

はじめに

平成13年2月にヒトゲノム解読国際プロジェクト（ヒトゲノム計画）において、ヒトゲノムのDNA概要解析結果が公表された。当時それまで解読されたゲノムの遺伝子を調べたところ、約30%が既にX線やNMRにより立体構造が決定されている蛋白質と相同であり、残り約70%に対応する蛋白質の立体構造が決定されれば、ゲノム情報を対応する蛋白質構造情報へと翻訳できると想定された。

科学技術会議ゲノム科学委員会「構造ゲノム科学研究における我が国の戦略について」（平成12年11月17日）によれば、1万～1万2千種類のファミリーを代表する蛋白質構造を決定すれば、上記の残り約70%が決定されると試算され、国際協力により、蛋白質全ファミリー（代表）の立体構造決定を目指し、5～10年間で約1万種類の構造について概要の決定を目指すのが妥当であると述べられており、その中で日本については、国全体の協力体制の構築により、以後5年間で全ファミリー構造（約1万～1万2千種類のタンパク質）の約3分の1以上のタンパク質基本構造^{（注1）}の決定を目指すのが妥当と示唆された。

このような背景のもとで、「ポストゲノム戦略の推進について」（平成12年12月、科学技術会議政策委員会）及び総合科学技術会議分野別推進戦略（平成13年9月）に示されている方針及び構造生物学に関する最新の状況を踏まえて、タンパク質の構造・機能解析について推進を図ることとされた。それを受けて科学技術・学術審議会計画・評価分科会ライフサイエンス委員会が取りまとめた「当面の研究開発の推進に関する考え方」（平成13年8月）及び「新たに重点的に取り組むプロジェクトの具体的実施方針」（平成14年2月）に従い、5年間でタンパク質全基本構造の3分の1と見積られる約3000種以上の構造及び機能を解析するプロジェクト（タンパク3000プロジェクト）が、21世紀において我が国が真に科学技術創造立国となることを標榜して企画された「新世紀重点研究創生プラン（RR2002）」^{（注2）}の一環として、平成14年度から5年間の計画で開始されることとなった。

プロジェクトは、理化学研究所が担当する「網羅的解析プログラム」と大学等が担当する「個別的解析プログラム」の二つのプログラムにより構成された。プロジェクトを推進するにあたっては、推進委員会を設置してプロジェクトの進捗管理及び総括、基本方針の立案を行い、その下に5つのワーキンググループを設けて、課題横断的に審議・検討が行われた。また、本プロジェクトの成果や運営体制などについて評価点検を行うために、事業開始2年度目にあたる平成15年度より、外部有識者からなる評価委員会が外部に組織され、推進委員会に対する助言、勧告が行われた。

本プロジェクトが平成19年3月末に終了したことを受け、文部科学省により改めて評価委員会が設置され、平成19年4月16日（月）に第1回、平成19年5月23日（水）に第2回、平成19年6月18日（月）に第3回が開催され、各課題及びプロジェクト全体について書面審査及びヒアリングに基づき、評価が行われた。特に、プロジェクト終了後の事後評価であることを踏まえ、①目的に沿って事業が遂行され、構造解析や技術開発等に関する成果が出されたかどうか、②各機関の役割が明確にされ、連携確保に向けた取り組みがなされたかどうか／成果を効率的に創出するための研究体制が構築され、効果的に機能したかどうか、③事業で得られた成果は、効果的に社会に還元されたかどうか、等の視点から評価を行った。

(注1) 基本構造の定義は、平成16年5月17日の推進委員会の資料によると次のとおりである。

タンパク3000プロジェクトにおいて、「基本構造」は、国際機関ISGOでのホモロジーモデリングに関する議論に沿って定義されている。ISGOでは、タンパク質構造の全体を網羅的に理解することを目指し、全体で約1万の構造を決定することによって、それらをテンプレートとして新たにホモロジーモデリングが可能となるタンパク質を蓄積し、タンパク質のほぼ全体をカバーすることが提案されている。配列相同性が30%以上のタンパク質の構造はホモロジーモデリングが可能と考えられており、したがって、配列相同性が、そのタンパク質に対して30%以上であり、かつ、PDBに構造の含まれるタンパク質の全てに対して30%未満であるタンパク質が存在すれば、「新たにホモロジーモデリングが可能になるタンパク質」とみなされる。タンパク3000プロジェクトでは、そのようなテンプレートとなるタンパク質構造を、新しくモデリングされる構造を代表するものとして「基本構造」と呼ぶ。

(注2) 新世紀重点研究創生プラン(RR2002)とは、平成13年度より5年間の基本的な政策の方向性を定めた第2期科学技術基本計画に則り、我が国が21世紀において真に科学技術創造立国を実現するために、産学官の最適な研究機関によって国家的・社会的課題に対応した研究開発プロジェクトに重点的に、かつ総合力を発揮した体制により取り組み、これまでにない優れた成果を創生することを主眼とした委託事業の総称のことをいう。

I . 評估結果

プロジェクト全体の評価

1. 総評

少子高齢化を迎えた我が国において、今後とも健康で活力に溢れ、安心できる生活を実現するためには、医療の飛躍的な進歩や食料・環境問題の解決は不可欠であり、それらに大きく寄与するライフサイエンスを戦略的に推進することは極めて重要である。タンパク質は、生物の複雑な生命機能を司る基本的な物質であり、多くの疾患や障害の起因としても重要な役割を果たしている。ヒトを構成するタンパク質は10万種を優に数えるが、近年のヒトゲノム解読の結果、タンパク質をコードする遺伝子は2万数千種と言われており、それらの構造と機能を解き明かすことができれば、生命科学の礎を築くとともに、ひろく医学・薬学ならびに生物・工学等の諸分野への応用を通じて、国民の福祉や産業の発展に貢献することが可能となる。

本プロジェクトは、ヒトゲノム計画の経験と生物学におけるタンパク構造の重要性を踏まえ、優れた成果を挙げている欧米諸国に先んじて、公的資金等を投資することによって計画的にNMRや大型放射光施設など世界最高水準の機材・施設を整備し、これらの施設を有効かつ効率的に使用することによって、我が国の研究総力を結集してタンパク質の大規模な解析を行う研究プロジェクトであり、我が国の構造生物学の水準を世界のトップレベルに引き上げることを目指して開始された。具体的には、国際貢献の観点に立って我が国がタンパク質の基本構造約3000種類以上を解明することを目標に掲げ、将来のタンパク質研究のための技術開発や人材育成を含めた基盤整備、知的財産権の先取を視野に入れて、タンパク質の構造・機能の解明を推進することを目的とした。

本プロジェクトは、タンパク質の基本構造を網羅的に解析する「網羅的解析プログラム」と生物学的課題を設定して関係のタンパク質を解析する「個別的解析プログラム」とで成り立っている。両プログラムともに、数量としてはそれぞれの当初目標（前者については、2500種類以上のタンパク質の基本構造、後者については、500個以上のタンパク質の解析）を超える数のタンパク質について立体構造の解析・登録を達成しており、また、技術開発、人材育成の面でも大きい成果を挙げており、プロジェクト全体としては目的を達成したと評価することが出来る。それによって、わが国の構造生物学の基盤が確実に構築されたことの意義は大きいと考える。

このように、全体として優れた水準に達していると評価できるが、具体的に見てみるといくつかの優れた点と問題点が認められるので、以下に指摘する。

まず、タンパク3000プロジェクトがあえて3000という数値目標を掲げて構造生物学の基盤を構築することを目指したことについて、その数値目標が果たした一定の役割を認めた上で、その元となる「基本構造」の考え方とその意義について明確にするための努力が十分払われなかったために、不必要な混乱を招いた面があったと言える。

「網羅的解析プログラム」については、我が国の強みであるヒト・マウスcDNAコレクションを活用しながら、5年間で2500種類以上のタンパク質の基本構造を大量かつ迅速な手法で、構造及び機能を網羅的に解析することを目指して目標をほぼ達成したが、新しく構築された解析システムの外部からの利用等については緒についたばかりでなお不十分であり、今後一層の努力が求められる。

「個別的解析プログラム」は、「代謝系」、「脳・神経系」、「細胞内シグナル伝達」、「タンパク質高次構造形成と機能発現」、「翻訳後修飾と輸送」、「転写・翻訳（ 、 ）」

