

報 告 書

平成 17 年 8 月 22 日

科学技術・学術審議会

研究計画・評価分科会

ライフサイエンス委員会

プロテオミクス研究戦略作業部会

目 次

はじめに	2
第1章 近年のプロテオミクス研究の動向と展開	3
1. ゲノム解読からプロテオミクス研究へ	3
2. プロテオミクス研究の現状	4
3. 海外の動向	5
第2章 プロテオミクス研究プロジェクトの必要性	6
1. 新たなプロテオミクス研究の展開	6
2. プロジェクトに対するニーズ	7
(1) 医学研究	7
(2) 薬学研究	9
(3) 食品・環境等に関する研究	10
第3章 プロテオミクス研究プロジェクトに必要な技術	11
1. 「生産」分野	12
2. 「解析」分野	13
3. 「制御」分野	15
4. 「情報プラットフォーム」分野	16
第4章 研究の推進方策	17
1. 基本的な考え方	17
2. これからのプロテオミクス研究の進め方	18
3. プロジェクトの遂行に必要な組織	20
4. 人材養成	21
5. 産業化への展望	22
6. 当面取り組むべき課題	23
プロテオミクス研究戦略作業部会委員名簿	25
プロテオミクス研究戦略作業部会における審議の過程	27

はじめに

DNA 二重らせん構造が発見されて 50 年を迎えた平成 15 年に国際ヒトゲノム計画によるヒトゲノムの塩基配列決定が終了し、同年 4 月 14 日には我が国を含む世界の関係 6 か国の首脳によりヒトゲノム解読完了が高らかに宣言された。国際ヒトゲノム計画が開始された当初は、解読に数十年も要すると言われたのにもかかわらず、わずか十数年の期間で達成をみたのは、国家による重点的な取組と科学に支えられたテクノロジーの長足の進歩の成果であり、生物学の世界に新しい地平を拓いた。しかし科学全体の世界から見れば、ヒトゲノムの白地図ができたばかりで、「始まりの終わり」とも言うべきであろう。

一方、20 世紀の後半の分子生物学を中心とする生命科学の進歩は、生命現象を分子で表現することを可能にし、ゲノム科学の推進とあいまって、タンパク質や遺伝子レベルでの生命の理解を著しく加速した。タンパク質は遺伝子から作られるが、RNA スプライシング、糖鎖、リン酸等による修飾、タンパク質プロセッシング等により、生命現象に関わるタンパク質の種類は優に 100 万種を超えている。これら多様を極めるタンパク質の構造と機能を解析することは、生命の究極的な理解に必要な学術研究の発展に資するのみならず、その成果は創薬や健康の維持、更には食糧、環境、エネルギー等の問題解決に大きな貢献をすることが期待されている。

解読でヒトの遺伝子が 2 万余ということが指摘されたが、そこから生まれるタンパク質が生命をいかに作り出し、生命現象を精妙に制御しているかについては、依然としてその多くが未解明である。こうした状況を踏まえて、平成 14 年 6 月には、科学技術・学術審議会研究計画・評価分科会・ライフサイエンス委員会において「ライフサイエンスに関する研究開発の推進方策について」がまとめられ、ポストゲノム研究としての「タンパク質の構造と機能の解析の推進」が提唱された。文部科学省では「タンパク 3000 プロジェクト」を開始する等の取組を進めているが、同プロジェクトは、解析の進捗が当初の予定を上回る等、総合科学技術会議でも高い評価を得ている。

しかしながら、とりわけ疾病や障害、それらの背景となっている生命の基本的な現象を解析する研究者にとって、細胞膜の中にある脂溶性タンパク質、糖タンパク質、巨大複合体等についての構造・機能の解明は必須であり、過去 20 年近くその解明に多大な努力がなされてきたものの、今なお困難な課題となっている。その解析には、これまでのタンパク質、糖質、脂質に関する構造解析の進展の上に立った多岐にわたる高度な技術、操作に深い専門性や熟練を要する高価な装置や施設、それらを製作し、また駆使する研究員が必要であり、時間、コスト、人材の観点から高い障壁が立ちはだかっている。

ゲノム構造の解析に続く新しい時代を迎え、先進諸国は医療・創薬・健康への需要に応じてゲノム機能・タンパク質の構造と機能の解析に向けた方策の推進を打ち立てている。現時点では我が国は最新の解析機器の導入、それに伴う解析数で優位に進めているというものの、米国においては本年 7 月から、これまで集中的に整備・構築した技術やインフ

ラを利用した国家プロジェクト”Protein Structure Initiative-2”が本格的に始動し、巨額の投資が予定されている。またアジアでは中国科学院が集中的なタンパク質解析に着手すると言われており、これらの動向は見過ごすことができない。解析の成果として得られるタンパク質の機能は、そのまま知的財産として取り扱われ、少子高齢化を迎える国の将来に少なからず影響を与えるからである。

今こそライフサイエンス研究の全体にわたり、タンパク質解析の成果をフルに活用できるような新たな戦略的な取組、研究基盤を構築することが求められている。近い将来、爆発的に増大するライフサイエンスのあらゆる分野の研究ニーズに対して、解析の成果を提供できる体制、かつて鉄や半導体が産業の米と言われたように、解析の成果がライフサイエンスの米と言われるような、より高度な知的な基盤を確立する必要が出てきている。また国際戦略の上からも、医療や産業へのタンパク質知財の早期にかつ効果的な運用を可能にするような仕組みを検討することが重要である。

限られた資源を有効に活用するためには、世界に先駆けて開発、実用化に取り組んできたX線構造解析、NMR等によるタンパク質基本構造の解析、電子顕微鏡を中心に進められてきた膜タンパク質の解析、質量分析による疾患関連タンパク質の解析等、我が国の強みを結集して取り組むことが何よりも重要であり、その努力によって厳しい国際競争に勝ち抜くことが可能となろう。

「第3期科学技術基本計画の重要政策」(科学技術・学術審議会基本計画特別委員会)において、国の持続的発展の基盤であって長期的な国家戦略を持って取り組むべき重要な技術(国家基幹技術)として、世界最高性能のタンパク質構造・機能解析・合成技術があげられているほか、「平成18年度の科学技術に関する予算、人材等の資源配分の方針」(平成17年6月16日、総合科学技術会議)において、ライフサイエンスに関する施策として、プロテオミクス等のポストゲノム研究を一層推進し、これらの成果をゲノム創薬の確立等に応用する研究を強化する、と指摘されている。

更に、科学技術・学術審議会研究計画・評価分科会ライフサイエンス委員会においても、第3期科学技術基本計画下における研究開発の方向性として、「ポストゲノム研究」があげられており、その中で「タンパク質、RNA、糖鎖、脂質などの機能・構造の解明を進める」とされており、その実現は焦眉の急である。

本作業部会では、以上のような視点に立って、10年先を見据えた長期的なビジョンから、今後5年程度の間に関係すべき技術課題やタンパク質の機能・構造研究の在り方、進め方についてその方策を取りまとめ、ライフサイエンス委員会へ提言するものである。

第1章 近年のプロテオミクス研究の動向と展開

1. ゲノム解読からプロテオミクス研究へ

数多くのゲノムのシーケンシングが行われ、遺伝子からの転写物（RNA）の全体であるトランスクリプトームが明らかにされるにつれて、タンパク質をコードする遺伝子数も判明しつつある。発現するタンパク質の全体であるプロテオミクスについても、質量分析等の急速な進歩により、様々な条件での発現、翻訳後修飾、相互作用等の解析が行われ、病態に関連するプロテオミクス解析も開始されるようになった。構造解析についても、大規模なプロジェクトにより、従来とは全く異なるスケールで、タンパク質やその複合体の立体構造が解析されている。バイオインフォマティクスにおいては、配列データのみでなく立体構造に関する研究が進展し、更に、タンパク質の作り出す低分子量代謝物の全体であるメタボロームについても研究が展開しつつある。一方、多様な天然あるいは人工的な化合物の研究、その集積がタンパク質機能の解析に活かされ、これらの化合物を用いて生命現象に迫るケミカルバイオロジーについても取組が進みつつある。また、個々のタンパク質を対象とする研究に加えて、多数のタンパク質の作り出すネットワーク、パスウェイ（分子間相互作用）に対する理解が進み、シミュレーションを中心とするシステム生物学が脚光を浴び始めている。

