

文部科学省新世紀重点研究創生プラン(RR2002)

# タンパク3000プロジェクト評価報告書

平成18年3月

タンパク3000プロジェクト評価委員会



# 目次

はじめに .....	1
<b>. 評価結果</b>	
1 . プロジェクト全体に対する評価 .....	4
2 . 課題評価	
2 - 1 網羅的解析プログラム .....	10
(参加機関：理化学研究所)	
2 - 2 発生・分化とDNAの複製・修復 .....	12
(中核機関：東京大学大学院農学生命科学研究科)	
2 - 3 転写・翻訳 .....	14
(中核機関：北海道大学大学院理学研究科)	
2 - 4 転写・翻訳 .....	16
(中核機関：横浜市立大学大学院総合理学研究科)	
2 - 5 翻訳後修飾と輸送 .....	18
(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)	
2 - 6 タンパク質高次構造形成と機能発現 .....	20
(中核機関：京都大学大学院理学研究科)	
2 - 7 細胞内シグナル伝達 .....	22
(中核機関：北海道大学大学院薬学研究科)	
2 - 8 脳・神経系 .....	24
(中核機関：大阪大学蛋白質研究所)	
2 - 9 代謝系 .....	26
(中核機関：大阪大学大学院理学系研究科)	
3 . 評価委員会委員名簿 .....	28

## ． 評価資料

1 . プロジェクトの現状	31
2 . プロジェクト参加機関一覧	32
3 . プロジェクト予算の概要	33
4 . プロジェクトの成果概要	34
5 . 中核機関の成果概要	
5 - 1 網羅的解析プログラム (参加機関：理化学研究所)	35
5 - 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)	167
5 - 3 転写・翻訳 (中核機関：北海道大学大学院理学研究科)	187
5 - 4 転写・翻訳 (中核機関：横浜市立大学大学院総合理学研究科)	211
5 - 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)	229
5 - 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)	249
5 - 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科)	265
5 - 8 脳・神経系 (中核機関：大阪大学蛋白質研究所)	279
5 - 9 代謝系 (中核機関：大阪大学大学院理学系研究科)	303

中核機関の傘下にある参加機関の報告書は掲載省略

## はじめに

タンパク 3000 プロジェクトは、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企画された「新世紀重点研究創生プラン（RR2002）」の一環として、文部科学省のイニシアティブの下に、平成 14 年度から 5 年間の計画で開始された事業である。

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なる重要なものであり、そ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・生物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。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、遺伝子をコードするそれは 2 万数千種と言われている。

本事業は、国際ヒトゲノム計画での反省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、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、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おうとする研究プロジェクトである。国際貢献の観点から、我が国はタンパク質の基本構造約 3 千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を睨んだ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推進することとしている。

プロジェクトは二つのプログラムにより構成されている。その一つである網羅的解析プログラムは、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、網羅的に構造及び機能を解析することを目標とし、理化学研究所が担当している。他方、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、それぞれの課題領域（プログラム）ごとのグループ、すなわち全国に散在する大学等にある 8 つの中核機関と傘下の数多くの個別機関が、タンパク質の多様な構造・機能に着目して、個別的に解析を実施している。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、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・検討が行われている。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を外部に組織して、推進委員会に対して勧告を行っている。

本プロジェクトで構造が決定されたタンパク質の数は、平成 17 年度 10 月末の時点で 2700 余りを数えて数量的には目標値に近づいており、それによって当初の目的の一つである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ことができる。しかし一方で昨年度の間評価では、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

プロジェクトに参加している各グループ間の情報交流をはじめとするマネージメントのやり方等について、幾つかの重要な指摘がなされた。これを受けて推進委員会は、プロジェクト内部の連携体制の強化に務めるとともに、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ろうと努めつつある。

平成 18 年度においては、国家的な財政見直しに基づく科学技術関係予算の非聖域化、最終年度を迎える本事業の具体的な成果を問う総合科学技術会議での厳しい評価もあり、少なからぬ予算の削減が予期される。このような状況に鑑み、現行事業に外部の意見を取り入れる最後の機会である平成 17 年度の評価では、各課題領域を包括的に評価するだけでなく各グループの個別機関についても点検すること、業績の審査は過去一年間に限定せず事業開始からとすること、これまでの成果だけではなく研究の将来的な展開についても評価を行うこと、とした。

