

成果報告票 (PD・PO)

課 題 名	ターゲットタンパク研究プログラム
P D の 氏 名	江口 吾朗 (平成19年度～20年度) 別府 輝彦 (平成21年度～現在)
P O の 氏 名	月原 富武、米田 悦啓、植田 弘師、中島 春紫

1. プロジェクト開始時におけるターゲットタンパク研究プログラムの目標

本研究プログラムは、これまでのプロジェクト等によってもたらされた研究成果や研究基盤 (NMR および X 線結晶構造解析施設等) を活用し、現在の技術水準では構造解明がきわめて難しいものの学術研究や産業振興に重要なタンパク質をターゲットに選定し、高難度タンパク質の構造・機能解析のための技術開発を行いつつ、ターゲットタンパク質の構造と機能の解明を目標とする。

「技術開発研究」では、タンパク質試料をつくる「生産」、立体構造を明らかにする「解析」、および機能を操る「制御」の技術開発を、また、「ターゲットタンパク研究」では、基本的な生命現象の解明、医学・薬学等への貢献、および食品・環境等の産業応用に向けてターゲットとなるタンパク質群の構造・機能解析を、一体化して進める。

特に、共通性・汎用性の高い技術開発については、本研究プログラムの研究支援のために本研究プログラム前半3年間で基盤的な技術開発や技術基盤の整備を行う技術開発研究を行い、後半にはそれらの開発技術を個別研究に応用することにより、高難度タンパク質の構造と機能の解明を推進する。

(当初年次計画は補足資料1)



2. PD、POの主な役割に対する取組状況等のターゲットタンパク研究プログラムの運営に関する事項について

(1) プログラムの進捗管理及び総括

1) POの職務分担: 本研究プログラムは多岐の研究分野にわたるために、研究分野ごとにPOの担当を決め、POの報告をもとにPDが総括し、これら研究分野の進捗状況を把握・管理し、PD/PO合議の上、研究計画の見直し等研究推進を行った。

2) 毎年度内部評価を実施: 第2年度からは毎年度研究実施者に進捗状況の自己申告票(「自己点検票」)の提出を求め、これを基に各担当POはヒアリングまたはサイトビジット等を実施して進捗状況の把握に努めた。その結果を内部評価原案としてまとめ、PD/POの合議により評価を確定し、研究課題個別に研究開発計画や研究の進め方に関する改善点の指摘等助言を行った。

3) 研究課題の統廃合の実施: 本研究プログラムの前期最終年度(平成21年度)の内部評価においては、それまでの各課題の研究進捗状況を精査し、後期に向けての研究推進方針・重点課題を明確にし、最終目標の達成が困難と判断された課題については、研究計画の見直しを求め、他の研究課題との共同研究等に集約して実施することとし、ターゲットタンパク研究課題2題を終了した。また、「革新的技術開発」課題については当初目標とした成果が得られたことにより、当初計画通り平成21年度で研究課題を終了し、本研究プログラム後期においては、共同研究等を通して、これまで開発した技術をターゲットタンパク研究全体の推進に資することにする等、本研究プログラム全体の研究課題の再編成を行った。課題数の年次推移を補足資料1に示す。

(2) プログラムの運営方針に係る(文部科学省への)助言・提言

1) **研究計画見直し案の提言**：毎年度実施する内部評価により、本研究プログラムの成果最大化のための研究課題見直し原案を文部科学省に提示し、助言・提言を行った。

また、個別課題による構造解析促進のための放射光施設への利用及びわが国発の独自技術である SAIL 法の個別課題における利用促進のための支援を文部科学省に提言した。

2) **研究課題の追加公募への協力・研究課題の統廃合の助言**：外部評価による追加公募必要性の指摘に対して、採択課題の候補案及びその採択についても協力・助言を行った。さらに、本研究プログラムの後期においては、前述の通り、研究課題の再編成案を提言してきた。再編にあたっては、とりわけ人材育成・確保の観点から、若手研究者の研究継続性への配慮を提言した。

3) **研究実施者からの要望の集約と提言**：推進委員会等において、個別課題や技術開発研究等実施者からの意見・要望を的確に集約し、提言してきた。特に、東日本大震災後、PF放射光施設をはじめとする当該地域の研究機関における被災状況報告を受け、研究推進に支障なきよう支援頂く旨提言した。

