

平成18年度 事業報告書

自 平成18年4月 1日
至 平成19年3月31日

I. 事業の状況

1. 助成部(一般会計)に関する事項

蛋白質に関する研究の助成及び奨励について、従来どおり下記のごとく助成を行いました。

(1) 一般研究に対する助成

大阪大学蛋白質研究所における各部門及び研究施設に対し 2,988,375円の助成を行いました。

蛋白質有機化学研究部門	蛋白質溶液学研究部門
酵素反応学研究部門	蛋白質物理構造研究部門
蛋白質化学構造研究部門	蛋白質生理機能研究部門
蛋白質生合成研究部門	蛋白質物性研究部門
蛋白質機能制御研究部門	外国人研究部門
寄附研究部門	
プロテオミクス総合研究センター(四研究系)	

(2) 蛋白質に関する研究者養成に対する助成

大阪大学蛋白質研究所若手研究者4名に対し、赤堀・鈴木奨学金を支給しました。

支出金額 2,040,000円

氏名	研究課題	支給額(円)	期間
金相佑	蛋白質である LAP(5-Lipoxygenase activating protein)の X線構造解析	816,000円	18.4.1 ~ 19.3.31
近藤泰史	油田細菌 Pseudomonas sp. MIS38 の産出する生界面活性剤アルスロファクチンの構造解析	408,000円	18.4.1 ~ 18.9.30
永田明希	ラット由来 SHPS-1 の X線結晶構造解析	408,000円	18.4.1 ~ 18.9.30
戸所泰人	高分解能固体 NMR による生物リガンドの構造解析	408,000円	18.4.1 ~ 18.9.30

(3) 金子・成田研究奨励金の交付

アミノ酸、ペプチド、蛋白質等に関する優れた研究に対する研究奨励金の本年度該当者は、選考委員会において選考の結果次の5名に決定し、それぞれ 60 万円を交付しました。

支出金額 3,000,000 円

氏名	所属	研究題目
鈴木寛之	宮崎大学医学部医学科 機能制御学講座 助手	ミトコンドリア局在型 N A D 依存性脱アセチル酵素 S I R T 3 の機能解析とその標的タンパク質の同定
服部能英	近畿大学総合理工学研究科理学専攻 理博	ガンの診断と治療を目指したフッ素及びホウ素含有アミノ酸類の合成と応用に関する研究
野尻正樹	大阪大学大学院理学研究科化学専攻 助手	新奇なドメインを持つ亜硝酸還元酵素の機能解析
十島二郎	東北大学大学院医学系研究科 21世紀 COE フェロー	合成ペプチドマーカーを用いた出芽酵母接合シグナルのエンドサイトーシスによる下方制御機構の解析
三井慶治	大阪大学大学院理学研究科生物学専攻 助手	出芽酵母 Na^+/H^+ 交換輸送タンパク質の精製と再構成系の確立およびそれを用いたイオン輸送活性制御機構の解析

(4) 分子生物学に関する研究助成

A - I M B N ・ A M B O (アジア太平洋分子生物学ネットワーク・アジア分子生物学研究機構) が主催する研修会を次の通り実施しました。

支出額 2,547,913 円

第 29 回 A-IMBN・AMBO分子生物学国際研修会

日時 平成 18 年 5 月 14 日 (日) ~ 5 月 20 日 (土)

場所 東京都港区白金台
東京大学医科学研究所

課題 “Training Camp on Infectious Disease Threats”

