

---

生命科学領域－5

生体分子の構造と機能調節（構造生物学と機能分子）

## RNA の構造生物学

---

平成9年度～平成13年度

日本学術振興会 未来開拓学術研究推進事業 研究成果報告書

平成14年4月

プロジェクトリーダー 河合剛太  
(千葉工業大学工学部・助教授)

## はしがき

近年、広く生命活動における RNA の重要性が発見され、高次構造に基づく RNA の機能発現のメカニズムの解明を主要テーマとする「RNA の構造生物学」が、生物学のみならず、医学、薬学、工学のさまざまな分野できわめて重要な課題として取り組まれている。しかしながら、RNA の構造生物学はその方法論の段階で解決すべき多くの問題を抱えていた。さらに重要なことは、結晶解析や NMR によって RNA のある瞬間での立体構造、あるいは時間平均としての立体構造を決定しただけでは、多くの場合にその機能を説明することが困難なことである。本プロジェクトでは、RNA の機能構造を解析するためには独自の新しい方法論を確立することが急務であるとの現状認識に基づき、RNA の解析に適するように NMR 法および X 線結晶構造解析法の独自の展開を計り、近年急速に進歩している分子軌道計算法や分子動力学シミュレーションなども総合的に取り込むことにより、さまざまな RNA の機能構造を解析し、体系化することを目標として研究を行った。

本プロジェクトでは、RNA 分子がとりうるコンホメーション空間を明らかにし、さらにその中のどのコンホメーションによって、あるいはどのようにコンホメーションを変えることによってその機能を発現しているかを解明することを中心の課題とした。また、タンパク質との相互作用あるいはその際のコンホメーション変化についても解明することをめざし研究を行った。その結果、後述のように多くの成果を上げることができた。しかし、本プロジェクトがめざした「機能する RNA の姿をとらえる」という目標に到達するためには、方法論の開発を含めたさらなる研究の推進が必要であることも明らかになった。この大きな目標にむけて、今後も鋭意努力していきたい。

本プロジェクトの推進には、研究プロジェクト構成の項で示したメンバーを含む多くの研究者の協力が極めて重要であった。夏の恒例となった本プロジェクトのミーティングにおいては、実に多数の方々にご参加いただき、さまざまな有用なご意見をいただくことができた。この場を借りて、感謝の意を表したい。また、技術研究員として研究を支えてくださった Pratima Chattopadhyay 博士、白倉裕美さん、前田美帆さんおよび富士原和也さんにもここで感謝したい。

プロジェクトリーダー

河合剛太

## 研究プロジェクト構成

### プロジェクトリーダー

河合剛太（千葉工業大学・工学部・助教授）

### コアメンバー

竹中章郎（東京工業大学・生命理工学部・助教授）

武藤 裕（東京大学・大学院理学系研究科・講師）

新田 至（東京大学・大学院工学系研究科・助手）

[平成9年6月2日～平成11年5月31日]

### 研究協力者

上杉晴一（横浜国立大学・大学院環境情報研究院・教授）

高久 洋（千葉工業大学・工学部・教授）

小柳義夫（東北大学・大学院医学系研究科・教授）

五十嵐一衛（千葉大学・薬学部・教授）

原田文夫（金沢大学・がん研究所・教授）

姫野俵太（弘前大学・農学生命科学部・助教授）

芝 清隆（癌研究所・蛋白創製研究部・部長）

鈴木 勉（東京大学・大学院新領域創成科学研究科・講師）

[平成12年4月1日～平成14年3月31日]

### 日本学術振興会研究員

高橋健一 [平成9年7月1日～平成12年1月31日]

坂本泰一 [平成10年4月1日～平成14年3月31日]

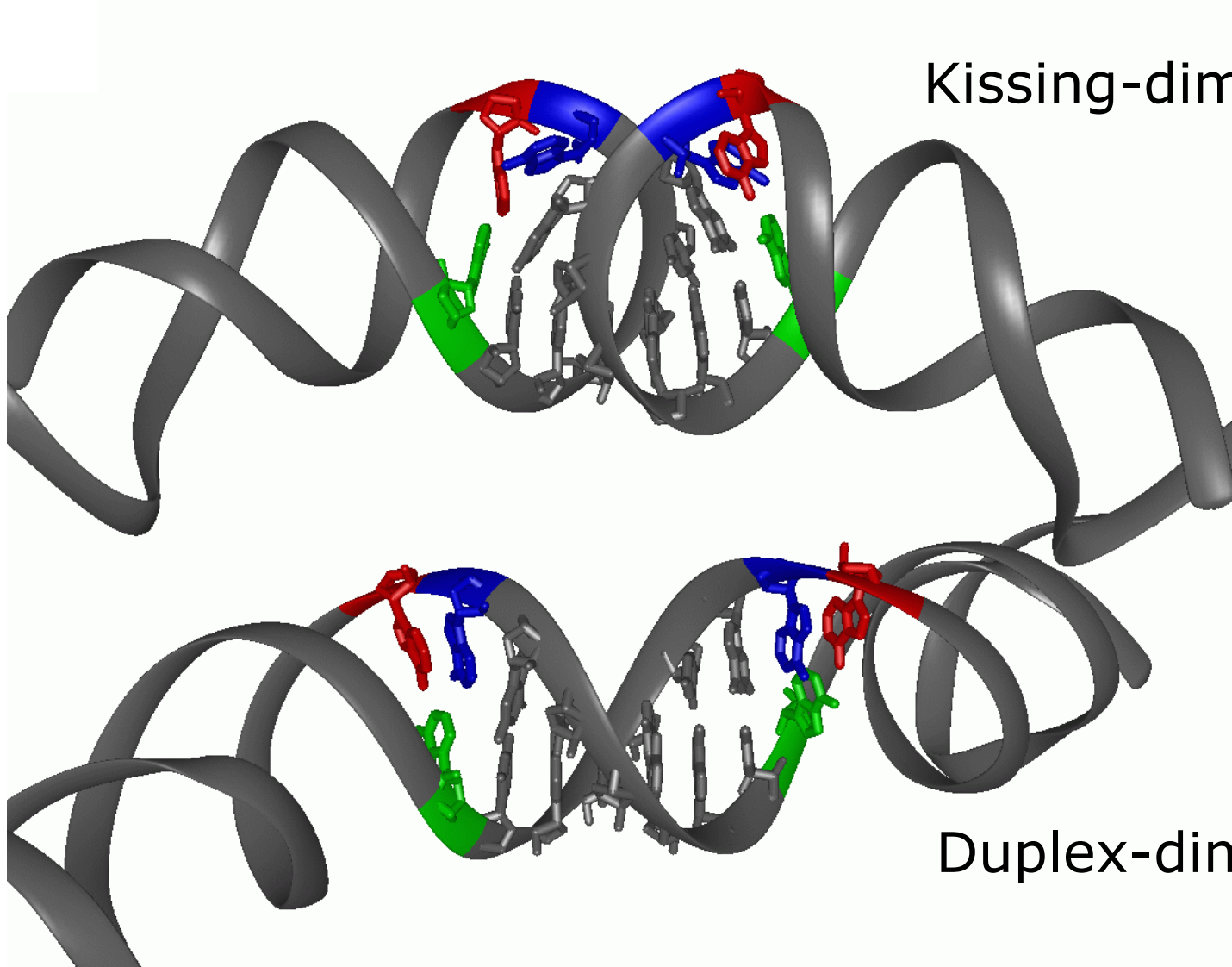
行木信一 [平成12年2月1日～平成14年3月31日]

# 研究成果

エイズウイルスに代表される RNA ウイルスの多くは、ウイルス粒子中でゲノム RNA が二量体化している。この二量体化は、ウイルスゲノムの逆転写や翻訳などの制御にも関与していることが示唆されており、RNA ウイルスのライフサイクルにおいて重要なステップの一つとなっている。この二量体化は、ゲノム RNA 中の特定の部位で起きており、そのなかの一つのステム・ループ構造(SL1)がその開始部位であることが示唆されている。この部位は、二量体化開始部位 (DIS) とも呼ばれ、二量体形成過程として kissing-loop モデルが提案されていた。すなわち、ステム・ループ構造を形成する DIS が、まず自己相補的配列を持つループどうしで結合して二量体化し (kissing-dimer)、その後その分子内ステムが分子間ステムに置き換わることで、DIS がより安定な線状 2 本鎖構造 (duplex-dimer) へ移行すると考えられている。そこで DIS を含む 23 残基および 39 残基の RNA をデザインし、その性質を調べた。DIS を含む 200 残基程度の RNA が二段階二量体化を行うことがすでに知られていたが、NMR および電気泳動法による解析によって、そのなかの 39 残基の部分のみで、同様な性質を示すことがわかった。さらに、長い RNA において二量体化を妨げる変異を 39 残基の RNA に導入することにより、kissing dimer が形成されなくなった。一方、23 残基まで切りつめた場合には、duplex dimer のみを形成した。したがって、39 残基の RNA が構造解析のためにもっとも適当なモデルと考え、その立体構造解析を開始した。なお、試験管内において調製可能な二種類の二量体の二次構造が kissing-loop モデルによって予想されるものと一致することを NMR 法を巧みに利用した解析によって明らかにしている。これまでに、二種類の二量体の構造は自己相補的なループおよびその周辺のみが異なっており、ステム・バルジ部分の構造はまったく同じであることを明らかにし、さらに、それぞれの立体構造をほぼ決定した (図)。その結果、これらの二種類の二量体は、ループの周辺に違いがあるが、それ以外の部分については立体構造が極めてよく似ていることがわかった。プロジェクトの期間中に、これらの二量体について結晶構造が相次いで発表された。我々の決定した溶液における立体構造と結晶中の構造は一部に相違が認められたため、その点についてさらに精密な解析を試みている。また、得られた二種類の立体構造のそれぞれについて、基準振動解析あるいは分子動力学シミュレーションを進めており、コンホメーション変化の道筋を探るための方法論の開発を視野に入れて研究を行っている。

ウイルス粒子内において、この二量体のコンホメーション変化は、HIV-1 の nucleocapsid protein, NCp7, の作用によって起こると考えられている。実際に、DIS39 においても、NCp7 存在下ですみやかに kissing-dimer から duplex-dimer に移行することがわかった。さらに、NCp7 は 2 つの zinc finger モチーフをもつタンパク質であるが、 $Zn^{2+}$  非存在化においても二量体のコンホメーション変化を引き起こすこと、および、NCp7 から 2 つの zinc finger モチーフを除去した塩基性ペプチド(NCBR3)が同様な変化を引き起こすことを明らかにした。さらに、この NCBR3 と 29 残基からなる DIS RNA (DIS29) との相互作用を NMR によって解析したところ、NCBR3 が DIS29 のループとステムの境目のところからステムを不安定化することがわかった。現在、これらの相互作用についてさらに解析を進めている。

この DIS のシステムは、RNA のダイナミックな構造変化がウイルスの成熟という生物学的に重要な過程と直接関係するという点で重要であり、治療への応用の可能性もあると考えている。本研究は東北大学の小柳博士との共同研究である。なお、この研究の多くの部分は日本学術振興会研究員の高橋健一博士によって行われた。



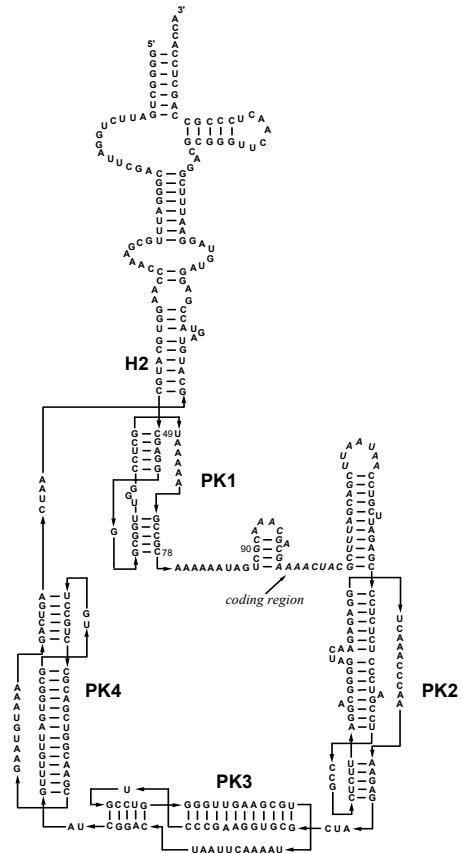
Kissing-dimer

Duplex-dimer

Transfer-messenger RNA (tmRNA) は、tRNA と mRNA の両方の特徴をもつ極めて興味深い分子であり、*trans*-translation と呼ばれる新しい生命現象に関与している。細胞中において、何らかの理由で切断がおこった mRNA が存在した場合、停止コドンが存在しないことから翻訳途中のリボソームは mRNA の端で停止してしまい、利用できなくなる。tmRNA はこのような状況を認識し、翻訳反応を自身をもつ coding region に切り替え、正常に終了させる働きをもつ。さらに、不完全なタンパク質の末端にはタグ配列が付加され、すみやかに分解されることになる。

tmRNA は、すべての真正細菌に存在し、その系統的な解析および生化学的な実験から、tRNA 様の構造と 4 つのシュードノット構造をもつことが示唆されている (図)。大腸菌 tmRNA の変異体の解析から、tmRNA 中の読み枠のすぐ上流に位置する小さなシュードノット (PK1) が、*trans*-translation に必須であることがすでに明らかにされていた。そこで、31 残基からなる PK1 RNA およびその変異体について、NMR によって立体構造を解析し、対応する tmRNA 変異体の活性との相関を調べた。その結果、PK1 RNA は  $Mg^{2+}$  依存的に特徴的なシュードノット構造を形成することが明らかになった。また、そのシュードノット構造を壊すような変異によって、対応する tmRNA の活性も落ちることがわかった。一方、PK1 の 2 つのステム間にある特徴的な 3 残基のループについては、その変異あるいは削除によって、シュードノット構造は保持され、また tmRNA のアミノ酸受容能も低下しないにもかかわらず、*trans*-translation 活性は低下することが分かった。すなわち、これらの残基は、塩基特異的に機能していることが分かった。現在その立体構造決定を進めている。一方、tmRNA と共同して働くと考えられているタンパク質が 1999 年に発見された。機能未知タンパク質として SmpB と呼ばれていたこの tmRNA 結合タンパク質 (tmBP) は、tmRNA に 1 : 1 のモル比で強く結合し、少なくとも tmRNA がリボソームに結合する際には必須であることがわかっている。高度好熱菌由来の tmBP について、tmRNA およびその部分構造との結合の強さについて解析した結果、tmBP は、tmRNA の tRNA ドメインに強く結合することがわかった。一方、coding region 上流のシュードノット PK1 との結合も示唆されている。すなわち、tmBP は、tmRNA の tRNA および mRNA の機能を担う部分の位置関係を調節している可能性が示唆された。現在は、tmBP の立体構造および tmRNA の部分構造との相互作用様式について NMR による解析を進めている。すでに、tmBP の NMR シグナルの連鎖帰属をほぼ終了しており、tRNA ドメインの部分構造に相当する RNA との相互作用の解析を試みている。

本研究は、弘前大学の姫野博士との共同研究として、日本学術振興会研究員の行木信一博士を中心に行われた。



シグナルペプチドを認識して、タンパク質を合成中のリボソームを細胞膜へ輸送するシグナル認識粒子 (SRP) は、大腸菌からヒトまで広く存在している。SRP は、SRP RNA とタンパク質から成る複合体であり、その構造と機能の関係について調べることは、RNA の機能発現におけるタンパク質の役割を調べるために重要である。

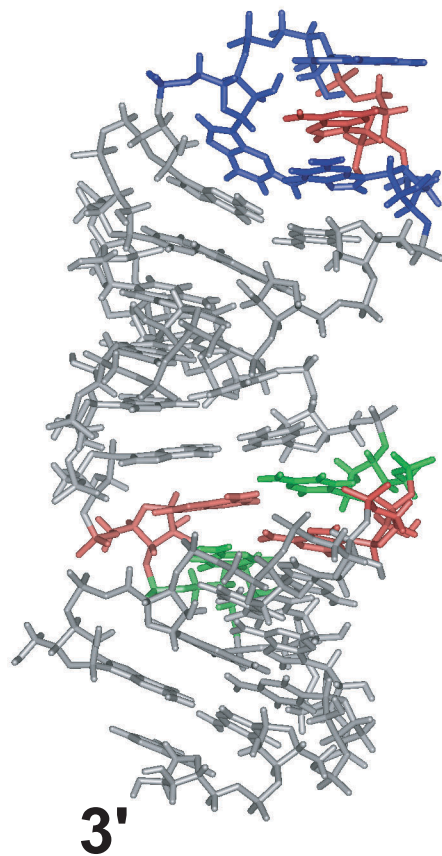
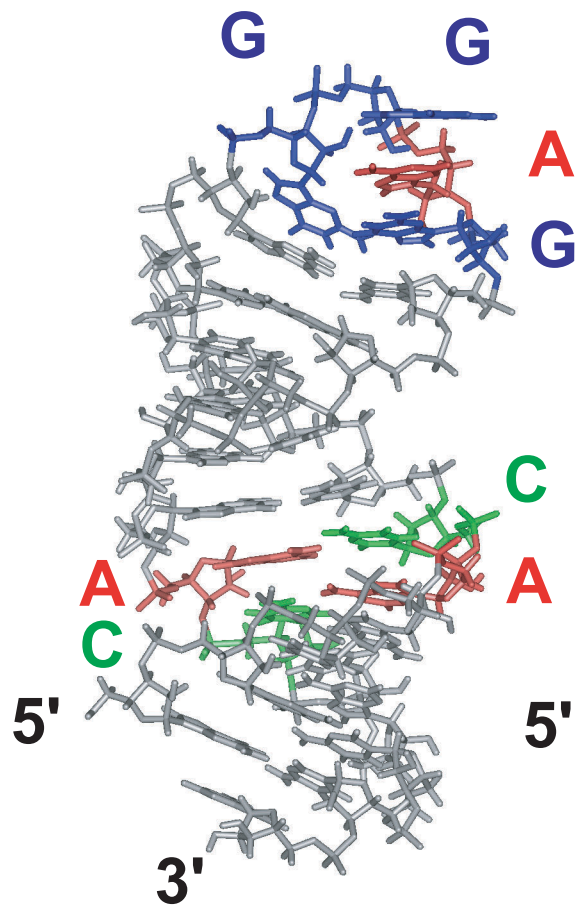
SRP RNA の helix 8 は、大腸菌からヒトまですべての生物種において保存されており、シグナルペプチドを直接認識する SRP54 タンパク質と結合する。大腸菌の SRP は、SRP RNA と Ffh タンパク質 (SRP54 のホモログ) の複合体であるが、この Ffh の結合部位である helix 8 にタンパク質生合成の因子である EF-G も結合することがわかっている。そこで、その結合様式について解析するために helix 8 およびその変異体について NMR スペクトルの解析を行った結果、EF-G は Helix 8 の特定の塩基を認識しているだけでなく内部ループの高次構造も認識していることが明らかになった。さらに、Ffh の RNA 結合部位を含むペプチドと helix 8 との相互作用についても解析を進めている。