(3) プログラム推進委員会等の開催・運営(補足資料2)

1) **毎年度期初における研究推進の方針策定**：本研究プログラム開始時より、毎年度2～3回の推進委員会を開催した。期初においては、内部評価の実施方針及び外部への情報発信の場としてのシンポジウムや多様な研究実施者、とりわけ若手研究者の研究交流、情報交換を可能ならしめるための研究交流会開催等、その意義付けを明確にし、当該年度の推進方針・行事予定を定めた。

2) **年度末における次年度計画の概略策定**：POによる研究課題の内部評価報告に基づき、研究課題の重点化等についての意見交換を行い、年度末において、次年度以降の推進に向けての概略の推進方針を定めた。

3) **外部研究機構等との協力推進**：宇宙航空研究開発機構(JAXA)における国際宇宙ステーション「きぼう」を利用した「高品質タンパク質結晶生成実験」について、同機構との協力・連携関係を進め、同機構において本研究プログラムの優先枠が設定されることになった。その結果、これまで、本研究プログラムから30件以上におよぶタンパク質が搭載され、実験が行われてきた。

4) **推進体制の適正化**：推進委員会傘下にPD/POと研究実施代表者の一部から構成される運営委員会を設置した。推進委員会は前述の通り、当該年度の推進方針を定め、運営委員会に対しては、その方針に基づきシンポジウムや情報共有のための各種行事等、具体の活動実施のための指示・監督を行った。なお、平成21年度には「行政刷新会議」による「事業仕分け」の指摘を真摯に受け止め、推進体制を見直し、組織をより簡素化することにより、各委員会の責任を明確化し、機動的な活動が可能となるような体制に改組した。

(4) プログラム推進のための実施者への指導・助言

1) **構造解析研究取組強化の指導・助言**：ターゲットタンパク研究(個別課題)に採択された代表者の多くは、機能の研究において実績のある研究者であるが、これらの研究者が機能研究とは異なった困難を伴う構造研究に粘り強く取り組むことが出来るかどうか、このプログラムの成否の鍵を握っていた。後述する「全体交流会」及び「班会議」並びに「年次報告(内部評価)」、「中間評価」等における口頭発表、ポスター発表、書面評価とそれに対する電話/電子メール等による質問等様々な機会を捉えて構造研究への取り組みの強化を求めた。これにより、初期に設定された本研究プログラムの目標を高い水準で進捗させることができた。技術開発に対しても、個別課題研究への支援を効果的に行うための予算面での措置等を臨機応変に行い、本研究プログラム全体の効果的な推進を図った。

また、当初目標に対し、進捗が困難あるいは遅延していると認められた場合には、別途当該機関へのサイトビジットを行い、十分な議論のもとに研究計画の見直し、修正・改善を指導してきた。

2) **技術開発課題への助言・指導**：技術開発各課題は、高い目標に対して綿密な計画のもとに開始された。この間実施者は多くの困難に遭遇したが、PD/POとして目標に掲げた水準を下げることなく事業を推進するように実施者を奨励してきた。

「生産」領域：困難で新たな技術開発が求められるものが少なくなかった。とりわけ特定の指定されたヒト(或いは高等動物)の膜タンパク質の結晶化を行うことは容易なことではない。目標に掲げている困難なターゲットそのものを、結晶化にまで持って行くことのできる技術を追求することを実施者に強く求めた。その結果、成果も見えるようになった。

「解析」領域：SPring-8、PFともに10マイクロサイズ以下の微小結晶からの構造解析法、および結晶の重原子ラベルを必要としない構造解析法を構築するという当初の目標の水準を堅持することを強くお願いした。その結果、それぞれの施設に培われた最高水準の技術を組み合わせることにより、世

界最高性能の2本のタンパク質構造解析用放射光ビームラインを完成することが出来た。

また、プログラムを推進するためには放射光ビームラインの活用は必須であり、本研究プログラムでの既存のビームライン利用システムを構築することも進めてきた。ビームラインのタイムリーな活用が行われ、多くの成果を挙げている。