「発生・分化と DNA 複製・修復」の 7 つの生物学的課題を中心に、全国の大学等にまたがる 8 つの中核機関と傘下の個別機関が、全体でタンパク質の解析数 5 年間で約 500 の数値目標を掲げながら、一方で多様なタンパク質の構造・機能を個別的に解析することを目指した。全体として目標を超えるタンパク質の解析を達成し、それらの中から生物学的に質の高い研究成果が生まれ、また独創的な技術開発が成されている。ただし、現時点から顧みれば、各課題に関しては生命科学として重要な分野が設定されていたが、どのようなタンパク質が未知の基本構造を有するかなどの構造解析の観点からの検討が十分でなく、また焦点が絞り込めていなかった課題もあり、このことを改善するのに時間を要した。

プロジェクトの推進に当たっては、有識者及び各中核機関からの専門家による「推進委員会」を設置して、プロジェクトの進捗管理及び総括、基本方針の立案が行われた。またその下に 5 つのワーキンググループを設けて、知的財産・産業連携、データベース・情報公開、機材開発・技術、バイオインフォマティクス、広報のそれぞれの課題について、有識者及び各中核機関から専門家を集めて、横断的に審議・検討が行われた。平成 15 年度からは、外部有識者よりなる「評価委員会」において、計画に掲げている生物学的課題と構造解析成果の関連性、プロジェクトに参加している各グループ間の情報交換をはじめとするマネジメントの仕方等について、幾つかの重要な評価と勧告・提言がなされた。これを受けて推進委員会は、プロジェクト内の連携体制の強化に努めるとともに、生物学的課題に沿った各グループ内の研究の精選重点化を進め、全体として量から質への転換を図るための軌道修正を行うなど推進委員会は良く役割を果たしたと言える。しかしながら、グループ間での情報共有が十分実現できなかったなど、不十分な点があった。

また、本プロジェクトのような大規模な計画研究においては、あらかじめその開始前に、タンパク質研究の専門家によるプロジェクト実施のための詳しい検討を行って報告書を作成し、ロードマップを作成するなどの準備作業を綿密に行うことによって、より効率的にプロジェクトが進められ、また、プロジェクトの進展に伴いロードマップを適宜見直すこともより容易になったと思われる。タンパク質の構造と機能に関する大規模研究開発事業は初めてのことであり、現時点から振り返ってみれば、プロジェクトを計画する側も研究を実施する側もこれらの点についての対策が必ずしも十分ではなかったところがあり、この点は今後のプロジェクトに活かされるべきである。

2 . 研究の成果について

本プロジェクトにおいて構造解析されたタンパク質数 4517 (基本構造として 4187) プロテインデータバンク (PDB) 登録数が 3923、出願した特許数 403、論文発表数 4195 と、数値的には当初の目標を大きく上回る成果をあげた。ほぼ同時期に同程度の資金で実施された米国の第一次 PSI (Protein Structure Initiative) 計画に比べて 3 倍近くのユニークドメイン構造を解明し、また複合体のような難易度の高い巨大タンパク質を多数解析するなど、国際的な比較においても優れた成果をあげたと言える。また、生物学的に重要な機能を持ったいくつかのタンパク質について構造機能相関が解明されるなど、生物学的にも質的に極めて高い成果が挙げられている。一方で、これまでに日米両国においてそれぞれ解明された全ドメイン数のうち、ユニークドメインの数は約 5% に過ぎなかったという事実は、未だほとんど解析が進んでいない膜タンパク質等、異なる範疇に属するタンパク質の解析の必要性を改めて示すものと考えられ、本プロジェク

トの成果の位置づけは現時点では必ずしも明確ではないところがある。(なお、ここで言うユニークドメインと基本構造は同義ではない^(注3))。

技術開発としては、タンパク質生産技術 26 件、結晶化技術 16 件、X 線解析技術 26 件、NMR 解析技術 24 件、その他 26 件と多数の技術が開発された。例えば、結晶化ロボット、マイクロ結晶マニピュレーター、自動 X 線回折像測定装置の開発により、結晶構造解析の経験の無いタンパク質研究者がかなり容易に構造解析を実施できる技術基盤が構築されたことは構造生物学の進歩に大きく貢献するであろう。

本プロジェクトの推進によって、全国の研究機関に設置されている NMR 装置 99 台、X 線回折計 226 台を活用する体制が整備され、また、高エネルギー加速器機構のフォトンファクトリー、及び理研の SPring-8 のビームラインの整備も進められて、タンパク質構造解析の研究基盤が著しく強化された。また、本プロジェクトには 800 人余りの研究者が参加し、例えば日本タンパク質科学会の設立とその会員数の大幅な増大に見られるように、タンパク質構造研究者の育成にも大きく貢献した。以上から、構造生物学の基盤整備はかなりの程度まで達成されたといえる。

(注3) ユニークドメインの定義は、平成19年3月12日の推進委員会の資料によると次のとおりである。

ユニークチェーンはアミノ酸配列の相同性に基づいて定義される。BLAST[*1]の計算結果により、2002年3月末迄のPDB構造のアミノ酸配列に対し、(1) e-値[*2]が 10^{-4} 以下、(2)アイデンティティ[*3]が 30%以上、(3)並置(アライン)できなかった残基が連続して50残基未満、の3点が全て満たされるものを相同と定義し、立体構造が解析されたもののうち、この3点のいずれかを満たさない場合には、それらはユニークチェーンと定義する。ユニークドメインは、ユニークチェーンをドメインに分割した後、2002年3月末迄のPDB構造のフォールド[*4]と一致するか否かで定義され、新規フォールドであるものをユニークドメインという。

[*1] BLAST (ブラスト; Basic Local Alignment Search Tool) : アミノ酸配列やDNA配列の類似性を検索する高速で高精度のプログラム。生命科学の分野で広く一般的に使用されている。

[*2] e-値 : BLASTが算出する値の1つ。2種のアミノ酸配列が偶然に類似する確率の期待値であり、配列の類似性が統計的に有意に高いほど値が小さくなる。2種のアミノ酸配列間の類似性の統計的有意性の指標となる。

[*3] アイデンティティ : 2種のアミノ酸配列を最適に並置した場合(アラインメントを行った場合)、2つの配列の間でアミノ酸残基が一致する割合。配列間の類似性の指標となる。

[*4] フォールド : 蛋白質中の α -ヘリックス(らせん様構造)や β -構造(シート様構造)等の局所的秩序構造(二次構造)の空間的配置(トポロジー)のこと。

3 . プロジェクトの実施体制について

網羅的解析プログラム(理研)と個別的解析プログラム(大学等)の組み合わせによる推進体制は、本プロジェクトを実施し目標を達成する上で有効であったと思われる。その中で、推進委員会は特に重要な役割を果たしたと言える。すなわち、規模、性格ともに異なる両プログラムおよび各機関リーダーを取りまとめながら研究の推進を図り、また年度ごとの評価委員会の指摘にも対応して各中核機関リーダーに協力を求めるなど大きな努力を払った結果が優れた成果を生んだと言える。しかし一方では、各中核機関リーダーの努力で各課題のグループ内の研究体制の整備は進んだものの、中核機関の

間での情報共有や成果共有は必ずしも充分には行われなかったという問題点があった。特に、プロジェクト内で共通の課題となっている事項の解決に向けて、各課題間を横断する議論が十分ではなかった。意見交換の場としてのワーキンググループが設けられていたが、その機能が十分に発揮されず、特に構造・機能解析に必要な技術の開発については各課題ごとに独自に努力が払われていて、情報交換や協力が不足していた。研究の効率化、資源の有効活用、及び、費用対効果の最大化の観点から、知識の共有化、相互評価、及び共同開発をより積極的に推進すべきであった。また、タンパク質科学の外の生物学の他の領域、例えば医学領域（特に脳科学）等、との連携・交流についても努力の余地を残した感がある。

しかしながら、上述した課題の多くは、本プロジェクトが成果をあげたことにより初めて、新たに取り組むべき問題として浮上してきたものと言うことも出来る。各中核機関リーダーの多くは研究期間の後期（特に平成16年8月のライフサイエンス委員会による中間評価の後）には、評価委員会の指摘事項等を明確に認識し、生物学的、医学的に重要なタンパク質を重点的に取り上げるような体制を編成し、それまでの研究を活かして最終年度に向かうにつれて重要な成果が急速に出始めた。