このような状況の下で、プロテオミクス研究は、タンパク質の全体像を視野に入れつつ、原子レベルの分解能で解析を行うことが可能になり、定量的な観点からライフサイエンスを推進するための基盤を形成することとなった。更にスクリーニング技術の進歩や立体構造に基づく薬剤設計の進展等により、医療、産業等への貢献も強く期待されているところである。

2. プロテオミクス研究の現状

文部科学省は平成 14 年に「タンパク 3000 プロジェクト」をスタートさせた。ファミリー、ドメインという捉え方で、タンパク質の立体構造の全体像を理解しようとする ISGO（国際構造ゲノム科学機構）での合意を踏まえ、国際的に協調する形で、我が国では 3000 以上の基本構造を解析することによって、タンパク質の重要な機能に構造の視点から迫ろうとするものである。このプロジェクトは 5 年間で、施設整備、技術開発及び人材育成等に集中的に投資を行うこととし、3 年を経た段階で既に約 2200 以上の解析を行うことができた。この数字は、ほぼ同時期にスタートした米国のプログラムを凌いでおり、また解析対象となったタンパク質を比較しても、真核生物由来のものの割合が米国に比し高い等、質的にも優れたものである。そのような成果を挙げることができたのは、大規模な国家的プロジェクトとして進められたことによるが、同プロジェクトの特許申請数からも分かるように、優れた研究に支えられた技術が果たした役割は大きい。

近年の解析手法の著しい進歩により、様々な生命現象の解明にあたって、従来手に入れにくかった立体構造の情報を活用できるようになりつつある。X線結晶構造解析では、西播磨の SPring-8 と筑波のフォトンファクトリー等の大型の強力な X線源が整備される一方

で、実験室で取り扱えるレベルの装置も普及した。結晶化条件スクリーニング技術、位相決定における多波長異常分散法、解析ソフトウェア等の貢献も大きい。NMR法では、超伝導磁石の高磁場化、安定同位体標識法、多重共鳴多次元分光法、解析ソフトウェア等の重要な技術開発が行われた。極低温電子顕微鏡の進歩も目覚ましく、2次元結晶解析、単粒子解析により、膜タンパク質の高分解能解析が可能になった。これらの研究技術の開発については、我が国が独自に行ったものが多く、世界をリードしているものも少なくない。しかし、生命現象解明におけるタンパク質の捉え方が、1次構造（アミノ酸配列）から3次構造（立体構造）、更に4次構造（複合体構造）へと広がりを見せることとなった現在、同プロジェクトで開発した技術の利用による解析の効率化や普及を図るとともに、巨大な複合体等困難な対象に取り組むためのより高度な技術の開発が重要である。

平成14年11月に行われた日米欧の三極特許庁会合において、「タンパク質立体構造関連発明についての比較研究報告書」が採択され、プロテオミクス研究で特許を取るためには、ただ単にタンパク質の構造を解析するだけでは足りず、その機能を解明することが必要となった。その意味でも殊にタンパク質機能の研究における化学的なアプローチの重要性が急速に増している。今まで比較的疎遠な関係にあった化学と生物学が一体となって、化合物の生理活性から、標的タンパク質を同定し、複雑な生命現象に切り込んでいくケミカルバイオロジー、ケミカルゲノミクス等と呼ばれる新しい領域が、世界的に定着しつつある。このような研究を進めるためには、化合物を集積し、提供する化合物ライブラリーの存在が欠かせない。活性の認められる化合物を更に改良するためには、多種類の類縁化合物を合成するフォーカストライブラリーの作成が重要になる。また計算手法により、立体構造に基づく化合物のスクリーニング（in silico screening）も広がりつつあり、次世代の創薬手法としての期待はますます高まっている。

3. 海外の動向

健康の維持、長寿を支える社会保障はいずれの先進諸国にとっても最大の課題であり、その鍵を握る創薬には、生体のあらゆる生命機能をコントロールしているタンパク質に関する特許の取得が特に重要である。そのため、プロテオミクス研究における知的財産権の確立は各国にとって焦眉の急となっている。海外の状況を見ると、いわば老舗であったアメリカは、新鋭機器の導入で我が国に遅れをとり、前述した新たな手法による解析が十分に行えなかったものの、研究基盤となる大規模解析センター等の拠点を着々と整備する等、極めて戦略的に研究プロジェクトを展開している。先年発表された米国国立衛生研究所（NIH）の「ロードマップ」においては構造生物学、ケミカルバイオロジー等が強調され、構造ゲノム科学については、NIHの下にある国立総合医学研究所（NIGMS）が、平成12（2000）年にパイロット・フェーズとして、Protein Structure Initiative (PSI)を立ち上げた。全米に7センター（翌年から2センターを追加）を立ち上げ、様々な大規模解析技術

を開発し、試料調製から構造決定までを行えるパイプラインとして整備し、約 1000 の構造決定を行った。これに対応して、放射光施設でのビームライン建設等も急ピッチで進められている。引き続き、平成 17 (2005) 年から、プロダクション・フェーズとして、全米 10 か所の研究拠点で PSI-2 を開始し、膜タンパク質、真核生物タンパク質等、困難度の高い試料の解析ために、新規技術の開発を行うこととしている。他方、ケミカルバイオロジーについては、100 万種の化合物を集積するケミカルライブラリーの整備を進め、化学・生物学等の研究に提供するため、各地に化合物の大規模スクリーニングセンターを構築している。タンパク質の生産についても、米国エネルギー省 (DOE) が、Genomics : GTL (旧称 Genomes to Life) 計画において、多種類のタンパク質試料と、それぞれに特異的に結合する物質を調製、供給する施設を整備しようとしている。

またヨーロッパでは、Structural Proteomics in Europe (SPINE)等が進められ、主として技術の開発とコミュニティでの普及に重点が置かれてきたが、次期プロジェクトが検討される段階になっている。これに加えて、膜タンパク質、ウイルスタンパク質等、困難な対象に特化した構造プロテオミクスプロジェクトが複数スタートしている。一方、欧米諸国を猛追するアジア諸国でも、構造プロテオミクス研究、化学プロテオミクス研究が盛んに行われるようになってきており、例えば中国科学院、韓国科学技術院では既に研究に着手している。今後は、我が国も現在の状況に安閑とせず、厳しい国際競争が繰り広げられる中で、主導権を取りつつ、貢献を果たしていく必要がある。

第 2 章 プロテオミクス研究プロジェクトの必要性

1. 新たなプロテオミクス研究の展開

プロテオミクス研究は、日進月歩の勢いで急速な発展を続けている。またその結果が医学等を含むすべてのライフサイエンス研究に直結するようになったため、タンパク質の機能・構造解析の重要性に対する理解が国際的に深まりつつあり、近い将来、ニーズが爆発的に増大することは容易に予想されるところである。ヒトの遺伝に関わるタンパク質の数がほぼ確定し、研究における発見のみならず知的財産権の獲得に至るまで、世界的に激しい争奪戦が繰り広げられている。ポストゲノムシーケンス時代の厳しい国際競争を勝ち抜くためには、医学・薬学等のニーズに対応した応用開発研究を展開し、医療・産業への活用を目指す必要に迫られている。

そのためには、最先端の医学・薬学等の基礎研究のニーズと生物学の礎となるプロテオミクス研究の水準とを適切にマッチさせた研究の遂行が必要である。また、ケミカルバイオロジーの導入、計算機科学の応用等、異分野間の、あるいは新しい研究分野との協力も必須であり、今後はそれぞれの研究分野や領域を超えた連携はますます重要となる。

ライフサイエンスのさまざまな研究分野のニーズに応えるには、解析研究の推進ための

基盤・システムの構築が不可欠である。それには、幅広い研究者ネットワーク作り、「研究技術者」や専門家といった人材の集積、施設や拠点等の整備と併せて、現在の技術水準では解明が極めて困難なタンパク質（脂溶性タンパク質、糖タンパク質、巨大複合体等）（以下「高難度タンパク質」という。）を解析する革新的な研究手法・技術の開発、研究リソースとデータベースの整備、そしてそれらを効果的に運用するシステムが重要である。更に、得られた研究の成果を創薬等に繋げる体制が大切である。そしてこれらの全体の組織や機能を統括し、支援する仕組みも必要である。