一方、ヒト SRP の場合には、SRP54 タンパク質が SRP RNA に結合するためには、SRP19 タンパク質が SRP RNA に結合していることが必要である。すなわちヒトの場合、SRP54 タンパク質はこの helix 8 のみからなる RNA には結合することができず、SRP19 タンパク質が結合したことによる RNA のコンホメーション変化が重要であると考えられている。このメカニズムを明らかにするために、SRP19 タンパク質が結合するヒト SRP RNA の部分構造 (helix 6 および helix 8) についてそれぞれの立体構造を解析しており、すでに helix 6 の立体構造を決定した (図)。その結果、SRP19 結合部位である GGAG ループは安定なループとして有名な GNRA ループと似た構造であることを明らかにした。また、ごく最近発表された SRP19 と helix 6 の複合体の結晶構造と比較したところ、SRP19 の結合により、RNA の主溝は広がり、GGAG ループの構造は変形することがわかった。結晶解析および本研究の結果によれば、SRP19 は、GGAG ループの塩基ではなくバックボーンと相互作用しており、また、SRP19 との相互作用によって GGAG ループの全体構造はあまり変わらないことから、SRP19 は helix 6 のループの構造を認識していると考えられる。現在は、SRP19 タンパク質を調製し、NMR による解析を進めている。

古細菌の SRP においても SRP19 および SRP54 が存在するが、SRP54 の SRP RNA の結合は SRP19 に依存しないと考えられている。ヒトのシステムとの違いについて明らかにするために、超好熱性古細菌のシステムについても解析を開始している。

本研究は、筑波大学の中村博士および慶応大学の金井博士との共同研究として、日本学術振興会研究員の坂本泰一博士を中心に行われた。





## X線結晶構造解析による RNA 立体構造の解析

竹中章郎

本研究では生命情報の流れを制御する RNA およびそれに関連する分子の正確な立体構造を X線結晶構造解析によって明らかにし、これらの特異な機能や現象のメカニズムを解明することを目的として以下に述べる複数のテーマを対象する研究を平行して進めてきた。

(1) 遺伝コードの複製と転写における修飾残基の役割：生命にとってもっとも重要な遺伝コードの世界を蛋白質のアミノ酸配列に変換する役割を演じている tRNA 分子は、ウリジン残基(U)の一部がシュードウリジン( $\Psi$ )に変えられている。この意義を明らかにする目的で、 $\Psi$ を含む核酸分子の X線解析を行った。その結果、U と同様に N3 原子側で Watson-Crick 型の対を形成することを見いだした。また、N1 原子は水素結合で水分子を介してリン酸バックボーンのコンフォメーションの安定化に大きく寄与していることを見出した。つまり、tRNA の特異な立体構造をより安定に保持するために転写後の tRNA 中の特定部位の U を  $\Psi$  に変換していることが明らかになった。また DNA の複製では、なぜ tRNA のように U を使って合成してから T に変換するのではなく、UTP をあらかじめ dTTP に変換しておいてから、この dTTP を使って複製するのかについても理解できた。tRNA にはこれ以外にも多数の修飾が見られる。ホルミル化は哺乳動物のミトコンドリアの tRNA(fMet)に存在する。アンチコドンの第 1 字目のシトシン塩基がホルミル化( $f^C$ )されていて、コドンの AUG と AUA の両方に結合する。ホルミル化のない C のときは AUG の G とのみ対合するので、 $f^C$  は G 以外に A と何らかの相互作用をすることになる。この両方を認識できる機構を明らかにするために、 $f^C$  残基を含む Dickerson 型 DNA 1 2 量体を合成して X線解析を行った。また、 $f^U$  を含む 1 2 量体の X線解析も行った。その結果、 $f^U$  は A とは正常な Watson-Crick 型の対を形成するが、G とは逆 Wobble 型の対を形成することを発見した。さらに、メトキシル化についても同様に、メトキシル化されたシトシン塩基( $mo^4C$ )やアデニン塩基( $mo^6A$ )を含む 1 2 量体の X線解析を行った。その結果、メトキシル化によって、アデニン塩基はイミノ型に異性化しやすくなり、シトシン塩基と Watson-Crick 型に似た対を形成することが明らかになり、一方、メトキシル化されたシトシン塩基もイミノ型に異性化しやすくなって、アデニン塩基と Watson-Crick 型に似た対を形成することが明らかになった。このようなミス対合は生命にとってはコドン-アンチコドン認識機構の多様性という利点として採用されているが、一方、突然変異の誘発という致命的な問題と対面していることが分かった。これらの二面性は今後アンチセンス核酸の開発に非常に有効になると期待される。

(2)ハンマーヘッド型リボザイム：これを二量体化したりリボザイムとしてマキシザイムが知られている。しかし、その反応機構は明らかではない。本研究ではホモダイマー形とヘテロダイマー形の 2 種類のマキシザイムの結晶化に挑戦した。4 本の RNA

鎖が正しく組み合って活性を維持する状態のままに結晶化させる必要があり、その条件を見出すのにたいへん時間がかかったが、結晶化には成功した。ヘテロダイマー形マキシザイムは応用研究が活発に行われており、立体構造を明らかにすれば今後の発展に大きなブレークスルーとなるであろう。

(3) レトロウィルスの HIV が感染後に感染力を有する他のウィルスを複製するためには、二本のゲノム RNA 同士が特定の部位で結合してキッシングダイマーと呼ばれる特殊構造を経て二量体化する必要があると言われている。本研究では、その立体構造および二量体化機構を解明するために X 線解析を行った。二量体化開始部位の RNA 断片 (29 量体) を合成・精製し、ハンギングドロップ蒸気拡散法により単結晶を得ることに成功した。シンクロトロン放射光を用いて分解能 5 Å の X 線回折データを測定し、分子置換法による初期位相を求めることができた。しかしこの分解能では結晶内での RNA 分子の配向を知ることができたが、分解能の制約から、問題の Kissing 構造を明らかにすることは困難であった。結晶がまだ小さいので、今後はより大きな単結晶を得る必要がある。

(4) インフルエンザ・ウィルスの NS1 タンパク質は感染宿主の核内 snRNA の U6 に特異的に結合してタンパク質合成を阻害することが知られている。この RNA との結合様式を明らかにできれば、インフルエンザ・ウィルスの感染を予防することが可能になる。本研究では、その立体構造を明らかにする目的で、NS1 タンパク質の発現系の構築を行なった。このタンパク質は沈澱しやすいので、現在、精製法について検討しているところである。

(5) 特定のヌクレオチド配列をもつ RNA および DNA 断片が、異常な安定性を示すことから、特異な構造が期待され、その立体構造を決定するために行なった X 線解析から、以下のような興味ある事実を発見した。核酸は 2 本が逆平行に寄り添って二重らせん構造を形成することは常識になっているが、配列 GCGAAAGCT はその半分長が逆平行で、残りの半分長が平行二重らせん構造をとっている。このように長く続く平行部分のらせん構造は初めての例である。特異な機能をもつ核酸分子は複雑な立体構造をもつと予想されるが、このような平行部分の発見は機能性核酸分子の反応機構の理解だけでなく、機能設計においても考慮すべき重要な知見である。

本プロジェクトからは上記のように個々のテーマについて多くの新事実が明らかになった。それらとは別に、RNA の結晶化の難しさとその対処に仕方も明らかになったのは大きな進展であった。蛋白質に比べると次に DNA そして RNA と難しさが増大する。その理由のひとつは、立体構造の特徴が蛋白質よりも単純であるがために結晶化が特定の狭い条件に限定されてしまい、その条件を見出すのに多くの時間を必要としたことである。また、イオンの種類と組み合わせの濃度を調整することが結晶成長に影響を与えるという点である。RNA の構造研究は今後も激しい競争に打ち勝つために続ける必要がある。ポストゲノム研究の対象として応用との関わりにおいてさらに発展するものと期待される。

本研究ではまず、ショウジョウバエの性特異的なスプライシングに関与する Sxl タンパク質について RNA 結合ドメイン(RBD)の構造を安定同位体標識 NMR 法により決定した。このタンパク質はいわゆる RNA 結合ドメインを二つタンデムにもつが、その RBD1 は、典型的な RBD と同様な構造をもつが、そのアミノ酸配置は、かなり異なっていることが明らかになった。このような形態をもつ RBD は、Sxl タンパク質の他に、ほ乳類の神経細胞の分化に関わっている Hu antigen(HuC, HuD, HuR などのタンパク質) やショウジョウバエの神経細胞に関わっている ELAV タンパク質に見られるものであることがわかった。さらに、Sxl タンパク質について X 線結晶解析も行い、一本鎖の RNA 分子を二つの RBD が協同的に RNA 分子を認識していることを世界で初めて明らかにした。この場合、すでに述べたように Sxl タンパク質の RBD1 は、通常の RBD とは、異なる高次構造をとっているが、二つの RBD が協同的に一本鎖の核酸分子を認識するためにこの RBD の特異なアミノ酸配置が重要な役割を果たしていることが明らかになった。NMR では、X 線結晶解析で用いたものとは異なる結合配列を用いて解析を進め、配列の共通部分については、水溶液中でも同様な相互作用があることを確認している。

次に、Sxl RBD1-RBD2 タンパク質と、その標的 RNA (一本鎖 RNA) との複合体の高次構造解析を核磁気共鳴法 (NMR) を用いておこなった。Sxl タンパク質は少なくとも 2 種類の標的 RNA を認識しているが、その認識機構に関しては知られていない。したがって、本研究では複数の標的 RNA との相互作用を検証するのにもっとも適している NMR 法をもちいて、その認識の詳細を調べることを目的としている。しかし、Sxl タンパク質の標的 RNA  $[-(G/A)U_8]$  は polyuridine tract をもつため、帰属がもっともむずかしい系である。そこで、本プロジェクトの河合および高久のグループと連携しながら RNA の様々な残基選択的安定同位体標識法を開発し、一本鎖 RNA の帰属法を確立することから始めた。さらに、RNA の残基選択的標識で得られた帰属をもとに、Sxl タンパク質の複数の標的 RNA の認識を調べ、その結合配列を決定し、複合体の構造解析を行うことによって、Sxl タンパク質の標的 RNA の認識に関する知見を得た。(a)[3-<sup>15</sup>N]uridine phosphoramidite を用いた残基選択的標識法: Sxl タンパク質は *tra* pre-mRNA 由来の 10mer の RNA (GU<sub>8</sub>C) と結合していることが報告されている。そこで、8 個の uridine を順番に [3-<sup>15</sup>N]uridine に置換した一連の RNA を合成し、各 RNA と Sxl タンパク質との複合体について、imino proton のシグナルを選択的に観測することにより、Sxl タンパク質と水素結合している残基を明らかにした。(b)[5-<sup>2</sup>H]uridine phosphoramidite を用いた残基選択的標識法: 複合体の非交換性 proton を帰属するために、各 uridine を一つだけのこして、残りの全てを [5-<sup>2</sup>H]uridine に置換した一連の RNA (GU<sub>8</sub>C) を合成した。これらの残基選択的に <sup>2</sup>H 標識された RNA の NMR シグナルを解析した結果、すべての H5/H6 を確実に帰属した。さらに、この帰属をもとに Sxl と 4 種類の RNA (GU<sub>8</sub>C, GU<sub>2</sub>GU<sub>8</sub>, AU<sub>8</sub>, UAU<sub>8</sub>) との相互作用を解析した結果、その結合に A/G の 5'側の uridine が結合の安定に寄与していることが示唆された。また、G よりも A がより強く認識されていることが示唆された。(c)Sxl RBD1-RBD2 と UAU<sub>8</sub> の高次構造解析: Sxl RBD1-RBD2•UAU<sub>8</sub> の複合体の高次構造を解析するために、<sup>13</sup>C/<sup>15</sup>N 標識した RNA と <sup>2</sup>H/<sup>13</sup>C/<sup>15</sup>N 標識したタンパク質をもちいた多核種の実験を行った。また、その帰属を確実にするために、タンパク質側は <sup>15</sup>N 標識したアミノ酸を使ってアミノ酸タイプ別選択的に標識をおこない、RNA の方は分子整形技術をもちいて、

その帰属を明らかにした。その結果、二つの RBD は一本鎖 RNA を挟むような形で認識し、RBD2 は 5' の UAU を、RBD1 は U2 から U8 までを主に認識し、また、U5 と U6 の認識には RBD1 と RBD2 がともに認識に関与していた。

Sxl タンパク質は、tra pre-mRNA に現れる GU8 および GUUGU5 のように 5' 末端にグアノシン塩基を持つ結合配列および Sxl 自身の pre-mRNA や msl 遺伝子の pre-mRNA に現れる AU8 のように 5' 末端にアデノシンをもつ結合配列の少なくとも 2 種類の標的 RNA を認識しているが、その認識機構に関しては知られていない。本研究では、NMR 法で決定された AU8 を結合した複合体と、さらに GU8 および GUUGU5 を結合した Sxl タンパク質の high resolution な X 線結晶解析の結果を得て、複数の標的 RNA と Sxl タンパク質との相互作用を検証した。この結果、結合配列の 5' にグアノシンがある GU2GU8, GU8 の場合には、guanosine の 2-amino proton が Ala168 の主鎖の carbonyl group によって認識され、RBD2 のカルボキシル末端部分が RBD1 と RBD2 の間隙に入り込み、RBD1 の  $\beta 3$  の N 末端側にスタッキングしているヌクレオチドとの相互作用が生じる。この相互作用のために、U の他に G も認識される可能性が生じる。しかし、結合配列が UAU8 の場合、Ala168 はその向きを変え、Tyr93 の側鎖とともに methyl group による hydrophobic pocket をつくり、adenosine の 2-proton を認識している。このため、RBD2 のカルボキシル末端のペプチド部分が、アデニン塩基の上のり、RBD1 と RBD2 の間隙に入り込まない。このため、RBD1 の  $\beta 3$  にスタッキングするヌクレオチドは、U のほうが、好まれるようになると考えられた。

さらに、U2AF タンパク質の RNA 結合ドメインである、RBD1-RBD2 と RNA との相互作用を NMR 法により解析した。U2AF タンパク質の RNA 結合は、pre-mRNA の 3' スプライス部位近傍に存在するピリミジン塩基に富む配列に結合し、スプライソソーム形成の核となる。すでに 1 番目と 2 番目の RBD (RBD1, BD2) の立体構造を NMR 法により決定していたが、2 種類のピリミジン塩基に富む U2AF の標的 RNA (U5C3U5, ACUCU4CACAUAG) と、ポリ A(A15) を用いて、chemical shift perturbation の実験を行ったところ、RBD1 と RBD2 の両ドメインともに、標的 RNA に特異的に結合した。しかしながら、RBD2 が 4 つの全ての b ストランドで RNA を認識している一方で、RBD1 は主に b1, b3, 及び b4 ストランドで RNA を認識しており、b2 ストランドや特徴的な a1/b2 ループは RNA の認識に関与していなかった。これらは RBD1 と RBD2 両者の RNA 認識機構が部分的に異なることを示している。そこで、U2AF の結合配列として、U4CCU4 を用いて、この核酸配列に対して、選択的重水素化、uniform な安定同位体標識を行った試料を作成して、複合体の解析を試みた。Sxl タンパク質と異なり、結合が弱いため、核酸過剰の状況での測定を行った。これらの実験結果から、U4CCU4 の結合配列のうち、5' および 3' の核酸塩基は、比較的運動性が高く U2AF タンパク質によって厳密には、認識されていないことが明らかになった、また、選択的に C を安定同位体標識した試料を用いることにより、この部分の C の内、一残基は、タンパク質によって強く認識されていることが明らかになった。また、重水素化の実験から、5', 3' 末端にスピンラベルを導入した核酸分子を用いて、スペクトル解析を行った結果、RBD2 がこの核酸配列の 5' 末端部分を認識し、RBD1 が 3' 末端部分を認識していることが明らかになった。

一方、テトラヒメナのグループ I イントロンのグアニンヌクレオチド結合部位を含む 22 残基の RNA 配列を合成し、この部分の水溶液中での高次構造を NMR 法を用いて解析した。この結果から、グアニン塩基が、triple base を組んで認識されていることが明らかになり、その認識が新しい構造モチーフによるものであることを発見した。

## NMR による RNA 立体構造の解析

上 杉 晴 一

機能性 RNA, 特に肝炎デルタウイルス (HDV) リボザイムおよびヒトテロメラーゼ RNA の構造を明らかにし, その機能発現の分子機構を明らかにする事を目的とした. HDV リボザイムについては, 3本の RNA 鎖からなるシステムをデザインし, まずその RNA 鎖切断活性の特性を明らかにした. 次に, 3本の鎖のうち1本のみを安定同位体標識したリボザイムを利用し, イミノプロトン領域の NMR スペクトルの解析により, 溶液中で入れ子になったプソイドノット型の2次構造をとっていることを明らかにした.  $MgCl_2$  による滴定実験の結果の解析により, 切断部位の近傍にマグネシウムイオン結合することを明らかにした. また, 基質切断反応の前後で大きな構造変化が起こり, 切断後の構造の方がより安定化されており, これが切断反応の駆動力となっていることを明らかにした. テロメラーゼ RNA については, 種々の欠失変異体を調製し, 一本鎖および二本鎖領域に特異的な RNA 加水分解酵素を利用した限定分解反応の結果を解析することにより, 5'一半分子の2次構造を明らかにした. その結果, プソイドノット型の領域が存在し, テロメアDNAの鋳型となる領域は分子内に半分埋もれていることが判った.