平成 17 年 12 月 16 日(金)に第 1 回評価委員会、平成 18 年 1 月 18 日(水)に第 2 回評価委員会を開催し、個別機関については書面審査のみ、課題領域については書面審査及びヒアリングに基づき、評価を行った。特に今回の評価にあたっては、上記の経緯を踏まえ、各プログラムの目的・個別課題に沿って事業が遂行され、学術研究や産業応用に資する成果が出ているかどうか、課題領域内の研究体制における各個別機関の役割が明確にされ、目標達成に向けた貢献がなされているかどうか、来年度の研究計画が課題領域の目標に照らして妥当であり、適切な精選重点化が図られているかどうか、等の視点を内外に明らかにしつつ、詳細かつ厳正な調査に基づき審議を行い、評価を取りまとめた。

## . 評価結果

# 1. プロジェクト全体に対する評価

## 1. 総 評

当評価委員会に対する直近の成果報告（平成 17 年 10 月現在）では、プロジェクト開始以来 3 年半の間に解析されたタンパク質の解析総数は 2738、うち国際的な取り決めにより国際的データベース（PDB）に登録された数は 2071、特許出願総数は 341、うち海外分は 82、査読ある科学誌への論文の総掲載数は 3006 を数えている。いずれも、毎年、前年度の成果を上回る数が報告されており、少なくとも数量の上でプロジェクトは順調な推移を見ている。総合科学技術会議が平成 17 年 11 月に発表した評価においては、当該事業は「これまでも十分に成果を挙げてきており、世界をリードするプロジェクト」とされ、国際的にも大きな貢献を果たしてきたものと認められる。まずは本プロジェクトに携わる関係者のこれまでの努力を多としたい。

今回、3 度目の評価委員会を開催するにあたり、各課題領域を審査する前にプロジェクト全体のスタンスを再確認するために、異例ながら推進委員会の大島泰郎主査に報告をお願いしたが、この事業が立ち上がる以前には我が国による PDB 登録数は 7% 余に過ぎなかったのが、プロジェクト開始 3 年目の平成 16 年には全体の 2 割弱を占めるに到り隔世の感があるとの主査のコメントは、事業全体の成果を簡潔に現していると思われた。しかもその間に欧米の登録数には際立った伸びが見られなかったことから、その押し上げ分は専ら我が国の貢献に負うものであることを考えれば、国際的な格差は確実にかつ迅速に解消されつつある。これは世界に先駆けて導入した NMR や大型放射光施設の整備・利用により、我が国の解析にかかる研究環境を一変させたことに起因するもので、国家プロジェクトの長所が遺憾なく発揮されたものと言えよう。

グループの編成、大型機器の導入等をめぐるプロジェクト設立当時の経緯はともかくも、事業開始以降、当評価委員会の指摘等に応えて、課題領域のテーマに沿ったプログラム・マネージメントの改善を進め、またターゲットとなるタンパク質選択のために隣接領域との連携等に努力した結果、単に構造解析例を積み上げるばかりでなく生物学的課題についても優れた業績を挙げるグループが増えつつある。また構造解析の技術面でも、大規模な解析を支えるタンパク質大量発現や結晶化システムといった量産化技術、関西の SPring-8 や関東の Photon Factory に代表される放射光施設及び NMR の整備、活用など長足の進歩がなされ、研究の効率化に大いに寄与している。また忘れてならないのは、解析をめぐる研究や技術開発に関わる人材の育成であり、タンパク質研究をめぐるライフサイエンスの基盤は確実に厚みを増しつつある。これらの成果を見ると、課題領域のグループ間で進捗に多少の差異はあるものの、プロジェクト全体として研究計画はかなりの程度まで達成されていると判断される。