4．成果の社会還元について

生命を司るタンパク質の構造・機能の解析を多数成し遂げ、学問的にも優れた成果をあげており、また、そのための解析技術への貢献、多数の特許取得の実績、研究成果の社会への広報等、その成果と努力は十分に評価できる。本プロジェクトにより、タンパク質科学が医薬品産業、食品産業、及び、環境問題解決へ貢献しうる基盤が相当に整ってきた。現在、我が国産業界の高い技術レベルを勘案すれば、本プロジェクトのような国家プロジェクト研究の最大・最高の社会還元は、このような重要分野の基盤整備と産業の基盤となりうる基礎科学の推進にあると言える。

しかしながら、本プロジェクトにおいては、その意義や成果がプロジェクトの外の研究者や産業界へ十分に伝わらなかったという反省すべき点がある。理化学研究所における抗ウイルス剤のシーズ発見や大阪大学理学部の代謝系グループにおける有用物質生産等の産業応用の着実な基礎を産み出した例もあるが、プロジェクト全体として、具体的な社会還元の例が輩出するには、今しばらく時間を要することであろう。

これだけ多数のタンパク質の構造を決定したのにも関わらずプロジェクト期間中に創薬を実現できていないとの指摘もあるが、本来、創薬は膨大な時間と経費を要する多面的な研究開発の集成であり、タンパク質の構造解析を中心に構造生物学を活性化することを目標としたこのプロジェクトは、今後の創薬の基礎を作ったという点に大きな意義があることを指摘したい。

応用の現場で見つかったタンパクの構造決定からいくつかの重要な基礎的知見また新しい応用の可能性が生まれていること、中間評価の後、研究基盤の充実と研究者の意識の変化・集中がなされているなどの成果を見れば、今後、本プロジェクトの成果が新たな研究領域の創成や産業へ貢献する局面は、多く生まれてくるものと期待できる。

5．その他特記事項

本プロジェクトの大きな成果は、国の他のプロジェクトと同様に、多数のポストドクターを中心にした若手研究者によって支えられていた。これらの若い人材がプロジェクト終了後も研究者として能力を発揮できるような体制の整備は、これから新しい若手研究者をいかに育成するかを考える上でも特に重要な課題である。若手研究者がプロジェクト終了後においても活躍できるような新しい枠組み造りが強く望まれる。

本プロジェクトは我が国の構造生物学の底上げと基盤整備に大きな役割を果たしたが、かつてこの学問領域は多様な生物学の他の分野との交流が必ずしも十分ではなく、また同じ構造生物学の中でも異なる研究手法・装置技術が独立して発展して来ために、プロジェクト全体としてのまとまりにやや欠けていた感がある。平成 19 年度から、本プロジェクトとは全く異なる新たなパラダイムのもとで「ターゲットタンパク研究プログラム」が開始される。本プロジェクトの成果と教訓を当該プログラムに活かせるかどうか、我が国のタンパク質研究の将来を決めることになるであろう。

2. 課題評価

2-1 網羅的解析プログラム（中核機関：理化学研究所）

1. 総評

世界に先駆けて開始したこの大型プロジェクトを、先導的な立場を保ったまま終了したことを高く評価する。高等生物の機能ドメインや小型タンパク質の構造解析にはNMRを用い、それより大きいタンパク質の構造解析にはX線結晶解析を主に用いて使い分けながら、目標の2500を超すタンパク質の立体構造の解析を達成し、網羅的解析プログラムの拠点としての責務を果たした。医薬学を含む広範な生命科学分野への貢献を目指し、ヒトやマウスを中心とした高等動物タンパク質の構造解析への方向性を、中間評価以降に更に明確に示した。タンパク質構造解析における、我が国の特徴的な貢献となっており、高く評価できる。構造解析を高速化する優れたシステムを開発し、世界をリードする研究を完結させた。基礎研究が中心であり、その成果の生命科学分野や産業界への還元には日時を要すると思われるが、世界に先駆けて計画された大規模プロジェクトで多額の研究費が支出されており、その成果の社会還元や普及には格段の努力が期待される。

これらの内容を踏まえて考えれば、本課題で得られた成果は、優れた水準に達していると評価できる。

2. 研究の成果について

我が国の構造生物学の基盤を確実なものにし、産業利用への道筋も示した。重要な標的タンパク質の選出と共同研究の促進を目指して、医学関係の専門家との協議の場を設けたことは高く評価できる。成果を我が国の製薬業界で生かす取り組みについては、今後の継続的な活動が重要となる。試料調製から構造解析にいたる一貫した高効率の解析システムを確立し、要素技術に関して製品化した部分も多く、この分野での産業的な基盤となる成果を挙げている。NMRの技術開発に関しても要素技術について着実な進歩は見られたが、このプロジェクトがあったが故に独創的かつ新規性のある革新的な技術が生まれたかという点は、まだ明確にはされていない。高等動物の機能的に重要な大型タンパク質の場合、個々の機能ドメインの構造解析が重要なことは明らかではあるが、複数ドメインから構成されることの生物学的意味も重要である。大型タンパク質の構造解析については、網羅的解析プログラムの中核機関である理化学研究所が中心となって、全国の参画機関で蓄積された開発技術群をも集積することで、広範な生命科学の分野や産業界からの期待に応える技術や成果の利用が可能になるであろう。

3. グループ内の体制について

網羅的解析プログラムの中核機関としての理化学研究所内の組織については、代表研究者のリーダーシップが発揮された。我国の構造生物学に関わる研究室が連携して研究を進める体制が整ったことは評価できる。成果の学術的ならびに産業的な普及が求められ、導入した大型機器の有効活用も広範な生命科学分野や産業界において期待されてい

る。そのためには、今後も理研と他の研究機関とが連携を保つことが重要となるが、その体制が明らかとは言えない。

4. 成果の社会還元について

我が国における構造生物学研究の基盤形成の中心となり、広範な重要タンパク質の立体構造を決定し、我が国のみならず世界の学会に多大な貢献をした。新規技術や基盤的な成果は十分に蓄積しているが、今後どうやって社会に還元するかが問題である。中核機関に蓄積している技術群と、全国の他の分担機関に蓄積している技術群を集積し継承することで、新たな相乗効果も期待できる。構造生物学以外の分野や産業界での利用も容易になるので、この種の活動が社会還元においては重要である。基礎研究が中心であり、その成果の生命科学分野や産業界への還元には日時を要すると思われるが、網羅的解析プログラムの中核機関の理化学研究所へは多額の研究費が支出されており、その成果の社会還元や普及には継続的で格段の努力が期待される。

5. その他特記事項

網羅的解析プログラムに参画した人員は主にポスドク等の若手研究者であるが、それらの人材を今後どのように活用するかが重要な課題となろう。

2-2 発生・分化とDNAの複製・修復 (中核機関：東京大学大学院農学生命科学研究科)

1. 総評

「発生・分化とDNA複製・修復」という課題は広すぎた。このために焦点を絞りきれず、総合研究的な色彩が強かったことは否めない。この点は、課題の領域設定の問題といえよう。しかしその中で研究グループとしては、前半はタンパク質構造解析能力を獲得し、後半はグループを再編して課題に直結する対象について構造決定・機能解析研究を進めてきた。後半から最終段階では発生・分化DNA複製修復に関わる興味あるタンパク質の構造決定に成功しており、本課題のグループにおけるインフラ整備が成功したといえる。得られた一つ一つの成果は学問的にも重要であり興味深く、今後に大きな期待が持てる。構造決定のあとは、発生・分化とDNA複製・修復のメカニズムを構造から攻めることが望まれたが、この点は今後を待ちたい。発現系の工夫や効率的な試料調製を含む新しい技術開発への取り組みも評価したい。

このように代表研究者のリーダーシップは十分に発揮され、後半において加速度的に成果が上がったと評価できるが、課題の領域設定の段階でもっと工夫がなされ、課題の専門家が初期から参加しておれば、本グループの成果もより一層優れたものになったと考えられる。また、グループ内、タンパク3000プロジェクト全体内での連携、交流、技術の共有などがもっと行われる必要があったと思われる。

