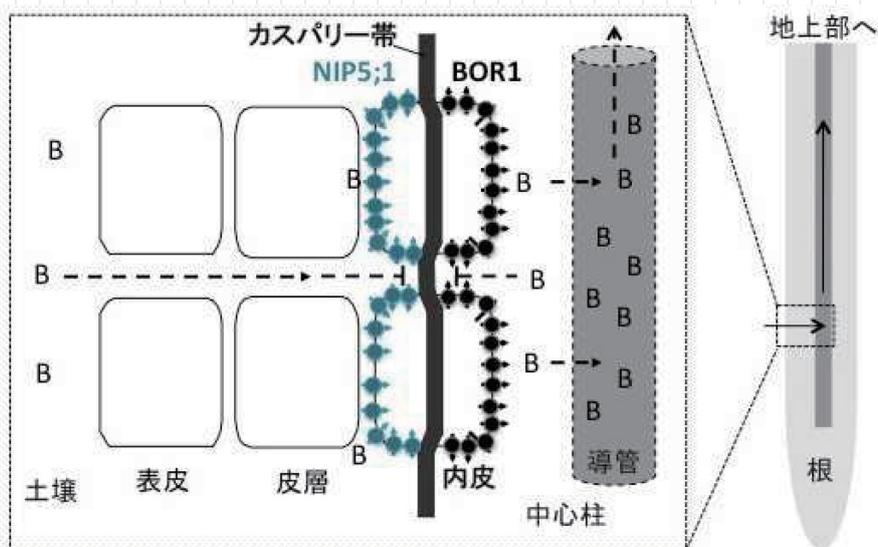


図. シロイヌナズナの根におけるホウ酸輸送経路

内皮細胞において、ホウ酸吸収型輸送体NIP5;1は土壌よりの細胞膜に、ホウ酸排出型輸送体BOR1は導管よりの細胞膜に偏在する。カスパー帯はホウ酸の細胞外での拡散による輸送を制限すると考えられる。カスパー帯および輸送体の働きにより、中心柱への栄養素輸送が適切にコントロールされると考えられる。

Q1. HFSPに応募した理由

国際的な共同研究を可能にする貴重なグラントであるため。

Q2. HFSPのメリット

共同研究先との人的交流を促進できる。グラントの使用に自由度が高い。

Q3. 助成期間を振り返って

HFSP 若手研究グラントへの採用をきっかけに、初めて本格的な国際共同研究を展開することができた。いまだ道半ばであるが、共同研究でなければなし得ない成果をあげつつあると感じている。

Q4. 具体的な成果 (学会などでの発表例、学会雑誌などへの掲載例)

高野のグループと Geldner 博士のグループの共著での論文発表を予定している。

Q5. 今後の HFSP への応募者に向けたメッセージ

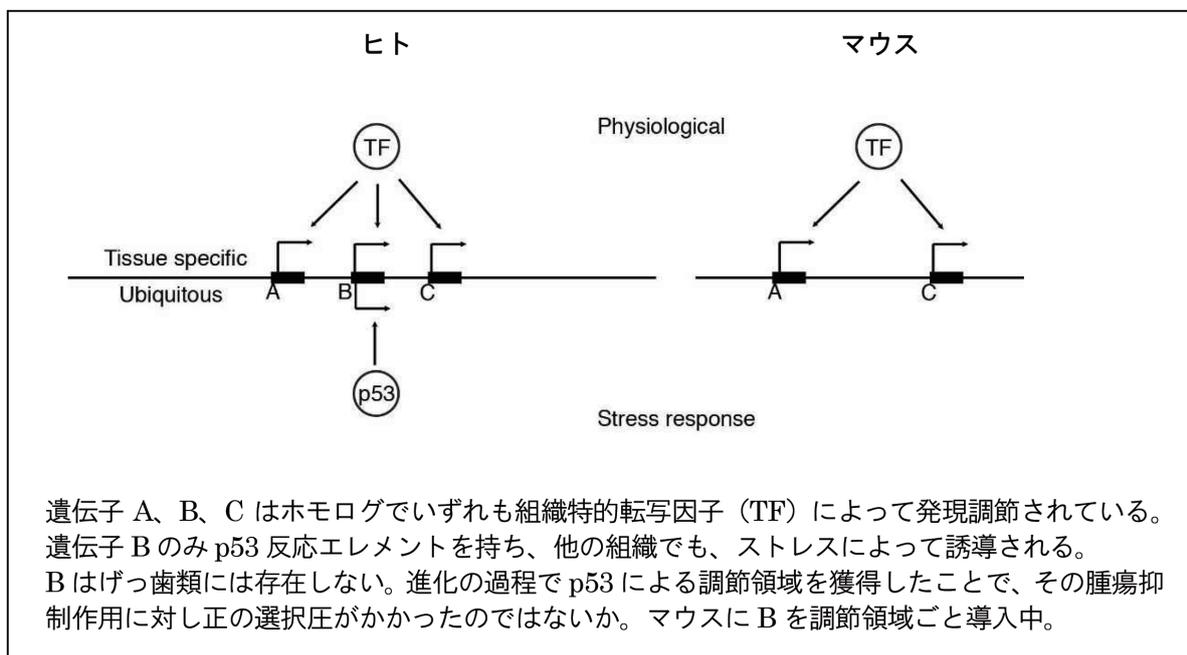
HFSP は国際的に研究を展開するチャンスを下さいます。ぜひこの大きなチャンスをつかんでください。

A new stress-induced program of senescence and its multi-dimensional regulation.

受賞者指名	成田 匡志	 Japan	Cancer Research UK, Cambridge Research Institute
共同研究者	大林徹也	 Japan	Research Center for Bioscience and Technology

Summary 研究概要

代表的な腫瘍抑制因子である p53 は、転写因子として、アポトーシス、DNA 損傷チェックポイント、そして細胞老化などさまざまな表現型に關与する。中でもアポトーシスや DNA 損傷チェックポイントにおける p53 の役割は比較的よく研究されているが、細胞老化における p53 の下流因子はあまりよくわかっていない。また、細胞老化の抗腫瘍作用についても、詳細は不明である。細胞を用いた予備実験により、細胞老化に特異的な p53 ターゲットの候補を同定したが、その遺伝子は系統樹解析により、霊長類以降においてのみ発現していることが判明した。マウスにおいては、そのホモログは存在するものの、それらは p53 のターゲットとしては反応しない。したがって、進化の過程において獲得された遺伝子とその遺伝子産物そのものによってではなく p53 の反応エレメントがセットで獲得されたことで、腫瘍抑制因子として働いているのではないかと仮定した。この遺伝子は、本来は組織特異的な発現パターンを示すが、DNA 損傷などで p53 が活性化される場合にかぎり、組織を選ばずに発現すると考えられる。現在、染色体工学を用いた遺伝子導入法により、ヒト化したマウスを作成中で、今後その遺伝子の細胞老化における役割や腫瘍抑制作用を、細胞と動物の両方で解析する予定である。



Q1. HFSPに応募した理由

グラントには、従来の路線を引き継ぐ保守的な内容がふさわしいものと、より革新的なアイデアが評価される場合があると考えおり、HFSP は明らかに後者に属するものと思っています。こうした事を常に考えていたため、鳥取大学の大林さんとのディスカッションから今回のテーマが具体化した時、すぐに、これは HFSP 的なプロジェクトだと認識できました。したがって、テーマが HFSP の求める革新性と学際性に沿ったものであったというのが最大の理由ですが、同時に、HFSP の趣旨そのものが私達のアイデアを発展させた面もあります。

Q2. HFSPのメリット

グラントのグループ間分配や用途などにおいて、自由度が大きいこと、また、それに付随する書類の量が少ないことなど、私達ができるだけ研究に集中できる環境づくりが優先されているように感じています。また、長期的な人材ネットワーク作りも充実しており、研究者を中心に据えた運営方針をとられていることが分かります。

Q3. 助成期間を振り返って

現在2年目が終わろうとしている段階です。私のグループは細胞生物学が専門ですが、今回のテーマを通して、コンピュータショナルバイオロジーを導入できたことは、私のグループ全体にとって大きな出来事でした。また、パートナーの大林さんからは、専門外の技術を色々学ぶことができました。今のところ、研究の進め方は、各グループでの“分担”という面が目立ちますが、次の年はようやく分担から integration の時期に入ることができると期待しています。

Q4. 具体的な成果 (学会などでの発表例、学会雑誌などへの掲載例)

私のグループに関しては、エピゲノムや転写因子のゲノムワイド解析などを通して、成果がでており、さまざまな国際的シンポジウムなどで一部を発表しています。また、メインのテーマそのものではありませんが、関連したプロジェクトを *Molecular Cell* (47:203-14, 2012) に発表しました。

Q5. 今後の HFSP への応募者に向けたメッセージ

Preliminary data がそれほど必要とされず、その革新性が最重要視される場合はそれほど多くないのではないかと思います。そのユニークな趣旨をよく理解し、普段とは少し違った切り口で研究テーマを考えてみることは大きな学びにつながると思います。

Probing the mechanism of the cleavage reaction in catalytic RNAs

受賞者指名	松田 欣之	 Japan	東北大学大学院理学研究科化学専攻
共同研究者	加藤昌人	 Japan	University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas
	田中好幸	 Japan	Graduate School of Pharmaceutical Sciences
	SYCHROVSKY Vladimír	 Czech Republic	Institute of Organic Chemistry and Biochemistry

Summary 研究概要

我々の研究チームの目標は、酵素活性を有した RNA 分子 ribozyme の反応機構を理解することにある。研究チームは、NMR、X 線結晶解析、理論計算、レーザー分光のそれぞれを専門にする研究者によって構成され、私は RNA のモデル分子として uridine 3'-monophosphate(3'-UMP) の切断反応についてレーザー分光研究および量子化学計算に基づく反応経路探索を担当した。

これまで RNA の開裂反応について数多くの理論的な研究が報告されているが、簡単なモデル分子についての量子化学計算の報告例しかなかった。本研究ではより RNA のモデルとして妥当である 3'-UMP の切断反応について、Global Reaction Route Mapping 法 (Ohno and Maeda, Chem. Phys. Lett. 384, 277 (2004)) により、高レベル密度汎関数法を用いて反応経路探索を行なった。その結果、これまで RNA の切断反応の中間状態として示唆されているリン原子が 5 配位になる中間体に加え、リン原子と酸素原子の結合距離が大きく異なる別の 5 配位中間体構造が存在することが量子化学計算によって示された。