新たなプロテオミクス研究のためには、次世代の解析施設・設備をライフサイエンスの知的基盤として整備し、多くの研究者の利用に供することが急がれる。しかしながらその一方で、上記の先進的な基礎研究と解析研究の連携や新たな研究領域の導入については、研究者数の量的なアンバランス等もあり現段階では十分に進んでおらず、高度な設備・施設、解析技術を駆使する研究者等の専門家の養成にも時間がかかる。このため、解析の成果をいち早く出すためには、集中的かつ効率的に研究開発を推進することが何よりも重要であり、個々の研究者の努力、従来の研究費の制度的な枠組みや規模では、その実現は不可能であることから、組織を超えた国家的な規模でのプロジェクト体制を創生し、計画的な推進が望まれるところである。

プロテオミクス研究を医学・薬学・生物学のニーズに応じて行った結果がどのように実際の医療や産業に活用されていくのか、基礎及び応用研究への貢献のために研究成果をどのような知的基盤として提供するのか、優れて先見性のある国家プロジェクトとしてのプランが必須である。我が国がこれまで行ってきた研究への投資をフルに活用するため、施設、拠点、人材等の強みを最大限に利用し、他方、不足する点は着実に補強することが必要である。

2. プロジェクトに対するニーズ

プロテオミクス研究は、ライフサイエンス全般の基盤となるものであるが、国家プロジェクトとして進める以上、医学・薬学等応用領域を意識することが不可欠である。以下に想定される応用領域からのニーズを検討する。

(1) 医学研究

最近の医学・薬学・生物学等の研究の急速な進歩によって種々の重要な疾患（がん、脳神経疾患、生活習慣病、感染症、免疫疾患等）の診断法・予防法・治療法が開発され実用化されているが、なおこれらの疾患を克服するには至らず、今後更に一層強力に研究を推し進めることが必要である。医学研究では、まず疾患の原因遺伝子の同定と発症に至る分子機構を解明し、これらの成果に基づく診断法と治療法が開発が行われる。最近のゲノム

研究やタンパク質の機能解析からいくつかの重要な疾患の鍵分子が同定され、近い将来その数は急速に増加することが予想される。しかし、この疾患鍵分子の遺伝子情報や個々の機能情報のみでは、疾患の分子機構の全面的解明や分子創薬に至るのが困難な場合の多いことも明らかとなってきた。そこで、疾患の本態解明にも効率的・効果的な分子創薬のためにも、これら疾患鍵タンパク質の精密な立体構造を含むプロテオーム解析がどうしても必要になる。

第一に、これら鍵タンパク質とリガンドとの相互作用、共役タンパク質や標的タンパク質との相互作用について、正常な立体構造の解析がなされなければならない。第二に、正常な立体構造情報を基に、疾患の原因となる異常タンパク質の立体構造異常の解明がなされなければならない。第三に、疾患鍵分子が創薬の標的として適切でない場合には、その上流・下流に適切な治療鍵分子を見出すことが重要であるが、分子創薬を効率的・効果的にすすめる上ではこの治療鍵分子の精密な立体構造情報が必須である。

種々の重要な疾患では、受容体やチャンネル、トランスポーター等のタンパク質が原因になっていることが多く、また既に使用されている多くの薬剤は、これらの細胞膜に依拠するタンパク質に作用していることが知られている。また、これらのタンパク質の多くは様々な翻訳後修飾を受け、しばしば複合体を形成してより高次の立体構造を形成する。そこで、タンパク 3000 プロジェクトの基盤的な成果をフルに活用しつつ、リソースを集中して技術的ブレークスルーを実現することにより、これらのより高度の解析技術を要する疾患鍵分子や創薬鍵分子の立体構造解析を解明していかねばならない。

疾患や詳細な解析の対象の選定にあたっては、医療・健康等の分野において、研究成果の国際的優位性の高いもの、実用化、産業化において重要な意義を有するものを優先する。我が国の限られた人的資源、予算等を有効に活用するためには、研究実績、リソース、技術等において強みや優位性を発揮できる分野、又は必ずしも優位性はなくても優先度が高く実施すべきである分野に集中した研究が必要であると考えられる。我が国で世界に誇る実績があり、世界をリードする医薬等応用研究が進められている分野は、がん、生活習慣病、脳神経疾患、感染症、免疫の分野である。タンパク質の構造・機能解析、創薬等のトランスレーショナルリサーチ、テーラーメイド医療等の成果を積極的に活用し、生命科学研究全体とリンクし、それらを相互に関連づけ、構造と機能の連関として集大成していくような、広い意味でのライフサイエンス研究のプラットフォームを構築することが肝要であり、米国をはじめとする世界の研究の潮流もこのような方向へ向かっていると考えられる。

タンパク質の解析の新たな技術開発と医薬等応用研究の連携は、遺伝子と生命現象の関係とそのメカニズム解明に直結するものであり、ここで創出される体系的かつ精度の高いデータは、各々の生命現象の研究にとって重要な基盤となる。また、そうした試みは、生命科学の新しい枠組みを生み出すばかりでなく、ひいては国民の健康の増進、福祉の向上等に大きく寄与することが期待されている。具体的には、病気の原因遺伝子から発症に至

る分子機構の解明、それに基づいた新しい治療法の開発、及び有用性が高く、副作用の無い、かつ効率的な薬効を有する創薬の開発に直結する。最終的には、これらの成果は、特許等の知的財産権の獲得に繋がり、我が国における生命科学をベースにした 21 世紀の新産業創出において、確固とした基盤を築き上げるものと信ずる。

(2) 薬学研究

明治以来、薬学における研究者の養成教育は創薬研究者と基礎生命科学研究者を二本柱としてきた。この両者は明確には不可分の関係にあり、基礎生命科学研究は創薬研究の基盤となるものであり、それぞれ基礎研究と応用研究に分けることもできる。この両者の基盤となる中心的な学問背景は化学であり、生命を記号ではなく分子で捉える学問である。この観点から、医学における重要な疾患と疾患鍵タンパク質を結ぶインターフェースにおいて薬学が果たす役割は極めて大きい。

薬学においては、酵素や受容体等のタンパク質の活性を制御する阻害剤あるいは活性化剤の分子設計が行われてきた。最近では遺伝子の転写を制御する合成小分子も創製できる。生理活性分子やタンパク質を可視化する技術、あるいは細胞のオルガネラに特異的に機能性合成小分子を送り込む技術も開発され始めている。ヒトにおいては Drug Delivery System (DDS) 技術の革新も著しい。これらの技術が創薬に直結していることは明らかであり、タンパク 3000 プロジェクトと疾患を結ぶインターフェースに位置づけられるものである。

従来、このような機能性小分子の分子設計は必ずしも論理的に行われてきたとは言い難い。ランダムスクリーニング等偶然の発見に期待する手法が多々見受けられた。しかしながら、タンパク質の高次構造が明らかになるにつれ、計算的手法も取り入れて、これらの分子設計が論理的に行われ始めている。

日頃から身近に臨床医学に接し、かつ化学に精通している薬学研究者の先導的研究は生命科学研究における機能性小分子の合成であり、開発である。そのゴールの一つが創薬におけるリード化合物の創製である。

薬学がプロテオミクス研究に期待することは二点ある。第一点は、生物学的、医学的に重要なタンパク質の構造解析が行われることである。高難度タンパク質を含む疾患関連タンパク質の高次構造情報は論理的分子設計する上において、画期的な進展をもたらす。重要なタンパク質の活性を制御すること、あるいはタンパク質の活性を捉える分子プローブを創製することは細胞内ネットワーク解析に必要不可欠であり、理論的創薬研究への道を切り開く。タンパク質の相互作用を解析する分子プローブの分子設計においても同様の議論ができる。

第二点として、化合物バンクの構築である。有機合成化学の力量が飛躍的に高まり、難度の高い化合物の合成が可能になってきたが、化合物の合成スピードが桁違いに速くなっ

たわけではない。大学の一研究室が年間に合成できる化合物の数はそれほど多いものではない。分子設計のきっかけとなるヒット化合物の創出には化合物バンクの構築が極めて重要であり、構築できた暁には高価値の知的財産となる。ヒット化合物から製薬企業の食指が動く創薬のリード化合物の開発が大学の研究室でも可能となる。このようなシステムが構築できれば、日本国内に製薬産業のベンチャー企業に相当する研究室創出の可能性が高まる。

諸外国、特に米国で臨床開発段階（フェーズスタディー）に入っている医薬候補品の多くが大学の研究室あるいはベンチャー企業から出てきたリード化合物に基づいている現状を見れば、日本において化合物バンクの構築は焦眉の急であることは言を待たない。日本における産学連携研究を真に促進する意味からも重要な基幹技術となる。