HDV リボザイムの溶液中の構造およびRNA 鎖切断の活性部位の近くに活性に必須なマグネシウムイオン結合部位が存在することを世界で初めて明らかにすることができた. また, 切断の前後で大きな構造変化が起こることを初めて示すことができた. これらの結果は, このリボザイムの活性発現の分子機構の解明に大きく寄与するものであり, またより配列特異性が高く, より活性の高いリボザイムのデザインにより, 病原性の RNA を分解する医薬品の開発にも結びつけることができる.

また, 染色体DNA末端のテロメアを合成する酵素であるテロメラーゼは, 細胞の老化およびがん化と深く関連しており, この酵素を阻害あるいは活性化する方法の開発は将来重要な課題となることが予想され, 本研究はそのための最初の一步となる研究である.

HIV-1 は宿主細胞内でさまざまなタンパク質を合成し、感染細胞のみならず、周囲の非感染細胞においても致死的な影響を与える。このタンパク質合成を転写レベルで制御している領域が 5'LTR である。ここには通常の細胞遺伝子の転写制御に見られる転写の活性化に携わるエンハンサー、プロモーターに関する塩基配列が存在する他に、HIV-1 固有の転写活性化因子 Tat タンパク質が、5'LTR の Trans-acting Responsive Element (TAR) に結合することにより下流の転写を促進する。また、転写された HIV-1 ゲノム RNA を核から細胞質に効率よく輸送し、タンパク質合成を促進する因子が Rev タンパク質である。さらに、5'-LTR の下流には HIV-1 ゲノム RNA のパッケージングに関するパッケージングシグナルがあり、そこに Gag ポリタンパク質が結合することにより、ウイルスパッケージングが行われる。本研究ではこれら 3 つのタンパク質に対するデコイ RNA 発現ベクターを作製し、HIV-1 タンパク質合成だけでなく、HIV-1 複製阻害の検討を行った。

作製したデコイ RNA 発現ベクターの抗 HIV-1 活性を COS 細胞内で評価した。コントロールと比較して CMV プロモーターから発現するデコイ RNA は p24 量の産生を約 50~70%抑制した。また、tRNA プロモーターから発現するデコイ RNA は p24 量の産生を約 60~90%抑制した。この結果より TAR による転写阻害、RRE による核外輸送阻害の効果が優位に示された。

デコイ RNA 発現ベクターの HIV-1 パッケージング阻害効果を、GFP 発現 HIV-1 である NL-E を用いて評価した。コントロールと比較して、pVAX1 及び pSV2neo を基盤にしたデコイ RNA 発現ベクターは約 40%GFP の発現量が低下し、HIV-1 パッケージング阻害効果を示した。この効果はレンチウイルスベクターに存在する一部の Gag 領域の存在が関与していると考えられる。

作製したレンチウイルスベクターの抗 HIV-1 活性を NL-E により評価した。その結果、ウイルスベクター非感染およびコントロールベクターを感染させたものは、6 日目、9 日目でそれぞれ細胞生存率が 30%以下になった。デコイ RNA 発現レンチウイルスベクターを感染させたものは、感染 9 日目において 90%以上細胞生存率を維持した。GFP 発現においても、ウイルスベクター非感染の細胞は感染 6 日目で GFP 発現の上昇が見られたが、デコイ RNA 発現レンチウイルスベクターを感染させたものには、顕著な GFP 発現の上昇は見られなかった。

CMV プロモーターおよび tRNA プロモーターより発現させたデコイ RNA は、TAR、RRE による転写および核外輸送の阻害によって p24 産生効果を示した。また、レンチウイルスベクターを使用したことで、HIV-1 パッケージングは優位に阻害された。特にパッケージングを阻害するシステムを開発したのは本研究が初めての例となる。レンチウイルスベクターによる HIV-1 感染阻害効果を評価した結果、優位に HIV-1 の複製を抑制し、レンチウイルスベクターが HIV-1 治療に有効な遺伝子治療法となることが示唆された。

## HIV ウイルス感染における RNA の構造と機能

小柳 義夫

すべてのレトロウイルスは細胞外に放出されるウイルス粒子のなかでは、そのウイルス RNA は 2 量体を形成している。このレトロウイルスの中でエイズの原因ウイルスである HIV の RNA 2 量体形成にもっとも重要な領域は LTR と *gag* 領域の間の非翻訳領域で stem loop 1 (SL1) である。本研究ではこの SL1 領域に欠損、あるいは点突然変異を挿入した変異ウイルスを作製し、その領域のウイルス感染における重要性を検討した。方法はウイルスが細胞内において一回だけ増殖しルシフェラーゼ蛋白質をレポーターとして発現するウイルスを使って正確にその感染への影響を測定できる実験系にて検討した。その結果 SL1 を完全に欠損する変異ウイルス ( $\Delta$ SL1)、あるいはこの SL1 のステムループ RNA 構造を大きく変化させた変異ウイルス (M702, DM) のウイルス蛋白質の細胞内 (RLC/ug.s in COS) ならびに放出量 (p24)、そして、ウイルス粒子内の RNA 量 (RNA copies/1 ng p24) はほとんど変わらないが、感染性が 5 分の 1 以下に低下し、ウイルス感染増殖において 2 量体形成が非常に重要であることがわかった (図 1)。一方、RNA の構造においてループ先端部のみに変異を導入したウイルスは野性株 (WT) と比較しても感染性は 2 分の 1 以内の低下であり、それほど明瞭な障害ではなかった。すなわちステムループ RNA 構造の大きな変化がウイルス感染性を規定しており、この領域の構造の重要性が再びわかった。

一方、細胞 RNA ポリメラーゼ III 依存性のメチオニントランスファー RNA の発現プロモーター、そして、下流に細胞遺伝子に対する RNA 配列を逆位に結合させることによるアンチセンス RNA 発現系を開発した (図 2. A)。今回はケモカインレセプターである CXCR4 に対するアンチセンスを挿入した。この RNA ポリメラーゼ III 発現ユニットを HIV 粒子のなかに導入し、感受性細胞である T リンパ球 (MT-2 細胞) へ感染導入し、CXCR4 に対するアンチセンス遺伝子を導入した (図 2. B)。この遺伝子導入法は HIV 粒子内にアンチセンスを導入しているため感染後、ウイルス遺伝子は逆転写され、さらに染色体へ組み込まれるので長期にわたりアンチセンス遺伝子を発現することが期待された。実際、導入細胞の CXCR4 の発現量をモノクローナル抗体による FACS 法により測定してみると同時に導入した遺伝子が効率よく発現している GFP 強陽性細胞群 (high) では CXCR4 の発現が、GFP 陰性群 (negative) ならびに弱陽性群 (low) に比較して強力に抑えられていることがわかった (図 2. C)。すなわち、HIV RNA 内に導入した tRNA プロモーターによってアンチセンス RNA 配列が発現している結果、長期的に細胞側遺伝子が抑えられる方法が確立した。この方法は遺伝子治療法へのベクター系として現在開発中の実験系であり、今後種々の細胞遺伝子の機能解析のためにアンチセンス cDNA ライブラリーを作製中である。またこの方法をアンチセンス法ばかりでなく、最近 Agami らにより開発された 2 本鎖 RNA による遺伝子抑制法 (Science, in press) への応用を計画している。



# A

ウイルス

WT UCGGCUUGCUGAAGCGCGCACGGCAAGAGGGCGACGAA  
 $\Delta$ SL1 - -----  
 G-loop -----GGGGGG-----  
 M711 -----GCCCCG-----  
 M702 ----UCCCU-----  
 M730 -----U G  
 DM ----UCCCU-----GCCCCG-----

- は同一の配列

# B

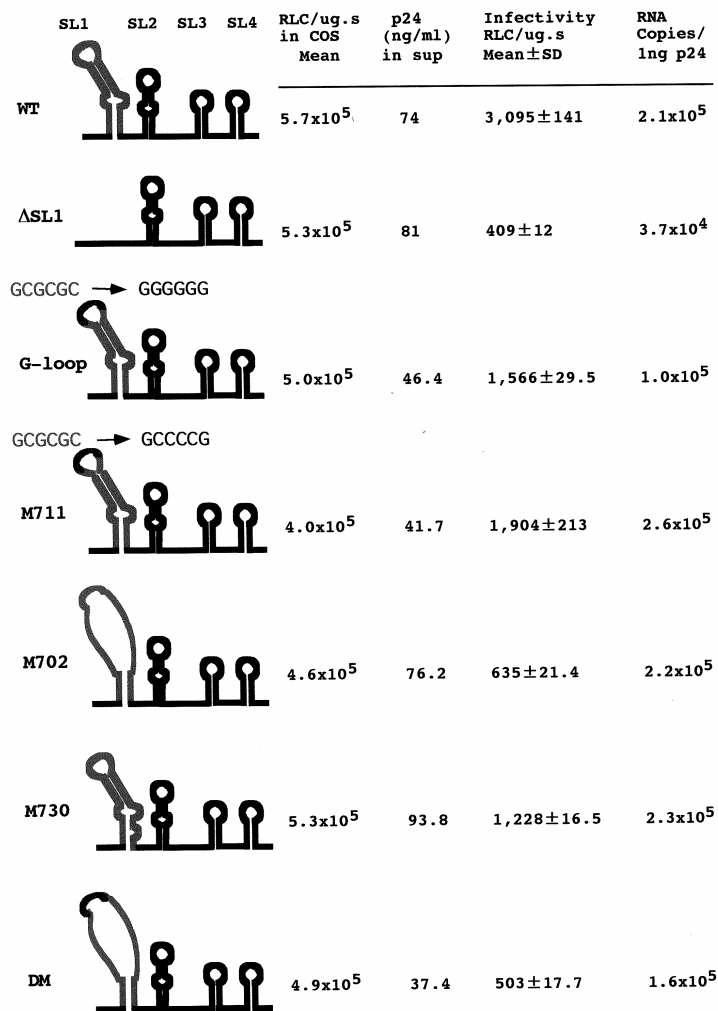


図1. SL1変異ウイルス(A)とこれら変異ウイルスの増殖性(B).

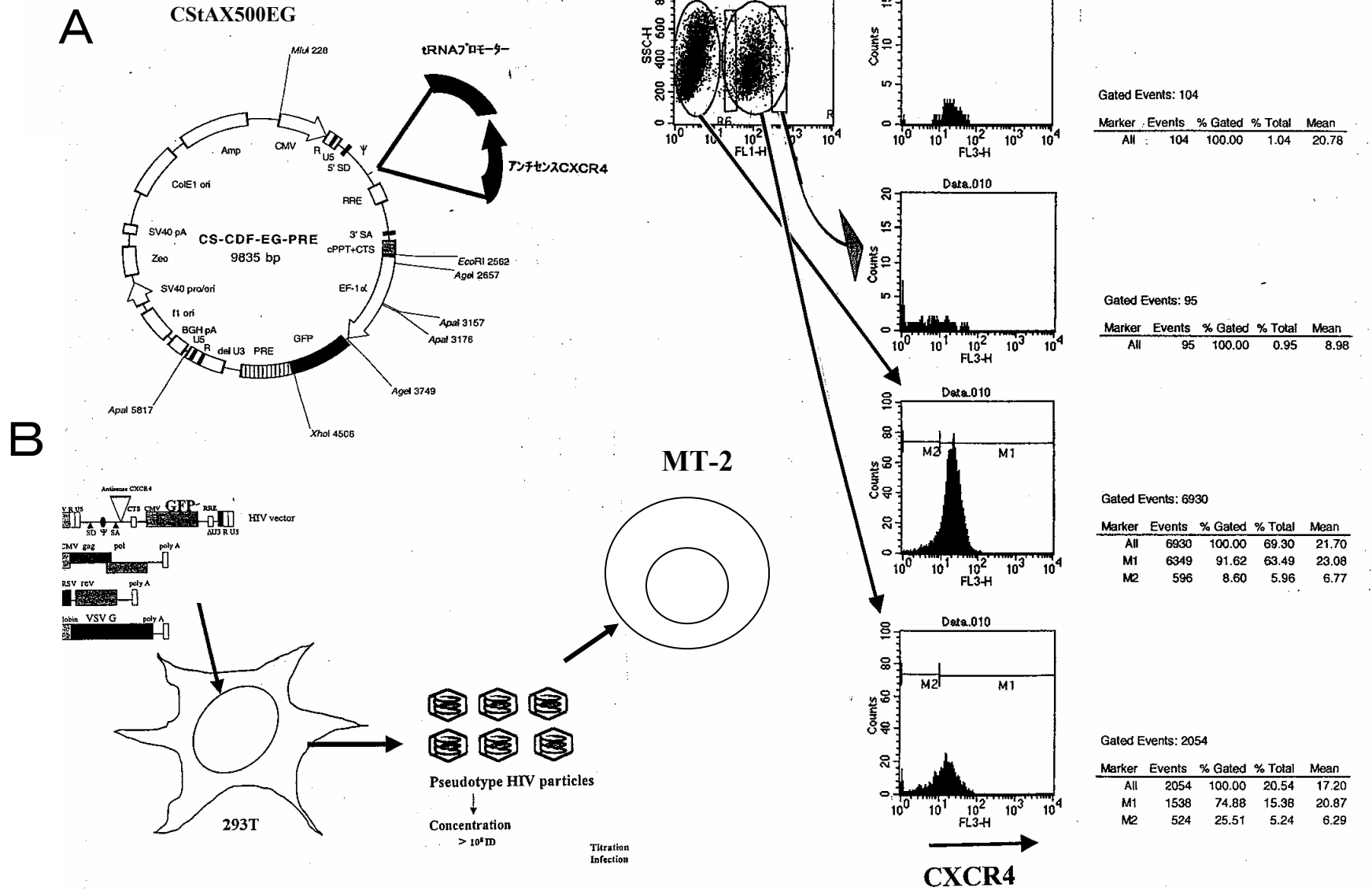
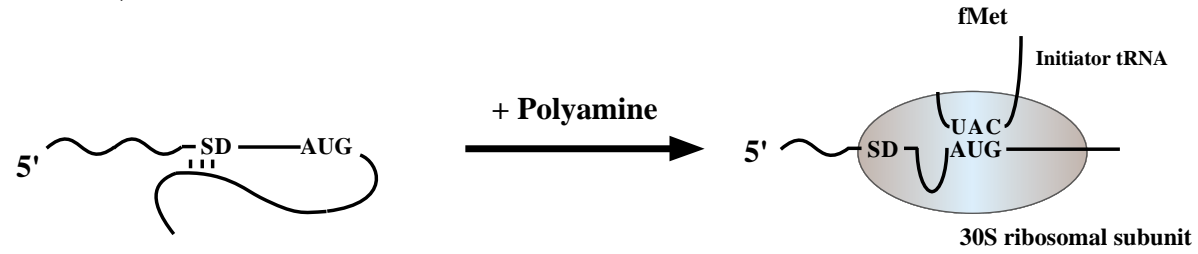


図2. アンチセンス発現HIVベクター(A)、ベクターの作製(B)、アンチセンス導入MT-2細胞におけるCXCR4の発現抑制(C)

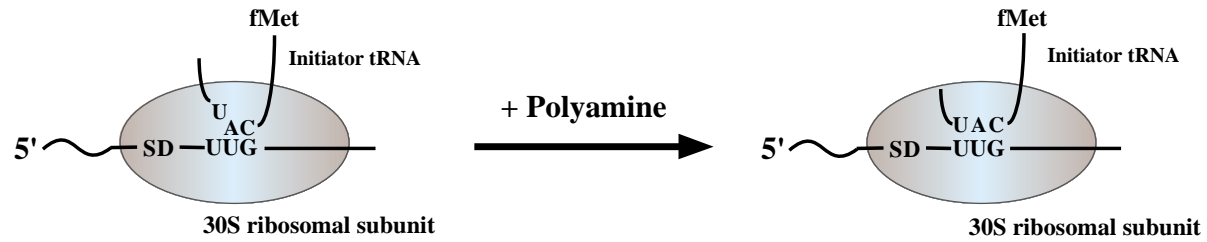
ポリアミン（プトレスシン，スペルミジン，スペルミン）は核酸，特に RNA と相互作用して，細胞増殖促進作用を示す．このポリアミンによる特定蛋白質合成促進機序を分子レベルで解析した．大腸菌では，オリゴペプチド輸送に関わる OppA 蛋白質，cAMP を合成するアデニル酸シクラーゼ（Cya），RNA ポリメラーゼの開始因子の一種である $\sigma^{38}$ の合成がポリアミンにより促進を受けた．OppA mRNA は SD 配列と開始コドン AUG との間が通常の mRNA より離れており（12ヌクレオチド），ポリアミンによりその相対距離が近づくことにより OppA 合成が促進を受けることを明らかにした．Cya mRNA の開始コドンは AUG ではなく非効率的な UUG であり，ポリアミンの存在により開始コドンとアンチコドンの相互作用が強くなり，Cya 合成が促進された．また， $\sigma^{38}$  mRNA は open reading frame（ORF）の 33 番目に termination codon UAG が存在し，ポリアミンが suppressor tRNA による read through を促進することにより $\sigma^{38}$ 合成が促進された．このように，ポリアミンは非効率的な蛋白質合成を促進することにより，細胞増殖を促進することを明らかにした．ポリアミンの生理機能解明はこれまでの生命現象解明に欠けていた視点で，今後その重要度が増してくると考えられる．