しかし一方で、これまでの成果を当初に掲げた目標と厳密に照らし合わせた場合には、網羅的解析プログラムが打ち出したタンパク構造から創薬にいたる応用的成果、個別的解析プログラムで掲げた生物学的課題への貢献のそれぞれにおいて、必ずしも満足出来るということとはできない。また、プログラム・マネージメントの面でも、プロジェクト内部で



の重複の整理、情報の共有についてなお改善の余地が認められる。さらに、タンパク構造研究がライフサイエンス全体の重要な鍵となりつつある現状を考えれば、関連する研究領域との一層の交流と、それにもとづく視野の拡大に向けた努力が図られる必要がある。

これらの問題の多くは、本プロジェクトの成果自体によって引き起こされたということを指摘したい。これまで本プロジェクトには巨額の予算が投じられて、タンパク質の基本構造および機能解析、技術開発や人材育成などの幅広い範囲で基盤整備が行われてきた。それを受けて発足当時の本プロジェクトでは、タンパク質構造解析それ自体に注力して数値目標の達成に大きな努力が払われた。その結果としてわが国のタンパク質構造解析の基盤は大幅に整備され、今や構造解析はこれまでの個々の研究室規模で行われてきた手工業の規模を脱却して加速化され、タンパク質研究全体に新しいパラダイムの変換が起こりつつあるといえる。このような状況の中で、当初掲げた生物学的課題への正面からの取り組みが改めて強く求められるなど、数より質が問われる動きが生まれているといえるだろう。自らが引き起こしたこのような変化を当事者として正確に認識し、生物学、医学にとどまらず、薬学、農学、有機化学などのライフサイエンスの関連領域との連携を強化し、産業分野からの期待に応えて行くことが求められている。

昨今の厳しい財政事情と経済の低成長が続くなか、本プロジェクトにはこれまで巨額の予算が投じられて来たが、それはライフサイエンス研究において構造生物学とタンパク質研究がいかに重視されているかの証左であり、研究者はそれに伴う責任について認識を新たにすることが求められている。事業設立の経緯等を考慮すれば、全体として大きな成果を挙げてきたことは前述したが、タンパク質研究を取り巻く状況の急速な変化に迅速に対応する必要性を考慮すると、実施責任を負う推進委員会は、プロジェクトの司令塔としての機能を一層強化し、当評価委員会の指摘事項について真摯に議論して適切に対応することを切に要望するものである。

各プログラム、各課題領域に関する評価は本文第2章をご参照願いたい。なお、今年度は新しい工夫として、当評価委員会の意見が評価を受けられた方々にその真意がなるべく正確に伝わるよう考慮して、各課題領域及び中核機関傘下のすべての個別研究機関について、書面審査で各評価委員から寄せられたコメントを取りまとめ、事務局から中核機関の代表者宛てに送付してあるので、今後の具体的な検討にあたって活用されたい。

## 2. プロジェクトの目標と達成度

### (全体計画)

本プロジェクトの当初の目標は、タンパク質の基本構造を約1万種と想定し、日米欧の国際協力も考慮して、我が国は約3千種の新規タンパク質の構造を解明することされた。その際の新規タンパク質の判断基準は、構造既知のタンパク質と1次配列上で相同性が30%未満のものを新規とするPDBの登録基準に準ずることとされた。現在までに構造決定されたタンパク質の数から類推すれば、数量的にはプロジェクト終了時には目標が達成されることは間違いのないことであろう。ただしこの目標に対して、本プロジェクトでは理化学研究所が担う「タンパク質基本構造の網羅的解析」と大学等8機関が担う「タンパ

ク質の個別的解析」の二つの異なるプログラムで、それぞれ異なる角度から独自に目標を設定しているが、双方ともに最終的に生物学的な研究に寄与することを目的としており、その差は必ずしも明確ではなく、両者の連携方式については検討を加える必要がある。

解析の対象とするタンパク質の選定については、昨年の当委員会の指摘を受けて、主に医学関連研究者の協力によって医療上重要なタンパク質をリストアップし、構造解析と機能解析について両者が共同研究する仕組みの構築が試行された。このような試みによって、これまでのように目前のタンパク質の構造をただ単に明らかにするだけではなく、膜タンパク質など困難ではあるが生物学、医学上重要なタンパク質を対象として戦略的に研究資源を投入し、世界に先駆けた知見を得て、適切な権利化・技術移転に一步でも近づこうとしていることは時宜を得ている。