重要なことは、個々の生命科学研究が求めているタンパク質の高次構造を解析すること、及び生命科学研究において強力なツールとなる機能性合成小分子の創出を可能とするシステムを構築することである。

（３）食品・環境等に関する研究

人類は歴史の中で生活、すなわち「衣」「食」「住」の質を向上させる努力を続けてきた。日本は戦後高度経済成長をとげ、世界でトップクラスの生活水準を実現したが、一方で、メタボリックシンドローム、有害物質による健康被害、アレルギー性疾患の増大、生活環境汚染、資源不足といった種々の問題に直面している。食品・環境等の分野におけるプロテオミクス研究を推進することにより、これらの問題解決に取り組むことが急務である。

食品分野におけるプロテオミクス研究への期待として、新規機能性食品の開発や食品の安全の確保等が挙げられる。食品に含まれるタンパク質には、抗ウイルス・抗菌・抗酸化・抗老化・貧血防止・血圧低下・精神安定等の活性を有していて、人々の健康増進に寄与するものがある。これらのタンパク質の構造・機能研究に基づいて、食品由来の機能性成分による疾病治療薬へのリード化合物の開拓、あるいは疾病症状を緩和する成分のスクリーニングとメカニズムの解析を行い、新たな機能性食品の開発に結びつけることが期待される。一方で、食品タンパク質には、感染性プリオンやアミロイド形成タンパク質、毒性タンパク質等人々の健康を脅かすものも含まれるので、これらのタンパク質の構造機能研究により感染や毒性発現のメカニズムを解明し、解毒法や鋭敏な検出法を開発して食の安全を確保する。このようなプロテオミクス研究の推進が国民の健康増進や医療費削減を押し進め、更なる生活の質の向上へ繋がるものと期待される。

一方、環境分野におけるプロテオミクス研究への期待として、酵素を利用した環境浄化、新規クリーンエネルギー源の創出等が挙げられる。生活廃水・産業排水・排気等の浄化を目的として、汚染物質分解酵素を生産する微生物の利用が一部で既の実現しているが、酵素そのものを利用する方が、微生物の利用よりも、安定で、制御が容易で、場所をとらず、

二次汚染の心配がなく、更に化学触媒の利用よりも、安全性が高く、無公害であるといった特長がある。また、植物の光合成により地球上で大量に生産されているバイオマスの大部分はそのままでは利用できないが、酵素反応によってデンプンやエタノール燃料といった人類が利用可能なエネルギー源に変換可能であり、将来予想される食料不足や化石燃料の枯渇に備え、有用酵素の高機能化や高度利用研究が急務である。このようにプロテオミクス研究の成果が環境汚染やエネルギー問題の解決にも大きく寄与すると期待される。

以上のようなタンパク質の高度利用を図るために、タンパク質の生産、構造・機能解析の各分野における技術革新が望まれる。新しく開発されるX線やNMR等を用いて、従来では解析が不可能であったタンパク質の立体構造及び標的分子との複合体の立体構造を高分解能で決定することにより、そのタンパク質の安定性や酵素活性、結合活性、分子認識特異性の構造基盤を解明することができ、タンパク質の機能を自在に制御・改変することが可能となる。

タンパク質の構造・機能研究はこれまでも行われてきたが、個別的で、基礎と応用の間に隔たりがあった。膨大な立体構造情報と機能情報からのデータマイニングを可能にするために、共同研究や受託研究を通じて大学と企業の連携を推し進め、包括的な解析を行えるような研究体制が不可欠である。プロジェクトの推進によってこれらを実現すれば、基礎研究データの充実が図られ、ライフサイエンスの発展や、研究成果の産業化を促進することができ、ひいては国民の健康や生活の質の向上に貢献することが期待される。

第3章 プロテオミクス研究プロジェクトに必要な技術

前章に示された医学、薬学、食品・環境等研究からのニーズに応え、プロテオミクス研究を進めていくためには、様々な分野において技術革新を果たす必要がある。特に、現在の技術では解析が困難なタンパク質の構造を明らかにする次世代の解析施設・設備は、タンパク質研究の最重要な基盤として整備することが急務である。

広い意味でタンパク質の解析には、「生産」、「解析」及び「制御」の三つのステップがある。「生産」で試料を作り、「解析」で構造を解き、「制御」で機能を知ることになる。今までの研究において、「生産」のステップでは、深刻なボトルネックの解消を目指して、多様な技術開発が考案され、あるいは予備的に検討されているが、今後解析が困難なタンパク質に挑むためには、一層の自動化、ハイスループット化を図り、最適な生産方法・条件を検討し、出来る限り省力化する必要がある。また、「解析」のステップでは思い切った先端的な技術の開発を行う。更に、既に解明されている数千の構造の成果を機能解析に活かすために、「制御」のステップにおいて新たにケミカルバイオロジーや計算機科学を取り入れ、研究基盤を整備することが急務である。3つのステップは相互に密接に関連しており、解析が困難なタンパク質の全容解明のためには、それぞれのステップにおける研究開発を有機的に進める必要がある。「生産」、「解析」及び「制御」に係る研究・技術開発を緊密な協力

の下に実施するとともに、医学・薬学・生物学等アカデミアのユーザーからのニーズを反映し、それぞれのステップの研究・技術開発のプランニングを最適化するためには、情報を迅速に共有化・内外に提供する仕組が欠かせない。そのための「情報プラットフォーム」を構築することが必須である。

なお、技術開発の推進にあたっては、費用対効果も考慮する必要がある。以下個別の分野ごとに、求められる技術を検討する。

1. 「生産」分野

概要

タンパク質は多種多様で構造も十分に分かっていなかったため、労働集約型の個別的なアプローチが未だに主流で、その解明にあたっては「生産」のステップが深刻なボトルネックとなっている。現在、種々の方法の中から目的タンパク質に適したものを選択し、多くのパラメータを最適化するプロセスを、長期間の試行錯誤によって行っているが、「解析」可能な試料作成の成功率は著しく低く、特に高難度タンパク質の解析については、現行の手法では絶望的とさえ言われることがある。本プロジェクトでは、無細胞系タンパク質合成等の強力な新技術を開発し、約1万倍のスループットを目指して、多くの条件・選択肢を並行して探索し、効率的・体系的に、目的タンパク質に対する最適解を選び出すことのできる新規の自動化ハイスループットシステムを開発する。多様な個性をもつタンパク質に対応して、天然状態の分析、試行結果の評価を行い、特性を体系化することによって、タンパク質カテゴリーごとに手法とノウハウを蓄積する。更に、成果を「情報プラットフォーム」等を通じて広く共有する。

分析

タンパク質の発現、糖・脂質等の翻訳後修飾、複合体構成成分等を、質量分析装置、ナノ液体クロマトグラフィー等により、ハイスループットで網羅的に極微量の試料を用いて分析するため、これらの技術の感度、精度、スループットを更に高める。高度化された技術を駆使して疾患関連タンパク質の動態、翻訳後修飾、タンパク質間相互作用等を解明する。疾患関連のタンパク質については、疾患や薬物で変動するタンパク質を検出し、疾患との関係のバリデーションを行い、しばしば疾患の原因となる翻訳後修飾の異常や、疾患関連タンパク質と複合体を形成するタンパク質を同定することによって、機能ネットワークを明らかにする。立体構造解析に用いる試料には、機能的な天然状態（しばしば複数の状態が存在）で生産することが求められるので、方法・条件の選択や生産物の評価も、構造解析適合性のみでなく、機能の観点からも十分に行えるように技術を開発する。

合成

タンパク質の生合成、立体構造形成、機能発現のメカニズムに基づいて、多様なタンパク質に対応する合成法を開発する。高難度タンパク質の合成には、それぞれの特性に合わせた取組が必須であり、我が国における世界的にも極めて高い研究実績を活かす仕組みを構築する。様々な細菌、酵母、動物細胞、ヒト細胞等の系について改良を進める。大腸菌、小麦胚芽、ヒト細胞等の無細胞系について、10~100 倍の合成効率化を図り、重点的に、脂溶性タンパク質の合成、糖鎖の付加等の手法を確立する。タンパク質リフォールディング技術、阻害剤等制御化合物の活用技術、有用非天然型アミノ酸を位置特異的にタンパク質に組み込む技術等を開発する。目的タンパク質ごとに、多様な合成方法を探索し、また、多種類のコンストラクト、様々な複合体の形成等の多条件をスクリーニングするために、微量化、高度集積化、マイクロチップ化、超並列化、自動化によって飛躍的に（現状の約1万倍で）探索空間を拡大するハイスループットシステムを開発する。実験結果の蓄積とデータマイニングにより、論理的な探索を実現する。立体構造解析試料を大量合成するための大型ファシリティを構築し、ユーザーが利用しやすく、技術の習得も可能なサービス体制を提供する。