また，ATP を例としてヌクレオチドとポリアミンの相互作用を検討したところ，相互作用には  $Mg^{2+}$  が必須であった．NMR により更に RNA- $Mg^{2+}$  とポリアミンの相互作用の解析を予定している．

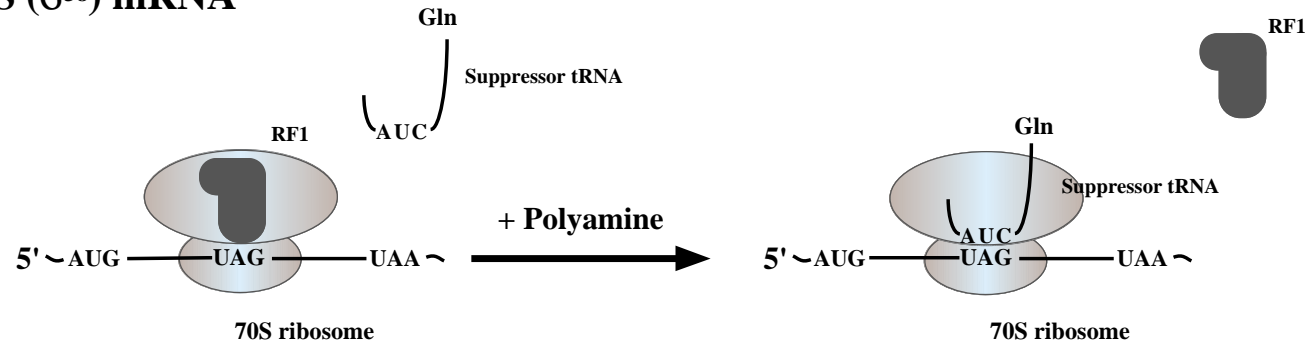
### 1. OppA mRNA



### 2. Cya mRNA



### 3. RpoS ( $\sigma^{38}$ ) mRNA



## 哺乳類テロメラーゼ RNA の末端構造と生合成機構の解析

原 田 文 夫

染色体末端のテロメアの伸長反応を司り、細胞の老化、がん化と密接に関係するテロメラーゼの構成成分であるテロメラーゼ RNA の構造および生成機構を明らかにすることを目的として研究を行った。その結果、哺乳類テロメラーゼ RNA は 5' 末端にトリメチルGキャップ構造 (TMG)を持つこと、3' 末端は共通配列 ACANNNOH で終わること、5' および 3' 半分子は分子内でそれぞれ独立した高次構造を取っており、特に 3' 側半分子は、イントロンから切り出され核小体中に存在する snoRNA と類似の二次構造を持つことが明らかになった。また、マウス細胞抽出液を用いた *in vitro* 転写に成功し、RNA 遺伝子が RNA polymerase II で転写され、RNA 合成は成熟 RNA の 3' 末端を越えて進むことが判明した。これらの結果から哺乳動物細胞のテロメラーゼ RNA は RNA ポリメラーゼ II で合成され、TMG の付加後、snoRNA の二次構造を認識してプロセッシングを行うエキソヌクレアーゼによって 3' 末端のプロセッシングを受けて成熟することが明らかになった。(論文投稿中)

## 機能未知低分子 RNA の構造および機能解析

原 田 文 夫

遺伝子発現における低分子 RNA の新しい機能を同定することを目的として、18S rRNA の 3' 末端と相補的な配列を持つが、その機能は未だ明らかにされていない U13 snoRNA のホモログをニワトリ細胞 DT40 から単離した。この RNA は 95nts の長さを持ち、ヒト U13 snoRNA (105nts) と 67%の相同性を示した。この RNA の機能を解明するため、RNA 遺伝子を含む遺伝子をクローニングし、ノックアウトコンストラクトを作製して DT40 細胞に導入した。その結果、RNA 遺伝子を完全に欠損し、U13 snoRNA を全く発現しない細胞株が得られたが、この細胞は viable であった。18S rRNA の切り出しへの関与を調べるため、野生株およびノックアウト細胞株から 18S rRNA を精製し、それぞれの 3' 末端の塩基配列を決定したが、相異は見られなかった。塩基修飾への関与を検討中であるが、現在までに 18S rRNA の 3' 末端に存在する 4-acetyl C の修飾に関与することを示唆する知見が得られている。

## *trans*-translation における tmRNA の構造と機能

姫野 俵 太

*trans*-translation は、翻訳が立ち往生した mRNA から tmRNA へとリボソームが翻訳を切替えることで二つの切り離された情報から一本のキメラペプチドを作り出す、変則的翻訳反応である。tmRNA は、tRNA 様の構造を持つ部分 (tRNA ドメイン) と 4 つのシュードノットに囲まれたタグペプチドをコードする領域 (mRNA ドメイン) の二つのドメインから成る 363 塩基の RNA である。本研究は、翻訳再開位置がどのように決定され、リボソーム上で RNA の切替えがどのように行われているかという分子メカニズムを構造面から解明することを目的とした。まず、タグペプチドをコードする領域の上流のシュードノット構造の重要性を明らかにした。タグペプチドをコードする領域の 3-5 塩基上流の配列が翻訳再開位置の決定に重要な役割を果たしていることを明らかにした。この上流配列に施したある変異は *trans*-translation 活性を低下させ、またある変異は tmRNA の翻訳のフレームをシフトさせた。一方、mRNA ドメインから一見遠く離れた tRNA ドメインにおいて、たった一塩基の変異で *trans*-translation 活性を失わせるものがあることを発見した。そして、この塩基は tmRNA 結合蛋白質として知られる SmpB の認識部位であることを明らかにした。さらにこのタンパク質は *trans*-translation における複数のステップで重要な役割を果たしていることを明らかにした。今後、リボソームという巨大分子中における tmRNA の動的な構造と機能の関係を明らかにすることで *trans*-translation 反応の解明につなげていきたい。

## アミノアシル tRNA 合成酵素の機能の解析

芝 清 隆

RNA 分子を認識する生体高分子であるアミノアシル tRNA 合成酵素に焦点を絞った研究を進めてきた。特に、高等真核生物に特有のアミノアシル tRNA 合成酵素に特有の機能の解析を明らかにする目的で、

(1) ヒトアミノアシル tRNA 合成酵素に N 末や C 末に新たに獲得している「付加ドメイン」の機能に関する解析

(2) ヒトアミノアシル tRNA 合成酵素の示す、HIV に関係した機能、校正活性に関する機能の進化的観点からの解析

を進めてきた。(1) では、IleRS, LeuRS, GluProRS のバキュロウイルス発現系を利用した再構成実験系を確立し、これらの酵素のもつ付加ドメインが複合体形成に関与していることを明らかにしている。(2) では、精製した酵素を用いて獲得した高純度抗 LysRS を用いることから、HIV 粒子中に LysRS 抗体が存在していることを共同研究で明らかにしている。また、ProRS の校正機能の生物と通しての進化についても共同研究で明らかにしている。これらの知見をもとに、例えば LysRS と tRNA との相互作用をターゲットとした新しいエイズ治療薬の開発といった、RNA 創薬の新しい展開へとつながっていく。

## RNAとタンパク質の機能的互換性の解析

鈴木 勉

哺乳動物ミトコンドリアのリボソーム(ミトリボソーム)は, 沈降係数が 55S であり, 大腸菌リボソーム (70S) に比較して小さいことが知られているが, これはミトコンドリアではリボソーム RNA が短縮している代わりにタンパク質成分が増加していることに由来する. しかし機能的にはミトリボソームは細菌型リボソームと等価であることが知られている. このことは, 本来 RNA が担っていたリボソームの構造と機能をタンパク質が肩代わりしていることを示唆している. 我々は具体的にどのようなタンパク質が, 短縮した RNA の部分を補っているかを明らかにするために, 牛肝臓から精製したミトリボソームタンパクの解析を行った. 塩基性タンパク質の分離に優れる RFHR(ラジカルフリー高還元性)2 次元電気泳動で分離したミトリボソームタンパクについて LC/MS/MS を用いたペプチドマスマッピングを行い, ヒトとマウスの EST データベースを検索したところ, 55 種類のタンパク質の同定に成功した[JBC (2001a); JBC (2001b)]. これらのタンパク質に関して大腸菌リボソームタンパクとの比較を行うと, リボソーム RNA 上のタンパク質結合部位が保存されているリボソームタンパクの大きさは大腸菌とミトコンドリアでほぼ変わらないのに対し, タンパク質との結合部位が短縮, あるいは欠落している RNA に対応するタンパク質は大きくなっているという傾向があることが明らかとなった. この結果は細菌型リボソームにおいて RNA が担っていた構造的な役割をタンパク質が肩代わりしていると考えることができ, 生命の初期進化における RNA ワールドから RNP ワールドへの移行の必然性を示唆すると考えている.

また, 同時にミトリボソーム特異的に存在するタンパク質の中にアポトーシス関連タンパクとして知られている DAP3 を見出した[JBC (2001b)]. アポトーシス関連タンパクがミトコンドリアの内膜内に存在する例は初めてであり, このタンパク質が担うミトリボソームにおける役割と局在, さらには細胞死にどのように関わっているかが今後の課題である. また, 琉球大の剣持博士との共同により, これらのミトリボソームタンパク質をゲノム上にマップすることに成功し, Usher 症候群, 網膜炎, 難聴などの候補遺伝子を同定している[Genomics (2001)]. これらの結果は, ミトコンドリア翻訳系の機能異常に起因する疾患の分子機構を解明する上で大きな手がかりになると確信している.

# 研究発表



## A. 学術雑誌論文

河合剛太

1. Takahashi, K., Baba, S., Koyanagi, Y., Yamamoto, Y., Takaku, H., and Kawai, G., Two basic regions of NCp7 are sufficient for conformational conversion of HIV-1 dimerization initiation site from kissing-loop dimer to extended-duplex dimer, *J. Biol. Chem.* **276**, 31274-31278 (2001)
2. Nakamura K, Miyamoto H, Suzuma S, Sakamoto T, Kawai G, Yamane K., Minimal functional structure of Escherichia coli 4.5S RNA required for binding EF-G, *J. Biol. Chem.* **276**, 22844-22849 (2001)
3. Ohtsuki T, Watanabe Yi Y, Takemoto C, Kawai G, Ueda T, Kita K, Kojima S, Kaziro Y, Nyborg J, Watanabe K., An "Elongated" translation elongation factor Tu for truncated tRNAs In nematode mitochondria, *J. Biol. Chem.* **276**, 21571-21577 (2001)
4. Takahashi, K., Baba, S., Hayashi, S., Koyanagi, Y., Yamamoto, N., Takaku, H., and Kawai, G., NMR analysis on intra- and inter-molecular stems in the dimerization initiation site of the HIV-1 genome, *J. Biochem.* **127**, 681-639 (2000)
5. Takahashi, K., Baba, S., Chattopadhyay, P., Koyanagi, Y., Yamamoto, N., Takaku, H., and Kawai, G., Structural Requirement for the Two-Step Dimerization of Human Immunodeficiency Virus Type-1 Genome, *RNA* **6**, 96-102 (2000).
6. Nameki, N., Chattopadhyay, P., Himeno, H., Muto, A., and Kawai, G., An NMR and mutational analysis of an RNA pseudoknot of *E. coli* tmRNA involved in *trans*-translation, *Nucleic Acids Res.* **27**, 3667-3675 (1999)
7. Hosono, K., Hosaka, H., Kawai, G., Takai, K., and Takaku, H., The stem hairpin loop structure of p2Sp1 RNA is required for RNA-cleaving activity, *Biochem. Biophys. Acta* **1489**, 374-382 (1999)
8. Ohtsuki, T., Kawai, G., and Watanabe, K. Stable Isotopic-Edited NMR Analysis of *Ascaris suum* Mitochondrial tRNA<sup>Met</sup> Having a TV-Replacement Loop, *J. Biochem.* **124**, 28-34 (1998)
9. Maenaka, K., Matsushima, M., Kawai, G., Kidera, A., Watanabe, K., Kuroki, R., Kumagai, I., Structural and functional effect of Trp-62-->Gly and Asp-101-->Gly substitutions on substrate-binding modes of mutant hen egg-white lysozymes, *Biochem J.* **333**, 71-76 (1998)
10. Maenaka, K., Matsushima, M., Kawai, G., Watanabe, K., Kuroki, R., Kumagai, I., Structural analysis of mutant hen egg-white lysozyme preferring a minor binding mode, *Biochim Biophys Acta* **1384**, 23-31 (1998)
11. Ohmura, T., Harada, E., Fujiwara, T., Kawai, G., Watanabe, K. and Akutsu, H., Paramagnetic Inversion of the Sign of the Interference Contribution to the Transverse Relaxation of the Imido Protons of the Coordinated Imidazoles in the Uniformly <sup>15</sup>N-Labeled Cytochrome c3, *J. Magn. Reson.* **131**, 367-372 (1998)
12. Ito, Y., Yamasaki, K., Iwahara, J., Terada, T., Kamiya, A., Shirouzu, M., Muto, Y., Kawai, G., Yokoyama, S., Laue, E. D., Waelchli, M., Shibata T., Nishimura, S. and Miyazawa, T., Regional Polyesterism in the GTP-Bound Form of the Human c-Ha-Ras Protein, *Biochemistry* **36**, 9109-9119 (1997)
13. Yoshizawa, S., Kawai, G., Watanabe, K., Miura, K., and Hirao, I., GNA Trinucleotide Loop Sequences Producing Extraordinary Stable DNA Minihairpins, *Biochemistry* **36**, 4761-4767 (1997)
14. Endo, M., Azuma, Y., Saga, Y., Kuzuya, A., Kawai, G. and Komiyama, M., Molecular Design for a Pinpoint RNA Scission. Interposition of Oligoamines between Two DNA Oligomers, *J. Org. Chem.* **62**, 846-852 (1997)

1. Kaoru Suzuki, Wataru Adachi, Noriyo Yamada, Masaru Tsunoda, Kichiko Koike, Masahiko Koike, Takeshi Sekiguchi & Akio Takénaka, "Crystallization and preliminary X-ray analysis of the full size cubic core of pig 2-oxoglutarate dehydrogenase complex", *Acta Crystallogr. D*, in press (2002)
2. Masaru Tsunoda, Jiro Kondo, Naoko Karino, Yoshihito Ueno, Akira Matsuda, and Akio Takénaka, "Water mediated Dickerson-type crystal of DNA dodecamer containing 2'-deoxy-5-formyluridine", *Biophys. Chem.*, in press (2002)
3. M. Tofazzal Hossain, Jiro Kondo, Yoshihito Ueno, Akira Matsuda and Akio Takénaka, "X-Ray analysis of d(CGCGAATTXGCG)<sub>2</sub> containing 2'-deoxy-*N*<sup>4</sup>-methoxycytosine residue at X: A characteristic pattern of sugar puckers in crystalline state of the Dickerson-Drew-type DNA dodecamers", *Biophys. Chem.*, **95**, 69-77 (2002)
4. M. Tofazzal Hossain, Tomoko Sunami, Masaru Tsunoda, Takaaki Hikima, Toshiyuki Chatake, Yoshihito Ueno, Akira Matsuda and Akio Takénaka, "Crystallographic studies on damaged DNAs IV. *N*<sup>4</sup>-methoxycytosine shows a second face for Watson-Crick base-pairing, leading to purine transition mutagenesis", *Nucl. Acids Res.*, **29**, 3949-3954 (2001)
5. Masaru Tsunoda, Naoko Karino, Yoshihito Ueno, Akira Matsuda and Akio Takénaka, "Crystallization and preliminary X-ray analysis of a DNA dodecamer containing 2'-deoxy-5-formyluridine; what is the role of magnesium cation in crystallization of Dickerson-type DNA dodecamers?", *Acta Crystallogr.*, **D57**, 345-348 (2001)
6. M. Tofazzal Hossain, Takaaki Hikima, Toshiyuki Chatake, Masaru Tsunoda, Tomoko Sunami, Yoshihito Ueno, Akira Matsuda and Akio Takénaka, "Crystallographic Studies on Damaged DNAs, III. *N*<sup>4</sup>-Methoxycytosine can form both Watson-Crick type and wobbled base pairs in a *B*-form duplex", *J. Biochem.*, **130**, 9-12 (2001)
7. Toshiyuki Chatake, Tomoko Sunami, Akira Ono, Yoshihito Ueno, Akira Matsuda and Akio Takénaka, "Crystallization and preliminary X-ray analysis of a DNA dodecamer of d(CGCGmo<sup>6</sup>AATCCGCG) containing 2'-deoxy-*N*<sup>6</sup>-methoxyadenosine: Change in crystal packing with different humidity", *Acta Crystallogr.*, **D55**, 873-876 (1999)
8. Toshiyuki Chatake, Akira Ono, Yoshihito Ueno, Akira Matsuda and Akio Takénaka, "Crystallographic Studies on Damaged DNAs, I. An *N*<sup>6</sup>-Methoxyadenine Residue Forms a Watson-Crick Pairs with a Cytosine Residue in a *B*-DNA Duplex", *J. Mol. Biol.*, **294**, 1215-1222 (1999)
9. Toshiyuki Chatake, Takaaki Hikima, Akira Ono, Yoshihito Ueno, Akira Matsuda & Akio Takénaka, "Crystallographic Studies on Damaged DNAs, II. *N*<sup>6</sup>-Methoxy-adenosine can Present Two Alternate Faces for Watson-Crick Base-pairing, Leading to Pyrimidine Transition Mutagenesis", *J. Mol. Biol.*, **294**, 1223-1230 (1999)
10. Tomohiko Toyoda, Kaoru Suzuki, Takeshi Sekiguchi, Lester J. Reeds, & Akio Takénaka, "Crystal Structure of Eucaryotic E3, Lipoamide Dehydrogenase from Yeast", *J. Biochem.*, **123**, 668-674 (1998)
11. Tomohiko Toyoda, Ryuichi Kobayashi, Takeshi Sekiguchi, Kichiko Koike, Masahiko Koike, & Akio Takénaka, "Crystallization and Preliminary Structure Analysis of Pig Heart dipoamide Dehydrogenase", *Acta Crystallogr.*, **D54**, 982-985 (1998)
12. Daisuke Tsuchiya & Akio Takénaka, "Romit Profile Analysis for Molecular Replacement", *Acta Crystallogr.*, **D54**, 151-153 (1998)
13. Tomohiko Toyoda, Takeshi Sekiguchi & Akio Takénaka, "Crystallization of Eucaryotic E3, Lipoamide Dehydrogenase from Yeast, for Exhibiting X-ray Diffraction beyond 2.5Å Resolution and Preliminary Structure Analysis", *J. Biochem.*, **121**, 1-4 (1997)
14. Daisuke Tsuchiya, Takeshi Sekiguchi & Akio Takénaka, "Crystal Structure of 3-Isopropylmalate Dehydrogenase from the Moderate Facultative Thermophile *Bacillus coagulans* : Two Strategies for Thermostabilization of Protein Structures", *J. Biochem.*, **122**, 1092-1104 (1997)