これらの内容を踏まえて考えれば、本課題で得られた成果は、十分な水準に達していると評価できる。

2. 研究の成果について

構造決定数については目標の70をはるかに上回る228に達しており、すでに154をPDB登録している。また、最終年度には転写因子タンパク質-DNA三者複合体の構造決定に成功するなど、内容的にも高いレベルの構造決定能力を獲得した。論文発表も529編に上っている。

構造決定したタンパク質については、当初はその時点で解析可能なものが中心であり課題が目標とするものには必ずしも関係しないものも含まれたが、中間評価を経て、特に「発生・分化」の課題について研究代表者のリーダーシップのもとに改善が図られた。その結果、構造生物学者と発生・分化研究者の共同研究体制が生まれ、それまでに培われた構造決定能力と生物学の知見が合流し、ヒトDicerタンパク質の最初の立体構造解析など、矢継ぎ早に優れた成果が出たことは特筆される。「発生・分化」に関わる因子の体系的な解析については、これもその分野の専門家をメンバーに加えることにより脊椎動物初期発生・器官形成に重要なタンパク質を同定しその構造解析が始まっている。当初からこのような方向の取り組みがなされておればと思われるが、今後の進展を期待したい。

「DNA複製・修復」分野については対象タンパク質が絞り込まれており、DNA修復に関わるMut-TやDNA鎖連続合成に重要な複合体であるクランプローディング複合体の構造解析などの成果が高く評価される。今後は、構造に基づく機能解析研究が進展していく

ことを期待したい。

技術開発の面では、ブレークスルーとはいえないものの、小麦胚芽無細胞発現系の活用や、巻き戻し法の確立などが着実に進んだ。酵母の利用による膜タンパク質の発現、結晶化の成功は評価できるが、今後の構造決定の成果を注視したい。

3. グループ内の体制について

「発生・分化とDNA複製・修復」というきわめて広い分野を対象にしたことと、構造生物学の研究者で構成したことから、散漫な体制でスタートしたと言える。その結果、プロジェクトの初期には、課題には有機的関連が低いものでも構造決定が行われた面も否定できない。この点では、課題領域の設定自体に問題があったと言わざるをえない。しかし、グループとしては前半は構造決定能力の獲得に集中し、それをもって後半に研究課題に沿った構造解析研究が進んだと評価することができる。特に中間評価の結果を受け、代表研究者のリーダーシップで大幅な班編成の改革を進めてきたことが大きい。遅きに失したとはいえ、最終年度には「発生・分化」の現象に関連する重要タンパク質を体系的に対象とするべくその分野の専門家をメンバーに加えるなどの対応をおこない、その結果今後につながる成果が得られ始めていることをも評価したい。

課題が広すぎたからでもあるが、研究グループ内の有機的連携は低いと思われる。試料提供や技術支援(提供)が受けられる連携体制を組もうとする努力は見られたものの、多くの技術的な改良・開発についてグループ内で共有する体制が十分ではなかったと思われる。また、タンパク3000全体での技術の交流も不足しているようにも思われる。

4. 成果の社会還元について

本課題は生命科学の基礎に関するものであり、基礎科学への還元を重点に考えるべき段階であることから、その結果が直ちに社会還元に結びつくものではない。実際、本グループの社会還元は十分とは言えず、今後の努力が必要である。しかし、基礎を極めたものほど社会還元の際のインパクトが大きくなることも期待できる。例えばDicerの構造決定は今後の医療などにおけるRNAi活用において重要な貢献をすることが期待される。DNA修復タンパク質の研究成果は今後の老化研究への貢献が期待されよう。課題からは少しはずれるが構造に基づく創薬技術の研究も行われており、例えばキサンチン酸化還元酵素の構造研究から抗痛風薬の開発が進められていることなど、今後本グループの成果が応用面での成果につながることを期待される。

5. その他特記事項

特になし。

2-3 転写・翻訳（中核機関： 北海道大学大学院先端生命科学研究院）

1. 総評

「転写・翻訳」を課題とする本グループは、当初の計画通り、「翻訳」に重点を置き、翻訳系に関与するタンパク質の基本的な構造が多数決定できている。PDB 登録数は 200 を超え、数的には目標タンパク質の 2 倍の構造を解明したといえる。プロジェクト後半は、評価委員会の指摘を受けてより困難で重要なターゲットに焦点を絞った研究を推進し、機能上興味あるタンパク質の構造を解くことで、翻訳過程の分子メカニズムの理解に貢献した。構造解析の技術開発にも積極的に取り組み、自動精密化ソフトウェアや非標識タンパク質構造解析システムといった、独創性のある解析技術も産みだしている。構造解析を担当する中核機関と、主に機能解析を行う生物系サブ機関との連携体制をうまく構築しており、それを活かした高い成果をだしている。社会還元、応用、企業への貢献は、今の時点では必ずしも十分とはいえないが、発表論文の質の高さに見られるように、基礎的な研究レベルは概ね優れたものが多い。

当初の研究目標が、「翻訳」に関与するタンパク質の多数の構造決定と、構造ゲノム科学を推進するための研究支援技術の開発にあるとするならば、開発した技術基盤上で多数の構造を解くことに成功したという点で評価に値する。これらの内容を踏まえて考えれば、本課題で得られた成果は、極めて優れた水準に達していると評価できる。

2. 研究の成果について

標的タンパク質として、翻訳関連では tRNA 修飾酵素、tRNA 合成酵素、翻訳開始因子、ペプチド解離因子、タンパク質合成制御因子、転写関連では転写制御因子のゲノム結合サイトの同定や DNA 修復酵素を解析し、大腸菌や古細菌などの単細胞から高等真核細胞に至るまで、多岐にわたった生物種のタンパク質群を扱った。いずれも、翻訳を理解する上で重要なタンパク質であるが、特に tRNA 関連の key enzyme 群である、GatCAB、GatDE、並びに CCA 付加酵素の構造解析は翻訳の分子機構の理解に貢献するものである。それぞれの研究成果は質の高い論文として発表されている。技術開発で目をひいたのが、タンパク質構造解析自動精密化ソフト LAFIRE の開発である。このソフトが、より困難な構造解析を必要とするこの分野への更なる浸透と、ドラッグデザインへの対応といった、将来的な産業界への応用に役立つことを期待したい。また、イオウの異常散乱効果を高精度で測定して構造解析を行う、所謂非標識タンパク質の構造解析システム S-SAD 法も、更にその汎用性を広げることにより、結晶構造解析の極めて強い武器になっていくことが期待される。

研究目的に沿った技術開発と、多数のタンパク質の構造決定を推進した研究成果のレベルは高いと評価する。

3. グループ内の体制について

北大を中核機関に、プロジェクト内外で開発された技術を集約したハイスルーブット構造解析拠点を設置し、主に機能解析を進めているサブ機関に対して解析支援サービスを実施してきた。中核機関はサブ機関より、構造解析用試料の調製、タンパク質結晶化、

構造解析に関して依頼を受け、各サブ機関における機能解析とハイスルー putt パイプラインにおける構造解析が並行して進行できる体制を確立した。また、タンパク質の発現や可溶化について中核機関の技術支援をサポートする北大・産総研グループを加えた他、インフォマティクス支援者として遺伝研グループを加えて転写翻訳データベース TTDB の公開をおこなうことで、メンバーのターゲットセレクションに役立てるなど、構造解析促進のためのグループ構成に工夫がみられる。年一回の研究交流会と、年二回のニュースレターの発行を通して、中核機関に集約した技術情報をサブ機関に伝えるなど、情報と意識の交流を積極的にはかってきた。サブ機関のメンバーは、研究の進行状況並びに必要性に応じて、いくつかの入れ替えがあり、それぞれの役割をより明確にしようとする努力が伺える。代表者である中核機関のリーダーシップが発揮され、生物系グループとの良い連携が作られており、その成果が活かされている。研究グループとして、うまくまとめている。

4. 成果の社会還元について

学術的には、解いた結晶構造が関与するそれぞれの研究分野においては、重要な意味をもつものと思われる。しかし、構造を解く「数」に目標が設定されていたためか、解かれた結晶構造は多岐にわたっているものの、「1つの学問分野に大きな足跡を残す」といった内容には残念ながらもなっていない。生物学的に、1本の筋の通った骨格を組むことができれば、学術的には違った形のアウトプットとなったかもしれない。