2. 「解析」分野

概要

本プロジェクトで対象とする解析対象は、細胞膜に依拠するタンパク質や非常に大きく複雑なタンパク質複合体等構造解析が困難なものが多いだけでなく、糖鎖、リン酸、脂質、アセチル基等の翻訳後修飾による機能の多様化もあり、戦略的な新規解析方法の開発が肝要である。X線は de novo 構造解析を、NMR は溶液状態の構造解析、固体 NMR を用いた細胞膜に依拠するタンパク質の構造解析に重点を置く。高等生物で多いマルチドメインのタンパク質で多々見られる、弱いが選択性の高い生体物質間相互作用では、そのドメイン構造は X線、NMR で行えるが、全体が結晶化できない場合は電子顕微鏡、X線溶液散乱や NMR titration 法等相補的な手法を組み合わせることで機能を明らかにしていく。いずれの手法においても、高度化とハイスループット化により構造解析を専門としない医学、生化学、分子細胞生物学等の分野の研究者が手軽に使える解析手法として整備していく。

X線

ヒトのタンパク質等において構造解析が可能な良質の結晶が再現性良く得られる確立は未だに非常に低く、結晶化の困難を打破することは今後のプロテオミクス研究にとって大きな活路を拓くこととなる。レーザー核発生や定常攪拌、モノクローナル抗体、ゲルチューブ法等の黎明期にある結晶化技術を、タンパク質生産システムと有機的に組み合わせることで、高難度タンパク質の結晶化を進める。また、サブナノリットル分注、超高速・高集積保存を可能とするマイクロ結晶化プレートや結晶化チップ、蛍光標識や画像自動判定

によるサブミクロンレベルの結晶の超高速認識、レーザーピンセットによる結晶回収、凍結法の自動化等の開発を組み合わせ、結晶化用タンパク質生産と X 線結晶解析実験双方へのフィードバックが行えるスーパーハイスループット結晶化システムを開発する。

超微小結晶高分解能構造解析のためのシステムを構築するため、X 線源として超高輝度マイクロフォーカスビームラインを開発し、大面積、高感度、高速の次世代検出器や超高精度回折計等の実験設備を整備する。解析エキスパートシステムの開発により解析の自動化・高速化・知識化を測るとともに、低エネルギー-SAD 法や、高エネルギー-MAD 法等の位相決定法を駆使することで、解析効率の 100 倍以上の高速化、完全自動化を目指す。

更に、以上で開発された各要素を有機的に融合し、統合実験システムを構築し全自動化・高速化を図ることで、困難度の高いターゲットの構造解析を行う。これらの新規技術は X 線自由電子レーザーやエネルギー回収型加速器等の次世代放射光の研究対象とされている単分子やナノクラスター構造解析に欠かすことのできない基盤技術でもある。

NMR

立体整列同位体ラベル (SAIL) 法は立体特異的にアミノ酸の特定のプロトンを重水素化することにより、溶液 NMR における分子量限界、測定感度の低さを同時に解決することのできる、我が国発のオリジナルな方法である。SAIL 法によるシグナルの減少と線幅の先鋭化は分子量限界を 5 万以上に引き上げ、シグナル帰属、構造決定の自動化にも貢献できる。

創薬開発におけるリード化合物探索段階では弱い相互作用の検出を迅速に行う必要がある。NMR フローセル、タンパク質の固定化技術、低温プローブ等の開発をすることで、弱い相互作用検出に適したハイスループットな NMR スクリーニング法を提供する。

固体 NMR は脂質二重膜に埋め込まれたタンパク質について原子レベルの構造解析ができる点で電子顕微鏡と並ぶ技術である。動的核分極 (DNP) 法におけるテラヘルツ波照射装置及び低温プローブの開発による 1 万倍の感度向上と固体 NMR パルス技術の開発を組み合わせることで分子量 3 万程度までの細胞膜に依拠したタンパク質の構造決定を可能とする。

世界最高の 930MHz の超伝導磁石の開発の経験を生かし、高磁場化によるシグナルの分離と感度の向上を図るため 1GHz 以上の超伝導磁石の開発を行う。4K 低温プローブの開発と組み合わせ更なる感度向上を目指す。

電子顕微鏡

極低温電子線顕微鏡は膜タンパク質の 2 次元結晶を対象とし、膜タンパク質の本来存在していた脂質膜内にある状態を高分解能で構造解析することができる我が国が誇る画期的な手法であるが、2 次元結晶化のための条件探索の自動化、測定・データ解析方法の高度化により解析範囲の拡大を図ることができる。一方、結晶を作ることなく立体構造を解析できる単粒子解析法や、組織や細胞の構造を立体的に解析できる電子線トモグラフィー法で

は、現在のところ分解能は低いですが、高分解能ドメイン構造を全体構造に当てはめることによって、擬似的な原子モデルを構築することで生物学的に極めて重要な構造情報が得られる可能性がある。

3. 「制御」分野

「制御」分野は、タンパク質の機能を知り、操るために重要な分野であるが、我が国においては組織的な取組が遅れている分野である。生理活性をもつ機能性小分子を積極的に見出し、医学・薬学・生物学研究のための武器として幅広く利用し、様々な方向から疾病や生命現象等を研究し化学的にコントロールすることを目指す技術を開発し、基盤を整備していく必要がある。研究対象タンパク質に阻害剤等の制御物質が利用できれば、医学・薬学・生物学分野の研究に広く有用であり、更に、新たな創薬に道を開くことが期待される。特に、タンパク質研究の成果を知的財産化するにあたって、制御化合物が最も重要になる。研究の分野は、ケミカルバイオロジーと計算化学が中心となる。一般的に、研究対象となる表現型を生む化合物をスクリーニングにより選定し、その化合物に影響されるタンパク質を割り出したり、標的タンパク質に特異的に作用する化合物を開発し、生体に対する化合物の影響を調べたりする技術を高度化する必要がある。まず、化合物については、アカデミアではこれまでは医学・薬学・生物学分野の研究に利用可能な化合物の数・在庫が少なく、常に利用できる状態ではなかったため、質の高い小分子化合物のライブラリー、バンクを構築することが必須である。我が国の強みを活かして、天然物を集積したバンクを作成し、新規の母核をもつ化合物を探索する技術、化合物の多様性を効率よく増大するフォーカストライブラリーを合成する技術の開発も重要である。活性やタンパク質結合に基づき、体内動態や標的タンパク質との相互作用のスクリーニング、機能性蛍光プローブや化合物チップ等による大規模スクリーニングを行うシステムを整備する。これにより、ユニークで複雑なスクリーニングを行い、ユニークな生理活性をもつ化合物を見出すことが期待できる。

標的タンパク質に結合する機能性小分子は、タンパク質の活性部位の立体構造にフィットするものを計算的にスクリーニングすることによって、ある程度得られるが、ケミカルバイオロジーや計算化学等を組み合わせた基礎的な方法論からの開発が重要である。巨大複合体を標的とする制御物質の設計は、複合体の立体構造と動的性質に基づいて行う必要がある。新たな分子設計手法、合成手法の開発も必須である。機能性小分子に加えて、抗体、アプタマー等の活用も図る。タンパク質工学により、タンパク質自体の働きを改変し、非天然型残基の導入等も行い、より有用なものとすることも重要である。機能性小分子のこれらのタンパク質への結合や動的機能発現等に、分子動力学専用計算機の構築とシミュレーション等、コンピュータのハードウェア及びソフトウェアの両面からの開発が重要である。生体を、多くのタンパク質によって構成されるシステムとしてとらえ、モデル化し

てシミュレーションするとともに、制御物質を摂動として用いて、より詳細なシステム解析に活かす。

「制御」分野の科学は生命現象を分子レベルで捉える学問と言い換えることもできる。これを推進する上で、更に重要な点は人材の養成である。医学、生物学上の重要な生命現象を理解し、その上で化学に精通している研究者は、欧米に比べ日本では極端に数が少なく、その養成が強く求められている。ケミカルバイオロジー研究及び計算化学が医学、生物学とタンパク質の高次構造解析のインターフェースになる。現在は構造・機能情報の少ない GPCR やイオンチャネルのような解析が困難なタンパク質においても、ケミカルバイオロジーと計算化学のアプローチにより、現象そのものの解明とともに、制御物質の作用点として最適なものが見出されたときには、最適な医薬品が完成している、ということも、近い将来には、夢ではなくなると期待される。