さらに、個別解析グループに対して SAIL アミノ酸購入のための支援を行って、SAIL 法による NMR 構造解析を推進した。

「**制御**」領域：化合物ライブラリーの整備と活用は本プログラムのみならず、我が国の創薬科学発展に重要であることから、総合科学技術会議はこのライブラリーのプログラム外への公開を提言した。この提言は新たなルール作りを必要としたが、化合物ライブラリーワーキンググループ活動を通じて各種困難の克服と活用実績作りに貢献した。この新たな活動は平成 22 年度からの最先端研究基盤事業「化合物ライブラリーを活用した創薬等先端研究・教育基盤事業の整備」に繋がった。一方、技術開発事業としてのウェットスクリーニング法の開発研究には優れているが、個別課題への支援活動が低いことをあらゆる機会に指摘し、積極的な支援活動取組を求めてきた。その結果成果が見えるようになった。

「**情報**」領域：他研究課題との連携を深め、各研究課題から産生される研究成果のタイムリーかつ的確な情報把握に努め、積極的に外部発信するよう求めた。また、構造解析研究に必須となるビームタイムの確保に関しては、解析領域と連携して予約システムの早期開発を進め、研究実施者の利便性を高めるよう奨励した。さらに、開発されたインフォマティクスのツールについて、公開サイトからのアクセスが可能となるよう指導した。

3) **ターゲットタンパク研究（個別課題研究）への助言・指導**：個別課題の大半は優れた機能解析研究に根ざしたものであり、構造解析に関しては開始したばかりであることが多かったため、分野別「班会議」等の発表に対する講評では必ず、タンパク質構造解析に基づき、機能解析での情報と合わせた創薬や産業応用をめざすよう指導してきた。また、技術開発の最新技術セミナー「研究交流会」には積極的に参画し、構造解析技術の具体的適用を助言してきた。

機能解析に関連する研究では優れたものがあるものの、構造解析に大幅な遅れが認められた事例があったが、中間評価の機会に PD/P O 合議の結果、研究計画の見直しを求め、生産・構造解析研究者との新たな共同研究を促す等の助言を行った。さらにサイトビジットにより、具体的、戦略的な取組への助言を行い、その後の進捗が順調に推移しているか否かの確認を行った。

(5) ターゲットタンパク研究プログラム内における連携のための調整

研究発表など相互に知り得る情報を共有できる場ではより積極的に、異なる個別課題との連携を調整し、基盤技術の活用に関しては「全体会議」、「班会議」の機会に班員全員に連携を呼びかけてきた。

1) **機能研究と構造研究の連携**：生産・構造解析研究者の協力を助言することにより、構造・機能研究の大きなブレークスルーに結び付いた事例や「制御」領域のハイスループットスクリーニング機器使用による課題遂行に大きな前進があった。

2) **隣接する研究課題の連携**：隣接する研究課題に対象を広げることにより、機能のより深い理解が見込まれる事例が認められたために、当該課題間での連携を行うように助言した。その結果、期の途中で課題間での共同研究が開始され、著しい成果が得られた。

3) **構造解析のための放射光施設利用の協力**：高エネルギー研 P F の東日本大震災による被災により、その放射光施設が使用不可能となっているが、この間構造解析等の遅延が生じないよう SPring-8 にも支援を求めた。その結果 SPring-8 においてビームライン割当を増設することにより、利用者のニーズに応えられた。なお、P F と SPring-8 とでは従来結晶マウンティング方法が異なっていたが、本研究プログラムにおいてその規格を共通化する技術を開発したことにより、これらがより一層円滑に代替できた。

(6) 研究成果の発信、社会との関係を意識した普及・啓発活動、及び科学コミュニケーションに関する指導・助言（補足資料3）

1) **知財取得への取り組みについての指導・助言**：研究成果を具体的の特許等知的財産権の確保に結び付けることについては重要であることを認識しており、実施者にもその取得を奨励してきたが、その一方で、医学・薬学分野のサイトビジットの機会に、大学知財部の担当教員の同席を求め、タンパク質研究の知財に対する支援や取組についての実情等の説明を受け、アカデミア創薬あるいは産業応用に対する知財のとらえ方についての議論を交わしたが、必ずしも知財を急がず確かなものにまで熟成させることも重要であるとの認識に至った。