開裂反応の理解にむけた分光学的アプローチとして、チームリーダーの田中好幸准教授によって合成された 3'-UMP を対象としたレーザー分光研究の試みを続けている。まず 3'-UMP の切断反応の微視的理解を目指して、気相孤立環境下で 3'-UMP のレーザー分光を行うため、同分子を気相へ単離することを試みた。マトリックス単離レーザー蒸発法とレーザー多光子イオン化法を組み合わせることによって、中性の 3'-UMP を気相に単離することに成功している。今後この分子についてレーザー分光研究を展開していく予定である。また液相中の 3'-UMP の開裂反応における反応中間体を分光によって捕捉することを目的として、温度可変の液体セルを自作し、分光測定およびデータ解析を進めている。

今後これらの HFSP 若手研究者グラントのサポートにより進展した研究を継続するとともに、得られた研究結果をチームメンバーの研究成果と比較することにより、RNA 切断反応機構の微視的理解に迫っていくつもりである。

Q1. HFSPに応募した理由

RNA 切断反応のメカニズム解明に向けて、核磁気共鳴、X 線構造解析、量子化学計算、レーザー分光の各分野の専門家で研究チームを結成し、研究を遂行するために応募しました。特に私は、物理化学分野におけるレーザー分光研究を専門とし RNA を研究した経験はなかったのですが、チームの研究目的に向けたチームメンバーとの意見交換を経て、研究プロジェクトに参加しました。

Q2. HFSPのメリット

基礎研究を対象としたグラントであり、研究期間において研究グラントの予算編成を含めて研究を自由に進められるように、研究チームの研究計画を尊重したグラントである点が、我々の基礎研究課題の研究を進める上で大きなメリットでした。

このように HFSP は研究者にとって魅力的なグラントであり、さらにチーム型のグラントであることが、専門や実験、計算技術の異なる研究者による国際的な研究チームの結成による異分野の複合を促進させる効果があると感じております。

Q3. 助成期間を振り返って

RNA 切断反応のメカニズム解明という共通の目的に向けて研究を進める上で、研究チーム内で議論や知識交換できたことが、この研究課題以前に RNA についての研究経験がなかった私にとって、大変有意義な研究経験でした。チーム内で合成サンプルの共有や、実験や計算の結果の情報交換など研究を進める上で研究チームという形が有効に働いたと考えます。またチーム内での真剣な議論に加え、チームメンバーの来日の際や学会で顔を合わせた時などお酒を飲みながら研究テーマに対し互いに思うことを気さくに話し合えたこともチームメンバー内の結束を深めるだけでなく研究課題遂行における重要な要素の一つだったと思います。

Q4. 具体的な成果 (学会などでの発表例、学会雑誌などへの掲載例)

1) Yoshiyuki Tanaka, Masato Kato, Yoshiyuki Matsuda, Vladimir Sychrovsky

Sample preparation of a Catalytic RNA (Hammerhead Ribozyme) for Spectroscopy and Crystallography, 9th HFSP Awardees Annual Meeting, 2009 年 6 月 1-4 日、東京 (日本).

2) Yoshiyuki Tanaka, Masato Kato, Yoshiyuki Matsuda, Vladimier Sychrovsky

Nitrogen-15 NMR Chemical Shifts as a Physicochemical Probe of Key Residues in Catalytic RNAs, 10th HFSP Awardees Annual Meeting, 2010 年 11 月 1-3 ケララ州 (インド).

3) Yoshiyuki Tanaka, Masato Kato, Yoshiyuki Matsuda, Vladimier Sychrovsky

Spectroscopic and theoretical approaches to the mechanism of hammerhead ribozyme-catalyzed RNA cleavage reaction

11th HFSP Awardees Meeting, 2011 年 6 月 5-8 日、モントリオール (カナダ).

私の関与した研究チーム内の共同研究による論文公表の準備を進めている。

Q5. 今後の HFSP への応募者に向けたメッセージ

HFSP では、生命、生物化学分野外を専門とする研究者との共同研究による、生命、生物化学への新しいアプローチの開拓が推奨されていると思います。生命、生物化学分野に携わってこなかった専門外の私も、HFSP の応募に向けた研究チームの一員になりチームメンバーと協力し合えたことにより、RNA 切断反応のメカニズム解明という研究課題に取り組むことができました。

私自身はチームメンバーの協力で支えられた立場ですので、大それたメッセージは言える立場ではないのですが、生命、生物化学分野の研究者はもちろんのこととして、それ以外の分野の研究者の方も、HFSP が対象とする研究分野の発展や進化に向けた着想がある方は、HFSP への積極的な応募をおすすめしたいと思います。上記したように HFSP は研究者の研究計画を尊重したグラントであり、研究チームという研究体制により他分野からの生命、生物化学分野への研究の試みの困難さが効果的に軽減され、研究が促進されると思います。

The role of peptide signaling in the evolution of vascular cambia

受賞者指名

平川 有宇樹



名古屋大学・WPI-ITbM

Summary 研究概要

植物の分裂組織は未分化で高い増殖活性を持つ細胞群から構成され、植物個体発生の源となっている。分裂組織の内部には未分化な状態を保ち続ける幹細胞群があるが、その細胞運命は周囲の細胞とのコミュニケーションにより調節される。このような情報伝達を担う分子としては、例えば CLE ファミリーのペプチドホルモンが挙げられる。

本研究では、細胞間情報伝達による植物幹細胞の運命決定調節機構がどのように獲得されたかという発生進化学的な問題に取り組んだ。そのモデルとして、維管束の分裂組織である形成層組織において、その幹細胞の維持に働くと考えられている TDIF/CLE を用いた。この TDIF/CLE シグナル系の機能は被子植物のシロイヌナズナを用いた研究により明らかになったものであるが、形成層組織自体は被子植物と裸子植物の共通祖先において獲得されたと考えられている。

そこでまず、維管束植物の中で、被子植物以外の主要な系統である裸子植物、シダ植物、小葉類において CLE ペプチドシグナル系の遺伝子を同定した。次にこれらの植物に対して、ペプチドホルモンを投与する実験系を確立し、TDIF/CLE ペプチドの働きを明らかにすることができた。また、陸上植物の基部に位置するコケ植物においても新たに CLE 遺伝子を見出し、その機能解析を進めている。

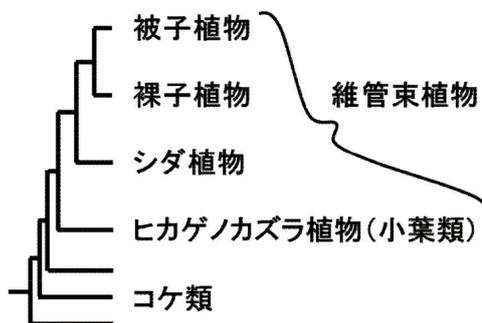


図1 陸上植物の系統関係



図2 シダの維管束形成過程

Q1. HFSPに応募した理由

海外で研究を行いたいという希望があった為です。助成期間も長く、魅力的なフェローシップでした。テーマや対象の生物種を変える事を計画したため、採択のチャンスもあるのではないかと思いましたが、英語の申請書を書く経験をしてみたいと思った事も大きな理由です。

Q2. HFSPのメリット

助成期間が3年間あり、新しい研究テーマに挑戦することができました。また、国際的な研究資金を受けたことは、自身の評価にもつながると思います。毎年開かれるミーティングでは、異分野の研究者と知り合うことができました。フェローシップ終了後、HFSPの研究費を申請できることも大きなメリットだと思います。

Q3. 助成期間を振り返って

大学院時代には思いもよらないような失敗もありましたが、素晴らしい研究者と出会い、新しい研究テーマに挑戦し、また研究を行う人々の考え方や文化の違いを知ることができた事は、今後研究を進めていく上で大きな財産になるだろうと思います。

Q4. 具体的な成果 (学会などでの発表例、学会雑誌などへの掲載例)

- 1) Yuki Hirakawa CLE peptide function in Marchantia and vascular plants. Marchantia workshop 2012, Kumamoto, Japan, November 2012.
- 2) Yuki Hirakawa and John Bowman. Ancestral function of CLE signaling in land plants. The 24th International Conference on Arabidopsis Research, Sydney, Australia, June 2013.

Q5. 今後の HFSPへの応募者に向けたメッセージ

私はどちらかと言えば一つのテーマを続けるようなタイプの研究者が理想的だと思っていましたが、自身を振り返ってみれば、HFSPのフェローシップに応募し、大学院での研究からテーマを変えたのが正しい選択だったと感じています。

Elucidate the segregation mechanism of large and small chromosomes in *Trypanosoma brucei*

受賞者指名

秋吉 文悟

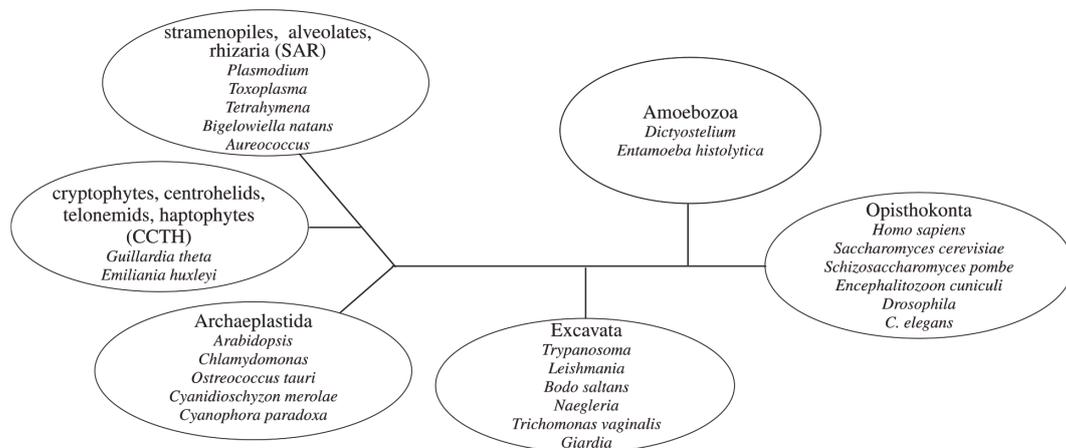


オクスフォード大学
(Sir William Dunn School of Pathology, University of Oxford)

Summary 研究概要

最新の系統進化学によると、真核生物は6つのスーパーグループに分類される(下図参照)。生命科学研究によく用いられるヒト、ハエ、線虫、酵母などの人気のあるモデル生物はOpisthokontaスーパーグループに属し、真核生物の進化の歴史というものさしの上では近縁である。それゆえ、これらの生物で発見された知見が他の真核生物では当てはまらない可能性が残されている。