4. 「情報プラットフォーム」分野

タンパク質の構造と機能の解析研究を実施するにあたって、「情報プラットフォーム」分野は、「生産」、「解析」及び「制御」の3分野で生成される情報を標準的記述に基づき統合データベースとして管理・運用するとともに、そこから更なる統合的知見を生み出すための各種情報処理技術を開発する責務を有する。本分野における基幹技術開発は、次の3項目である。

横断的・統合的な LIMS (Laboratory Information Management System) の構築

プロジェクトとして最大限の成果を上げるためには、「生産」、「解析」及び「制御」分野が効率的かつ有機的に連携して稼動することが必須であり、各々の実験工程は横断的・統合的に管理され、高度にシステム化されている必要がある。ここで開発する LIMS とは、固定的なマネジメントシステムを単純に連結させるイメージではなく、プロジェクト期間中に各分野で多種多様な方法論や実験プロトコルが検討され、確立されていく中で、こうした実験情報をリアルタイムで更新しつつ関連分野での随時参照や高機能検索を可能とする、フレキシビリティの高いアーキテクチャを基盤とするシステムでなければならない。

各分野で産生される実験情報及び成果情報の統合データベース化

統合的 LIMS が稼動することにより、「生産」、「解析」及び「制御」分野で生成される成果情報及び実験関連情報を、相互に連携可能な状態で統合データベースとして管理・運用することが可能となる。LIMS 連携のとれた各分野のデータベースに蓄積された研究成果及びその下支えとなる実験情報は、標準化された形式で統合データベースにおいて共有化され、データの分野間相互関係が明確になる。更に、本プロジェクトで蓄積される構造機能

情報を、ヒトゲノムを基軸とする様々な情報（配列、立体構造、ネットワーク情報等）と有機的に関連付けて相互参照・マッピングすることが可能となり、個別の解析・解明研究だけでは得られない高度かつ有用な情報を新規に生み出すことを可能にする。

情報プラットフォームの活用、情報発信

本プロジェクトの成果情報はタイムリーに発信され、医療、健康、環境といった産業分野とも連携し、多様な研究成果を統合化する必要がある。創薬ターゲットの発見・バリデーション、ヒット化合物のスクリーニング、診断プローブの開発といった産業上のニーズに対し、本プロジェクトの関連情報リソースを総合的にマイニングして迅速に対応するための支援システムの開発が必要である。更に、このデータベース構築が標準化記述に基づいている有利性を生かせば、本プロジェクト終了後においても、データの追加・修正を含むデータベース管理が容易であり、また国内のプロテオミクス研究者がそれぞれのサイトにて日常的に利用可能なシステムとしても波及できるようにする。

第4章 研究の推進方策

1. 基本的な考え方

これまで述べてきたとおり、タンパク質の機能・構造を解析していく研究については、ライフサイエンス研究の基盤をなすものであり、国民の期待に応える成果を挙げるために、今後もオールジャパンのプロジェクトとして研究を推進してゆく必要があり、そのために真摯な検討と取組が望まれるところである。

基本構造の解明を中心に進められたタンパク 3000 プロジェクトにおいては、その評価報告書で指摘されたように、解析そのものがより困難で複雑なもの、中でも医学・薬学・生物学等において重要な役割を果たすタンパク質への挑戦が課題となっている。従って、今後のプロテオミクス研究における解析のターゲットについては、個々の解析研究者の関心だけでなく、医学・薬学・生物学等ライフサイエンスの研究に携わる研究者の視点から設定され、科学的に精選重点化が図られる必要がある。これはプロジェクトの入り口であると同時に、ゴールを明示することになる。

基本的な生命現象や疾患に関わる高難度タンパク質をターゲットとし、研究を飛躍的に進めるためには、新たなアプローチが不可欠である。そのためにはブレイクスルーをもたらすような高度な解析技術の組織的な開発と展開が不可欠であり、国家的規模の研究体制への計画的な投資が望まれる。国策としての大型の資金投資から新たな技術革新が容易となることは言うまでもなく、ヒトゲノム解析においては技術革新がプロジェクトの目的達成に大きく貢献した。X線、NMR、電子顕微鏡、質量分析計等の最新鋭の技術を駆使する近年のプロテオミクス研究の成果を見ても、エンジニアリング等の諸科学に支えられたテ

クノロジーを看過することは決してできない。

また、プロジェクトが効果的に運営され、所期の目的を達成するためには、当該諸技術の開発・革新が、シナジーを持ってプロテオミクス研究に貢献できるような研究体制の構築が必要である。「解析」技術に加えて、今まで隘路であった試料の「生産」技術や更に創薬に繋がるケミカルライブラリー構築に象徴されるような「制御」技術の開発が着手されるべきであり、これら技術開発・革新の成果をフルに活かすためには、それらが三位一体となって一つのシステムとして稼動することが肝要である。

しかしそうした革新的な技術に裏付けられた解析機器の開発、施設の整備を行うには、個々のタンパク質を土台としたライフサイエンスの研究からのニーズを適時的確に反映し、迅速に応えられるシステムを構築しなければならない。そうでなければ、折角の高度に開発された技術をライフサイエンスの充実に生かすことはできない。その意味で「技術」と「研究」は、例えてみれば車の両輪のようなものであって、本プロジェクトにおいては双方が緊密に連携し一つの研究プログラムに同期化されることで始めて人類に貢献するタンパク質解析の成果が期待できるものとなる。

上記三位一体の技術開発と革新を図る上で、また新たに生み出された技術の成果を真に有効に活用するために、国際的にみても先端的な研究を展開している一流の研究者の参加を得る必要があり、公募課題等の競争プログラムを積極的に取り入れるべきである。そうすることにより、研究者個人が持つ優れた独創性を引き出すことが可能になり、本プロジェクトの成功に繋げることができる。加えてプロジェクトの成果をより確かなものとするためには、企画、調整、そしてプロジェクトをサポートする強力な推進システム等のプロジェクトフォーメーションを構築することが必須である。

なお、知の発見と知財確保の観点からは、プロテオミクス研究においても、協調と同時に競争の論理が急速に加わっており、新しい知見の獲得と同様に知財の確保が急務である。究極の目標の一つである創薬、ひいては国民の健康の維持等、多額の投資すなわち国民の負託に応えるために、特許化や産業移転等の推進策を考慮すべきである。また研究規模も、個人から国のレベルに拡大した大型の研究プロジェクトの推進により多くの技術革新が可能となっている。これらを進める上で、無駄な投資をしたりエネルギーを費やさないためには、これまでに培い集積してきた技術や施設の活用、共用化を図るほか、国の内外を問わずゲノムネットワーク等他のプログラムとの連携や協力を推進し、各段階ごとの厳正な評価と見直しを必要とすることは言を待たない。同時に、次世代のライフサイエンス研究を担う若手研究者の独創性を育むための研究環境を保障することは極めて重要である。

2. これからのプロテオミクス研究の進め方

医学・薬学・生物学等の研究において焦点となっているタンパク質の多くは、脂溶性タンパク質、糖タンパク質、巨大なタンパク質複合体等であり、それらの解析は概して難易

度が高く、従来の研究手法や技術水準では構造の決定には困難がともない、しかも膨大な時間と経費が必要とされる。それらの解明には人的、資金的リソースに限りがあることから、予め対象を重要なものに絞り込み、必要な技術開発を進めつつ、戦略的に取り組まねばならない。その際、メタボリックシンドローム、感染症、がん等の疾患については、個々のタンパク質を対象とした研究だけでは解明できないことに留意が必要である。生体分子間の情報伝達カスケード、関連タンパク質の相互作用を考慮しつつ研究戦略を立てる必要がある。