## 武藤 裕

1. Kitamura, A., Muto, Y., Watanabe, S., Kim, I., Ito, T., Nishiya, Y., Sakamoto, K., Ohtsuki, T., Kawai, G., Watanabe, K., Hosono, K., Takaku, H., Katoh, E., Yamazaki, T., Inoue T. and Yokoyama, S., Solution Structure of an RNA fragment with the P7/P9.0 region and the 3'-terminal guanosine of the *Tetrahymena* group I intron, *RNA* in press (2002)
2. Kim, I., Muto, Y., Watanabe, S., Kitamura, A., Futamura, Y., Yokoyama, S., Hosono, K., Kawai, G., Takaku, H., Dohmae, N., Takio, K., Sakamoto, H. and Shimura, Y., Interactions of a didomain fragment of the *Drosophila* Sex-lethal protein with single-stranded uridine-rich oligoribonucleotides derived from the transformer and Sex-lethal messenger RNA precursors: NMR with residue-selective [5-H-2]uridine substitutions, *J. Biomol. NMR*, **17**, 153-165 (2000)
3. Inoue, M., Muto, Y., Sakamoto, H., and Yokoyama, S., NMR Studies on Functional Structures of the AU-rich Element Binding Domains of Hu Antigen C, *Nucl. Acids Res.*, **28**, 1743-1750 (2000)
4. Chi, S.-W., Muto, Y., Inoue, M., Kim, I., Sakamoto, H., Shimura, Y., Yokoyama, S., Choi, B.-S. and Kim, H., Chemical shift perturbation studies of the interactions of the second RNA-binding domain of the *Drosophila* sex-lethal protein with the transformer pre-mRNA polyuridine tract and 3' splice-site sequences, *Eur. J. Biochem.* **260**, 649-660 (1999)
5. Ito, T., Muto, Y., Green, M. R. and Yokoyama, S., Solution Structures of the First and Second RNA-binding Domains of Human U2 Small Nuclear Ribonucleoprotein Particle Auxiliary Factor (U2AF65), *EMBO J.*, **18**, 4523-4534 (1999)
6. Handa, N., Nureki, O., Kurimoto, K., Kim, I., Sakamoto, H., Shimura, Y., Muto, Y. and Yokoyama, S., Structural Basis for *tra* mRNA Precursor Recognition by the Sex-lethal Protein, *Nature*, **398**, 579-585 (1999)
7. Inoue, M., Muto, Y., Sakamoto, H., Kigawa, T., Takio, K., Shimura, Y. and Yokoyama, S., A Characteristic Arrangement of Aromatic Amino Acid Residues in the Solution Structure of the Amino-terminal RNA-binding Domain of *Drosophila* Sex-lethal, *J. Mol. Biol.*, **272**, 82-94 (1997).
8. Kim, I., Muto, Y., Inoue, M., Watanabe, S., Kitamura, A., Yokoyama, S., Hosono, K., Takaku, H., Ono, A., Kainosho, M., Sakamoto, H. and Shimura, Y., NMR Analysis of the Hydrogen Bonding Interactions of the RNA-binding Domains of the *Drosophila* Sex-lethal Protein with Target RNA Fragments with Site-specific [3-<sup>15</sup>N]Uridine Substitutions, *Nucleic Acids Res.*, **25**, 1565-1569 (1997)

## 上杉晴一

1. Tanaka, Y., Tagaya, M., Hori, T., Sakamoto, T., Kurihara, Y., Katahira, M. and Uesugi, S., Cleavage reaction of HDV ribozymes in the presence of Mg<sup>2+</sup> is accompanied by a conformational change, *Genes to Cells* **7**, in press (2002).
2. Tanaka, Y., Hori, T., Tagaya, M., Sakamoto, T., Kurihara, Y., Katahira M. and Uesugi, S., Imino proton NMR analysis of HDV ribozymes: nested double pseudoknot structure and Mg<sup>2+</sup> ion binding site close to the catalytic core in solution, *Nucleic Acids Res.* **30**, 766-774 (2002).
3. Katahira, M., Kim, M. H., Sugiyama, T., Nishimura, Y. and Uesugi, S., Two metal binding sites bound to competitively by Pb<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup>, and the induced structural change of a lead ribozyme, as revealed by NMR, *Eur. J. Biochem.* **255**, 727-733 (1998).
4. Sakamoto, T., Kim, M. H., Kurihara, Y., Sasaki, N., Noguchi, T., Katahira, M. and Uesugi, S., Properties of a hammerhead ribozyme with deletion of the stem II, *J. Biochem.* **121**, 288-294 (1997).
5. Sakamoto, T., Tanaka, Y., Kuwahara, T., Kim, M. H., Kurihara, Y., Katahira, M., and Uesugi, S.

Properties of hepatitis delta virus ribozyme, which consists of three RNA oligomer strands, *J. Biochem.* **121**, 1123-1128 (1997).

6. Sakamoto, T., Kawai, G., Katahira, M., Kim, M. H., Tanaka, Y., Kurihara, Y., Kohno, T., Yokoyama, S., Watanabe, K. and Uesugi, S., Hairpin structure of an RNA 28-mer, which contains a sequence of the enzyme component of a hammerhead ribozyme system: evidence for tandem G:A pairs that are not of side-by-side type, *J. Biochem.* **122**, 556-562 (1997).
7. Kim, M. H., Katahira, M., Sugiyama T., and Uesugi, S., Activation and repression of the activity of a lead ribozyme by the combination of  $Pb^{2+}$  and  $Mg^{2+}$ , *J. Biochem.* **122**, 1062-1067 (1997).

## 高久 洋

1. Tado, M., Abe, T., Hatta, T., Ishikawa, M., Nakada, S., Yokota, T., and Takaku, H., Inhibitory effect of modified 5'-capped short RNA fragments on influenza virus RNA polymerase gene expression. *Antiviral Chem. Chemother.*, in press.
2. Abe, T., Hatta, T., Miyano-Kurosaki, N., Habu, Y., Shigeta, S., and Takaku, H., Antisense Oligonucleotide Based Therapy for Influenza. Recent Advances in Influenza Virus Research. Ed Yasue, Y. *Research Signpost, India*, in press.
3. Nadkarni, A., Sakaguchi, T., Takaku, H., Gorakshaker, A., Phanasgaonkar, S., Colah, R., Mohanty, D., and Kiyama, R., A Novel  $\beta^0$ -Thalassemia Mutation at Codon 55(-A) and a Rare 17-bp Deletion at Codons 126-131 in the Indian Population. *Hemoglobin*, in press.
4. Suzuki, J., Miyano-Kurosaki, N., Kuwasaki, T., Takeuchi, H., Kawai, G. and Takaku, H., Inhibition of human immunodeficiency virus type-1 activity in vitro by a new self-stabilized oligonucleotide with guanosine-thymidine quadruplex motifs, *J. Virol.*, **76**, 3015-3022 (2002).
5. Abe, T., Mizuta, T., Hatta, T., Miyano-Kurosaki, N., Fujiwara, M., Takai, K., Shigeta, S., Yokota, T. and Takaku, H., Antisense Therapy of Influenza *Eur.J. Pharm. Sci.*, **13**, 61-69 (2001).
6. Ushijima, K., Shirakawa, M., Kagoshima, K., Park, W.-S., Miyano-Kurosaki, N. and Takaku, H., Anti-HIV-1 activity of an antisense phosphorothioate oligonucleotide bearing imidazole and primary amine groups, *Bioorg. Med. Chem.*, **9**, 2165-2169 (2001).
7. Hiratou, T., Miyano-Kurosaki, N., Gushima, H. and Takaku, H., A new class of Anti-HIV-1 oligonucleotide targeted to the polypurine tract of viral RNA, *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, **20**, 715-718 (2001).
8. Kitano, M., Barnor, J. B., Miyano-Kurosaki, N., Endo, Y., Yukita, M., Takeuchi, H., Tamura, Y., Takai, K., Nashimoto, M. and Takaku, H., Effective suppression of HIV-1 gene expression by a mammalian tRNA 3' processing Endoribonuclease and external guide sequence oligozymes, *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, **20**, 719-722 (2001).
9. Habu, Y., Miyano-Kurosaki, N., Takeuchi, H., Matsumoto, N., Tamura, Y., and Takaku, H. Inhibition of HIV-1 replication by the Cre-loxP hammerhead ribozyme, *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, **20**, 723-726 (2001).

## 小柳義夫

1. Kusagawa S., Takebe Y, Yang R, Motomura K, Ampofo W, Brandful J, Koyanagi Y, Yamamoto N, Ishikawa K, Sata T, Nagai Y, Tatsumi M. Isolation and characterization of full-length molecular DNA clones of Ghanaian HIV-1 intersubtype A/G recombinant (CRF02\_AG) which is replication-competent in restricted host-range. *AIDS Res Hum Retroviruses*, **17**, 7, 649-655 (2001).
2. Miura Y, Misawa N, Maeda N, Inagaki Y, Tanaka Y, Ito M, Kayagaki N, Yamamoto N, Yagita H, Mizusawa H, Koyanagi Y. Critical contribution of TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) to apoptosis of human  $CD4^+$  T cells in HIV-1-infected hu-PBL-NOD-SCID mice. *J.*

*Exp. Med.* **193**, 651-659 (2001).

3. Takahashi Y, Tanaka Y, Yamashita A, Koyanagi Y, Nakamura M, Yamamoto N. OX40 stimulation by gp34/OX40 ligand enhances productive HIV-1 infection. *J Virol.* **75**, 6748-6757 (2001).
4. Ishikawa K, Janssens W, Banor JS, Shinno T, Piedate J, Sata T, Ampofo WK, Brandful J, Koyanagi Y, Yamamoto N, Canas-Ferreira WA, Adu-Sarkodie Y, Kurata T. Genetic Analysis of HIV Type 2 from Ghana and Guinea-Bissau, West Africa. *AIDS Research and Human Retroviruses* **17**, 1661-1663 (2001).
5. Momoi Y, Ichiyama K, Chowdhury IH, Koyanagi Y, Yamamoto N. Pertussis toxin enhances human immunodeficiency virus-1 replication. *AIDS Res Hum Retroviruses*, **16**, 373-379 (2000).
6. Tsunetsugu-Yokota Y, Kato T, Yasuda S, Matsuda Z, Suzuki Y, Koyanagi Y, Yamamoto N, Akagawa K, Cho M, Takemori T. Transcriptional regulation of HIV-1 LTR during antigen-dependent activation of primary T-cell by dendritic cells. *J Leu Bio*, **67**, 432-440 (2000).
7. Suzuki Y, Koyanagi Y, Tanaka Y, Murakami T, Misawa N, Maeda N, Kimura T, Shida H, Hoxie JA, O'Brien WA and Yamamoto N. Determinant in human immunodeficiency virus type 1 for efficient replication under cytokine induced CD4<sup>+</sup> T helper 1 (Th1)- and Th2-type conditions. *J Virol* **73**, 316-324 (1999).
8. Murakami T, Zhang T-Y, Koyanagi Y, Tanaka Y, Kim J, Suzuki Y, Minoguchi S, Tamamura H, Waki M, Matsumoto A, Fujii N, Shida H, Hoxie JA, Peiper SC, and Yamamoto N. Inhibitory mechanism of the CXCR4 antagonist T22 against human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection. *J Virol*, **73**, 7489-7496 (1999).
9. Ichiyama K, Ishikawa D, Tanaka Y, Kashiwa T, Koyanagi Y, Handa S, Yamashita A, Fukushi M, Yamamoto N, Taki T Epitope mapping of rat neutralizing monoclonal antibody against human immunodeficiency virus type-1 by a phage peptide library: comparison with ELISA using synthetic peptides. *Viral Immunol*, **12**, 57-66 (1999).
10. Maeda N, Koyanagi Y, Misawa N, Miyano-Kurosaki N, Kira J-I and Yamamoto N. Acquisition of HIV-1 resistance by  $\beta$ -chemokine-producing CD4<sup>+</sup> T cells. *AIDS Res Hum Retroviruses*, **15**, 1453-1460 (1999).
11. W.K. Ampofo WK, Koyanagi Y, Brandful J, Ishikawa K, Yamamoto N. Seroreactivity classification and viral load quantification in HIV-1 and HIV-2 infection in Ghana. *J Med Dental Sci*, **46**, 53-62 (1999).
12. Chen J, Ido E, Jin M, Kuwata T, Igarashi T, Mizuno A, Koyanagi Y, Hayami M. Replication of HIV-1, SIVmac and chimeric HIV-1/SIVmac viruses having env genes derived from macrophage-tropic viruses: an indication of different mechanisms of macrophage-tropism in human and monkey cells. *J Gen Virol* **79**, 741-745 (1998).
13. Horiuchi S, Ampofo W, Koyanagi Y, Yamashita A, Waki M, Matsumoto A, Yamamoto M, and Yamamoto N. High-level production of alternatively spliced soluble interleukin-6 receptor in serum of patients with adult T-cell leukaemia HTLV-I-associated myelopathy. *Immunology*. **95**, 360-369 (1998).
14. Tanaka Y, Koyanagi Y, Tanaka R, Kumazawa Y, Nishimura T, Yamamoto N: Productive and lytic infection of human CD4<sup>+</sup> type 1 helper T cells with macrophage-tropic human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* **71**, 465-470 (1997).
15. An D-S, Koyanagi Y, Zhao JQ, Akkina R, Bristol G, Yamamoto N, Zack JA, Chen ISY: High-efficiency transduction of human lymphoid progenitor cells and expression in differentiated T cells. *J Virol* **71**, 1397-1404 (1997).
16. Koyanagi Y, Tanaka Y, Kira J, Ito M, Hioki K, Misawa N, Kawano Y, Yamasaki K, Tanaka R, Suzuki Y, Ueyama Y, Terada E, Tanaka T, Miyasaka M, Kobayashi T, Kumazawa Y, Yamamoto N: Primary human immunodeficiency virus type 1 viremia and central nervous system invasion in a novel hu-PBL-immunodeficient mouse strain. *J Virol* **71**, 2417-2424 (1997).
17. Yamasaki K, Kira J, Koyanagi Y, Kawano Y, Kurosaki N M, Nakamura M, Baba E, Suzuki J, Yamamoto A, Yamamoto N, Kobayashi T: Long term, high dose, interferon-alpha treatment in

- HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: a combined clinical, virological and immunological study. *J Neurol Sci* **147**, 135-144 (1997).
18. Hirota M, Koyanagi Y, An D-S, Iwanaga Y, Yamamoto N, Shimotohno K: Mutational analysis of the 5' noncoding region of human immunodeficiency virus type 1 genome. *Leukemia* **11** Suppl 3, 102-105 (1997).
  19. Koyanagi Y, Tanaka Y, Tanaka R, Misawa N, Kawano Y, Tanaka T, Miyasaka M, Ito M, Ueyama Y, Yamamoto N: High levels of viremia in hu-PBL-NOD-scid with HIV-1 infection. *Leukemia* **11** Suppl 3, 109-112 (1997).
  20. Tsukahara S, Suzuki J, Hiratou T, Takai K, Koyanagi Y, Yamamoto N, Takaku H. Inhibition of HIV-1 replication by triple-helix-forming phosphorothioate oligonucleotides targeted to the polypurine tract. *Biochem Biophys Res Com* **233**, 742-747 (1997).
  21. Horiuchi S, Koyanagi Y, Tanaka Y, Waki M, Matsumoto A, Zhou Y, Yamamoto M, Yamamoto N: Altered interleukin 2 receptor  $\alpha$ -chain is expressed in human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I) infected T-cell lines and human peripheral blood mononuclear cells of adult T-cell leukemia (ATL) patients through an alternative splicing mechanism. *Immunology*, **91**, 28-34 (1997).
  22. Kawano Y, Tanaka Y, Misawa N, Tanaka R, Kira JI, Kimura T, Fukushi M, Sano K, Goto T, Nakai M, Kobayashi T, Yamamoto N, Koyanagi Y: Mutational analysis of human immunodeficiency virus type 1 accessory genes: Requirement of a site in the *nef* gene for HIV-1 replication in activated CD4<sup>+</sup> T cells in vitro and in vivo. *J Virol*, **71**: 8456-8466 (1997).
  23. Murakami T, Nakajima T, Koyanagi Y, Tachibana K, Fujii N, Tamamura H, Yoshida N, Waki, M, Matsumoto A, Yoshie O, Kishimoto T, Yamamoto N, Nagasawa T. A small molecule CXCR4 inhibitor that blocks T cell-line tropic HIV-1 infection. *J Exp Med*, **186**, 1389-1393 (1997).
  24. Kira K, Yamasaki I, Yamamoto H, Mizusawa S, Yoshino S, Kusuoki T, Yoshida Y, Koyanagi Y, Tanaka Y, Kawano Y, Nakamura M, Tsuneyoshi N, Yamamoto N, Kobayashi T. Inoculation of human T cell leukemia virus type -I-producing T cell line from a HAM/TSP patient induces autoimmune arthritis and mesenchymal tumors as well as myeloneuropathy associated with autoantibodies against neural antigens in rats. *AIDS Res Hum Retroviruses*, **16**, 380-392 (1997).