私は、生物が増殖するにあたって遂行しなければならない染色体の複製・分配の機構に興味をもっており、これまでの研究でわかってきた知見が進化的に遠縁の生物でどれだけ保存されているかということを知りたくなった。真核生物の染色体分配は、各染色体のセントロメア部位に形成される動原体というタンパク質複合体がスピンドル微小管と結合することによって引き起こされる。動原体タンパク質は様々な真核生物で保存されており、動原体を構成するタンパク質は全ての真核生物において保存されていると広く考えられていた。しかしながら、Excavataスーパーグループに属する*Trypanosoma* やその近縁の種である*Leishmania*、*Bodo Saltans* 等のKinetoplastidと呼ばれる生物群では既存の動原体タンパク質が見つかっておらず、これらの生物がどのような動原体を有するか未知であった。私は*Trypanosoma brucei*の動原体タンパク質を同定することに成功し、Kinetoplastidはこれまで知られていたものと違うタンパク質を用いて染色体分配を行っていることを発見した。



Q1. HFSPに応募した理由

志望先の研究室が当時新たにポスドクを雇う資金がなく、自分で奨学金を取らなければその研究室に参加できなかったため。一方で、奨学金を取ることができたら、どんな研究をしてもいいと言われた。

Q2. HFSPのメリット

学会参加の手当があること。このため、研究室の教授に気兼ねすることなく、また自腹を切ることもなく、自分の行きたい学会に参加することができた。

Q3. 助成期間を振り返って

3年間という(他の奨学金に比べると)長いHFSPの研究助成は大きな心の支えになった。この間に独立のポジションを得ることができたため、2年目の途中で早期終了することになったが、この助成金のおかげで所属していた研究室で自分の思うままの研究を遂行することが許され、非常に楽しい時間が過ごせた。深く感謝いたします。

Q4. 具体的な成果(学会などでの発表例、学会雑誌などへの掲載例)

<総説>

1. Akiyoshi B#, and Gull K. (2013) Evolutionary cell biology of chromosome segregation: insights from trypanosomes. Open Biology 3: 130023 (#corresponding author)
2. Akiyoshi B# and Biggins S. (2012) Reconstituting the kinetochore-microtubule interface: what, why, and how. Chromosoma 121: 235-250 (#corresponding author)

<学会発表(口頭)>

1. Kinetoplastid Molecular Cell Biology Meeting, Woods Hole, USA 2013
2. 106th International Titisee Conference: Reconstituting Chromatin: From Self-Assembly to Self-Organization, Black Forest, Germany 2012
3. EMBO Workshop on: Structures, Function & Regulation of Centromeres and Kinetochores, Barcelona, Spain 2012
4. UK-Japan Mechanochemical Cell Biology Symposium, Warwick, UK 2012
5. BSCB Meeting Spring Conference, Warwick, UK 2012

Q5. 今後のHFSPへの応募者に向けたメッセージ

流行にとらわれず、自分がおもしろいと思ったことをやるのが楽しいと思います。それがハイリスクであったとしても。人生は一度しかないのです。

A systems approach to deciphering carcinogenesis in human B cells

受賞者指名

松井 稔幸



ハーバード大学
(Broad Institute of MIT and Harvard)

Summary 研究概要

がんは現在日本人の最大の死因となっているが、従来の研究は正常な細胞と形質転換した細胞を比較しただけのものも多く、実際のがん化がどのような過程を経て起こっているのかは未だによくわかっていない。最近、Harvard Medical School の Kevin Struhl 博士らが MCF10A ER-Src という細胞を使い、Src によるがん化の過程に炎症反応経路が関わることを明らかにした。MCF10A とは乳腺上皮組織から樹立された細胞で、無限に増殖することはできるが、正常な細胞と同様の形態、性質を保持しており、例えば、ヌードマウスに投入しても腫瘍を形成しない。ER-Src はエストロゲンレセプターと v-Src の融合タンパク質であり、タモキシフェンにより v-Src の局在を制御しがん化を誘導する。私は v-Src がどのタンパク質をリン酸化し、細胞の遺伝子発現プロファイルを変化させているのかを突き止めるために、iTRAQ 法によるリン酸化プロテオミクス解析と、次世代シーケンサーを用いて、3' RNA-Seq を行った。

その結果、がん幹細胞のマーカー遺伝子として注目されている CD44 を始めとして、200 以上の遺伝子の発現が顕著に増加していることを見出した。また、STAT3 などの 50 以上のたんぱく質でリン酸化が誘導されることも突き止めた。さらに、ブロード研究所の shRNA ライブラリーを使って、発現レベルが上昇していた遺伝子のノックダウンを行い、足場依存的細胞増殖能に変化があるか調べた。その結果、MCF10A ER-Src において MMP14 や FAM83 をノックダウンした時に、MCF10A ER-Src の足場依存的増殖能が低下することを見出した。

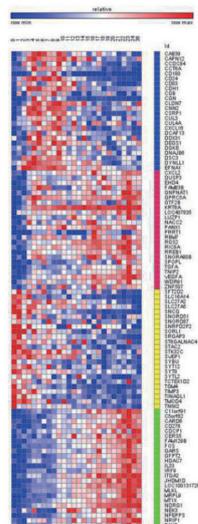


図1 3' RNA-Seq 解析の結果

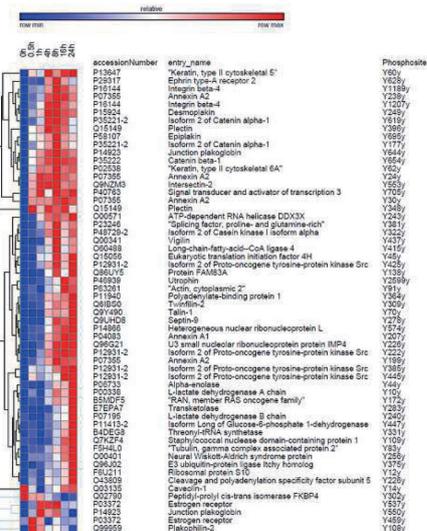


図2 リン酸化プロテオミクス解析の結果

Q1. HFSPに応募した理由

海外留学を支援するフェローシップの中で3年間と比較的助成期間が長く、時間に追われることなくじっくりと研究に専念できると思い応募しました。また、学生のころの分野とは異なる分野に挑戦すること、ハイリスクなテーマを選ぶことを明確に支持している点にも魅かれました。

Q2. HFSPのメリット

競争的資金の獲得は論文発表や学会発表と同等以上に重要です。HFSPのフェローシップは海外でも有名で、受賞者は競争的獲得資金を獲得してきた人たちと同等に評価してもらえます。また、滞在費に加えて研究費も支給され、学会参加や専門書の費用にあてることができるのがありがたかったです。さらに、帰国後には受賞者のみが応募できる研究グラントも用意されており、日本人が応募できる海外留学フェローシップの中では最高峰と言っていると思います。

Q3. 助成期間を振り返って

最初は分野を変えたこともあって、実験や解析がなかなかうまくいかず苦労しましたが、その分研究の幅が広がりました。それは研究だけに留まらず、米国人の考え方や休日の過ごし方など様々な面で刺激を受けました。一方で、私は日本の大学で学位を取得しましたが、日本の大学も決して海外の大学とひけをとるものでなく、日本で学んだ実験手法が海外でも十分通用することが確認できて自信ができました。

Q4. 具体的な成果(学会などでの発表例、学会雑誌などへの掲載例)

Essential roles of the histone methyltransferase ESET in the epigenetic control of neural progenitor cells during development.

Tan SL, Nishi M, Ohtsuka T, Matsui T, Takemoto K, Kamio-Miura A, Aburatani H, Shinkai Y, Kageyama R. Development. 2012 Oct;139(20):3806-16.

Q5. 今後のHFSPへの応募者に向けたメッセージ

HFSPは中曽根元総理が提案された日本発の研究助成機関であるにも関わらず、日本人研究者の受賞者数は決して多いとは言えません。これは日本人の研究レベルが海外に比べて劣っているためではなく、自分たちの成果を説明、表現するのがあまりうまくないことによるところが大きいと思います。HFSPの応募は英語で記述する必要があり、世界で通用する研究者を目指すなら非常によい訓練になると思います。ぜひ、自分の研究計画を自信を持って応募してみてください。

Molecular dissection of the dynein regulatory network at the mitotic cell cortex

受賞者指名

清光 智美



ホワイトヘッド研究所
(Whitehead Institute, Iain Cheeseman Lab.)

Summary 研究概要

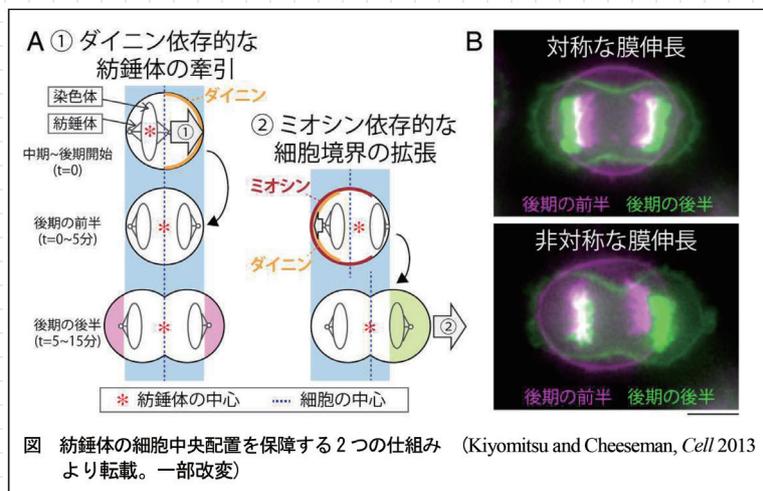
対称分裂による細胞コピーの増加は、多細胞生物の組織の形成や維持に必須である。細胞が対称に分裂するためには、染色体分配装置である紡錘体が細胞中央に正確に配置されなければならないが、その仕組みはほとんど理解されていなかった。私は、HFSP フェローシップ期間中にヒト細胞を用いてその問題に取り組み、紡錘体の細胞中央配置を保障する2つの概念的に異なるメカニズムを発見することができた。

① 細胞表層ダイニン依存的な紡錘体の牽引

染色体および紡錘体極から派生するシグナルが、距離依存的に細胞表層ダイニン（牽引力の生成源）の局在を負に制御する（図A①上、Kiyomitsu and Cheeseman, Nat. Cell Biol. 2012）。そのため紡錘体配置のズレに応じてダイニン依存的な非対称な紡錘体の牽引力が生成され、紡錘体配置のズレが修正される（図A①）。

② 細胞表層ミオシン依存的な細胞境界の拡張

①で紡錘体が細胞中央に配置されない場合、細胞は分裂期後期において、細胞境界を非対称に拡張することにより、紡錘体配置のズレを修正する。これは染色体派生シグナルによる細胞表層ミオシン（収縮力の生成源）の局所的な減少によって誘導される（図A②、B下、Kiyomitsu and Cheeseman, Cell 2013）。



Q1. HFSPに応募した理由

3年間のサポートを頂ける数少ないフェローシップであり、その後もCDAといった研究費申請の機会も頂けるので、私の知る限りではもっとも恵まれたフェローシップの一つだと思います。また基礎科学を重視し、異分野への挑戦を積極的にサポートして頂けるHFSPの主旨に賛同し応募しました。

Q2. HFSPのメリット

「1.」のメリットの他に、毎年受賞者間での研究交流会があり、異分野の優れた研究者と知り合う機会があります。また、研究助成金も毎年頂けるため、学会以外にも数理生物学の夏期セミナーや顕微鏡データの定量解析セミナーなどにも参加できました。そこで出会ったTAや講師の方々とは今後共同研究も考えています。

Q3. 助成期間を振り返って

HFSPのおかげで、3年間研究に集中することができました。大変感謝しています。当初は全く予想していませんでしたが、HFSPが推奨するように異分野に挑戦したことが、結果的に大きな飛躍につながったと思います。今後もHFSP期間中に見つけたテーマを発展させると同時に、積極的に新しい技術、テーマに挑戦し、新分野を開拓していきたいです。

Q4. 具体的な成果 (学会などでの発表例、学会雑誌などへの掲載例)

1. 筆頭著者論文 2 報

Kiyomitsu, T.# and Cheeseman, I.M.# (#Corresponding author)

Cortical dynein and asymmetric membrane elongation coordinately position the spindle in anaphase.