主宰者 東京大学医科学研究所

感染症国際研究センター長 教授 河岡義裕

(5) 蛋白質に関するセミナー・講演会等開催への助成

大阪大学蛋白質研究所等で次のとおりセミナー・講演会等を開催し、これに対して助成をしました。

セミナー

開催年月日	課 題	世 話 人
平成 18 年 7 月 27 日 ～ 28 日	より巨大な生体分子系の解析をめ ざした磁器共鳴法 高感度化と長距離測定	児嶋長次郎(奈良先端バイオ) 山崎俊夫(理研 GSC) 藤原敏道(阪大・蛋白研)
9 月 7 日 ～ 8 日	基底膜研究の新展開	関口清俊(阪大・蛋白研) 宮崎 香(横浜市大)
9 月 14 日 ～ 15 日	バクテリアファージ研究の新たな 方向と応用	有坂文雄(岡崎統合バイオ) 中川敦史(阪大・蛋白研)
9 月 28 日 ～ 29 日	蛋白質の機能運動と折り畳み運動	新井宗仁(産総研) 池口満徳(横浜市大) 西村千秋(Scripps) 高橋 聡(阪大・蛋白研)
10 月 2 日 ～ 3 日	ポリコーン超分子複合体を介した 細胞記憶の制御メカニズム	古関明彦(理研・免疫アレ) 田嶋正二(阪大・蛋白研)
10 月 12 日 ～ 13 日	A new Perspective of Photosynthesis Research 光合成研究の新たな潮流、 構想とゲノム そして 未来	民秋均 (立命館大) 村上和仁(神奈川大) 宮下英明(京都大学) 大岡宏造(阪大・理) 中井正人(阪大・蛋白研)
11 月 16 日 ～ 17 日	「こころ、高次脳機能、疾病と遺伝 子」	戸田達史(阪大・医) 芳川和明(阪大・蛋白研)
11 月 20 日 ～ 21 日	膜タンパク質のファンクショナル ダイナミクス 先進的膜タンパク質研究 ：ロドプシン・GPCR の世界	藤原敏道(阪大・蛋白研) 河野敬一(北大・院理) 出村 誠(北大院先端生命)
11 月 21 日 ～ 22 日	「生殖細胞形成と減数分裂」	山本正幸(東大院理) 篠原 彰(阪大・蛋白研)
11 月 24 日 ～ 25 日	ケミカルバイオロジーの進展と生 命科学研究の新たな展開	中谷和彦(阪大・産研) 川上 徹(阪大・蛋白研) 相本三郎(阪大・蛋白研)
12 月 16 日	佐藤了メモリアルシンポジウム 引き継がれた学問系譜	今井嘉郎(元大阪府立大) 田嶋正二(阪大・蛋白研)
1 月 9 日 ～ 10 日	ペプチドの真価：検出・探索から診 断・創薬へ	南野直人(国立循環器病) 山崎基生(協和発酵工業) 高尾敏文(阪大・蛋白研)
1 月 13 日 ～ 14 日	脳科学に於けるプロテオミクスと 構造解析研究の現状と将来展望	山森哲雄(自然科学研究機構) 中川敦史(阪大・蛋白研)

1月19日	高精度・高分解能構造解析	月原富武（阪大・蛋白研） 中川敦史（阪大・蛋白研）
3月12日	「生命・医科学データベースとその高度化」	中村春木（阪大・蛋白研）

講演会

開催年月日・開催場所	演 題 ・ 講 演 者	世 話 人
平成18年4月18日 大阪大学蛋白質研究所	“Effects of macromolecular crowding upon protein conformation and stability: predictions and observations” Prof. Allen P. Minyon (NIDDK, National Institute of Health U.S.A)	大阪大学蛋白質研究所 教授 後藤祐児
平成18年4月20日 大阪大学蛋白質研究所	表面増強赤外線分光法を用いたチトクロムcオキシダーゼ単分子膜機能の解析 安宅憲一博士 Department of Biophysical Chemistry, Faculty of Chemistry, Bielefeld University Bielefeld Germany	大阪大学蛋白質研究所 助教授 高橋 聡
平成18年6月12日 大阪大学蛋白質研究所	Conformation Regulation of Leukocyte Integrins: From Crystals to Targeted Delivery & Lymphocyte Homing 島岡要博士 ハーバード大学医学部麻酔科 CBR Institute of Biomedical Research 助教授	大阪大学蛋白質研究所 教授 高木淳一
平成18年6月16日 大阪大学蛋白質研究所	Interaction of Eqtl1 with lipid Bilayers: Solid-state NMR and Simulation studies Dr. Tracy Lam Department of Biochemistry, University of Oxford, UK	大阪大学蛋白質研究所 特任教授 Smith, Steven Owen
平成18年8月10日 大阪大学蛋白質研究所	AFMによる生体分子の一分子ダイナミクス Single Molecule Dynamics of Biomolecules by AFM 川上 勝博士 Institute of Molecular Biophysics, University of Leeds, UK	大阪大学蛋白質研究所 助教授 高橋 聡