重要なタンパク質の構造・機能を解明するためには、「生産」、「解析」及び「制御」の一連の過程全体を視野に入れて、集中的に取り組むことが肝要である。また医学・薬学・生物学等に携わる様々な領域の研究者や産業界の研究ニーズに合わせて戦略的にプライオリティを設定し、協力して標的となったタンパク質の解明に取り組み、その試料、構造・機能情報及び制御化合物を適時に提供できるような体制の整備が必要である。そのためには、前章で検討したように高度な科学や技術開発に支えられたタンパク質の「生産」、「解析」及び「制御」の各ステップを統合的に組み合わせ、最新の研究成果の蓄積・活用を図る情報プラットフォームを備えたシステム（以後、「システム」と仮に呼ぶこととする。）の構築が求められる。現在、文部科学省では、国家基幹技術の一環として、今までに類例のないタンパク質の統合的な解析システムを検討されているが、その実現を期したい。

先陣を争うプロテオミクス研究をめぐる国際競争の厳しさ、解析に携わる研究・技術人員や機器・施設の維持の難しさ等に鑑みると、ヒトゲノム解析と同様に、現行のタンパク質3000プロジェクトから途断することなく、その勢いや優位性を活かして、重要なタンパク質の機能・構造解析に取り組むことが緊要である。特に、革新的な技術の実現には比較的に時間を要することは言を待たない。「解析」分野のみならず、「制御」分野の研究は現時点では国家プロジェクトとしては未着手であることや、「生産」分野についてはタンパク質解明の入り口で研究全体のボトルネックとなっていることについて、特に留意が必要である。また、選択的に限られた資源を集中させるという観点から、システムに参画しようとする機関・研究室は、質・量ともに優れた設備、技術、人材を、また技術開発はもとより研究ニーズに即応する意欲と能力を保有、あるいは潜在的に有し、国際的な優位性を具備していることが重要である。

重要なタンパク質の解明については、構造解析の困難さゆえに原子レベルでの研究に至っていないターゲットが非常に多く、統合化されたシステムにおいて、それらのターゲットの解明を可能にする革新的な技術・方法を、一体として開発する必要性は極めて高い。ただし、「生産」、「解析」及び「制御」の各ステップで開発されるべき新技術については、一連のものとして円滑に稼働するだけでなく、医学・薬学・生物学等の諸分野からの需要を反映して、どのステップからも対応することが可能になるように配慮すべきである。殊に「制御」分野の設立は、国家プロジェクトの一環として広く化合物を収集・合成することによりライブラリーを構築し、利用可能な化合物の数を飛躍的に増やすことが可能にな

れば、創薬候補となる化合物数の増加、精度の一層の向上が期待されることである。

高難度タンパク質を対象とし、その機能・構造の解析を進めるためには、技術の開発やシステムの整備だけでは不十分であり、生命現象にとって重要なタンパク質に挑む「研究」の推進が不可欠である。「研究」とは個々に行われている先進的な医学・薬学・生物学等の基礎科学から発した応用的な側面を持つ研究のことである。

プロジェクトでは、医学・薬学・生物学や食品・環境等の個々の応用研究分野におけるプライオリティに基づき、リストアップされたターゲットとなるタンパク質を体系化し、「生産」、「解析」及び「制御」に係る新規技術の開発計画に反映して開発の目標や順序の明確化を図る必要がある。ターゲットとなるタンパク質は、まずは重要かつ速やかに解析できるものから着手し、システム側の技術開発の展開を踏まえつつ年度ごとに難度の高いものに移行していくようにするとともに、本プロジェクトに参画する研究者グループが随時アップデートして、常に最適化を図る必要がある。

そのためにはシステムの開発にかかわる研究者と我が国の第一線の医薬等応用研究の研究者との協力・連携体制を緊密なものとするのが極めて重要であり、双方のインターフェイスとなる場を設け、強固な連携を実現することが不可欠である。

システムで順次開発される新規技術も取り入れながら「研究」を効果的に展開する段階的なアプローチが重要であることは言うまでもないが、特に高難度タンパク質については、これまでに蓄積された技術、研究基盤を活用しつつ、それぞれのタンパク質固有の性質に合わせた技術開発を進めながらも、システムでは革新的技術開発を集中的に行い、その成果を個々の高難度タンパク質の取組に反映させることとしたい。

3. プロジェクトの遂行に必要な組織

我が国の研究者の総力を結集し、プロジェクトを有効に機能させるためには、プロジェクト関係者のみならず、医学・薬学・生物学等に造詣の深い有識者からなる組織を設置して、事業計画の全体的な統括・調整及び評価等を適切に実施する必要がある。

具体的なイメージとしては、卓越したリーダーの下に、有識者や各プログラムの責任者を集めて、事業計画の立案や全体的な調整等の総括を行う推進委員会を置く。文部科学省は推進委員会との協議を経て、内外の研究動向を把握しつつ、他のプロジェクトとの連携、調整も含め、我が国として最適の実施計画の立案を行う。このほかに、課題の選定、事業進捗の管理、知的財産の取扱い、広報の推進等を行う組織や、各技術分野の開発や産学の連携等を調整する組織、それらの組織をサポートする事務局等が必要と考える。

医薬等応用研究との連携や技術開発を全ての一つの中核拠点が担うことは困難である。革新的な技術開発に挑み、タンパク質そのものやその構造・機能情報を提供する統合的な「システム」に加え、これまで培われてきた優れた技術や機器が特に集積された施設について、共用化を図り、個々の応用研究に携わる研究者を支援していく地域センターとして

整備し、同センターを拠点とする優れた研究活動もプロジェクトの一環として進めることが重要である。

これら推進委員会の下での様々な活動を支援するとともに、医薬等応用研究と「システム」における技術開発、生産・解析・制御の各機能との連携を確保し、更には地域センターの活動を調整するために、企画・調整の実務を担当する「推進・支援センター」をプロジェクトの下に設置することが、プロジェクトの円滑な推進の観点から望まれる。

なお、プロジェクト事業に参画する研究機関、研究者の選定にあたっては、透明性、公平性が重要であることから、地域センターを含め公募を原則とし、重要な役割を担える機関、研究者が参加できる仕組みを構築する。

4. 人材養成

ゲノム研究の成果としてもたらされた生命の設計図を、生命活動の実態として読み解くために、プロテオミクス研究は、21世紀の生命科学の基幹分野として位置づけることができる。このプロテオミクス研究戦略の推進にあたって、殊にプロジェクトを実際に遂行する人材の確保、またその育成は最も重要な課題の1つである。現在策定中の第3期科学技術基本計画の「人材戦略」でも議論されているように、次代を担う人材の裾野の拡大、個性・能力の伸長、また女性、外国人等の多様な人材の活躍促進は今後の我が国の科学技術創造立国の根幹をなすものである。

本研究戦略は先端的な研究によって最高水準の科学技術を開発し、その成果を実際に国の存立基盤となる成果へと結びつけるものである。そのためには既存の概念に捕われない、常に斬新な発想と実行力を持つ人材を意識的に育成、登用することが必要不可欠である。

プロテオミクス研究戦略に直接関わる専門領域の人材の育成は当然であり、特に今後の課題となる高難度のタンパク質の取扱いに長じた研究者はもちろんのこと、バイオインフォマティクスやケミカルバイオロジー等の学際的な分野の専門家、計算機科学等の異分野から参画してくる研究者等の養成は重要である。また、成果を知的財産として確実なものにしていく人員は現在非常に限られており、広い分野の基礎科学の素養に富んだこの分野の人材を積極的に育てて行く必要がある。

我が国の大学では、伝統的な研究領域と新興研究分野の間では、欧米と著しく異なり、研究者の量的なアンバランスが大きく、そのため緊密な連携を実現するのは容易ではなかった。本研究戦略の実現に必要な人材は多くの階層から構成されているが、必要に応じて異なった専攻からの採用等、分野間の人的交流も重要である。また、女性研究者、外国人や経験に富む高齢者等多様な人材の登用も重要である。特に生化学や分子生物学の領域では若手の女性研究者は30%を越しており、今後の研究推進の戦力として期待される。

現在進行中のタンパク3000プロジェクトでは100名以上のポスドクが関わり、その中で経験を積みつつある。今後、重要な点は、これらの人材や現在大学院で研究指導を受けて

いる次の世代の若手研究者を単なる高級テクニシャンとして扱うのではなく、真の研究者として養成することである。次代のプロジェクトでは、革新的な技術の導入や開発により「生産」や「解析」の過程で自動化が図られるために、労働集約的な業務が大幅に軽減されることにともない、若手の研究者にはより創造的な研究業務への道が開かれることになるであろう。従来の研究手法や発想にとらわれない、新しい時代を担う研究者が成長していくことが期待される。と同時に、これらの研究を支える技術系職員や実験補助の人材の確保も大切な課題である。高度な装置、施設、解析技術を駆使する人材は、一朝一夕には養成できない。そのような専門家は、技術の開発に参加することで初めて成長するのである。