Cell 154(2):391-402. (2013)

Kiyomitsu, T. and Cheeseman, I.M.

Chromosome and spindle pole-derived signals generate an intrinsic code for spindle position and orientation.

Nature Cell Biology 14(3):311-7 (2012)

2. 雑誌への寄稿 1 報

清光智美

細胞内の紡錘体配置制御システム

Intrinsic Regulatory System for the Mitotic Spindle Positioning.

実験医学増刊号 Vol.31-No.2 (2013)

3. 学会やセミナー発表

FASEB meeting、分子生物学会など多数

Q5. 今後の HFSP への応募者に向けたメッセージ

私は最初に応募した他のフェローシップでは不採択でしたが、幸運にも HFSP に採択して頂き、今後の研究人生の糧となる大変貴重な経験を積むことができました。是非、積極的な応募をお勧めしたいです。

Structural and functional studies of the plastid division machinery in plants

受賞者指名

吉田 大和



ミシガン州立大学・植物生物学研究科

Summary 研究概要

葉緑体はシアノバクテリアの祖先が宿主細胞に共生した結果誕生したと考えられている。このため、葉緑体は独自のゲノム DNA を持ち、分裂によってのみ増殖する。葉緑体の分裂は、シアノバクテリア由来の分裂タンパク質と、真核生物特異的なタンパク質から構成される色素体分裂装置と呼ばれる超分子タンパク質複合体によって行われる。色素体分裂装置の主要構成物は色素体分裂リングと呼ばれる繊維幅が 7nm 程の極細繊維が束になった構造であり、また 2 種類の G タンパク質、バクテリア由来 GTPase タンパク質 FtsZ と真核生物特異的 GTPase タンパク質 Dynamin が重要な役割を担っていることが分かっている。現在では、色素体分裂装置による葉緑体の分裂制御機構は原始真核生物から高等植物まで、普遍性が高いことが明らかになっているが、その分子メカニズムに関しては未だ明らかになっていない。

本研究の目的は、植物界全体に共通な機構である色素体分裂装置を解析し、真核細胞誕生の鍵を握る色素体の分裂増殖機構の全貌を明らかにすることである。特に、細胞内共生によって獲得された色素体の分裂制御機構はどのようにして確立されたのか。また、原始真核生物から高等植物への進化の過程で、色素体分裂機構はまたどのように進化したのか。これらの点を明らかにするため以下に挙げる研究目標を設定し、現在解析中である。

(1) バクテリア由来タンパク質 FtsZ の色素体分裂における本質的な機能の解明

FtsZ タンパク質は、原核生物の細胞分裂に必須なタンパク質である。色素体分裂においても必須なタンパク質であるが、色素体分裂装置における機能に関してはほとんど明らかになっていない。また原核生物のゲノムにおいては、FtsZ 遺伝子は 1 つしか存在しないが、真核生物のゲノムにおいては配列が若干異なる FtsZ 遺伝子が 2 つ存在することが知られている。これら真核生物における 2 種類の FtsZ タンパク質の機能の違いを明らかにするため、現在、合成生物学的手法による *in vitro* 解析を通じて研究を行っている（論文投稿準備中）。

(2) 真核細胞特異的タンパク質 Dynamin の分裂装置における収縮力発生機構の解明

Dynamin タンパク質は、色素体分裂装置において収縮力を発生させている主要なタンパク質であると考えられているが、その分子メカニズムは明らかになっていない。現在、高等植物シロイヌナズナを用いた Dynamin 遺伝子に対する変異導入解析や、単離した色素体分裂装置を用いた解析を進めている（論文投稿準備中）。

Q1. HFSPに応募した理由

これまで自分が行っていた研究をさらに飛躍させるためには、手法やアイデアを大胆に変える必要があると考えました。こうした自分の考えと、HFSP の理念は正に一致していたため、応募させていただきました。

Q2. HFSPのメリット

HFSP 受賞者会議での、様々な分野、様々な国から参加している研究者の方々との出会いが、何よりも貴重な経験となりました。こうした機会を通じて、一人の研究者として、どのように大きな研究をデザインし実現していくのが考えられるようになったことは、今後必ず自分の力になると思います。

Q3. 助成期間を振り返って

当初の計画で予想していた結果とは異なりましたが、しかしそれによってさらに重要な知見が得られ、本研究が大きく飛躍しました。今はまだ自分が目指す新領域研究の萌芽でしかありませんが、今後はこれをさらに発展させていくことを目標とし、現在、この3年間で得られた結果を基に論文投稿の準備を行っております。

Q4. 具体的な成果（学会などでの発表例、学会雑誌などへの掲載例）

<学術雑誌に発表した論文>

- 1) Yoshida, Y., Miyagishima, S., Kuroiwa, H. and Kuroiwa, T. (2012) The plastid-dividing machinery: formation, constriction and fission. *Curr. Opin. Plant Biol.* 15, 714-721
- 2) TerBush, AD., Yoshida, Y. and Osteryoung KW. (2013) FtsZ in chloroplast division: structure, function and evolution. *Curr. Opin. Cell Biol.* 25, 461-470
- 3) Yoshida, Y., Fujiwara, T., Imoto, Y., Yoshida, M., Ohnuma, M., Hirooka, S., Misumi, O., Kuroiwa, H., Kato, S., Matsunaga, S. and Kuroiwa, T. (2013) The kinesin-like protein TOP promotes Aurora localization and induces mitochondrial, chloroplast and nuclear division. *J. Cell Sci.* 126, 2392-2400

<学会発表>

- 1) Yoshida, Y., Kuroiwa, H., Misumi, O., Yoshida, M., Fujiwara, T., Yagisawa, F., Hirooka, S., Imoto, Y., Matsushita, K., Kawano, S., Osteryoung, K. W. and Kuroiwa, T. Structural and Functional Studies of the Plastid Division Machinery in Plants. The 12th HFSP Awardees Meeting in Daegu, Republic of Korea. 1 – 4 July, 2012
- 2) Yoshida, Y., Mogi, Y. and Osteryoung, K. W. Evolutionary Chimerism of Chloroplast Division Machinery. The 13th HFSP Awardees Meeting in Strasbourg, France. 7 – 10 July, 2013

Q5. 今後の HFSP への応募者に向けたメッセージ

研究手法、研究材料を変えるというのは、想定していたよりも遥かに難しく、結果を出すのに非常に苦労しました。しかし、日本で同様の手法・スタイルで行っていたのでは決してたどり着けなかったであろう、全世界を見渡す視野の広さや研究哲学を身に着けることが出来たことは、研究者として一生の宝になると確信します。

Epigenetic regulation of stem cell fate acquisition in mouse skin

受賞者指名

佐田 亜衣子



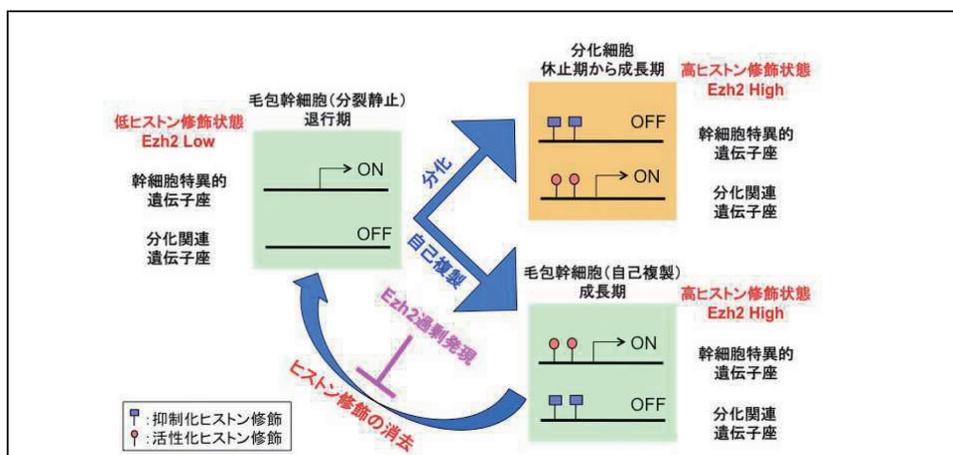
コーネル大学
(Molecular Biology and Genetics, Tudorita Tumber 研究室)

Summary 研究概要

幹細胞の自己複製や分化は、特定の遺伝子群の転写活性・不活性状態が適切に制御されることで成し遂げられる。このような遺伝子発現制御には、ゲノム DNA を束ねるヒストンの修飾が重要な役割を果たす。そのうち、ヒストンのリシン残基のメチル化修飾は、修飾される残基の位置や数により、遺伝子活性化または、抑制化といった異なる機能を発揮する。一方、アセチル化修飾の多くは、転写の活性化状態と強く相関する。

マウス毛包幹細胞は、通常は分裂静止状態にあるが、外からのシグナルに応じて、自己複製または分化の2つの異なる細胞運命を選択する。留学先となる Tumber 研究室は、毛包幹細胞の静止期、自己複製期、分化移行期において、ヒストンのメチル化、アセチル化状態を調べた。その結果、静止期の幹細胞では、転写の活性化・抑制化に働くヒストン修飾は、概して低いレベルにあった (図)。一方、自己複製や分化を行う細胞では、ヒストン修飾が高レベルで観察され、細胞運命特異的な遺伝子群の発現が高度に調節されていることが示唆された。幹細胞が再び静止状態に戻ると、ヒストン修飾はグローバルに消去された。それに伴い、ヒストンメチル化酵素の1つである Ezh2 の発現が顕著に減少した。