2) **社会一般への情報発信の企画・運営**：毎年度 500 名程度の聴衆を集めた公開シンポジウムを開催した。研究専門家のみならず企業や一般の方々も聴講されることを前提に理解されやすい講演を編成するとともに、海外の著名な研究者を招聘し、タンパク質研究あるいは本研究プログラムの社会的な意義を強調する会とした。

また、本研究プログラムは基礎研究を主体とした研究プログラムであることから、国民一般からその意義をなかなか理解されにくい点がある。このために、本研究プログラムの学術的、産業的、社会的な意義等を様々な観点から、高校生から研究者に至るそれぞれの方々に応じて理解して頂くパンフレット及びリーフレットの作成を企画し、広範な部署に配布した。

3) **産業界への情報発信の企画・運営**：研究実施者と産業界との間での議論を深めるために、比較的少人数の「産学懇談会」を企画した。日本製薬工業協会及びバイオインダストリー協会との密接な協力下、これまで計 5 回開催した。PO は本会議の進行役を務め、産業界からの意見聴取の活性化に努めた。また、2011 年度の日本蛋白質科学会においては、多くの製薬企業が参加している「プロテイン・モール関西」との共催によるシンポジウムを開催し、企業関係者とのつながりを深め、社会との関係を意識した普及活動に努めた。

4) **学界への情報発信の企画・運営**：日本蛋白質科学会、日本分子生物学会、日本生化学会等関連学会においてワークショップ開催を企画・運営し、構造生物学と分子細胞生物学の強力な連携研究を推進するために、本研究プログラムの趣旨である生命科学にとって重要なタンパク質の機能と構造を統合的に理解するための啓発活動を推進するとともに、本研究プログラムの研究成果発信に努めた。

(7) プログラムの推進及び評価のためにおかれる会議への出席

本研究プログラム推進のための内部評価者として、推進委員会及び運営委員会の主要な委員として積極的に出席し、研究実施者からの研究状況報告を的確に評価し、研究計画の個別見直しや研究課題の調整等の審議を行った。

また、総合科学技術会議や中間評価のための評価委員会等外部評価のための会議においては、研究成果や研究の推進状況等を説明しつつ、積極的に議論を行い、指摘事項等については真摯に受け止め、研究推進に反映してきた。

(8) 必要に応じてサイトビジットによる進捗状況の把握

前述してきたように、毎年度、研究実施者の書面による報告を基に評価を行い、研究進捗が思わしくない研究課題に対しては、当該研究機関のサイトビジットを行い、研究の実情を把握し、他の課題実施者との共同研究を促す等課題推進の助言を行った。

(9) 人材育成の取組に関する指導・助言 (補足資料 3)

1) **若手研究者の共同研究への積極的参加の助言**：本研究プログラムは異分野融合の研究プログラムであることから、若手研究者がこれに積極的に参画することにより、異なる分野の研究・技術の習得に努めるように助言してきた。

2) **若手研究者のためのセミナー開催と自己啓発への助言**：合宿形式による「班会議」を企画・実施した。この会議においては若手研究者が発表する場とし、自由な雰囲気である異なる分野の研究者・研究代表者、基盤技術研究者と交流できる場とした。さらに、技術開発分野における最新技術を若手研究者に向けて紹介する研究セミナー「研究交流会」を設けた。また、シンポジウム等の機会においても、ポスターセッションは若手研究者が発表するように求め、本シンポジウムの場での研究内容の議論を通じて指導・助言を行った。

3) **最先端・次世代研究開発支援プログラムへの採択**：本研究プログラムの若手研究実施者から学術振興会による「最先端・次世代研究開発支援プログラム」に 14 名採択され、新たな研究が展開されている。

3. 今後の展望

(1) **ライフサイエンス基盤技術を担うプラットフォーム**：技術開発分野においては、「生産」、「解析」、「制御」、「情報」とも、当初困難と考えられていた目標を達成し、本研究プログラムの個別課題に具体的に適用され、その有効性が確認されている。これら生産・構造・制御技術は共通性・汎用性の高い技術であり、オートタキシンでは、ターゲットタグ付加タンパク質をヒトの培養細胞系で大量発現し、微小な針状結晶を作成し、マイクロフォーカスビームラインを用いて構造解析に成功した。本プログラムで構築された技術を結集した成果である。本研究プログラムで構築された無細胞系発現系と脂質メソフェーズ法によって、カサノリ由来ロドプシン 1.6 Å 分解能の結晶構造解析に成功した。その他、抗体との融合による膜タンパク質の結晶化、構造解析も成果を挙げており、利用が広がっている。