一方、多くの構造を解くための技術開発と連携システム構築には、本研究グループの代表者を中心に随所に工夫が見られ、我が国の構造解析の意識向上と技術推進の底上げに少なからず貢献したものと思われる。また、LAFIRE や S-SAD 法などの目をひく独自の技術開発がなされたことは評価に価すると考える。これらの技術を更に進展させることで、精度と効率の良い構造解析法を樹立させ、基礎研究ならびに応用研究の分野で、今後さらに活かされることを期待したい。

本研究で得られた研究成果を発展・浸透させ、社会に具体的に還元していく努力をすることが、今後の1つの大きな課題であろうと考えるが、その可能性の「芽」は、でているように思う。

5. その他特記事項

特になし。

2-4 転写・翻訳（中核機関： 横浜市立大学大学院国際総合科学研究科）

1. 総評

本グループは、遺伝子の発現制御（転写関連因子）、真核生物の転写制御（DNA が収納されているクロマチン構造の変化を制御する染色体構造変換因子や核内タンパク質修飾酵素）、疾患関連タンパク等、転写・翻訳に関連する重要なタンパク質の構造と機能の解析を目的としている。具体的には、基本転写因子の TFIIIE、転写因子と各種プロモーター-DNA との複合体、転写制御因子とコリプレッサーの相互作用、染色体末端テロメア構成タンパク質とテロメア DNA との複合体、染色体構成成分のヒストン修飾酵素、染色体構造変換関連因子、翻訳制御タンパク質の RNA 結合ドメイン、リボゾーム RNA を修飾する酵素等の解析に重点的に取り組み、また疾患関連タンパク質解析により薬物開発の基盤とすることを目的としていた。

研究開始以来、本グループによる PDB 登録数は 111、構造解析を終了したタンパク質は 203、論文発表数は 272 に達しており、数量的には順調に研究成果を挙げたと評価できる。また、成果の産業との連携の指標として特許出願を見ると、プロジェクト発足以来の累計で国内特許出願 17 件、国際特許出願 8 件となっている。個々の研究成果の質的な面でもいくつか優れた研究成果がみられるが、本グループ全体として、上記の研究目標に対して課題により対応した研究成果をあげる努力が必要であったのではないかと考える。本グループの成果が、転写・翻訳機構の理解に有効な情報となるように具体的なテーマの選択と集中が望まれた。また、研究成果の公表に際しては、本研究の意義が第三者に明確に伝わるよう、発信の仕方等にも工夫があればもっとその成果が輝きを増したものと考えられる。

これらの内容を踏まえて考えれば、本課題で得られた成果は、優れた水準に達していると評価できる。

2. 研究の成果について

構造解析のスピード自体が非常に早くなったことは代表研究者も強調するように大きな成果の一つである。特に、NMR による基本転写因子、転写関連因子の分子相互作用の解析等に、特色ある成果を得ている。更に、企業等における NMR 法の技術向上への寄与、Nano-LC・四重極 TOF-MS の新しい利用法の開発等、技術開発への取り組みは評価される。中でもフロー型 NMR とタンパク質回収を繋ぎ、タンパク質回収型フロー-NMR を使った薬物スクリーニングを完全に自動化する装置の開発は創薬のためのハイスループットな低分子化合物スクリーニングプラットフォームとして有益である。

個々には、多くの成果があげられている。特筆すべきものとしては、ヒストン修飾酵素であるペプチジルアルギニンデアミナーゼ (PAD4) の X 線結晶構造解析があげられる。PAD4 はカルシウムイオン依存的にタンパク質中のアルギニン残基をシトルリン残基に変換するタンパク質修飾酵素であるが、関節リウマチの原因タンパク質であることが示されている。この PAD4 と 3 種のヒストン N 端ペプチドとの複合体構造解析に成功しており、PAD4 は柔軟な構造をとるヒストン N 端ペプチドに β ターン様の屈曲構造を誘起して認識することを明らかとしている。この PAD4 の活性阻害剤の合成、構造研究も進

んでおり、更に特許申請も行われている。また、神経選択的サイレンサー結合因子 NRSF/REST SID とコリプレッサー mSin3B PAH1 の複合体の溶液構造の解析も興味深い。NRSF/REST は現在難病であるハンチントン病、髄芽腫に関係すると考えられており、NRSF/REST の標的遺伝子を活性化する化合物は治療薬になる可能性がある。その他、造血幹細胞の分化に必須の転写因子である Runx1 と CBF タンパク質の結晶構造解析、時計タンパク質関連遺伝子 kaiA の転写制御因子 PEX の構造解析、更には植物の転写因子 HY5 とその DNA 複合体の構造と光シグナル伝達系へのアプローチやアレルギー反応に関連するインターロイキン 18 の溶液構造の解明など、多くの注目される成果がある。

上述のように、創薬に関わるタンパク（PAD4 等）の構造・機能解析が進み技術移転されたことは関節リウマチ治療薬創成の観点から評価でき企業も大きな興味を寄せているものの、成果の社会的還元には更なる努力、工夫の配慮が必要であった。

3. グループ内の体制について

本グループは、横浜市立大学を中核機関として、他に複数のサブ機関が加わるというメンバーで構成され多くの数の研究テーマに取り組んでいる。全体としてはプロジェクトの目的に沿った体制が概ね構築できており、代表の役割が明確化されており、またグループ間での共同研究、交流等もある程度活発に行なわれ、個別の共同研究は効果的に進んだようである。しかし、中間報告前後で幾つかの個別研究の入れ替えがあり、それなりに努力したようではあるが、一つの目的を達成する全体としては総花的かつ散漫で一つの目的を達成しようとする有機的連携に欠ける印象がある。より個別研究の役割の明確化と複数の研究グループが連携できるテーマの設定、また全体としての有機的な連携を図る工夫が欲しかった。

4. 成果の社会還元について

転写・翻訳過程に関係するタンパク質の構造解析に関する研究計画は、概ね妥当と思われる。また、本研究で開発されたタンパク質回収型フロー-NMR を使った薬物スクリーニング自動化装置は今後の創薬のためのハイスループット低分子化合物スクリーニングプラットフォームとして有益であろう。また、ヒト関節リウマチ原因遺伝子タンパク質である転写関連ヒストン修飾酵素 PAD4 の結晶及び PADV の立体構造データ、更には PADV 阻害剤のハイスループットスクリーニング系構築のための材料及びノウハウの提供は極めて具体的な貢献と考えられる。創薬以外にも、環境ホルモンのダイオキシン分解酵素群の構造解析は環境改善の基盤として有用と考えられる。その他の重要タンパクの特許出願、またその特許の企業への技術移転は評価できるし、また将来が期待できる。ただし、上記にも指摘したように、本グループの研究成果を創薬等に展開するためには、更なる企業等との協力体制、共同研究等が必要となろう。

5. その他特記事項

特になし。

2 - 5 翻訳後修飾と輸送 (中核機関: 高エネルギー加速器研究機構物質構造科学研究所)

1. 総評

本研究グループでは、高エネルギー加速器研究機構物質構造科学研究所内の X 線結晶構造解析施設を中核的に用い、翻訳後修飾ならびに輸送に関わる蛋白質の構造と機能に関する研究が実施された。主として哺乳類の蛋白質を対象とし、NMR や X 線小角散乱法を併用して蛋白質・蛋白質間、蛋白質・糖鎖間などの相互作用系の研究に力点を置いている。また、フォトンファクトリーのビームライン周辺装置の高度化のようなタンパク 3000 プロジェクトの他のグループに対するサービスならびに X 線結晶解析技術の開発に注力している点も本プロジェクトの特徴である。

当初目標を遥かに超える 254 の蛋白質の構造解析を達成している。しかも蛋白質超複合体のような困難な対象の構造解析において優れた成果を挙げている。これらは、拠点としてのフォトンファクトリーの利点を生かした技術開発を進めつつ構造解析プラットフォームの形成に努めた成果だと高く評価できる。すなわち、蛋白質構造解析における技術開発に重要な貢献をし、それを個別な蛋白質の構造解析につなげる体制を構築して効率的な実績を挙げている。