以上の結果から、私は、静止期幹細胞で見られるヒストンの低修飾状態は、異なる転写プロファイルを持つ細胞への、迅速かつ柔軟な変化を容易にしているのではないかと考えた。そこで本研究では、毛包幹細胞が静止期に戻る際、本来は発現が抑制されるはずの Ezh2 を過剰発現するマウスを作製し、ヒストンのメチル化を人為的に高い状態に保つ実験を試みる。さらに、次世代シーケンサーを用いた全ゲノムクロマチン免疫沈降シーケンス解析により、エピジェネティックな幹細胞制御の分子的局面に迫る。



Q1. HFSPに応募した理由

- ・私は、HFSP を含め国内・国外 4 つの海外ポスドク向けのフェローシップに応募し、3 つから内定をいただいたが、助成機関の最も長い HFSP の助成を受けることに決めた。
- ・自身の研究内容に合致し、応募条件を満たしているフェローシップは、数が少ないので、可能な限り応募することを心がけた

Q2. HFSPのメリット

- ・助成期間が 3 年間と、ポスドクのフェローシップとしては最長である。
- ・生活費に加え、研究費・旅費が支給されること。支給額も大きい。
- ・国際的な知名度が高いため、海外でも業績として評価されやすい。
- ・応募時に、研究テーマへの制約が少ない、基礎研究への理解があること。

Q3. 助成期間を振り返って

- ・本研究をはじめ、最初の 1 年間は良い結果が出なかったが、辛抱強く、2 年 3 年と実験を進めていくうちに、面白いことが分りはじめ、非常に充実した研究生活を送っている。
- ・米国の研究室では、国籍、研究のバックグラウンド、研究スタイルの異なる研究者が集まることが多い。このような違いは、自分にとって新鮮で刺激的であり、そこから得られる経験によって、研究者としての視野を広げ、内面的にさらにステップアップできることを期待している。

Q4. 具体的な成果（学会などでの発表例、学会雑誌などへの掲載例）

Aiko Sada, Tudorita Tumber "New insights into mechanisms of stem cell daughter fate determination in regenerative tissues" International Review of Cell and Molecular Biology, Vol. 300, pp. 1 - 50, 2013

Aiko Sada, Tudorita Tumber "Defining the cellular lineage hierarchy in adult skin epidermis" Stem cell club meeting, コーネル大学、2012 年 12 月

Aiko Sada, Tudorita Tumber "Defining the cellular lineage hierarchy and molecular control in adult mouse epidermis" Center for Vertebrate Genomics Ninth Symposium, コーネル大学、2013 年 7 月

Q5. 今後の HFSP への応募者に向けたメッセージ

- ・HFSP は「若手の登竜門」と呼ばれるほど、難易度の高いフェローシップですが、まずは応募してみなければ始まらないので、ぜひチャレンジしてみてください。申請書が英語であることに、つい躊躇してしまう人も多いと思いますが、本質は英語能力でなく、研究のアイデア・論理そのものにあるので、心配することはありません（私も、申請時に英語のライティングは苦手でした）。
- ・米国において、研究費の獲得は厳しい状況が続いており、特にポスドクは不安定なポジションにあるので、海外でポスドクをやろうと考えている人は、自分でフェローシップを獲得していくことを強くすすめます。

Systems biology approach to the molecular basis of lipid metabolism in inflammatory responses

受賞者指名

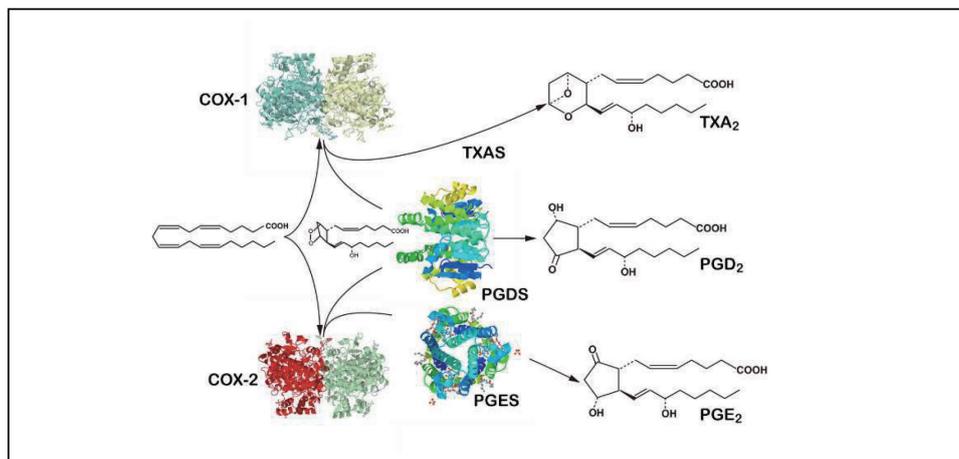
木原 泰行



スクリプス研究所・ドリス神経科学センター

Summary 研究概要

脂質は細胞膜の構成成分、エネルギー源であり、細胞間・細胞内のシグナル伝達を担う疎水性の分子である。不飽和脂肪酸の一種であるアラキドン酸はアスピリンなどのNSAIDsの標的であるシクロオキシゲナーゼ (COX-1 及び COX-2) によってプロスタグランジン (PG) という生理活性脂質に変換される。マクロファージなどの炎症細胞は刺激に伴いこれらの生理活性脂質を大量に産生し、さらに炎症細胞を集積させて炎症の慢性化・遷延化が引き起こされる。これらの生理活性脂質の産生経路は詳細に解析されてきたものの、生体由来の細胞での振舞いはほとんど解析されていなかった。そこで本研究では、マウス骨髄由来マクロファージを ATP またはリポ多糖 (LPS) で刺激した際に産生される生理活性脂質をリピドミクス手法を用いて網羅的に定量し、さらにトランスクリプトミクス手法により遺伝子発現を解析した。これらの定量データを元に、制約付き最小二乗法及び非線形最適法を用いて各酵素反応の速度定数を推定した。シミュレーションの結果は実験結果に一致しており、異なる実験条件における産生プロファイルも高精度に実験結果を推測していた。COX によって産生される中間代謝物である PGH₂ は不安定で定量不可能であるため、2種類のCOXがどのようにプロスタグランジン類の産生に関与しているのかをシミュレーションにより推定した。COX-2はPGE₂産生に、COX-1はトロンボキサンA₂産生に深く関与しており、PGD₂の産生は両方のCOXによって制御されていることが明らかとなった。これらの結果はCOX阻害剤を用いた実験によって補足的に証明された。本研究では、システム生物学的アプローチにより、実験では証明しにくい脂質代謝酵素間の機能的連関を明らかにすることができた。以上の結果は阻害剤開発において、単純なCOX阻害ではなく、如何に代謝経路を制御するかを考える上で重要な知見を与えるものと考えられる。



Q1. HFSPに応募した理由

1. 分野変更することを推奨しているため。
2. 国際的によく知られているフェローシップだから。
3. 毎年ミーティングが開催されていて著名な研究者が多く集まるから。
4. CDA に応募できるチャンスがあり、日本に帰国する際に励みになる。
5. 日本が主体となって設立されたから。

Q2. HFSPのメリット

1. 他に類を見ない分野変更を推奨していること
2. 毎年ミーティングが開催されていて著名な研究者と知り合いになれる。

Q3. 助成期間を振り返って

研究に専念することができ、非常に助かりました。まだ日本に帰国する予定はありませんが、CDA が2年以内という制限があるので、それまでに日本でポジションを得られれば是非応募したいと思います。

Q4. 具体的な成果（学会などでの発表例、学会雑誌などへの掲載例）

原著論文

1. Groves, A., Kihara, Y., and Chun, J. Fingolimod: direct CNS effects of sphingosine 1-phosphate receptor modulation and implications in multiple sclerosis therapy. *Journal of Neurological Science*, 15:9-18 (2013)
2. Kihara, Y., Gupta, S., Maurya, M.R., Armando, A., Quehenberger, O., Glass, C.K., Dennis, E.A., and Subramaniam, S. Modeling of eicosanoid fluxes in receptor activated macrophages reveals functional coupling between cyclooxygenases and terminal synthases. *Biophysical Journal*, (2014) accepted
3. s
4. Kihara, Y., Maceyka, M., Spiegel, S., Chun, J. Lysophospholipid receptor nomenclature review. *British Journal of Pharmacology*, (2014) accepted

学会発表

1. Gupta, S.#, Kihara, Y.# (equal contribution), Maurya, M.R., Quehenberger, O., Armando, A., Glass, C.K., Dennis, E.A., Subramaniam S. "Development of a kinetic model for eicosanoid metabolism in bone-marrow derived macrophages." LIPID MAPS Annual Meeting 2011, La Jolla, CA: May 2-3, 2011
2. Gupta, S.#, Kihara, Y.# (equal contribution), Maurya, M.R., Norris, P.C., Dennis, E.A., Subramaniam, S., "A systems biology approach to metabolic antagonism between omega-3 and omega-6 fatty acids during macrophage inflammatory response." LIPID MAPS Annual Meeting 2013, La Jolla, CA: May 7-8, 2013
3. Groves, A., Kihara, Y., Rivera, R., Mayford, M., Chun, J. "A new reporter mouse for CNS cellular activity selectively identifies astrocyte activation produced by experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) and inhibited by fingolimod." 29th European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS): Copenhagen, Denmark :Oct 2-5, 2013

Q5. 今後のHFSPへの応募者に向けたメッセージ

HFSP はサポート体制も厚く、多くの研究者と知り合える大変有益な国際プロジェクトです。英語で申請書類をまとめるため苦勞もありますが、そのぶん受理されたあとは研究に専念できる環境を得ることができると思いますので、じっくり時間をかけて申請書類を吟味してください。

Site-specific labeling of quantum dots inside living cells for single molecule imaging