## 五十嵐一衛

1. Raj, V. S., Tomitori, H., Yoshida, M., Apirakaramwong, A., Kashiwagi, K., Takio, K., Ishihama, A., and Igarashi, K.: Properties of a revertant of *Escherichia coli* viable in the presence of spermidine accumulation: increase in L-glycerol 3-phosphate. *J. Bacteriol.* **183**, 4493-4498 (2001)
2. Yoshida, M., Kashiwagi, K., Kawai, G, Ishihama, A., and Igarashi, K.: Polyamine enhancement of the synthesis of adenylate cyclase at the translational level and the consequential stimulation of the synthesis of the RNA polymerase  $\sigma^{28}$  subunit. *J. Biol. Chem.* **276**, 16289-16295 (2001)
3. Igarashi, K., and Kashiwagi, K.: Polyamines: Mysterious modulators of cellular functions (Breakthrough and Views). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **271**, 559-564 (2000)
4. Yoshida, M., Meksuriyen, D., Kashiwagi, K., Kawai, G, and Igarashi, K.: Polyamine stimulation of the synthesis of oligopeptide-binding protein (OppA). Involvement of a structural change of the Shine-Dalgarno sequence and the initiation codon AUG in OppA mRNA. *J. Biol. Chem.* **274**, 22723-22728 (1999)
5. Meksuriyen, D., Fukuchi-Shimogori, T., Tomitori, H., Kashiwagi, K., Toida, T., Imanari, T., Kawai, G, Igarashi, K.: Formation of a complex containing ATP, Mg<sup>2+</sup>, and spermine. Structural evidence and biological significance. *J. Biol. Chem.* **273**, 30939-30944 (1998)

## 姫野 俵太

1. Ito, K., Tadaki, T., Lee, S., Takada, K., Muto, A. & Himeno, H. *Trans*-translation mediated by *Bacillus subtilis* tmRNA. *FEBS Lett.*, in press.
2. Fujihara, A., Tomatsu, H., Inagaki, S., Tadaki, T., Ushida, C., Himeno, H. & Muto, A. Detection of tmRNA-mediated trans-translation products in *Bacillus subtilis*. *Genes to Cells* **7** 343-350 (2002).
3. Hanawa-Suetsugu, K., Takagi, M., Inokuchi, H., Himeno, H. & Muto, A. SmpB functions in various steps of *trans*-translation. *Nucleic Acids Res.* **30** 1620-1629 (2002).
4. Lee, S., Ishii, M., Tadaki, T., Muto, A. & Himeno, H.: Determinants on tmRNA for initiating efficient and precise *trans*-translation: Some mutations upstream of the tag-encoding sequence of *Escherichia coli* tmRNA shift the initiation point of *trans*-translation *in vitro*. *RNA* **7** 999-1012 (2001).
5. Hanawa-Suetsugu, K., Bordeau, V., Himeno, H., Muto, A. & Felden, B. Importance of the conserved nucleotides around the tRNA-like structure of *Escherichia coli* transfer-messenger RNA for protein tagging. *Nucleic Acids Res.* **29** 4663-4673 (2001).
6. Nameki, N., Tadaki, T., Himeno, H. & Muto, A.: Three of four pseudoknots in tmRNA are interchangeable and are substitutable with single-stranded RNAs. *FEBS Lett.* **470** 345-349 (2000).
7. Muto, A., Fujihara, A., Ito, K., Matsuno, J., Ushida C. & Himeno, H.: Requirement of transfer-messenger RNA (tmRNA) for the growth of *Bacillus subtilis* under stresses. *Genes Cells* , **5** 627-636 (2000).
8. Nameki, N., Felden, B., Atkins, J.F., Gesteland, R.F., Himeno, H. & Muto, A.: Functional and structural analysis of a pseudoknot upstream of the tag-encoded sequence in *E. coli* tmRNA. *J. Mol. Biol.* **286** 733-744 (1999).
9. Nameki, N., Tadaki, T., Muto, A. & Himeno, H.: Amino acid acceptor identity switch of *Escherichia coli* tmRNA from alanine to histidine *in vitro*. *J. Mol. Biol.* **289** 1-7 (1999).
10. Muto, A., Ushida, C. & Himeno, H.: A bacterial RNA that functions as both a tRNA and an mRNA. *Trends Biochem. Sci.* **23** 25-29 (1998).
11. Felden, B., Hanawa, K., Atkins, J.F., Himeno, H., Muto, A., Gesteland, R.F., McCloskey, J.A. & Crain, P.F.: Presence and location of modified nucleotides in *E. coli* tmRNA. Structural mimicry with tRNA acceptor branches. *EMBO J.* **17** 3188-3196 (1998).

## 芝 清隆

1. Wong FC, Beuning P, Nagan M, Shiba K, Musier-Forsyth K “Functional role of the prokaryotic proline-tRNA synthetase insertion domain in amino acid editing” *Biochemistry* in press (2002)
2. Burke B, Lipman RS, Shiba K, Musier-Forsyth K, Hou YM “Divergent adaptation of tRNA recognition by *Methanococcus jannaschii* prolyl-tRNA synthetase” *J Biol Chem* **276**, 20286-20291 (2001)
3. Cen S, Khorchid A, Javanbakht H, Gabor J, Stello T, Shiba K, Musier-Forsyth K, Kleiman L. “Incorporation of lysyl-tRNA synthetase into human immunodeficiency virus type 1” *J Virol.* **75**, 5043-5048 (2001)
4. Kim JE, Kim KH, Lee SW, Seol W, Shiba K, Kim S “Elongation factor-associating domain is inserted into human cysteinyl-tRNA synthetase by alternative splicing” *Nucl. Acids Res.* **28**, 2866-2872 (2000)
5. Hou YM, Motegi H, Lipman, RSA, Hamann CS, Shiba K “Conservation of a tRNA core for aminoacylation” *Nucl. Acids Res.* **27**, 4743-4750 (1999)

6. Park SG, Jung KH, Lee JS, Jo YJ, Motegi H, Kim S, Shiba K "Precursor of pro-apoptotic cytokine modulates aminoacylation activity of tRNA synthetase" *J Biol Chem* **274**, 16673-16676 (1999)
7. Rho SB, Kim MJ, Lee JS, Seol W, Motegi H, Kim S, Shiba K "Genetic dissection of protein-protein interactions in a multi-tRNA synthetase complex" *Proc Natl Acad Sci U S A* **96**, 4488-4493 (1999)
8. Shiba K, Motegi H, Yoshida M, Noda T "Human asparaginyl-tRNA synthetase: Molecular cloning and the inference of the evolutionary history of Asx-tRNA synthetase family" *Nucl. Acids Res.* **26**, 5045-5051 (1998)
9. Chihade JW, Hayashibara H, Shiba K, Schimmel P "Strong selective pressure to use G:U to mark an RNA acceptor stem for alanine" *Biochemistry* **37**, 9193-9202 (1998)
10. Stehlin C, Burke B, Liu H, Shiba K, Musier-Forsyth K "Species-specific differences in the operational RNA code for aminoacylation of tRNA<sup>Pro</sup>" *Biochemistry* **37**, 8605-8613 (1998)
11. Kim S, Jo Y -J, Lee SH, Shiba K, Motegi H, Sassanfar M, Martinis SA "Biochemical and phylogenetic analyses of methionyl-tRNA synthetase isolated from a pathogenic microorganism, *Mycobacterium tuberculosis*." *FEBS lett.* **427**, 259-262 (1998)
12. Shiba K, Motegi H, Schimmel P "Maintaining genetic code through adaptations of tRNA synthetases to taxonomic domains" *Trends Biochem. Sci.*, **22**, 453-457 (1997)
13. Shiba K, Stello T., Motegi H, Musier-Forsyth K, Noda T, Shimmel P "Human lysyl-tRNA synthetase accepts nucleotide 73 variants and rescues *Escherichia coli* double-defective mutant" *J Biol Chem* **272**, 22809-22816 (1997)

#### 鈴木 勉

1. Suzuki, T., Ohtsuki, T., Watanabe, Y., Terasaki, M., Hanada, T. and Watanabe, K. (2001) Structural and functional compensation by proteins for the RNA deficit of animal mitochondrial translation systems. *Cell-Free Translation Systems* (Eds. Spirin, A. et al.) in press
2. Suzuki, T.\*, Terasaki, M., Takemoto-Hori, C., Hanada, T., Ueda, T., Wada, A. and Watanabe, K. (2001) Proteomic Analysis of the Mammalian Mitochondrial Ribosome; Identification of protein components in the 28S Small Subunit. *J. Biol. Chem.*, **276**, 33181-33195.
3. Suzuki, T.\*, Terasaki, M., Takemoto-Hori, C., Hanada, T., Ueda, T., Wada, A. and Watanabe, K. (2001) Structural compensation for deficit of rRNA with proteins in mammalian mitochondrial ribosome; systematic analysis of protein components of the large ribosomal subunit from mammalian mitochondria. *J. Biol. Chem.*, **276**, 21724-21736.
4. Kenmochi, N., Suzuki, T., Uechi, T., Magoori, M., Kuniba, M., Higa, S., Watanabe, K. and Tanaka, T. (2001) The human mitochondrial ribosomal protein genes: mapping of 54 genes to the chromosomes and implications for human disorders. *Genomics*, **77**, 65-70.



## B. 国際会議発表論文

### 河合剛太

1. Sakamoto, T., Someya, T., Fujiwara, K., Hanson, P., Pardi, A., and Kawai, G., Analysis of RNA global structures using residual dipolar couplings, *International Conference on Structural Genomics 2000, November 2-5, Yokohama, Japan*
2. Baba S., Takahashi K., Hayashi Y., Koyanagi Y., Yamamoto N., Takaku H. and Kawai G., Structural comparison between the two dimer conformations of the HIV-1 genome dimerization RNA, *International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems 2000.8.20-25 Florence, Italy*
3. Kawai, G., Nameki, N., Shirakura, H., Himeno, H. and Muto, A., Structure of an RNA pseudoknot, PK1, of E. coli tmRNA, *International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems 2000.8.20-25 Florence, Italy*
4. Takahashi, K., Baba, S., Chattopadhyay, P., Koyanagi, Y., Yamamoto, N., Takaku, H. and Kawai, G., Two Dimeric Forms of the Isolated dimerization Initiation Site of HIV-1 Genome,, *International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems 1998.8.23-28 Tokyo*
5. Takasu, A., Takahashi, K., Baba, S., Chattopadhyay, P., Kimitsuna, W., Koyanagi, Y., Yamamoto, N., Takaku, H. and Kawai, G., A Monomeric Form of the Isolated dimerization Initiation Site of HIV-1 Genome, *International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems 1998.8.23-28 Tokyo*
6. Nameki, N., Kawai, G., Mimeno, H., and Muto, A., Conformational Analysis of an RNA Pseudoknot in tmRNA Required for Trans Translation, *International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems 1998.8.23-28 Tokyo*
7. Hosono, K., Someya, T., Kawai, G., Takai, K., Nakada, S., Takaku, H., Interactions of U6 snRNA with Influenza virus NS1 protein, *International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems 1998.8.23-28 Tokyo*
8. Shirakura, H., Itoh, M., Hosono, K., Takai, K., Kawai, G., Takaku, H., Site Specific Cleavage of RNA by Non-Ionic Detergent and Monovalent Cation, *International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems 1998.8.23-28 Tokyo*

### 竹中章郎

1. Akio Takénaka, “Crystal Structures of Damaged/Modified DNA and Mutagenesis”, The 19th IUCr Congress, Geneva, Switzerland (2002) (Invited)
2. K. Suzuki, M. Tsunoda, W. Adachi, T. Sunami, M.S. Patel, K. Koike, M. Koike, T. Sekiguchi & A. Takenaka, “Crystallographic Study of a Sub-complex between E2 $\alpha$  and E3 Components of 2-Oxoglutarate Dehydrogenase Complex”, The 19th IUCr Congress, Geneva, Switzerland (2002)
3. J. Kondo, T. Sunami, I. Hirao, K. Miura & A. Takenaka, “X-Ray Analysis of d(GCGAACGC): Intra-duplex and Inter-duplex Hand-in Pocket Motifs”, The 19th IUCr Congress, Geneva, Switzerland (2002)
4. T. Sunami, J. Kondo, I. Hirao, K. Watanabe, K. Miura & A. Takenaka, “X-Ray Structure of d(GCGAAGCT), Parallel-stranded DNA Duplex with Homo Base Pairs”, The 19th IUCr Congress, Geneva, Switzerland (2002)  
A. Takenaka, T. Sunami, J. Kondo, K. Watanabe, K. Miura & I. Hirao, “X-Ray Structure of d(GCGAAGC), Switching of Partner for G:A Pair in Duplex Form”, The 19th IUCr Congress, Geneva, Switzerland (2002)
5. Satoko Naito, Masaru Tsunoda, Tomoko Sunami, Akira Ono and Akio Takénaka, “Crystal

structure of a DNA dodecamer containing 2'-deoxy-pseudouridine suggests the roles of water molecules and modified nucleotides Ψ and T in tRNA", The 3rd ORCS International Meeting, Tsukuba, Japan (2001)

6. Akio Takénaka, M. Tsunoda, T. Sakaue, S. Naito, T. Sunami, N. Karino, Y. Ueno and A. Matsuda, "A Novel Reversed Wobble Pairing of Oxidized Thymine Residue with Guanine Residue in B-Form DNA, and Its Biological Significance", The 4th Asian Crystallographic Association Meeting, Bangalore, India (2001)
7. Md T. Hossain, T. Hikima, T. Chatake, M. Tsunoda, Y. Ueno, A. Matsuda & Akio Takénaka, "Two Alternate Faces of Methoxylated Cytosine Residues for Pairing with G and A in the Watson-Crick Geometry, Leading to Purine transition Mutagenesis", The 4th Asian Crystallographic Association Meeting, Bangalore, India (2001) (Invited)
8. M. Tsunoda, T. Sakaue, S. Naito, T. Sunami, N. Karino, Y. Ueno, A. Matsuda, Akio Takénaka, "Oxidized thymidine induces mutagenesis through reversed wobble pairing with guanosine", The 20th European Crystallographic Meeting, Krakow, Poland (2001) (Invited)
9. K. Suzuki, W. Adachi, N. Yamada, M. Tsunoda, K. Koike, M. Koike, T. Sekiguchi, Akio Takénaka, "X-Ray Analysis of Full Size Pig E2 of 2-Oxoglutarate Dehydrogenase Complex", The 20th European Crystallographic Meeting, Krakow, Poland (2001)
10. Akio Takénaka, M. T. Hossain, T. Chatake, T. Hikima, A. Ono, Y. Ueno and A. Matsuda, "Crystal structures of DNAs damaged by methoxylation, and pyrimidine- and purine-transition mutagenesis", 2000 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, USA (2000) (Invited)
11. Masaru Tsunoda, Naoko Karino, Yoshihito Ueno, Akira Matsuda and Akio Takénaka, "X-ray analysis of a DNA dodecamer containing 5-formyluracil", The 19th European Crystallographic Meeting, Nancy, France (2000)
12. Akio Takénaka, T. Chatake, T. Hikima, M. T. Hossain, A. Ono, Y. Ueno and A. Matsuda, "Crystal structures of DNAs damaged by methoxylation reveal the reason why pyrimidine transition and purine transition occur during replication", The 19th European Crystallographic Meeting, Nancy, France (2000)
13. Akio Takénaka, "Chemical Modification of DNA/RNA bases. What does it cause on the structures and the functions?", International Symposium on Organized Research Combination System (ORCS), Development of New Structural Biology Including Hydrogen and Hydration, Mito, Japan (2000) (Invited)
14. T. Chatake, A. Ono, Y. Ueno, A. Matsuda & Akio Takénaka, "Crystallographic Studies on Damaged DNA and Mutation", The 18th Congress and general Assembly, International Union of Crystallography, Glasgow, Scotland (1999)
15. T. Toyoda & Akio Takénaka, "The Architecture of Flavoenzymes on the Basis of the Tertiary Structure of Yeast Lipoamide Dehydrogenase", The 18th Congress and general Assembly, International Union of Crystallography, Glasgow, Scotland (1999)
16. Toshiyuki Chatake, Akira Ono, Yoshihito Ueno, Akira Matsuda and Akio Takénaka, "Higher Resolution Structure of a DNA Dodecamer of d(CGCGmo<sup>6</sup>AATCCGCG) containing N<sup>6</sup>-Methoxyadenosine", The 3rd Asian Crystallographic Association Meeting, Malaysia (1998)
17. Akio Takénaka, Masaru Tsunoda, Emmanuelle Schmitt, Thomas Simonson, Jean-Claude Thierry, and Dino Moras, "Potential Analysis of Aminoacylation of ATP in Aspartyl-tRNA Synthetase", EMBO Workshop on Structure and Function of Aminoacyl-tRNA Synthetases, Mittelwihr, France (1998)
18. M. Tsunoda, Akio Takénaka, T. Simonson, J. Cavarelli, J.-C. Thierry and D. Moras, "Electrostatic Potential for Anticodon Identity", The 17th International tRNA Workshop, Kisarazu (1997)