2. 事業部（研究・情報）（収益事業会計）に関する事項

(1) 研究結果

- 1) クロロホルム・フェノール混合溶媒を用いたコンバージェント固相合成法を開発し、アミロイドβペプチド(1-40), (40-1)を再合成し、報文にまとめた。
- 2) ネイティブ化学ライゲーション法の改良と応用を行った。
 - a. アゲレニン(35残基)のC端側にω-アガトキシニンIVA(C端11残基)を伸張したキメラペプチドを合成した。
 - b. N-メチルシステインをC末端に含有するペプチドを酸処理によりチオエステルペプチドに変換する方法を開発した。(他グループから同じ方法が発表されたため、中断)。
- 3) Fmoc法による液相大量合成法を開発した。
 - a. Fmoc基の切断時に生成するフルベン/塩基付加体を固定化する簡便な方法を、実際の液相大量合成に適用し、プロトコルを検証した。
 - b. C末端プロリンに起因するジケトピペラジン生成を抑制するC末端保護基を検討した。
- 4) 強酸を用いた最終脱保護反応に伴う副反応の抑制に向けた検討。
 - a. モデルペプチドを種々の条件下で強酸にさらし、生成する副生物の単離・構造決定を網羅的に行った。
 - b. HF処理の際、ヒスチジン側鎖のBom基から遊離するホルムアルデヒドに起因する副反応の新しい抑制策を検討した。
- 5) アミロイドβペプチドの細胞毒性を抑制するペプチド類の合成研究を行い、アミロイドβペプチド(31-35)が有する細胞保護活性を維持した種々アナログを合成した。
- 6) クロマチン構造の規定や転写活性制御に係わるメチル化ヒストンH3の合成研究を行い、リジン、アルギニンの側鎖がメチル化されたヒストンH3のN末端ペプチド類を合成した。
- 7) 溶液中での構造解析に有用な下記のペプチドを合成した。
 - a. [4(S)-fluoroPro-Pro-Gly]₁₀, [Pro-4(R)-fluoroPro-Gly]_{5, 6, 7}
 - b. (Pro-Pro-Gly)₄-(4(S)-Hyp-Pro-Gly)₂-(Pro-Pro-Gly)₄
 - c. (Pro-Pro-Gly)₄-(4(S)-Hyp-Pro-Gly)-(Pro-Pro-Gly)₅
 - d. (Pro-4(R)-Hyp-Gly)₄-(4(S)-Hyp-Pro-Gly)₂-(Pro-4(R)-Hyp-Gly)₄
 - e. (Pro-4(R)-Hyp-Gly)₄-(4(S)-Hyp-Pro-Gly)-(Pro-4(R)-Hyp-Gly)₅
- 8) 昨年度に引き続き、糖尿病関連糖ペプチド、フルクトシルペプチドの固相合成を行った。
- 9) 糖ペプチド合成用糖結合アミノ酸誘導体としてSer(β-O-GlcNAc)ならびにThr(β-O-GlcNAc)の合成を行った。
- 10) シアリルトリサッカリド結合糖ペプチドの合成を行った。