これらの内容を踏まえて考えれば、本課題で得られた成果は、極めて優れた水準に達していると評価できる。

2. 研究の成果について

世界最高速度の全自動蛋白質結晶化・観察システムの開発に成功して、共同研究、共同利用研究への展開に大きく貢献した。また、フォトンファクトリーのビームライン周辺装置の高度化や SPring-8 と相補的に低エネルギー領域での測定技術の進展にも努めており、非専門家でも手軽に構造解析が出来るような環境整備に努めた。これらハードウェア面からの構造生物学への貢献は極めて高く評価されよう。さらに、蛋白質超複合体の超微結晶のデータ収集を可能にしたことや膜蛋白質大量発現系の構築も注目に値する。細胞輸送と翻訳後修飾の構造ゲノム科学を目指した本プロジェクトにおいては、このような優れた技術開発をしたフォトンファクトリーの中核拠点と構成研究グループとが有機的に結びついて大きな成果を挙げたと評価される。

標的タンパク質も哺乳類の細胞内輸送や翻訳後修飾にかかわる蛋白質・蛋白質複合体ならびに膜蛋白質の結晶化、構造解析などのような難易度の高いものも含まれており、これより蛋白質活性化メカニズム、反応機構を解明するなど機能解明の点においても評価できる。各研究グループはそれぞれの立場から、全体の目標、目的に沿った研究を展開している。また、いくつかの創薬を目指した蛋白質構造解析が行われている。さらには、結晶構造解析と NMR や X 線小角散乱を用いた溶液中での蛋白質間相互作用の研究が有効に結びつけられているなどプロジェクト研究として評価できる。

3. グループ内の体制について

蛋白質結晶構造解析を担う中核機関である高エネルギー加速器研究機構物質構造科学研究所のフォトンファクトリー構造生物学研究センターを中心として、優れた分担研究者が程よく配置され効果的な体制を構築している。この中核機関において、高エネルギー

ギー加速器研究機構の研究所内の他の物理部門との連携は、測定技術開発の観点から意義が大きいものと思われる。

本研究グループは蛋白質間相互作用に注力しているため、溶液中での相互作用の研究手法である NMR、X 線小角散乱を行うチームを加えて有機的な共同研究体制を組んでおり、課題達成において上手く機能したように見受けられる。本研究グループの研究者が分子細胞生物学、生理学、薬学などの研究者と連携して、これらの分野の研究で解析可能な研究対象を飛躍的に拡大させたことは高く評価できる。これもグループ体制が効果的に機能したためであろう。

4. 成果の社会還元について

まず、本プロジェクトによって、日本における構造生物学のインフラの整備が行われ、構造生物学者でない生化学者、細胞生物学者さらには医学・薬学者が、構造生物学的視点から研究を行う機会を与えられたことは大いに評価される。結晶化の自動化装置の改良による大規模結晶化ロボットを開発してそれを市販化するなど、非専門家でも比較的手軽に蛋白質結晶構造解析ができる環境の整備を着実に進めたことも評価できよう。これによって製薬企業などが放射光ビームラインを医薬品開発に産業利用する途がさらに拓けるものと期待される。また、創薬の標的となりうる蛋白質群に関する構造機能相関の研究がいくつか示されたことによって、製薬企業に蛋白質構造解析の研究をうながす効果が期待される。さらには、セミインタクト細胞チップを利用した、輸送阻害・活性化物質・ケミカルライブラリーの自動アッセイ・スクリーニング系の構築をバイオベンチャー企業および顕微鏡開発企業と組んで進めつつあることも評価できる。ただし、事業化、産業への応用などの視点からの社会還元については、これからの期待したい。

5. その他特記事項

特になし。

2-6 タンパク質高次構造形成と機能発現 (中核機関：京都大学大学院理学研究科)

1. 総評

タンパク質の高次構造形成と機能発現の基本原理の解明は、生体分子の根幹に迫る生命科学における極めて重要なテーマの一つであり、長期的に取り組むべき課題である。この課題の中で選択されたテーマはタンパク質輸送・局在化、分子シャペロン、タンパク質分解とシャペロン、金属タンパク質の成熟化、高次会合の状態と機能発現と興味深いものがあるものの、多岐にわたる。そのため、テーマ間の関連性において、「総花的」という印象は否めず、目的の明確性に欠けるきらいがある。しかし、一方で高次構造形成という構造解析の技術的にも、機能の解明においても極めて難度の高い目標に対して、学問的レベルの高い研究を推進し、一定の成果をあげてきたことは十分に評価できる。一步踏み込んで、高次構造の解明が生命活動の真理をどのように明らかにしたのかを問うた時、「高次構造形成」と「機能発現」という二つの主題の基本則の解明にどこまで迫れたかは依然見えにくい。16年度評価を元に、ミスフォールドタンパク質の研究が「小胞体でのミスフォールド病関連」として本格的に計画され、さらに、中間評価を踏まえて、昨年度から高次構造形成の前後に発生するタンパク質の凝集などの構造異常の解明をテーマに追加し、創薬への視点を明確に意識し、中核機関が小胞体におけるタンパク質ミスフォールドストレスに関するタンパク質群の研究を第一のテーマとして取り上げたことは評価出来るが、社会還元に直接繋がるようなインパクトのある成果には未だに結実しなかったように見受けられる。

これらの内容を踏まえて考えれば、本課題で得られた成果は、優れた水準に達している」と評価できる。

2. 研究の成果について

総評でも述べたように基礎生命科学研究として業績は大幅に進んだと評価出来る。個々のテーマから、「高次構造形成」と「機能発現」という二つの基本命題の解明にどこまで収斂して迫れたかは依然見えにくいものの、個別に見ていくと、タンパク質の特性に対して、新しい概念や考え方が提唱されている点や、タンパク質の folding、局在化を分子シャペロンの構造にもとづいて理解できるようになった点、さらにまた先験的情報が圧倒的に多いとは云いがたいものの、構造解析を元に分子量 40 万の有鬚動物由来細胞外ヘモグロビンのオリゴマー形成の生理的意義を明らかにするなど、研究成果としては十分に優れているとの評価が下せる。機能解析では、膜透過機構や膜タンパク質の品質管理の解明が進むなど、各々の分野を先導しているケースがしばしば見受けられ、今後基礎科学分野から応用への波及効果が期待される。抗体アプタマーを用いるタンパク質の結晶化技術に進展があり、評価したい。サブ機関によっては、課題との整合性に難があるところもあった。成果の産業への応用は、課題の性格上の制限もあるので、多いとは言えない。800MHz NMR を富山大学へ導入したような地域を考慮した整備は評価できる。

3. グループ内の体制について

極めて重要だが茫漠とした課題のもとに、各拠点は根源的かつ今日的なテーマを設定し、それに適した標的を選んで構造・機能研究に取り組むことが求められている。本グループは、結晶解析を担当する中核機関を中心とし、サブ機関が直結する研究体制を組んでおり、サブ機関間の連携は構造的に多くないように思われると中間評価では指摘したが、バランス良く研究を進める体制作りができ、研究目標に見合った強いチームを作っているとの評価を下せる。これは中核機関代表者のリーダーシップによるものであろう。裏を返せば、強力なアウトプットのあるチームを統一的なテーマで統合したグループであるとも言える。中間評価後、ミスフォールド現象が新テーマとして設定され、新規サブ機関も加わって、サブ機関の目標と役割の明確化が進み、機関間の連携を促したことは評価できる。この連携は、各拠点の研究テーマと主題との整合性に依存するため、まだ限定的であり、全機関が持てる力を最大限に発揮できる体制の構築に一層の努力がさらに必要ではあっただろう。従来からのテーマである膜タンパク質や巨大タンパク質など難問への挑戦は、先導的な成果を出せるように関連サブ機関の総力の結集が必要であり、今後に残された課題ではある。なお、富山大学に導入した NMR に関しても大所高所から見た効率性に配慮すべきであろう。