受賞者指名

川上 隆史



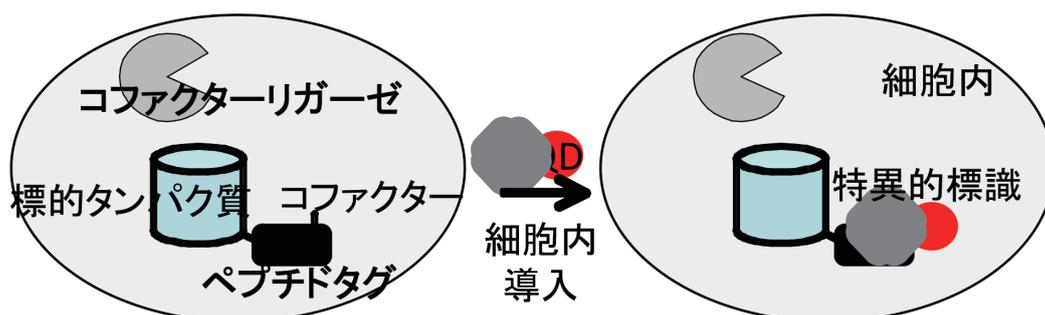
マサチューセッツ工科大学化学科

Summary 研究概要

量子ドット (QD) は、蛍光タンパク質や有機蛍光色素と比較して、以下の優れた利点を有する。

1) 非常に優れた蛍光強度と光退色耐性から、長時間の一分子イメージングが可能。2) 粒径により調節可能な、ストークスシフトの広い、かつ、シャープな蛍光スペクトルを持つため、同時に多色のマルチカラーイメージングが可能。3) 大きな二光子吸収断面積を持つため、組織や生物個体の深部での *in vivo* イメージングが可能。一方、①市販の QD はサイズ (20-30 nm) が大きく、シナプスのような狭い領域への標識が困難、②汎用される抗体による特異的標識では、不安定な結合により標的タンパク質から解離する、③通常の QD は multi-valent であるため、標的タンパク質のクロスリンクを誘起する、④細胞膜非透過性であるため、生細胞内タンパク質への標識に用いることができない、といった問題点が存在する。これらの問題点を解決すべく、近年、①二価チオール小分子やイミダゾールポリマーをリガンドとする小型 QD (10 nm)、②ビオチンリガーゼ/ストレプトアビジン (StAv) やリポ酸リガーゼ/ HaloTag を用いた安定な結合での特異的標識、③ monovalent な StAv 変異体とゲル精製を用いた monovalent な QD の開発が報告されている。本研究では、問題点④を解決すべく、QD の生細胞内への導入を試み、細胞内タンパク質への特異的標識技術の開発を目指した。

そこで、ペプチドタグを融合した細胞内タンパク質とビオチンリガーゼを発現した細胞を膜傷害毒素のストレプトリジン O を用いて透過処理し、ビオチン化処理し、StAv-QD コンジュゲートを細胞内に導入した結果、セミインタクト細胞内のタンパク質の QD による特異的標識に成功した。また、この標識法は、様々な細胞内タンパク質 (アクチン、ミオシン、ビメンティンなど)、細胞株、QD に利用可能であるという一般性についても実証した。更に、同様にリポ酸リガーゼを発現させた細胞をプロモアルキル化処理し、HaloTag-QD コンジュゲートを細胞内に導入した結果、細胞内タンパク質の QD による特異的標識にも成功した。



Q1. HFSPに応募した理由

博士課程在学時、日本では、in vitro のみを対象とした生物有機化学の分野で研究をしていましたが、より in vivo を対象としたケミカルバイオロジー研究を経験する必要性を感じ、研究分野を更に広げるため、研究分野の変更を推奨している HFSP 長期フェローシップに応募しました。また、助成期間が3年間と長く設定されていることも応募する動機となりました。

Q2. HFSPのメリット

研究分野の変更を推奨しているため、学生時代に習得した研究分野以外の研究分野の知識・技術を積極的に学ぶことができる点です。また、助成期間が3年間と長めであることから、チャレンジングな研究課題にも取り組むことができる点です。そして、フェローシップ応募の際に英語で申請書を書くため、そのトレーニングにもなる点です。また、3年目の助成を出身国に帰国して次のステップのための準備に使うこともできる等に代表される、助成がフレキシブルな点も非常に良い点です。

Q3. 助成期間を振り返って

上記のメリットにありますように、実際、新しい研究分野の知識・技術を学ぶことができ、また、チャレンジングな研究課題にも挑戦することができました。今後、学生時代の研究分野と助成期間に習得した研究分野を融合した研究課題を展開するための、非常に良いステップになったと思っています。

Q4. 具体的な成果（学会などでの発表例、学会雑誌などへの掲載例）

〈学術雑誌に発表した論文〉

Amy E. Jablonski, Takashi Kawakami, Alice Y. Ting, Christine K. Payne, "Pyrenebutyrate Leads to Cellular Binding, Not Intracellular Delivery, of Polyarginine-Quantum Dots", *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 1, 1312-1315, 2010

〈学会での発表〉

Takashi Kawakami, Sarah Slavoff and Alice Ting, "Specific Targeting Quantum Dots to Intracellular Proteins by Cofactor Ligases." 6th Bio-related Joint Symposium, September, 2012

Q5. 今後の HFSP への応募者に向けたメッセージ

研究分野を変えることと、海外の研究室で研究をすることを同時に始めるのは大変チャレンジングなことだと思います。また、ポスドクは学生以上に即戦力を求められる立場になることが多いと思います。従って、海外研究・異分野研究を目指すような向上心がありつつも、自分を教育することについても真剣に考えている研究者の方にぜひ役立ってほしいと思いますし、そのような方にぜひ応募して頂ければと思います。

Molecular basis of transcriptional silencing

受賞者指名

永井 成樹



スタンフォード大学 Kornberg 研究室

Summary 研究概要

真核生物の DNA は、細胞核内でヒストンをはじめとしたタンパク質と相互作用することで、クロマチンとよばれる高次構造を形成している。転写、複製、修復といった核内現象はクロマチンを基質として行なわれる。転写のメカニズムの理解のためには、試験管内でクロマチン転写を再構成することが必須である。過去において、DNA とリコンビナントヒストン、もしくは細胞抽出液を試験管内で混合させることで得られる人工的なクロマチンを用い、試験管内転写が行われてきた。しかしながら、ここ数年の *in vivo* の研究から、遺伝子のプロモーター、エンハンサー、オープンリーディングフレーム等の機能部位に特定のヒストンの修飾、ヒストンバリエント、およびクロマチン結合タンパクが存在しており、このパターンが遺伝子の状態（転写活性、DNA ダメージの存在等）と密接に関わりあっていることが示されている。このことは、*in vivo* におけるヒストン修飾やクロマチン結合タンパクを忠実に保存したクロマチンを鋳型にして転写を再構成することが、転写の機構の理解に必須であることを示している。

出芽酵母の PHO5 遺伝子は、クロマチン構造と遺伝子発現の関連を研究する優れたモデルとして用いられてきた。培地中におけるリン酸濃度の低下に応じて、転写のアクティベーターである Pho4 が核内に移行し、これが最終的にプロモーターのクロマチンのリモデリングにつながることで PHO5 遺伝子の発現が誘導される。コーンバーグ研究室は、原核生物由来の組み替えシステムを利用して酵母細胞内で PHO5 遺伝子をゲノム上から切り出し、IgG カラムで *in vivo* の状態を保ったままのクロマチンを精製する系を立ち上げた。我々はこの系を用いて精製した PHO5 クロマチンを用い、以下の目標に向かって研究を進めている。

- (1) 細胞内から精製した PHO5 クロマチンを鋳型にした転写を試験管内で再構成する。
- (2) クロマチン転写にかかわる新規な因子を同定する。
- (3) クロマチン転写のメカニズムを生化学的、構造生物学的に解明する。

はじめに PHO5 DNA を鋳型にして転写を行うと、RNA Polymerase II、基本転写因子 (TBP, TFIIB, -IIE, -IIF, -IIH)、Mediator により転写が観察された。一方で、PHO5 クロマチンを鋳型に用いると転写は全く観察されなかった。これはクロマチンが基本転写を抑制するという過去の知見と一致する (Lorch et al 1986, Workman et al 1987, Han et al 1988)。過去の *in vivo* の研究から、PHO5 の転写には Pho4 アクティベーター、SWI/SNF クロマチンリモデリング複合体、SAGA ヒストンアセチル化複合体が重要であることが示されており、我々はこれらのタンパクを精製し、クロマチン転写への影響を観察した。興味深いことに、これらの因子を加えても、クロマチンからの転写は観察されなかった。このことは、PHO5 クロマチンの転写にはさらに他の因子が必要であることを示唆している。事実、*in vitro* 転写の反応に細胞抽出液を加えると、プロモーターから始まる特異的な転写が観察された。現在我々は、細胞抽出液を様々なカラムで分画し、*in vitro* 転写で活性を追って行くことで、クロマチン転写に必要な因子の同定を目指している。

Q1. HFSPに応募した理由

様々なバックグラウンド（研究分野、国籍）の研究者と交流できるという点です。

Q2. HFSPのメリット

多様なバックグラウンドの研究者と切磋琢磨できることだと思います。また HFSP の事務の方々が非常に親切で、様々な問題に対応してくれます。

Q3. 助成期間を振り返って

振り返ってみるとあっという間でしたが、新しいことをにチャレンジできる実りの多い期間であったと実感しています。HFSP からの助成には大変感謝しています。

Q4. 具体的な成果（学会などでの発表例、学会雑誌などへの掲載例）

ポスター発表を数回行なっています。

Q5. 今後の HFSP への応募者に向けたメッセージ

研究の世界に国境は関係ありません。HFSP は、世界中からの優秀な研究者と切磋琢磨できる素晴らしい機会だと思います。

The role of cohesin in telomere maintenance and dynamics of telomeres in cancer cells

受賞者指名

林 真理



ソーク研究所・分子細胞生物学研究室

Summary 研究概要

真核生物の染色体末端はテロメアと呼ばれるタンパク-DNA 複合体によって、DNA 損傷末端として認識されることを免れており、不必要な酵素分解や末端同士の融合から保護されている。末端の保護を担うのは TRF2 などのテロメア特異的タンパクからなる shelterin という複合体であり、人為的な TRF2 の阻害は細胞周期停止や細胞死を引き起こすことが知られている。また、ヒトの体細胞ではテロメア長が DNA 複製を経るごとに徐々に短小化し、末端の保護に必要なテロメア長が保てなくなることで細胞周期の停止を引き起こす。これにより細胞の分裂回数が制限されているため、テロメアの脱保護は細胞老化の要因の一つと考えられている。このようにテロメアの保護状態は細胞周期制御と密接に関係している。

これらに加えて我々は、細胞周期 M 期に長期停止した細胞において、テロメアが DNA 傷害として認識されている（脱保護される）という興味深い現象を発見した。

M 期に長期間停止した細胞は同 M 期中に死に至るか、G1 期へ移行後、細胞周期停止や細胞死によって増殖を抑制される。これらの細胞周期停止・細胞死は非常に重要であり、M 期停止後の細胞死に失敗した細胞は DNA 複製を繰り返したのちに異数体となりガン化への運命をたどる可能性がある。しかし M 期に長時間停止した細胞がどのようにして細胞死を引き起こすかについての分子経路は明らかになっていない。