(2) 研究発表

- 1) Joseph, T., Lee, T.L., Ning, C., Nishiuchi, Y., Kimura, T., Jikuya, H., Ou, K., Chin, Y.C., Tachibana, S.
Identification of mature nocistatin and nociceptin in human brain and cerebrospinal fluid by mass spectrometry combined with affinity chromatography and HPLC.
Peptides, **27**, 122-130 (2006).
- 2) Namwong, S., Hiraga, K., Takada, K., Tsunemi, M., Tanasupawat, S., Oda, K.
A halophilic serine proteinase from *Halobacillus* sp. SR5-3 isolated from fish sauce: purification and characterization.
Biosci. Biotechnol. Biochem., **70**, 1395-401 (2006).
- 3) Chino, N., Kubo, S., Nishio, H., Nishiuchi, Y., Nakazato, M., Kimura, T.
Chemical synthesis of human β -defensin (hBD)-1, 2, 3 and 4: Optimization for folding reduced hBDs preferentially into a native conformation.
Int. J. Pept. Res. Ther., **12**, 203-209 (2006).
- 4) Ishimoto, H., Mukae, H., Date, Y., Shimbara, T., Mondal, M. S., Ashitani, J., Hiratsuka, T., Kubo, S., Kohno, S., Nakazato, M.
Identification of hBD-3 in respiratory tract and serum: the increase in pneumonia.
Eur. Respir. J., **27**, 253-260 (2006).
- 5) Liu, E. H., Nishiuchi, Y., Kimura, T., Tachibana, S.
Supraspinal nocistatin and its amide derivative antagonize the hyperalgesic effects of nociceptin in mice.
Neurosci. Lett., **397**, 59-63 (2006).
- 6) Yamazaki, T., Furuya, H., Watanabe, T., Nishiuchi, Y., Nishio, H. and Abe, A.
Negatively charged residue block attached to either the N- or C-terminus of α -helical alanine block has different effects on the helix-coil transition.
Chimica Oggi Chemistry Today, **24**, 55-58 (2006).
- 7) Pillai, B., Cherney, M. M., Hiraga, K., Takada, K., Oda, K., James, M. N.
Crystal structure of scytalidoglutamic peptidase with its first potent inhibitor provides insights into substrate specificity and catalysis.
J. Mol. Biol., **12**, 343-361 (2007).
- 8) Kinouchi, T., Nishio, H., Nishiuchi, Y., Tsunemi, M., Takada, K., Hamamoto, T., Kagawa, Y. and Fujii, N.
Isolation and characterization of mammalian D-aspartyl endopeptidase.
Amino Acids, **32**, 79-85 (2007).
- 9) Liu, E.H., Lee, T.L., Nishiuchi, Y., Kimura, T. and Tachibana, S.

Nocistatin and its derivatives antagonize the impairment of short-term acquisition induced by nociceptin.
Neurosci. Lett., **416**, 155-159 (2007).

- 10) Nishiuchi, Y., Nishio, H., Ishimaru, M. and Kimura, T.
Convergent solid-phase peptide synthesis performed in a CHCl₃-phenol mixed solvent: Synthesis of amyloid β -peptides as examples with a difficult sequence.
Int. J. Pept. Res. Ther., (2007) in press.

(3) 情報関連事業について（情報室）

データベース利用の現状について

文献データベースは、印刷物である Peptide Information 誌の他にパーソナルコンピュータで利用できるソフトウェアを開発し配布しています。その他のデータベースについては、CD-ROM, DVD-ROM によるデータの配布も行い、また、MS-DOS, Windows, Macintosh で利用できるようにもしています。英語版の検索システム及びマニュアルも準備しています。

当財団で構築しているすべてのデータベースは、インターネットから利用することができ、財団のホームページから、各種の検索サービスが受けられるようにしてあります。近年の傾向としてデータベースの利用は印刷物、CD-ROM よりも、インターネットに重点が移ってきています。

国際的な配列データベース作成に対する協力の観点から、米国 National Center for Biotechnology Information にアミノ酸配列データベース及び関連する文献データベースのデータを提供しています。

財団が開設している World Wide Web のサーバーを通して、文献データベース (PRF/LITDB) および配列データベース (PRF/SEQDB) のインターネット上での直接の利用頻度は、今年度累計で約 13,000 件でした。また、インターネットメールによる化合物データベース (PRF/SYNDB) の検索依頼も増加してきています。