また、今後このような先端的なプロジェクトを進めて行く上で、国際的な視野を持った人材の育成が極めて重要である。欧米の最新技術や情報を捉えつつ、アジアの一員としての我が国の立場をアピールし、成果を共有することのできるグローバルな感覚を持つ人材が、こうしたプロジェクトから輩出することを強く願っている。

5 . 産業化への展望

例えば製薬企業が標的とするヒト由来タンパク質の結晶作成等は、技術的にも経費的にも困難な場合が多く、構造情報を得るまでには相当の時間と労力が必要である。ケミカルバイオロジーの導入等により、産学官に開かれた場となるシステムにおいて革新的な技術を開発し、化合物バンクを構築する等して、構造解析・機能解析の高速化、高精密化を目指し、産業化の道を開くことが必要である。またタンパク質発現技術を含め、施設・設備を企業がタイムリーに利用できる運用体制を検討する。

創薬の成功確率を高めるためには、これまで医薬品となった標的タンパク質と類似した結合部位を有するタンパク質ファミリーを標的とすることが有効である。既に標的タンパク質と薬物分子の相互作用が明らかになっている場合には、標的タンパク質とファミリーを形成しているタンパク質をゲノムワイドに整理することが適切である。これまでタンパク質の立体構造が分からなかったために薬物分子との相互作用が特定できなかったものについては、徹底的に相互作用解析を行うことが有効である。

製薬企業はそれぞれの得意とする疾患領域があるため、基盤としては、タンパク質の立体構造情報を中心とした創薬に有用な情報を提供することが重要である。個別疾患については、共同研究や受託研究等を通じて個々の研究室で行われている応用研究と個別の企業との連携により、焦点を絞った研究を進めることが期待される。既存薬物の標的となるタンパク質の半分以上は細胞膜に依拠するタンパク質であり、現在進行中の創薬プロセスにおいてもこれらのタンパク質の構造・機能解析は重要なテーマである。克服すべき課題は多いが、プロジェクトにおいて途中経過を含め成果が公表されれば、独自に研究を進める企業にも有益な情報として活用できるようプロジェクトの効用を明確にすべきである。

先進国においては、肥満・疲労・老化等への問題意識の高まりに由来して、今日、多くの健康食品が市場に出回っているが、いわゆる保健・健康食品の「証拠に基づく事業展開」の根拠となる EBN(Evidence Based Nutrition)の本質的実現が求められている。また、BSE問題に代表される食の安全・安心のゆらぎを打開し、心身ともに健康で文化的な生活を保障する必要がある。これらの実現には言うまでもなくタンパク質の解析が重要な役割を果たすため、創薬と変わらないレベルでその構造・機能研究を強力に推進することが必須である。

一方、遺伝子組換え食品や生活を取り巻く人工物質（環境ホルモン）の安全性の評価研究も緊急の課題であるが、その研究基盤として動物と植物双方のタンパク質研究推進が必須である。更に、種々の酵素の能力を利用した有用物質生産や廃棄物処理を推進するために、耐熱性や耐酸性に優れた極限環境生物由来酵素の構造機能研究も極めて重要である。天然に存在する酵素の能力を格段に高めたスーパー酵素の創製のためにも、タンパク質の立体構造と機能及び産業利用可能性とを結びつけたデータの蓄積と集約が期待される。食品や環境に関連する分野では、プロテオミクス研究は国民の日常生活に密着している。そのため、食品・環境分野におけるタンパク質の産業利用の可能性は広範多岐にわたり、市場が広大で経済的な効果大きい。大学の研究室と企業の開発窓口の距離は近く、しかも医薬品開発に較べて実用化・企業化が短期間で達成できる利点もある。科学の力を活かし新たなタンパク質利用技術を数多く開発して、日本発の知財を活かすための体制づくりが一日も早く望まれる。

6. 当面取り組むべき課題

平成 14 年より 5 か年計画で始まった現行のタンパク 3000 プロジェクトは平成 18 年度末をもって終了する。しかしながら、前述したように世界各国は、国民の健康福祉、知的財産権の先取、将来の経済的な利益の確保を目指して、医療・創薬等に直結するタンパク質の構造・機能解析に向けた施策を推進しており、例えば巨額な資金を投じて基盤整備を終えた米国は、この平成 17 年 7 月から実施フェーズに入った。現時点では我が国が優位に進めているものの、科学的に価値が高く知財獲得のターゲットとなる高難度のタンパク質の解析は極めて難しく、早急に戦略的な取組が必要となっている。

したがって、国家基幹技術の一環としてのタンパク質の統合的な解析システムの整備に本格的に着手する前に、基盤的な要素技術を開発することとし、これらタンパク質の解析ができるだけ早期に円滑に実施できるようにすべきである。開発期間は当面 3 年程度が想定される。

対象となる要素技術とは、システムを構成する「生産」、「解析」、「制御」及び「情報プラットフォーム」に係るもので、現在着手されておらず、医学・薬学・生物学等の発展に資するような高難度タンパク質の解明にブレイクスルーが必要である技術であり、かつ波

及効果が大きいものであることは言うまでもない。経費、時間、人的物的な資源に限りがあることから、達成期間、必要資金、優先度等を精査し、特に国際競争に打ち克つためにも速やかに優れた提案をすべきもの、我が国の強みを活かして直ぐにでも着手できるもの等の選考基準を検討し、公募により選定することが重要である。

プロテオミクス研究戦略作業部会委員名簿

氏名	所属・役職
阿久津 秀雄	大阪大学蛋白質研究所・所長
稲垣 冬彦	北海道大学大学院薬学研究科・教授
岩柳 隆夫	(株)日立製作所ライフサイエンス推進事業部・CTO
大島 泰郎	東京工業大学・名誉教授、日本蛋白質科学会・会長
門脇 孝	東京大学大学院医学系研究科・教授
郷 通子	お茶の水女子大学・学長
高井 義美	大阪大学大学院医学系研究科・教授
田仲 昭子	理化学研究所タンパク質構造・機能研究グループ・チームリーダー
田之倉 優	東京大学大学院農学生命科学研究科・教授
豊島 久真男	東京大学・名誉教授、大阪大学・名誉教授
豊島 近	東京大学分子細胞生物学研究所・教授
中西 重忠	大阪バイオサイエンス研究所・所長
長野 哲雄	東京大学大学院薬学研究科・教授
中村 春木	大阪大学蛋白質研究所・教授
西島 和三	蛋白質構造解析コンソーシアム・幹事長
山本 雅	東京大学医科学研究所・所長
横山 茂之	東京大学大学院理学系研究科・教授
若槻 壮市	高エネルギー加速器研究機構物質構造化学研究所・教授
・・・主査	・・・主査代理

協力者

氏名	所属・役職
長田 裕之	理化学研究所長田抗生物質研究室・主任研究員
北 潔	東京大学大学院医学系研究科・教授
五條堀 孝	国立遺伝学研究所生命情報・DDBJ 研究センター・センター長
佐々木 孝友	大阪大学大学院工学研究科・教授
高木 広明	(株)プロテイン・エクスプレス・取締役副社長
高橋 良輔	京都大学大学院医学研究科・教授
谷口 克	理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター・センター長
姫野 龍太郎	理化学研究所情報基盤センター・センター長
平野 久	横浜市立大学大学院国際総合科学研究科・教授
古谷 利夫	(株)ファルマデザイン・代表取締役社長

プロテオミクス研究戦略作業部会における審議の過程

第1回（平成17年6月19日）

- ・国内外のタンパク質解析研究プロジェクト等の状況について
- ・今後の研究の在り方及び構想について

第2回（平成17年6月28日）

- ・ユーザーから寄せられる期待について（ヒアリング）
- ・基幹技術で使われる技術各論について（ヒアリング）
- ・論点の整理、報告書に盛り込む内容等について

第3回（平成17年7月11日）

- ・ライフサイエンス委員会への報告書について

第4回（平成17年7月29日）

- ・ライフサイエンス委員会への報告書について（まとめ）

（注）プロテオミクス研究戦略作業部会の正式発足は平成17年7月29日であるが、実質的な検討をプロテオーム研究戦略検討委員会において進めており、ここでは全体の経緯をまとめて示している。