テロメアの脱保護が細胞死や細胞周期停止を引き起こすことに鑑みると、本発見が M 期停止から細胞死に至るまでの missing link を埋める鍵となることが期待された。そこで本研究では、細胞周期 M 期での長期停止がテロメアの脱保護を促進するメカニズム、及びこの脱保護がもたらす細胞への影響の解明を目指した。

Q1. HFSPに応募した理由

留学にあたり、研究モデル、分野、手法のすべてを変更したので採択されるチャンスがありましたし、結果がどうあれ英語の申請書を書く経験は必ず将来役に立つと信じて応募しました。

Q2. HFSPのメリット

一般に認識されているように、比較的長期間安定した経済支援が得られることや知名度があることに加えて、英語での申請書を書く過程で色々な事を勉強できることもメリットだと思います。

Q3. 助成期間を振り返って

1年目に予想外の結果がでて、申請したプロジェクトの変更を余儀なくされましたが、新しいプロジェクトの将来性を説明することで了承されました。このような変遷もまた研究の醍醐味だと思いますし、最終的に論文として結実しましたので良い経験ができました。

Q4. 具体的な成果（学会などでの発表例、学会雑誌などへの掲載例）

<原著論文、日本語総説>

A Telomere Dependent DNA Damage Checkpoint Induced by Prolonged Mitotic Arrest

Makoto T. Hayashi, Anthony J. Cesare, James A. J. Fitzpatrick, Eros Lazzerini-Denchi and Jan Karlseder

Nature Structural & Molecular Biology, 2012 Mar 11; 19(4): 387-394

テロメアによる細胞周期制御

林 眞理

医学のあゆみ, 2012 June 16; 241(11): 11597-11602

<学会発表（口頭）>

○ Hayashi MT, Cesare AJ, Fitzpatrick JAJ, Denchi EL and Karlseder J

Prolonged mitotic arrest induces a telomere dependent DNA damage checkpoint

Mechanisms & Models of Cancer No. 6, La Jolla, USA, August 2011

○ Hayashi MT, Cesare AJ, Fitzpatrick JAJ, Denchi EL and Karlseder J

Prolonged mitotic arrest induces a telomere dependent DNA damage checkpoint

The 7th Salk Institute Cell Cycle Meeting, La Jolla, USA, June 2011

○ Hayashi MT, Cesare AJ, Fitzpatrick JAJ, Denchi EL and Karlseder J

Prolonged mitotic arrest induces a telomere dependent DNA damage checkpoint

Telomeres & Telomerase, Cold Spring Harbor, USA, May 2011

Q5. 今後のHFSPへの応募者に向けたメッセージ

HFSP への応募を考えている方は、研究内容を大きく変えて新しいチャレンジをする意欲のある方だと思います。初めは戸惑う事もあるかもしれませんが、自分を信じて新しい研究生活を楽しんで下さい。

Molecular mechanisms of neuronal circuit formation controlled by Dscam

受賞者指名

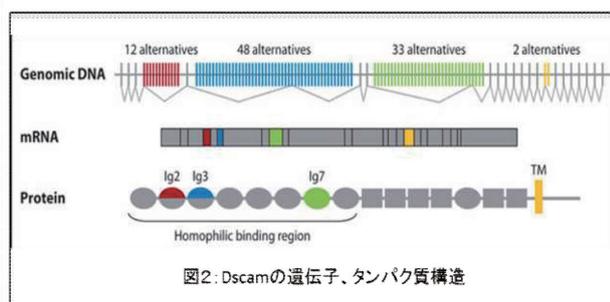
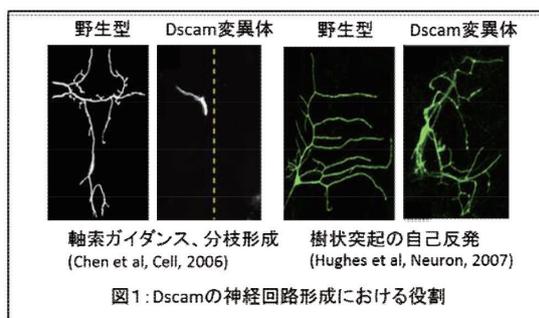
木瀬 孔明



ルーベン・カトリック大学

Summary 研究概要

ショウジョウバエ Down syndrome cell adhesion molecule (Dscam) は、免疫グロブリンスーパーファミリーに属する細胞表面タンパク質である。Dscam は神経系に強く発現しており、Dscam が軸索誘導、軸索分枝形成、樹状突起パターン形成といった、神経回路形成の様々な過程において必須の役割を果たしていることがこれまでに報告されている (図1)。Dscam の顕著な特徴は、細胞外ドメインをコードするエキソンのうち、3つが可変エキソンであり、選択的スプライシングによって 19,000 通りものアイソフォームを生み出すことができる点 (図2)、各アイソフォームがホモフィリックに結合して神経突起間で反発性シグナルを誘発する点である。個々の神経細胞では異なるセットのアイソフォームが発現していることも示唆されている。このような多様性と生化学的特性から、Dscam は神経細胞の「自己」と「非自己」を識別する役割を担っていると考えられており、高度に秩序だった神経回路形成のメカニズムを説明しうる、非常に魅力的な分子として注目されている。しかしながら、①個々の神経細胞が異なるアイソフォームセットを発現するメカニズム、②軸索ガイダンスや軸索・樹状突起分枝形成における Dscam の下流のシグナル伝達のメカニズムについては分かっていない。私は、HFSP 長期フェローシップの支援を受けて、これら二点の解明に取り組んでいる。一つ目の課題に取り組むために、私は個々の個体から全く同じ単一神経細胞を採取し、Dscam アイソフォームの発現解析を単一細胞レベルで行う実験系を立ち上げることに成功した。二つ目の課題に取り組むために、私は Dscam 結合タンパク質の生化学的スクリーニング、ショウジョウバエを用いた遺伝学的スクリーニングを行い、Dscam シグナルの下流の候補遺伝子を同定することに成功した。



Q1. HFSPに応募した理由

学位取得後、海外留学を考えており、日本で応募できるフェローシップの中でも3年という長い助成期間が魅力でした。また、研究分野を学位取得時とは変えたのですが、そのような私の方向性をむしろ歓迎するHFSPの趣旨にも合致しており、応募しました。

Q2. HFSPのメリット

研究費も支給されるので、自由に学会への費用、滞在費がまかなえました。また、年に一度開かれる受賞者会合にて、日本人の受賞者はもちろんのこと、海外の研究者との交流、つながりができたことは、フェローシップを終える今後においても、非常に価値のあることだったと思います。また、フェローシップを終えた後も、受賞者のみが応募できるCDAという独立ポジション用のグラントがあることも大きなメリットだと思います。

Q3. 助成期間を振り返って

長期フェローシップを開始して、もうすぐ3年経とうとしていますが、非常にあっという間という感じとともに、非常に充実した研究生生活を送ることができたと思います。異分野への挑戦ということで、最初は苦勞しましたが、私のバックグラウンドと組み合わせた、将来やりたい方向性に近づくことができていると思います。また、助成期間中で得た研究者間のつながりは今後の糧になると思います。

Q4. 具体的な成果(学会などでの発表例、学会雑誌などへの掲載例)

- 2010年 日本分子生物学会 ポスター発表
- 2012年 Cold Spring Harbor Laboratory, Axon Guidance Meeting
ポスター発表、口頭発表

Q5. 今後のHFSPへの応募者に向けたメッセージ

上にも述べましたが、長期助成期間、受賞者会合における交流といった他のフェローシップにはないメリットがHFSPフェローシップにはあります。また、HFSPは異分野に挑戦して、研究者としての幅を広げることも推奨していますので、そのような方には最適なフェローシップです。HFSPの事業には日本が大きな貢献をしているにも関わらず、日本人の受賞者はまだまだ少ないです。留学を予定している方々は、気軽にどんどん応募してください。

Elucidation of molecular mechanisms controlling cell specification and cell polarity in Arabidopsis

受賞者指名

田中 博和

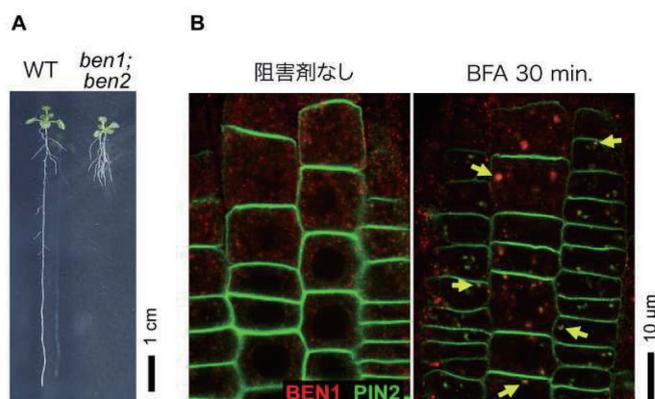


大阪大学大学院理学研究科・生物科学専攻

Summary 研究概要

高等植物の器官の発生パターンや生長方向は、光や重力などの外部刺激に応答して変化することが知られています。植物ホルモンであるオーキシンは植物の組織の中を一方的に輸送され、局所的に蓄積することにより屈性反応や器官形成などの様々な過程を制御していると考えられています。これまでの研究により、オーキシンの輸送の方向には PIN-FORMED (PIN) ファミリーのオーキシシン排出タンパク質が細胞膜で偏って分布することが重要であることがわかってきました。また、PIN タンパク質の偏った分布の方向性は、発生の過程でダイナミックに変化することもわかってきています。このことから、植物は細胞膜において PIN タンパク質を非対称に配置し、またその配置を作りかえるためのしくみを持っていると考えられます。PIN タンパク質の細胞内局在の制御に関わる因子を同定するために、私たちは PIN1-GFP タンパク質の細胞内での動きに異常を示す変異体を探索しました。変異体の表現型や、原因遺伝子がコードするタンパク質の解析から、初期エンドソームと呼ばれる細胞内区画に関わる細胞内輸送のしくみが、細胞膜の PIN タンパク質の非対称局在をダイナミックに変化させるために重要であることが示唆されてきています。

PIN タンパク質の細胞内輸送に異常を示す変異体の解析例



(A) *ben1;ben2* 二重変異体は根の形成パターンに異常を示す。
(B) BEN1 遺伝子は ARF GEF のホモログをコードし、BEN1 タンパク質は初期エンドソームに局在する。

Q1. HFSPに応募した理由

ドイツの Jiri Friml 博士の研究室で行われていた研究に魅力を感じ、長期フェローシップに応募しました。長期フェローとしての研究期間が終了した後、国内で研究をする環境を整えるために CDA に応募しました。1 回目は職探しと平行して CDA に応募しましたが、不採用となりました。その後、国内での職につくことができ、再度 CDA に応募しました。