## 武藤 裕

1. Muto, Y., Kim, I., Inoue, M., Takeda, Y., Ito, T., Kurimoto, K., Handa, N., Chi, S. W., Nureki, O., Watanabe, S., Hosono, K., Kawai, G., Takaku, H., Ono, A., Kainosho, M., Sakamoto, H., Shimura, Y., and Yokoyama, S. NMR analysis of the Interaction between RNA-binding domains of the Sxl protein and Target RNA molecules,

## 上杉晴一

1. Sakamoto, T., Kawai, G., Katahira, M., Kim, M. H., Tanaka, Y., Kurihara, Y., Kohno, T., Watanabe, S., Yokoyama, S., Watanabe, K., and Uesugi, S., Structure of TandemG:A Pairs in an RNA 28MER Which Contains a Sequence of the Enzyme Component of a Hammerhead Ribozyme System, *International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems 1998.8.23-28 Tokyo*

## 五十嵐一衛

1. Igarashi, K., Tomitori, H., Sakata, K., Kuraishi, A., Kashiwagi, K., Vassylyev, D. G., and Morikawa, K.: Polyamine transport in *Escherichia coli* and animal cells. *Advances in Polyamine Research, Trento, Italy (1998. 6) (Invited)*
2. Igarashi, K.: Molecular Mechanism of polyamine stimulation of the synthesis of oligopeptide binding protein. *6th International Congress on Amino Acids Bonn, FRG (1999. 8) (Invited)*
3. Yoshida, M., Meksuriyen, D., Kashiwagi, K., Kawai, G., and Igarashi, K.: Polyamine stimulation of the synthesis of oligopeptide-binding protein (OppA): Involvement of a structural change of Shine-Dalgarno sequence and the initiation codon AUG in OppA mRNA. *Gordon Research Conference on Polyamines, Oxford, UK (1999. 8)*
4. Igarashi, K., Sakata, K., Kuraishi, A., Tomitori, H., and Kashiwagi, K.: Polyamine transport in *Escherichia coli* and animal cells. *Polyamines 2000 Biological and Clinical Perspectives (2nd European Polyamine Conference), Rimini, Italy (2000. 6) (Invited)*
5. Igarashi, K.: Physiological functions of polyamines at the molecular level and *in vivo*. *Gordon Research Conference on Polyamines, New London, USA (2001. 6) (Invited)*
6. Yoshida, M., Kashiwagi, K., Kawai, G., Ishihama, A., and Igarashi, K.: Polyamine regulation of the synthesis of the RNA polymerase  $\sigma^{28}$  and  $\sigma^{38}$  subunits. *Gordon Research Conference on Polyamines, New London, USA (2001. 6)*
7. Yoshida, M., Kashiwagi, K., Kawai, G., Ishihama, A., and Igarashi, K.: Polyamine enhancement of the synthesis of adenylate cyclase at the translational level and the consequential stimulation of the synthesis of the RNA polymerase  $\sigma^{28}$  subunit. *7th International Congress on Amino Acids and Proteins, Vienna, Austria (2001. 8) (Invited)*
8. Igarashi, K.: Factors involved in cell viability at the stationary phase of cell growth of *Escherichia coli*. *Fundamental Mechanisms of Stress Response, Hyderabad, India (2001. 11) (Invited)*

## 原田文夫

1. F. Harada, Y. Kido, S. Aoki, S. Kaneko and H. Ishihara "Terminal structure and biogenesis of mammalian telomerase RNA" International Symposium "From RNA to Cancer Research" December 9, 2000, Tokyo. (Invited)

## 姫野俵太

1. Himeno, H., Nameki, N., Tadaki, T., Hanawa, K., Lee, S., Ito, K., Ushida, C., Felden, B., Atkins, J.F., Gesteland, R.F. & Muto, A.: Structure and Function of *E. coli* tmRNA. 18th tRNA Workshop "tRNA 2000" Queens' College, Cambridge, UK, April 8-12 (2000).
2. Himeno, H., Hanawa, K., Lee, S., & Muto, A.: The mechanism of *trans*-translation by tmRNA. 19th international tRNA Workshop, Shanghai, April 6-11 (2002).

## 芝 清隆

1. Shiba, K., "Evolutionary History of Aminoacyl-tRNA Synthetases" Sung Kyun Kwan University, Summer Symposium Series I, July 14, 1998 (Suwon) (Invited)
2. Shiba, K., Motegi, H., Noda, T., "Reading Evolutionary History of Aminoacyl-tRNA Synthetases from Genome Sequences" The Eighth Workshop on Genome Informatics, December 13, 1997 (Tokyo)
3. Shiba, K., Motegi, H., Noda, T., "Diversification of aminoacyl-tRNA synthetases and species barriers to tRNA recognition" The 17th tRNA workshop, May 13, 1997 (Makuhari)
4. Shiba, K., Motegi, H., Noda, T., "Human cytoplasmic and mitochondrial aminoacyl-tRNA synthetases" (Invited) Keystone symposia on molecular and Cellular biology, "*Aminoacyl tRNA synthetases in biology and disease*", February 4, 1997 (Taos)

## 鈴木 勉

1. International Conference in Honour of Alexander Spirin 2001 (Pushchino, Russia), The Ribosome Meeting 2002 (Queenstone, New Zealand)

## C. 著書

### 河合剛太

1. 高橋健一, 河合剛太, HIV-1 ゲノム RNA の二段階二量体化, 生体の化学 5 3 巻 2 号 131-135 (2002, 4)
2. Baba S., Takahashi K., Nomura Y., Noguchi S., Koyanagi Y., Yamamoto N., Takaku H., and Kawai G. Conformational change of dimerization initiation site of HIV-1 genomic RNA by NCp7 or heat treatment. *Nucleic Acids Res. Symp. Ser.* **1**, 155-156(2001).
3. Takasu, A., Watanabe, K. and Kawai, G., Classification of 3D structural character of RNA by hydrogen bond and base stacking, *Nucleic Acids Symp. Ser.*, **44**, 227-228 (2000).
4. Takasu, A., Kawai, G., Watanabe, K., Development of a system to classify 3D structural character of RNA, *Nucleic Acids Symp. Ser.*, **42**, 233-234 (1999).

### 竹中章郎

1. Masaru Tsunoda, Takeshi Sakaue, Satoko Naito, Tomoko Sunami, Naoko Karino, Yoshihito Ueno, Akira Matsuda and Akio Takénaka, “X-Ray Analyses of DNA Dodecamers Containing 2'-Deoxy-5-formyluridine”, *Nucleic Acids Res. Supplement 1*, 279-280 (2001), ISSN 0305-1048
2. Jiro Kondo, Tomoko Sunami, Ichiro Hirao, Kin-ichiro Miura and Akio Takénaka, “X-Ray Analysis of d(GCGAACGC); Intra-Duplex and Inter-Duplex Hand-in-Pocket Motifs”, *Nucleic Acids Res. Supplement 1*, 199-200 (2001), ISSN 0305-1048
3. Tomoko Sunami, Jiro Kondo, Toshiyuki Chatake, Ichiro Hirao, Kimitsuna Watanabe, Kin-ichiro Miura and Akio Takénaka, “X-Ray Analyses of d(GCGAAAGC) and d(GXGAAAGCT), where X=2'-Deoxy-5-Iodocytidine”, *Nucleic Acids Res. Supplement 1*, 191-192 (2001), ISSN 0305-1048
4. A. Takenaka, M. T. Hossain, T. Chatake, T. Hikima, A. Ono, Y. Ueno and A. Matsuda, “Crystal structures of DNAs damaged by methoxylation, and pyrimidine- and purine-transition mutagenesis”, 2000 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Honolulu), Abstracts, MEDI-25 (2000)
5. Jiro Kondo and Akio Takénaka, “Crystallization of the most active RNA-cleaving deoxyribozyme”, *Nucleic Acids Symposium Series 44*, 201-202 (2000)
6. M. Tofazzal Hossain, Takaaki Hikima, Masaru Tsunoda, Toshiyuki Chatake, Yoshihito Ueno, Akira Matsuda & Akio Takénaka, “X-Ray analyses of two DNA dodecamers containing N4-methoxycytosine paired with adenine or guanine”, *Nucleic Acids Symposium Series 44*, 239-240 (2000), ISSN 0305-1048
7. 竹中章郎, 勝部幸輝, 笹田義夫共訳 (J. Drenth 著), “タンパク質のX線結晶解析法”(第2印), シュプリンガー・フェアラーク東京 (2000), ISBN 4-431-70763-8
8. 勝部幸輝, 竹中章郎, 福山恵一, 松原 央, “タンパク質の構造入門”(第2版), ニュートンプレス(2000) ISBN 4-315-51560-4
9. 竹中章郎, リポアミド脱水素酵素の立体構造から見たピリジンヌクレオチドジスルフィド酸化還元酵素ファミリーの構造構築原理, ビタミン, 74, 168-169 (2000)
10. Takaaki Hikima, M. Tofazzal Hossain, Toshiyuki Chatake, Yoshihito Ueno, Akira Matsuda and Akio Takénaka, “X-Ray analysis of DNA dodecamer containing 2'-deoxy-N4-methoxycytidine”, *Nucleic Acids Symposium Series 42*, 49-50 (1999), ISSN 0261-3166
11. Toshiyuki Chatake, Akia Ono, Yoshihito Ueno, Akira Matsuda and Akio Takénaka, “N6-methoxyadenosine in damaged DNA has two faces in property of Watson-Crick base pairing”, *Nucleic Acids Symposium Series 42*, 121-122 (1999), ISSN 0261-3166

12. 竹中章郎, “X線解析と構造生物学”, X線解析最前線 6-12, 日本化学会 (1999)
13. 竹中章郎, “エッセンシャル化学辞典”, 東京化学同人 (1999), ISBN 4-8079-0497-3
14. 竹中章郎, “遺伝コードの認識における水素結合の役割”, 水素の科学の最前線-複雑系, 154-169, 高エネ研(1999)
15. Masaru TSUNODA, Emmanuelle SCHMITT, Thomas SIMONSON, Jean-Claude THIERRY, Dino MORAS & Akio TAKÉNAKA, “Potential Analysis of Aminoacylation of ATP in Aspartyl-tRNA Synthetase”, Nucleic Acids Symposium Series 38, 247-248 (1998), ISSN 0261-3166
16. 竹中章郎, “DNA/RNA における水素結晶様式と機能”, 日本結晶学会誌 40, 124-132 (1998), ISSN 0369-4585
17. 竹中章郎, 勝部幸輝, 笹田義夫, “タンパク質のX線結晶解析法” (共訳) J. Drenth 著, シュプリンガー・フェアラーク東京 (1998), ISBN 4-431-70763-8
18. 竹中章郎, “生体分子のつくる構造”, 化学と教育 46, 350-354 (1998)
19. 竹中章郎, “DNA/RNA における水素結合様式と役割”, 水素結合が創る構造と機能, 352-355, 高エネ研(1998)
20. 竹中章郎, “生体物質と水素結合: 水素結合部位の変化が突然変異を引き起こす”, 水素結合が創る構造と機能, 349-351, 高エネ研(1998)
21. Toshiyuki Chatake, Tomohiko Toyoda, Masaru Tsunoda, Tomoko Sunami, Akia Ono, Yoshihito Ueno, Akira Matsuda, & Akio Takénaka, “X-ray Analysis of DNA Dodecamer Containing 2'-Deoxy-N6-methoxyadenosine”, Nucleic Acids Symposium Series 37, 97-98 (1997), ISSN 0261-3166
22. Toshiyuki Chatake, Masaru Tsunoda, Tofazzal Hossain, Tomoko Sunami, Takaai Hikima & Akio Takénaka, “Dynamic Reaction Mechanism of Hammerhead Ribozyme”, Photon Factory Activity Report, B-16, 195 (1998), ISSN 1344-6339
23. Toshiyuki Chatake, Tomohiko Toyoda, Masaru Tsunoda, Tomoko Sunami, Akia Ono, Yoshihito Ueno, Akira Matsuda and Akio Takénaka, “X-ray Analysis of DNA Dodecamer Containing 2'-Deoxy-N6-methoxy adenosine”, Nucleic Acids Symposium Series 37, 97-98 (1997) ISSN 0261 3166
24. Toshiyuki Chatake, Tomohiko Toyoda, Daisuke Tsuchiya, Yasushi Iga, Masaru Tsunoda, Akia Ono, Yoshihito Ueno, Akira Matsuda, & Akio Takénaka, “X-ray Analysis of DNA Dodecamer Containing 2'-Deoxy-N6-methoxyadenosine”, Photon Factory 14, 395 (1997), ISSN 1344-6339
25. Tomohiko Toyoda, Daisuke Tsuchiya, Yasushi Iga, Toshiyuki Chatake, Masaru Tsunoda, Takeshi Sekiguchi & Akio Takénaka, “X-ray Analysis of Eukaryotic Yeast Lipoamide Dehydrogenase”, Photon Factory 14, 119 (1997), ISSN 1344-6339
26. 土屋大輔, 竹中章郎, “中等度好熱菌 *Bacillus coagulans* 由来の3-イソプロピルリンゴ酸脱水素酵素のX線結晶析-蛋白質耐熱化のための2つの戦略-”, 構造生物 3, 1-12 (1997), ISSN 1342-9663
27. 猪飼 篤, 竹中章郎, 田中信夫, 弘津俊輔, “物理化学” (分担), 丸善 (1997), ISBN 4-621-04416-8 C3345
28. 竹中章郎, “立体構造の精密化と確度”, 蛋白質結晶構造解析入門 121-140, 日本結晶学会 (1997)

## 上杉晴一

1. T. Hori, F. Guo, Y. Tanaka and S. Uesugi, Design and properties of trans-acting HDV ribozymes with extended substrate recognition regions, *Nucleic Acids Research Supplement* No. 1, 201-202 (2001).
2. H. Liu, M. Kanagawa, A. Matsugami, Y. Tanaka, M. Katahira and S. Uesugi NMR study of a novel RNA quadruplex structure, *Nucleic Acids Symposium Ser.* No. 44, 65-66 (2000).
3. Y. Tanaka, T. Hori, M. Tagaya, M. Katahira, F. Nishikawa, T. Sakamoto, Y. Kurihara, S. Nishikawa and S. Uesugi, NMR analysis of tertiary interactions in HDV ribozymes, *Nucleic Acids Symposium Ser.* No. 44, 285-286 (2000).
4. Y. Tanaka, T. Hori, M. Katahira, F. Nishikawa, T. Sakamoto, Y. Fukunaga, Y. Kurihara, S. Nishikawa, and S. Uesugi, Design and NMR analysis of HDV ribozymes for structural investigation, *Nucleic Acids Symposium Series* No.42, 221-222 (1999).
5. Y. Tanaka, M. Katahira, F. Nishikawa, T. Sakamoto, Y. Kurihara, S. Nishikawa and S. Uesugi, Structural investigation of HDV ribozymes by NMR spectroscopy, *Nucleic Acids Symposium Series* No.39, 147-148 (1998).
6. Y. Tanaka, T. Sakamoto, K. Sasa, T. Kuwabara, M. H. Lee, Y. Kurihara, M. Katahira and S. Uesugi, Structure-activity correlation for an HDV ribozyme composed of three RNA strands, *Nucleic Acids Symposium Series* No. 37, 309-310 (1997).

## 高久 洋

1. 阿部隆之, 黒崎直子, 高久洋 : アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いたインフルエンザ療法. 別冊実験医学 遺伝子の機能阻害実験法 (簡単で確実な遺伝子機能解析から遺伝子治療への応用まで) 羊土社 p158-167 (2001.7.)
2. 黒崎直子, 田村裕, 高久洋 : リボザイムやアンチセンス RNA の利用, 基礎化学実験法, 日本生化学会編, (株)東京化学同人, 4, 133-138 (2001.1.).
5. Nishitsuji H., Tamura Y., Fuse T., Habu Y., Miyano-Kurosaki N., and Takaku H. Inhibition of HIV-1 replication by 5'LTR decoy RNA. *Nucleic Acids Res.Symp.Ser.* 1, 141-142 (2001). Endo Y., Miyano-Kurosaki N., Kitano M., Habu Y., and Takaku H. Effective inhibition of HIV-1 replication in cultured cells by external guide sequences and ribonuclease. *Nucleic Acids Res.Symp.Ser.* 1, 213-214(2001).
6. Park W.-S., Miyano-Kurosaki N., Nakajima E., and Takaku H. Specific inhibition of HIV-1 gene expression by double stranded RNA. *NucleicAcids Res.Symp.Ser.* 1, 219-220 (2001).
7. Hiratou T, Tsukahara S, Takai K, Koyanagi Y, Yamamoto N, Takaku H. Inhibition of HIV-1 replication by foldback triple-helix forming oligonucleotides. *Nucleic Acids Symp Ser* 37, 221-222, (1997).