4. 成果の社会還元について

選択されたテーマの基礎生命科学における学問的重要性は十分に高く、また、極めて難度の高い目標に対して、学問的レベルの高い研究を推進し、一定の成果をあげてきたことから、社会から見た学問的貢献度は高いと判断できる。課題解明の難度が高いこと、目標の設定が漠然とした課題名から発していることもあり、「高次構造形成」と「機能発現」という二つの主題の解明に総体としてどこまで貢献したかとの疑問符が付帯条項として残る。個々のテーマから得られた成果の充実度には目を見張る成果があることから、個々の学問領域での社会貢献度は高く、十分に評価できる。一方で、産業への応用の観点からみた社会還元は不足であると判断せざるを得ない。産業移転しにくいテーマを選択したことに加え、中間評価以前に早くから産業応用への出口イメージが見えず、志向性を示す明確な意志と実行性の視点を欠いたと評価されても仕方がない面も含まれる。中間評価を踏まえて、最終年度に創薬への視点で医療への応用を意識した研究をテーマとして取り上げたことは評価されるが、成果を得るには時期を逸したことは否めない。また、この新たな方針が産業上の社会還元に直接繋がるようなインパクトのある成果に結実しなかったと判断されるが、残された時間が短かったこともその理由の一つであろう。この部分の評価は今後さらに残されている。

5. その他特記事項

特になし。

2-7 細胞内シグナル伝達 (中核機関：北海道大学大学院薬学研究院)

1. 総評

本研究グループは、細胞内シグナル伝達に関するタンパク質の構造生物学研究を推進しており、自然免疫、ウイルス感染、飢餓シグナルといった外的要因によって引き起こされる細胞応答に関するタンパク質群や、細胞接着・極性・増殖・分化に関与するタンパク質群を対象として、立体構造解析、構造に基づく機能解析、それを支える基盤技術研究開発の3部から構成されている。NMR解析の利点を生かし、細胞内シグナル伝達の理解に欠かせないタンパク質間相互作用情報を含む複数の複合体の構造解析に成功するなど評価の高い成果を生み出した。予定数を超える構造がPDBに登録され、著名な論文誌への採択も活発であり、この5年間で着実な成果を挙げた。オートファジータンパク質群の全解析、活性酸素発生系や生体防御系を制御するタンパク質群の解析など、生物学的に重要な意味を持つタンパク質解析を中心に据えており、量から質への転換を率先して実施している点も高く評価できる。

構造解析を支える技術として、NMR自動帰属プログラムOliviaの開発、SAILタンパク質の活用、カイコ蛹を利用したタンパク質生産系の構築などを並行して開発し、実用に耐えるレベルに届こうとしているものもある。

本研究グループの運営面では、中核機関のリーダーシップのもとでグループ内での連携や協調が良好な状態で進行し、効率的かつ効果的な成果が挙げられたものと見受けられる。得られた重要な成果の、創薬を中心とした応用展開が望まれる。

これらの内容を踏まえて考えれば、本課題で得られた成果は、優れた水準に達していると評価できる。

2. 研究の成果について

立体構造が解析されたタンパク質数が116であり、そのうちPDB登録数が80と、当初の予定の60を超えており、構造解析研究は順調に進展したと見受けられる。論文発表数は201あり、EMBO J、PNAS、Nat. Struct. Mol. Biol.といった、著名な国際誌への掲載が多く含まれている。特許数は国内出願が4件、外国出願が2件と、量的には満足できるものとは言えない。これは、解明した立体構造をベースとした特許が出願されていないことが理由として考えられる。今回解析対象となったタンパク質には疾患関連性の高いものが数多く含まれていることから、特許出願に関しては、グループメンバーへの更なる啓蒙も含め、今後も検討が必要である。

機能解析については、50タンパク質という目標に対する実績が明記されていないが、好中球活性酸素発生系、インターフェロン産生系、オートファジーを初めとする構造生物学的成果は、国際的にも高い評価を受けており、生物学的重要性、疾患関連性が重視されていることも評価できる。

成果の産業移転及び産学連携を目的とした共同研究数は7件あり、特にソフトウェアOliviaについては、国内外の150以上の研究機関からのアクセス、Varian社からの引き合いなどがあることから、今後国際的なデファクトスタンダードを目指した展開を期

待したい。SAIL 法と Olivia の組合せによる解析が、カルモジュリンという実例によって成し遂げられ、高速化がアピールできたことは評価できる。こうした独自技術の連携による構造解析の高速化や高分子量化は、産業応用という観点からも重要であり、今後も高分子量タンパク質への展開を希望する。一方、解明された構造そのものを産業活用するといった意味での共同研究は今後の検討課題と思われる。

3. グループ内の体制について

プロジェクト全体の細胞内シグナル伝達という方向性と各サブテーマの設定がかみ合っており、有機的な連携の下に効率的かつ効果的な研究が実施できる体制が構築された。定期的な班会議の開催や年に 3-4 回の個別会合の開催なども運営し、ホームページを介して研究の進捗や業績を適宜発信しており、中核機関としての責務はよく果たされたと思われる。

4. 成果の社会還元について

本課題で得られた成果は、基礎生命現象を担う重要なタンパク質に関するものであり、今後医療分野を始めとする様々な応用領域で活用される可能性がある。その意味で、産業応用が可能な成果については、早急な特許化を推進することが望まれる。

Olivia ソフトウェアについては、企業との連携も視野に入れて、実用化のための更なる改良を含め、完成度を高めることにより、構造解析ツールとしてのデファクトスタンダード化が図れるものと期待する。

カイコ蛹を用いた発現系は、大腸菌等の微生物で発現が困難なタンパク質について有効性が示された。今後は効率的な精製系を組み合わせ、タンパク質発現単離システムとして実用化に向けた研究開発が望まれる。

5. その他特記事項

本課題では、疾患関連タンパク質を対象とした創薬ストリームラインの構築を平成 17 年度より推進している。創薬ターゲットの構造解明から、実際の創薬開発には長い年月を要することが多く、本課題で得られた重要な成果を創薬・臨床の場で活用するためには、創薬のシーズとしての発信を積極的に行い、製薬企業や臨床研究者を巻き込んだ枠組みを構築することが望まれる。

2-8 脳・神経系(中核機関：大阪大学蛋白質研究所)

1. 総評

本課題においては、脳・神経系において多様な機能に関与するタンパク質のうち、回路と形態形成に関与するタンパク質、体内環境の統合関連タンパク質、発生分化などの機能制御タンパク質および疾病関連タンパク質などの構造と機能を解明することを目標として行われている。構造解析については原子レベルの構造から複合体の動的な高次構造までを目標に設定して行われた。脳神経系における機能タンパク質には従来解析が困難であったものが多いため基礎的あるいは応用的な技術開発が進められ、設定目標に沿った成果が挙げられている。しかしながら全体としてみると、本研究グループで挙げられた成果の中で脳神経関連の占める割合が低いこと、また膜タンパク質などのこの分野での重要な標的タンパク質についての取り組み等の問題点が中間評価の時点で判明し改善を求められているものの、その後これらの問題の改善と目標の絞り込みがある程度なされはしたが、十分なリーダーシップの下に行われたとは言い難い。脳神経系領域の研究者との積極的な連携が必要であったように思われる。

これらの内容を踏まえて考えれば、本課題で得られた成果は、十分な水準に達しているとは評価できる。

2. 研究の成果について

脳神経系タンパク質の構造解析に関しては、数値的に当初の目標の40に対して72の立体構造が決定され、現在までPDB登録数51個の成果が達成されている。それ以外にも225の構造解析(PDB登録140)が行われた。それらのなかには、モノアミン酸化酵素やタンパク質複合体のImportin- β /SREBP-2など従来解析が困難であった構造、あるいはPG合成酵素あるいはDAPキナーゼと阻害剤との複合体などの応用につながる構造などが含まれている。脳レイヤー形成因子リーリンの全体構造の知見とともに活性フラグメント・受容体複合体の構造が解析された。機能解析については構造解析の対象になったタンパク質を中心に幅広く行われている。構造解析の技術面では阪大蛋白研ビームライン、単粒子クライオトモグラフィー、固体NMRなどについても改良と開発が行われて、従来構造解析が困難とされてきたタンパク質解析のために利用された。タンパク質発現に関しては、酵母、動物細胞のほか小麦胚芽抽出物利用の無細胞合成系による大量発現システムが構築され、グループ内において汎く利用に供された。この中には膜タンパク質や糖鎖修飾を制御したタンパク質なども含まれている。またPGD合成酵素を標的としたインシリコ薬物開発システムが構築された。