Q2. HFSPのメリット

手厚い経済的支援に加えて、ミーティングで異分野の研究者と接する機会があるのが貴重だと思います。留学後に研究ポジションについた場合に応募できる CDA プログラムがあるのもユニークで励みになります。

Q3. 助成期間を振り返って

HFSP フェローとして新しい研究テーマに取り組み、帰国後もそれを発展させる研究を行うことができました。異動に伴い研究環境を整える必要がありましたが、研究費についての心配をせずに研究に取り組めたことはとても恵まれていたと思います。

Q4. 具体的な成果 (学会などでの発表例、学会雑誌などへの掲載例)

- Xing, Q., Creff, A., Waters, A., Tanaka, H., Goodrich, J., Ingram, G. (2013) ZHOUP1 controls embryonic cuticle formation via a signalling pathway involving the subtilisin protease ABNORMAL LEAF-SHAPE1 and the receptor kinases GASSHO1 and GASSHO2. *Development* 140, 770-779.
- Tanaka, H.#, Kitakura, S.#, Rakusova, H., Uemura, T., Feraru, M.I., De Rieke, R., Robert, S., Kakimoto, T., Friml, J. (2013) Cell polarity and patterning by PIN trafficking through early endosomal compartments in *Arabidopsis thaliana*. *PLOS Genetics*, 9, e1003540.
#Equally contributed.
- Tanaka, H., Nodzynski, T., Kitakura, S., Feraru, M.I., Sasabe, M., Ishikawa, T., Kleine-Vehn, J., Kakimoto, T., Friml, J. BEX1/ARF1A1C is required for BFA-sensitive recycling of PIN auxin transporters and auxin-mediated development in *Arabidopsis*. *Plant Cell Physiol.* In press. doi: 10.1093/pcp/pct196.

国際学会など 3 件、国内学会など 10 件

Q5. 今後の HFSP への応募者に向けたメッセージ

私が HFSP に応募した時には、新しい研究の視点や手法を取り入れ、しかも英語で申請書を作成するというので、かなり苦労しました。振り返ってみると、この経験は研究テーマをじっくり考えるためにとても役立ったと思います。受け入れ先 PI の人柄を知るチャンスでもありますし、じっくりと話し合ってみると良いと思います。

Q1. HFSPに応募した理由

もともと2003年にオーストリアへ留学した際、長期フェローに応募したのが始まりです。それまでは蛋白質X線結晶構造解析の研究室で学位取得しましたが、機能により迫るため、出芽酵母の分子遺伝学を専門とする研究室にてポストドクをしました。オーストリア、英国計5年間の海外滞在の後、長期フェローシップの3年目を利用して帰国しました。CDAは帰国直後と翌年の計2回応募し、現所属に異動後、研究を開始しました。

Q2. HFSPのメリット

他の奨学金や研究費と比べて事務対応が素早く、色々な相談やトラブルに対してフレキシブルである事、毎年開催される受賞者会議に参加し、事務方や他の受賞者と交流できる事があげられます。長期フェローであれば受給年度を分けて他の奨学金を挟んだりできる事、3年目を本国帰国や滞在に使えることがメリットです。同窓会組織もあり、研究期間終了後も受賞者という事でつながりが継続することも魅力です。

Q3. 助成期間を振り返って

思えば海外留学当初から色々サポートして頂き、足掛け約9年近くになります。受賞者会議で普段行かないような場所、国で色々な方々と交流できた事は大変有意義でした。

Q4. 具体的な成果(学会などでの発表例、学会雑誌などへの掲載例)

1. CENP-T-W-S-X forms a unique centromeric chromatin structure which a histone-like fold Nishino T, Takeuchi K, Gascoigne K, Suzuki A, Hori T, Oyama T, Morikawa K, Cheeseman I, Fukagawa T
Cell, 2012 February 3;148(3):487-501
2. Spindle microtubules generate tension-dependent changes in the distribution of inner kinetochore proteins
Suzuki A, Hori T, Nishino T, Usukura J, Miyagi A, Morikawa K, Fukagawa T
Journal of Cell Biology, 2011 April 4;193(1):125-40
3. セントロメア領域に特異的なクロマチン構造
西野達哉、深川竜郎
遺伝、2012. Vol. 66 No.5, 552-558
4. セントロメアにおける新しいヒストン様構造
西野達哉、深川竜郎
ライフサイエンス新着論文レビュー <http://first.lifesciencedb.jp/archives/4350#more-4350>

Q5. 今後のHFSPへの応募者に向けたメッセージ

HFSPは他の研究費と異なり、予備データよりも研究プロポーザル重視の姿勢が強いと思います。それも既存の概念にとらわれないような新たな挑戦を求めています。是非創造力を働かせて未知なる領域、新たな分野を切り開くようなプロポーザルを用意してみてください。その努力は必ず評価されるはずです。皆様と同窓会でお会いできるのを楽しみにしています。

4 FAQ

FAQ (よくある質問)

■ 研究グラント編



Q. 申請が不適格と判断される理由にはどのようなものがありますか？

主な不採択理由は次の通りです。

- ・メンバーの専門分野が非常に似通っている。メンバー全員が伝統的な生命科学分野の研究者である。
- ・医薬品開発やスクリーニングを主眼としている。
- ・基礎生物学の問題を解明することではなく、臨床研究に重点が置かれている。
- ・応用研究(食品科学、畜産学、林学など)を目的としている。あるいは、生態系に関する漠然とした問題(公害など)を研究テーマとしている。
- ・トランスクリプトーム、プロテオーム等(「-omics」というプロジェクト)で、技術的な問題や分析の難易度がほとんど考慮されていない。
- ・その時点で実施されている共同研究を引き継ぐものであることが明らかである。
- ・基礎生物学研究にとっての意義がほとんどない。



Q. 申請が不適格と判断される場合に、その他どのような理由がありますか？

申請のレベルは高く、他の助成プログラムであれば、必ず支援を得ることができるような優れたものが多数ありました。選定委員会の厳しい審査を通過したものは特にそうです。しかし、HFSPは革新的で学際的な研究を支援することを使命としているため、多くのプロジェクトが不採択となりました。主な理由は次の通りです。

- プロジェクトの内容が、その時点で実施されている研究の延長線上にあり、多くの場合、世界中の研究所で用いられているようなアプローチを採用している(独創的でない)
- メンバーの専門分野が似通っており(全員が神経生物学者、構造生物学者、発生生物学者など)、分野の組み合わせに新規性がない。したがって、研究グラントの条件である学際性を満たしていない。



Q. 研究チームを編成する際は、どのような点に留意すべきですか？(研究者の「後付け」回避など)

審査では、有効な共同研究体制が組まれているかどうか特に重視されるため、出来る限り強力なチームを作り、メンバーの多様な専門能力を最大限に活用するようにしてください。基本的な応募要件(特に革新性、学際性、国際性)を満たしている場合は、科学的観点から見たプロジェクトの質が、唯一の判断材料となります。プロジェクトを実施するために必要不可欠である場合を除いて、i. 居住地、ii. 専門分野、iii. (本人または所属機関の)知名度を理由に、パートナーを加えることは避けるべきです。「後付け(add-on)」は容易に見抜かれることに留意してください(「・・・4人目のパートナーはバイオコンピューティングの専門家で、その他のグループの成果を分析する役割を果たします」と記載されているが、具体的な手法が記載されていない。大陸間の協力を実現する目的以外に、そのパートナーが参加する理由がないなど)。たとえグラントを獲得したとしても、後付けされたパートナーをチームに統合することは難しく、研究代表者はプロジェクトの推進に苦労することになるでしょう(チームの一員であるという意識がない。パートナーが著名な研究者である場合は、本人が多忙で、ポストドクに任せきりになるなど)。国内で学際的な共同研究を実施するプロジェクトの場合は、すべてのパートナーが学際チームに分析サンプルを提供するだけでなく、実質的にプロジェクトに貢献していることが必要です。

■ 長期フェローシップ、学際的フェローシップ編



Q. 審査の基準を教えてください。

提案されたプロジェクトが、HFSP が支援する研究の科学的目的と合致しているかどうかを評価します。審査の基準となるのは、申請者の経歴と実績、出版物の質、研究プロジェクトと提案された共同研究の科学的優秀性、および研究の方向性の転換度です。審査においてはこれらの要素が等しく考慮され、募集要項に記載の審査基準に重み係数が適用されることはありません。HFSP のフェローシップを授与されるのは、質の高い研究に対する実績と熱意を備えた傑出した研究者です。選考段階では、申請者が現在何らかの助成を受けているか、または過去に受けたことがあるかも考慮されます。



Q. 申請が不適格と判断される理由にはどのようなものがありますか？

主な失格・不採択理由は次の通りです。

- ・ 過去の受入機関の研究指導者や共同研究者と、再度研究をすることを目的としている。
- ・ 筆頭執筆者となっている出版物がない。
- ・ 受入国に12 カ月を超えて居住したことがある。または受入機関で12カ月を超えて勤務したことがある。
- ・ その他:すでに受入国に居住している。博士号を取得してから3年が過ぎている。受入国で博士号を取得している。
- ・ プロジェクトの説明にまとまりがなく、目標設定があいまいで、実験計画が明瞭でない。
- ・ 科学的観点から見た失格理由で最も多かったのは、HFSP の支援対象分野と合致していないというものでした(臨床研究に重点を置いたプロジェクト、医薬品開発につながる新たな化合物の探求を主眼とするプロジェクト、環境関連のプロジェクト、疾病や医薬品開発に関するプロジェクト、農業や生態系に関するプロジェクトなど)。



Q. HFSP 非加盟国の出身者でも、長期フェローシップまたは学際的フェローシップに応募することはできますか？

できます。ただし、受入機関はHFSP 加盟国から選んでください。

※上記以外のFAQ につきましては、HFSP のホームページ (<http://www.hfsp.org/>) に掲載されていますので、併せて御利用下さい。

5 助成に対するお問い合わせ

助成に対するお問い合わせ

プログラムの内容や応募に関するお問い合わせ（英語でお問い合わせください）

■ 国際ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム機構 (HFSP)

〈宛先〉 International Human Frontier Science Program Organization (HFSP)

〈住所〉 12, quai Saint-Jean BP 10034 67080 Strasbourg Cedex FRANCE

一般的なご質問	+33 3 88 21 51 23	info@hfsp.org
研究グラント	+33 3 88 21 51 26	grant@hfsp.org
フェローシップ	+33 3 88 21 51 27	fellow@hfsp.org
C D A	+33 3 88 21 51 34	fellow@hfsp.org

その他のお問い合わせ

■ 日本医療研究開発機構 (AMED) 国際事業部 国際連携研究課

〈住所〉 〒100-0004 東京都千代田区大手町1-7-1 読売新聞ビル

〈電話〉 03-6870-2215

〈E-mail〉 international@amed.go.jp