## 姫野俵太

1. 姫野俵太, 武藤あきら: tRNA および低分子 RNA の機能解析, 遺伝子発現研究法 (生物化学実験法 43), 121-141, 江尻慎一郎, 平秀晴, 堤賢一, 志村憲助編, 学会出版センター (2000).
2. 武藤あきら, 姫野俵太: tmRNA, RNA 研究の最前線, 49-54, 志村令郎, 渡辺公綱編, スプリングer・フェアラーク東京 (2000) .
3. 牛田千里, 姫野俵太, 武藤あきら: RNA interference, NA 研究の最前線, 92-97, 志村令郎, 渡辺公綱編, スプリングer・フェアラーク東京 (2000) Hanawa, K., Lee, S., Himeno, H. & Muto, A. Structure and function of tRNA-like domain in *E. coli* tmRNA. *Nucleic Acids Symp. Ser.* **44** (2000) 263-264.
4. 姫野俵太: tmRNA による *trans*-translation に関する研究, 生化学 **79** (1999), 1119-1130.
5. 武藤あきら, 牛田千里, 姫野俵太: バクテリアで見つかった tRNA と mRNA の両方の働きをもつ RNA, 蛋白質核酸酵素 **43**, (1998) 1433-1442.
6. 渡辺公綱, 井上暁夫, 姫野俵太: 翻訳, 61-69, 分子生物学イラストレイテッド, 羊土社 (1998).

## 鈴木 勉

1. 「リボソーム RNA の生合成と構造」鈴木 勉, 渡辺公綱 日本臨床 増刊「ミトコンドリアとミトコンドリア病」印刷中
2. 「リボソームはリボザイムであった—X 線結晶構造解析が解き明かすペプチド転移反応のメカニズム—」鈴木 勉, 渡辺公綱, 蛋白質 核酸 酵素, **46**, 1268- (2001)
3. 「リボソームの構造機能研究の最先端—X 線結晶構造解析が解き明かしたリボソームの機能—」鈴木 勉, 渡辺公綱 蛋白質 核酸 酵素, (8 月増刊号)「新世紀における蛋白質科学の進展」**46**, 1635–1644 (2001)

## 坂本泰一

1. 坂本泰一, 染谷龍彦, NMR による立体構造解析における residual dipolar coupling の利用, 分光研究 **49**, 257-258 (2000)



## D. 特許等取得状況

なし

## E. 口頭発表

### 河合剛太

1. 第 28 回 核酸化学シンポジウム 2001 年 11 月, 横浜 Conformational change of the dimerization initiation site of HIV-1 genomic RNA by NCp7 or heat treatment, Baba, S. Takahashi, K., Nomura, Y., Noguchi, S., Koyanagi, Y., Yamamoto, N., Takaku, H. and Kawai, G.
2. 第 74 回 日本生化学会大会 2001 年 10 月, 京都, HIV-1 ゲノム RNA 二量体化開始部位における NCp7 の作用部位の同定野村祐介, 馬場清喜, 野口聡子, 高橋健一, 小柳義夫, 山本直樹, 高久洋, 河合剛太
3. 第 50 回 高分子討論会 2001 年 9 月, 東京 NMR による核酸の構造決定, 高須昭嗣, 富士原和也, 染谷龍彦, 坂本泰一, 渡辺公綱, 河合剛太
4. 第 3 回 RNA ミーティング 2001 年 8 月, 神戸, ヒト SRP RNA の SRP19 タンパク質結合部位 helix 6 の立体構造, 坂本 泰一, 森田 鋭, 田端 一敏, 中村 幸治, 河合 剛太
5. 日本結晶学会年会 2000 年 11 月 21~23 日, 仙台, 高度好熱菌 guanylate kinase の結晶化, 金川真由美, 増井良治, 柴田武彦, 井上頼直, 横山茂之, 倉光成紀, 高久洋, 河合剛太, 三瓶巖一
6. 第 39 回 NMR 討論会 2000 年 11 月 東京, 大腸菌 tmRNA における trans-translation に必要なシュードノットの立体構造, 行木信一, 白倉裕美, 藤井倫子, 姫野俵太, 武藤あきら, 河合剛太
7. 第 27 回 核酸化学シンポジウム 2000 年 11 月, 岡山, Classification of 3D structural character of RNA by hydrogen bond and base stacking, Takasu, A., Watanabe, K. and Kawai, G.
8. 第 73 回 日本生化学会大会 2000 年 10 月 11~14 日, 横浜, HIV 二量体化 RNA における二種類の二量体の立体構造の比較, 馬場清喜, 高橋健一, 林洋次郎, 小柳義夫, 山本直樹, 高久洋, 河合剛太
9. 第 2 回 RNA ミーティング 2000 年 7 月 31 日~8 月 2 日, 新しい NMR の手法を用いた RNA ステム間の相対角度の解析, 坂本泰一, 染谷龍彦, 富士原和也, 野口聡子, Paul Hanson, Arthur Pardi, 河合剛太
10. 平成 12 年度 日本分光学会 春期講演会 2000 年 5 月 16 日, 東京, Residual dipolar coupling による RNA ステム間の相対角度の解析, 染谷龍彦, 坂本泰一, 野口聡子, Paul Hanson, Arthur Pardi, 河合剛太
11. 第 26 回 核酸化学シンポジウム 1999 年 11 月 10~12 日, 前橋, Development of a system to classify 3D structural character of RNA, Takasu, A., Kawai, G. and Watanabe, K.
12. 第 72 回 日本生化学会大会 1999 年 10 月 6~9 日, 横浜, インフルエンザ NS1 タンパク質と U6 snRNA との相互作用, 細野和美, 染谷龍彦, 河合剛太, 高久洋
13. 第 72 回 日本生化学会大会 1999 年 10 月 6~9 日, 横浜, HIV-ゲノム RNA 二量体化における二種類の核酸構造, 馬場清喜, 高橋健一, 林洋次郎, 小柳義夫, 山本直樹, 高久洋, 河合剛太
14. 第 26 回 生体分子科学討論会 1999 年 7 月 24~25 日, 長津田, HIV-1 ゲノムの二段階二量体化に必要な構造, 高橋健一, 馬場清喜, チャトパダヤ・プラティマ, 小柳義夫,

山本直樹, 高久洋, 河合剛太

15. 第 37 回 NMR 討論会 1998 年 11 月 横浜, 大腸菌 4.5S RNA のタンパク質結合部位の構造解析, 坂本泰一, 鈴間聡, 山崎高生, 中村幸治, 山根國男, 河合剛太
16. 第 36 回 生物物理学会 1998 年 10 月 2~4 日 九州大学, HIV-1 ゲノム RNA の二量体化開始部位の構造解析, 高橋健一, 馬場清喜, 高須昭嗣, Pratima Chattopadhyay, 渡辺公綱, 小柳義夫, 山本直樹, 高久洋, 河合剛太
17. 構造生物学シンポジウム 1998 年 9 月 28~29 日 三島, コンピューターシミュレーションによる RNA 立体構造予測の試み, 高須昭嗣, 岡本直樹, 渡辺公綱, 河合剛太

## 竹中章郎

1. Masaru Tsunoda, Takeshi Sakaue, Satoko Naito, Tomoko Sunami, Naoko Karino, Yoshihito Ueno, Akira Matsuda & Akio Takénaka, “Oxidized thymidine induces mutagenesis through reversed wobble pairing with guanosine”, 20th European Crystallographic Meeting, Krakow(Poland), 2001 年 8 月
2. 角田大, 狩野奈保子, 上野義仁, 松田彰, 竹中章郎, “5-ホルミルウリジンを含む DNA12 量体 dCGCGAAT(<sup>5</sup>U)CGCG 結晶の X 線構造に及ぼすイオンおよび水和の効果”, 日本結晶学会年会, 名古屋, 2001 年 10 月
3. 角田大, 坂上剛士, 内藤聡子, 角南智子, 狩野奈保子, 上野義仁, 松田彰, 竹中章郎, “2'-デオキシ-5-ホルミルウリジンを含む DNA12 量体の X 線解析”, 第 28 回核酸化学シンポジウム, 横浜, 2001 年 11 月
4. A. Takénaka, M. T. Hossain, T. Chatake, T. Hikima, A. Ono, Y. Ueno and A. Matsuda, “Crystal structures of DNAs damaged by methoxylation, and pyrimidine- and purine-transition mutagenesis”, 2000 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu(Hawaii), 2000 年 12 月
5. M. Tofazzal Hossain, Takaaki Hikima, Toshiyuki Chatake, Yoshihito Ueno, Akira Matsuda and Akio Takénaka, “Crystallographic Studies on Damaged DNAs, IV. N<sup>4</sup>-Methoxycytosine can form the Watson-Crick type and the wobbled type base pairs in a B-form duplex”, 日本結晶学会平成 12 年度年会, 仙台, 2000 年 11 月
6. M. Tofazzal Hossai, Takaaki Hikima, Masaru Tsunoda, Toshiyuki Chatake, Yoshihito Ueno, Akira Matsuda & Akio Takénaka, “X-Ray analyses of two DNA dodecamers containing N<sup>4</sup>-methoxycytosine paired with adenine or guanine”, 第 27 回核酸化学シンポジウム, 岡山, 2000 年 11 月
7. M. Tofazzal Hossain, Takaaki Hikima, Masaru Tsunoda, Toshiyuki Chatake, Yoshihito Ueno, Akira Matsuda and Akio Takénaka, “Flexibility of sugar puckering in B-form DNA”, 第 27 回生体分子科学討論会, 仙台 2000 年 7 月
8. Takaaki Hikima, M. Tofazzal Hossain, Toshiyuki Chatake, Yoshihito Ueno, Akira Matsuda and Akio Takénaka, “X-ray Analysis of DNA Dodecamer Containing 2'-N<sup>4</sup>-Methoxycytosine”, 日本結晶学会平成 11 年度年会, 京都, 1999 年 11 月
9. Masaru Tsunoda, Emmanuelle Schmitt, Thomas Simonson, Jean-Claude Thierry, Dino Moras & Akio Takénaka, “Potential analysis of aminoacylation of ATP in aminoacyl-tRNA synthetase”, 第 25 回核酸化学シンポジウム, 神戸, 1998 年 9 月
10. Toshiyuki Chatake, Tomohiko Toyoda, Masaru Tsunoda, Tomoko Sunami, Akira Ono, Yoshihito Ueno, Akira Matsuda & Akio Takénaka, “X-ray Analysis of DNA Dodecamer Containing 2'-Deoxy-N<sup>6</sup>-methoxyadenosine”, 第 24 回核酸化学シンポジウム, 東京, 1997 年 11 月

11. 茶竹俊行, 角南智子, 角田大, 小野晶, 上野義仁, 松田彰, 竹中章郎, “2'-デオキシ-N<sup>6</sup>-メトキシアデノシンを含む DNA12 量体のパッキング変化”, 平成 9 年日本結晶学会, つくば, 1997 年 11 月

## 上杉晴一

1. 田中陽一郎, 多賀谷光洋, 坂本泰一, 片平正人, 上杉晴一, HDVリボザイムの切断反応に伴う構造変化, 第 24 回日本分子生物学会年会 横浜 2001 年 12 月
2. 堀 環, 郭 飛, 田中陽一郎, 上杉晴一, 基質認識領域を拡張したHDVリボザイムのデザインとその特性, 第 28 回核酸化学シンポジウム 横浜 2001 年 11 月
3. 太田亜里沙, 豊田雅広, 市川智則, 宇根蔵人, 田中陽一郎, 栗原靖之, 原田文夫, 上杉晴一, ヒトテロメラーゼRNA (hTR) の二次構造解析, 第 3 回RNAミーティング 神戸 2001 年 8 月
4. 市川智則, 太田亜里沙, 豊田雅広, 田中陽一郎, 栗原靖之, 原田文夫, 上杉晴一, テロメラーゼRNAの性質と構造, 第 23 回日本分子生物学会 神戸 2000 年 12 月
5. 田中陽一郎, 堀 環, 多賀谷光洋, 片平正人, 西川富美子, 坂本泰一, 栗原靖之, 西川諭, 上杉晴一, HDVリボザイムにおける高次相互作用のNMRによる解析, 第 27 回核酸化学シンポジウム 岡山 2000 年 11 月
6. 劉 慧, 金川真由美, 松上明正, 田中陽一郎, 片平正人, 上杉晴一, NMRによる新規RNA四重鎖構造の研究, 第 27 回核酸化学シンポジウム 岡山 2000 年 11 月
7. 田中陽一郎, 堀 環, 片平正人, 西川富美子, 坂本泰一, 福永百合香, 栗原靖之, 西川諭, 上杉晴一, 構造解析を目的としたHDVリボザイムのデザインとNMRによる解析, 第 26 回核酸シンポジウム 前橋 1999 年 11 月
8. 田中陽一郎, 片平正人, 西川富美子, 坂本泰一, 栗原靖之, 西川 諭, 上杉晴一, HDVリボザイムのNMRによる構造解析, 第 25 回核酸化学シンポジウム 神戸 1998 年 9 月
9. 田中陽一郎, 坂本泰一, 佐々健太郎, 桑原知子, 金 美希, 栗原靖之, 片平正人, 上杉晴一, 3本のRNA鎖よりなるHDVリボザイムの活性構造相関, 第 24 回核酸化学シンポジウム 東京 1997 年 11 月

## 五十嵐一衛

1. 五十嵐一衛, 坂田かおり, 富取秀行, 柿沼喜己, 柏木敬子: 真核細胞におけるポリアミンの輸送系とその調節. 第 20 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 富山, 平成 10 年 11 月 18~19 日
2. 五十嵐一衛: 細胞増殖因子ポリアミンと蛋白質・核酸との相互作用. 第 17 回物性物理化学研究会, 京都, 平成 11 年 6 月 25 日
3. 五十嵐一衛: ポリアミン研究の方向-臨床へのメッセージ-. 日本ポリアミン研究会第 15 回研究発表会, 大宮, 平成 12 年 1 月 13~14 日
4. 吉田円, 柏木敬子, 石浜明, 五十嵐一衛: ポリアミンによる $\square^{28}$ サブユニットとアデニル酸シクラーゼの合成促進機序. 第 2 回RNAミーティング, 東京, 平成 12 年 7 月 31 日~8 月 2 日
5. 五十嵐一衛: 大腸菌の cell viability に関わる諸因子. 第 4 回VNC研究会, 東京, 平成 12 年 11 月 17 日

6. 五十嵐一衛: ポリアミン-その機能と濃度調節. 日本薬学会北海道支部特別講演会, 札幌, 平成 12 年 12 月 18 日
7. 吉田円, 柏木敬子, 石浜明, 五十嵐一衛: ポリアミンによる $\square^{28}$  とアデニル酸シクラーゼの合成促進機序. 日本ポリアミン研究会第 16 回研究発表会, 大津, 平成 13 年 1 月 18~19 日
8. 吉田円, 柏木敬子, 河合剛太, 石浜明, 五十嵐一衛: ポリアミンレギュロンの翻訳レベルでの発現調節機序. 日本ポリアミン研究会第 17 回研究発表会, 東京, 平成 14 年 1 月 17~18 日

## 原田文夫

1. 木戸 敬治, 増田 義雄, 樋口 泰子, 佐藤 健一, 原田 文夫「rRNA の成熟過程にかかわる snoRNA の構造と機能」第 24 回 日本分子生物学会年会 ワークショップ「遺伝子発現を支える DNA と RNA の高次の構造/機能/情報」横浜, 2001 年 12 月 11 日

## 姫野俵太

1. 姫野俵太: tmRNA による *trans-translation* に関する研究, 第 71 回日本生化学会(名古屋), 1998.10 (日本生化学会奨励賞受賞講演)
2. 姫野俵太, 行木信一, 只木敏雅, 石井秀春, 葛西学, 伊藤健一, Felden, B., Atkins, J.F., Gesteland, R.F., 武藤あきら: tmRNA による *trans-translation* メカニズムの解明: 第 1 回日本 RNA ミーティング(京都), 1999.8.
3. 塙京子, 李成佳, 姫野俵太, 武藤 : 大腸菌 tmRNA における tRNA-like domain の構造と機能について, 第 27 回核酸化学シンポジウム(岡山), 2000.11.
4. 塙京子, 姫野俵太, 武藤 : *Trans-translation* における SmpB の役割, 第 3 回日本 RNA ミーティング(神戸), 2001.8.
5. 姫野俵太, 塙京子, 李成佳, 武藤 : tmRNA による *trans-translation*, 第 24 回日本分子生物学会(横浜), 2001.12.

## 芝 清隆

1. 芝 清隆「歴史学・工学としての遺伝子研究」進化する分子遺伝学—生命体システムを解く第 4 世代遺伝子研究— 平成 12 年(2000) 3 月 25 日(東京)
2. 芝 清隆 「ゲノム構造から見たアミノアシル tRNA 合成酵素ファミリーの進化」第 7 回構造生物学セミナー「進化的見地から見た蛋白構造のなりたち」平成 10 年(1998)4 月 13 日(東京)

## F. 新聞等による紹介

### 河合剛太

1. ハイテクうらばなし (DNA/RNA ワールド), 巧妙な仕組みで2量体化, 分子スイッチの働きか, 日刊工業新聞, 3月14日(2000)

### 竹中章郎

1. ハイテクうらばなし (DNA/RNA ワールド), ゲノム科学を基礎にバイテクさらに発展, 日刊工業新聞, 7月11日 (2000)
2. ハイテクうらばなし (分子を見わかる生体の眼), 遺伝子の利用によるたんぱく質機能の多様化, 日刊工業新聞, 8月22日 (2000)
3. ハイテクうらばなし (DNA/RNA ワールド), ゲノム科学を基礎にバイテクさらに発展, 日刊工業新聞, 7月11日 (2000)
4. ハイテクうらばなし (DNA/RNA ワールド), 複製ミスががん呼ぶ水素結合かけ違いで突然変異, 日刊工業新聞, 3月28日 (2000)
5. ハイテクうらばなし (DNA/RNA ワールド), 分子生物学に新たな始点, 生命の起源を裏付け, 日刊工業新聞, 2月8日 (2000)

## G. ホームページによる紹介

### 河合剛太

<http://www.ic.it-chiba.ac.jp/pc/>

### 竹中章郎

<http://xtal.bio.titech.ac.jp/takenaka/>

### 五十嵐一衛

<http://www.p.chiba-u.ac.jp/lab/rinka/>