3. グループ内の体制について

本課題においては、大阪大学蛋白質研究所が中核機関として業務遂行の任に当たり、構造解析を主体とするサブグループと機能解析とタンパク質調製を分担する研究室が加わった構成となっている。プロジェクトの出発時には研究体制がかなり幅広く設定さ

れており、途中からある程度脳神経系への目標の絞込みが行われているが、基本的には当初のメンバーを主体として研究が推進されている。研究進展のために連絡会が毎年数回蛋白研内で開かれる一方、最終年度に本課題領域の関係者によって、脳科学と神経生物学の分野を対象としたセミナーと講演会が開催されて分野間の交流が行われた。タンパク質の発現と調製に関して意見を交わす研究会も開かれており、異なる発現系を平行して探索する体制が整えられた結果、いくつかのグループ間共同研究が実施された。その他特許出願については、実用化が見込まれるものについて重点的に特許化を進める体制を整えて行われている。

4. 成果の社会還元について

技術面での産業応用に結びつくものとしては、攪拌対流利用の新しい結晶化法、自動タンパク結晶化装置あるいは固体紫外レーザータンパク結晶加工技術などの開発が行われ、企業への技術移転が行われている。構造解析の成果を創薬につなげる基盤構築の試みもモノアミン酸化酵素、オレキシン A、PGD 合成酵素、DAP キナーゼなどについて為されており、そのなかでモノアミン酸化酵素では立体構造を標的とした精神疾患治療薬の開発が産業移転され進行中である。薬物開発は本来長期間にわたる有機的な共同作業を要する分野であり、新しい基盤の上に大きな展開が生まれる場合が多い。今後に進展を期待したい。

5. その他特記事項

本研究グループにおける研究成果の一部については、他制度による成果との区分がやや不明確なところがある。今後は、研究成果のマネージメントを明確にすることが望まれる。

2-9 代謝系(中核機関：大阪大学大学院理学研究科)

1. 総評

本課題は代謝系に関する膨大なタンパク質が対象となるが、総花的研究を避けターゲットを極限環境微生物、病原性微生物およびその他の特殊環境生物の代謝系タンパク質に集中して構造機能と構造-機能相関の究明を進めてきた。医学関連分野のタンパク質として、 γ -グルタミルシステイン合成酵素や真核細胞型セリンラセマーゼをはじめ多くの構造解析がなされ、その結果を基に医薬品、臨床診断薬および化粧品開発に道が開かれ、すでにいくつかは企業と共同で実用展開が図られている。産業に利用できるレプロリンデヒドロゲナーゼを解析したことは、今後、酵素の改変等を行い、バイオセンサー等への応用が期待でき、産業応用の基礎として重要なことである。その他にも応用が期待される酵素も数多い。各々の成果はバラバラの感がなくもないが工学的応用の効く有用酵素が多く、構造解析成果と産業応用のバランスが良くオーガナイズされたと評価できる。当初から100名を超える研究者が参画して、各機関の役割、連携確保が危惧されたが、成果主義を取り入れる等中核機関のリーダーシップを発揮して成果に結びつけた。SPRING-8の「助っ人制度」はユニークな試みで、代謝グループ以外のサポートをも行っており、タンパク3000プロジェクト全体への貢献も大であった。特許の出願件数、産業移転等成果の社会還元は着実に進んでいる。

これらの内容を踏まえて考えれば、本課題で得られた成果は、優れた水準に達していると評価できる。

2. 研究成果に関する評価

散漫な印象を受けるものの代謝系の広範囲のタンパク質を対象とし、各々のタンパク質について着実に構造解析しており産業応用にも積極的に取り組んだ点は評価できる。構造解析数は261と目標の116に対し2倍以上の達成である。その中237はPDB登録済みである。論文掲載数348、特許出願数73件は量的にも質的にも申し分ない成果である。これらのタンパク質は単に構造と機能が解析されただけでなく、各々のタンパク質のもつ特性とその発現機構、それに伴う応用面での可能性を明らかにしており、課題の領域全体の研究目的に沿った整合性ある優れた成果が出ている。医薬関連タンパク質の数々、熱安定性の高い超好熱性古細菌の酵素群は産業用酵素として魅力的である。その他の特殊環境生物由来のタンパク質も産業的応用が期待される。超好熱菌タンパク質の構造解析のためのスクリーニングおよび結晶化の方法論の開発としてN末端解析法、タンパク質精製システムの開発等々構造解析の効率化のために大きく貢献した。成果の産業移転および産学共同研究は48件にも及び、産学連携に積極的に取り組んだ成果がはっきりと認められる。その中のいくつか例えば、DERAによるキラルなヒドキシアルデヒド化合物製造法、N-アルキル-L-アミノ酸の生産系、色素依存性脱水素酵素による病原菌センサー、などはすでに実用化されている。タンパク質の調整、構造解析・機能解析に携わった多くの若手研究者は育成され、プロジェクト終了後の他部門での活躍が期

待される。

3. グループ内の研究体制

当初から 120 名という多数の研究者が参画しており連携確保には苦労が多かったと思われるが、中核機関がリーダーシップを発揮し成果に基づいて研究費を配分するという思い切った方策が成功したものと思われる。対象タンパク質を提供するメンバーを流動化、効率化をはかるなどチェックシステムも有効に機能したように見受けられる。幅広い代謝系分野で構造生物学チームと機能解析チームとの密な連携が成果に結びついたものと理解される。これまで分子機能解析を中心に研究を行ってきた研究グループが、より詳細な分子機能解析を行うために自ら構造生物学的手法を修得するケースも見られ、また化学分野の研究者との交流も活発となった。貴重なビームタイムを効率よく使うため、SPring-8、PF の使用時間の振り分けを中核機関が行い、中核機関の X 線結晶構造解析装置や動的光散乱測定装置もグループ全体で活用した。また、SPring-8 での測定においては、「助っ人制度」によって迅速なデータ収集を補助しており、代謝系グループ以外のサポートも行った。年 2 回のグループ内の研究発表会を基に、各研究者の最新の成果をホームページに掲載し、一般に公開してきた。

4. 成果の社会還元

本課題の成果は繰り返し指摘してきたように、様々な醗酵工業、治療用酵素製剤、臨床検査用酵素、臓器機能検査のバイオセンサー、創薬のための化合物合成などの分野ですでに産業応用されており今後の発展が期待される。大いなる差別化技術として国際的競争力の源泉になることを希望する。科学技術に役立った方法論の成果としては、ルテニウム錯体と質量分析計を用いたタンパク質 N 末端配列の解析方法やタンパク質精製システムなどがあげられる。これらはすでに実用化されて産業に貢献している。さらに、磁場中でのタンパク質完全浮上結晶化法については、少数の結晶を作製する方法の開発は成功済みであり、次の段階として多数の結晶化条件を一度にスクリーニングする方法の開発と実用化に進んでもらいたい。基礎科学の発展に寄与した例としては、タンパク質の立体構造解析に際して、1.9 Å 分解能のデータでも直接法の適用が可能になり、今後多くのタンパク質の構造解析に直接法が適用できる道を拓いた。また、薬剤耐性遺伝子にコードされるタンパク質を世界で初めて 80°C まで耐熱化することに成功し、このタンパク質は世界中の好熱菌研究で広く使用されているので、今後この分野での研究が活性化するものと思われる。以上の成果は、十分投下研究開発費に見合っているものと判定される。

5. その他特記事項

特になし。

3. 評価委員会委員名簿（敬称略：五十音順）

委員名	所属・役職
池村 淑道	長浜バイオ大学バイオサイエンス学部・教授
石井 茂孝	(財)野田産業科学研究所・副理事長
今本 尚子	理化学研究所中央研究所・主任研究員
岩柳 隆夫	(株)日立製作所研究開発本部ソリューションセンタ・センタ長
大槻 磐男	東京慈恵会医科大学・客員教授
桐野 豊	徳島文理大学・学長
小原 雄治	情報・システム研究機構・理事
辻本 豪三	京都大学大学院薬学研究科・教授
西 義介	長浜バイオ大学バイオサイエンス学部・教授
○ 別府 輝彦	日本大学大学院総合科学研究科・教授
森島 績	京都大学・名誉教授
○ 主査	