データベースシステムの改善について

ペプチド及びその関連化合物に関するデータベース (PRF/SYNDB) のデータを、コンピュータで利用できる形式に入力する作業を開始し、カードに記載された構造データ自体も、画像データとして利用できるようにしました。その結果、インターネットメールによる化合物データベース (PRF/SYNDB) の検索依頼も増加してきています。また、蛋白質の修飾及びペプチド中の異常アミノ酸等の情報を直接検索できるデータベース (PRF/MODDB) の作成を継続しています。国際協力の立場から、各国の研究機関によるデータベース利用環境の整備を進め、データの提供方法の検討をつづけています。検索対象となるデータベース及び検索・調査の内容に応じてリアルタイムで回答する形式と電子メールや報告書などでまとめて回答する形式を準備しています。また、データ検索に関する相談も受け付けています。蛋白質・ペプチドのアミノ酸配列検索については、従来からの配列による検索だけではなく、物性や修飾構造などでも検索可能となっています。

データベースに関する研究協力について

平成15年度をもって終了しました文部科学省知的基盤研究「生体内ペプチドのデータベース作成の研究」については、その成果であるペプチドームデータベースの維持ならびに公開に引き続き協力しています。ペプチドームデータベースに対しては、当財団で構築している文献データベース(PRF/LITDB)、配列データベース(PRF/SEQDB)および修飾データベース(PRF/MODDB)の一部のデータを提供するだけでなく、より柔軟な検索システムの開発研究を続けております。インターネットを利用した本データベースの構築方法についての研究、及び公開方法ならびにネットワーク機構の研究も続行します。

また、当財団で培われてきたコンピュータ、ネットワークに関する技術や研究成果をより多くの研究者、研究機関で役立てていただけるように、新たなデータベース構築や検索システムの開発に関して幅広い研究協力を続けています。本年度においては、大阪大学生物工学国際交流センターとの共同研究の一環として「酵母データベース」の構築に協力しました。今後も各種のデータベース構築に関する共同研究を積極的におこなってまいります。

以上の事業を進めるために学術雑誌90誌を購入し文献を調査後、そのうちの40誌は大阪大学に寄贈しています。寄贈文献の明細を以下に示します。

	雑 誌 名	巻
1.	Angewandte Chemie , International Edition	45
2.	Biological Chemistry	387
3.	Biomedical Research (Japan)	27
4.	Bioorganicheskaya Khimiia (Rus.)	32
5.	Biopolymers	81-84
6.	Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry (Japan)	70
7.	Chemical Communications	2006
8.	Chemical and Engineering News	84
9.	Chemical & Pharmaceutical Bulletin (Japan)	54
10.	Chinese Journal of Chemistry	24
11.	Collection of Czechoslovak Chemical Communications	71
12.	DNA Research (Japan)	13
13.	Endocrine Journal (Japan)	53
14.	Endocrinology	147
15.	European Journal of Organic Chemistry	2006
16.	Human Molecular Genetics	15
17.	Hypertension Research (Japan)	29

18.	Journal of Antibiotics (Japan)	59
19.	Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	91
20.	Journal of Clinical Investigation	116
21.	Journal of General Virology	87
22.	Journal of Peptide Science	12
23.	Journal of Pharmacological Sciences (Japan)	100-102
24.	化学学報 (Acta Chimica Sinica)	64
25.	Nachrichten aus der Chemie	54
26.	Neuropeptides	40
27.	New England Journal of Medicine	354-355
28.	Peptide Information (Japan)	32
29.	Peptide Science (Japan)	2005
30.	Peptides	27
31.	Polish Journal of Chemistry	80
32.	Protein Engineering Design & Selection: peds	19
33.	Protein and Peptide Letters	13
34.	Protein Science	15
35.	Synlett	2006
36.	Synthesis	2006
37.	Toxicon	47-48
38.	Trends in Endocrinology & Metabolism	17
39.	日本薬理学雑誌	127-128
40.	生化学	78