今後これらの領域は連携し、基盤技術拠点として一体化し、生命科学、創薬・医療、食品・環境等産業応用の技術基盤を担うプラットフォームとして、本研究プログラムのみならず、広く国内のライフサイエンス研究者の利用に供することによって、我が国のライフサイエンス分野の研究水準をより一層高めていくものと期待される。

(2) 生命現象理解への新たな展開：「基本的生命」分野においては、高度に純化したタンパク質を利用して、細胞間接着やオートファジー現象など、これまで再現が不可能であった、多くの生命現象を試験管内で再現できる実験系が次々と創生されることが期待でき、基本的な生命の理解にとって、より優れた成果が期待され、生命科学全般の進展に対する大きな貢献が期待される。

これらの成果の積み重ねは、「人工オルガネラ」「人工細胞」の構築につながり、**Synthetic Biology** という新しい学問の創出につながることを期待される。

(3) 創薬・医療分野への貢献：「医学・薬学」分野においては、これまで困難とされた種々の複合体結晶構造の解明に成功すると同時に、免疫・炎症疾患、線維症、熱帯病、生活習慣病における重要な鍵タンパク質と阻害剤との共結晶解析を通じた創薬デザインについて、優れた実例を示すことに成功した。構造解析と機能解析の双方向性研究による化合物最適化につながり、動物個体レベルで有効な化合物のプロトタイプが完成しつつある。また、ごく最近では創薬ターゲットとして最も注目される脂質メディエーター合成酵素の構造と基質との共結晶解析から、これまで解明困難であった生理活性脂質の受容体活性化機能を原子のレベルで解明することに成功しつつある。

こうした最先端情報をもとに戦略的なアカデミア創薬設計が可能となることを期待される。

(4) 食糧・環境問題等への貢献：「食品・環境等産業応用」分野では、ポリケチド合成酵素、多糖分解酵素、キラル化合物生産酵素など産業上応用価値の高い酵素の構造と機能が多数解明され、これらの成果から有用物質生産への近日中の貢献が期待できる。一方、ジベレリン、アブシジン酸、開花ホルモンなど植物ホルモンの作用機作に関する動的な機構が明らかとなりつつある。植物の育種には長い時間を要するが、環境適応や有用物質生産植物の育種に直接結びつく成果が十分に見込まれる。

4. 特記事項

構造解明がきわめて難しいとされていた膜タンパク質とタンパク質・核酸複合体の新しい構造をそれぞれ5件と13件を最先端の雑誌に発表し、我が国の構造生物学を新たな段階に押し上げた。学術研究や産業振興に重要な機能の研究が17件、構造研究に先行して同様な雑誌に発表され、引き続いて構造研究を展開している。これらは、PD/POのリーダーシップのもと困難な構造研究を正面に捉え、グループの枠を超えて、多数の機能解析研究者と構造解析研究者間の連携を密にして推進したことに他ならない。大規模で多様な研究者集団の個々の能力を有機的に結集し、効率的に研究を推進することで、個人の能力のみでは乗り越えることが困難な課題を克服できたのは、PD/POのリーダーシップが発揮できる受託研究の特徴が活かされたことによると言える。個人の自由な発想が最大限重視される科研費の研究では不可能なことであった。

本プログラムでは、最先端の機能研究が求める困難な構造研究を集中的に実施した。その中で新たな構造研究の方向性も鮮明になってきた。動的構造、精緻な構造や大きなシステムの構造など機能している状態に限りなく近い構造を明らかにすることである。本プログラムでもすでにそうした研究が出て来ている。

また、化合物ライブラリーの活用が浸透し、構造研究と合せて企業との契約が成立した事例も出ており、我が国におけるアカデミア創薬が現実的になりつつあると実感できる。本研究成果をさらに社会にアピールすることで、得られたリード化合物の企業への導出を図るべきであろう。本プログラムのアカデミア創薬から企業創薬への導出の例を多く出すことは大きな社会貢献と言える。