しかし一方で、タンパク質の立体構造から直接医薬をデザインすることは必ずしも容易ではなく、その基礎としての構造と機能を結ぶ新たな概念の創出に向けた基礎的な挑戦が求められ、さらに有機化学などとの連携強化が必要である。また、成果の社会への還元、経済的な効果という側面から見れば、多大な経費と時間を要する創薬のみならず、バイオプロセスや食品・環境のような人間生活に直結した分野への応用を視野に入れるべきであり、関連する応用分野との領域横断的な検討を行うべきであろう。

#### （網羅的解析プログラム）

構造を解析するにあたり、どのような目的や基準をもってターゲットとするのか、すなわち構造の解明にとってそのターゲットが真に有用な代表かどうかは、常に大きな課題である。構造生物学的な理解の進展に対する個別の構造解析の質的な価値の判断は非常に難しいという現実はあるものの、理化学研究所はファミリーの新規性を重視した標的の選択、解かれた構造の精査を徹底することにより、成果の一層の質的な向上を図り、国際的な研究の一翼を担うよう心がける必要がある。

本プログラムの特色はヒト、マウス cDNA ライブラリーにもとづいて哺乳動物体内で発現している遺伝子産物の構造を網羅的に解析して創薬につなげることにあるが、単に網羅的に決められたタンパク質が新しい疾患に関連する医薬候補物質の分子標的となる可能性は大きくないので、解析のターゲットとするタンパク質の選定にはこれまで以上の考慮が払われなければならないだろう。創薬に関係する応用研究では、「ユーザー」である医学をはじめとする関連領域の大学および企業の研究者とのニーズについての情報交流が不可欠である。また、研究の過程では有機化学的手法が不可欠になるので、幅広い共同研究にたえられる研究能力の強化、理化学研究所の優れた資質である研究サービスの提供に力を注ぐべきである。

#### （個別的解析プログラム）

全体として個別解析を担う大学等のグループは、5年間で500という構造解析数の目標は達成しているものの、ターゲット選択の基準が必ずしも明確でなく、研究の拡散や重複のおそれがないとは言えない。また他のプログラムや機関の研究費により大規模に行われているタンパク質研究との違いが曖昧で、プロジェクトとして実施することによる効果が見えにくい場合がある。個別の研究グループの中には、優れた創意工夫で世界的なレベル

で生物学的に極めて重要なタンパク質に取り組んで優れた成果を上げているグループが出てきており、その波及効果が期待される。一方で、相変わらず課題領域のテーマと関連性の薄いタンパク質の解析が継続しているなど、一部で課題との整合性に改善の余地が残されており、また昨年度から進展の見えないものも散見される。改善されたとはいえタンパク質構造解析には時間がかかるなどの事情は理解できるが、設定されたテーマで選考され資金を交付されている限りは、その義務を履行することが求められる。

残余の期間があと一年余と迫ってきた中で、各課題についてその収斂すべき着地点について十分に念頭に入れつつ研究を推進すべきである。その際には、標的タンパク質の選択に一貫性を持たせるべく解析対象・研究課題の絞り込みを行い、機能解析や構造・機能相関の面での成果をあげるとともに、医療のみに限らない幅広い産業応用も視野に入れるべきである。

#### (データベース)

本プロジェクトのデータベースが近々完成するとの報告が事務局よりあった。目標に向けての解析の進捗状況が明らかになり、研究の重複の排除が図られ、効率的なプロジェクト運営が期待されることである。またいずれ推進委員会の手により登録した内容について詳細な分析が行われることになっていると聞いている。こうした科学的な検証も踏まえ、将来の構造生物学の発展に資するために、これまで達成できたことと、これから研究することの違いを明確にすべきであろう。

### 3. その他推進のためのコメント及び提言

前述した研究成果や体制など事業全体の評価のほかに、幾つか気づいた点を記したい。

#### (情報交流の強化)

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、横断的な議論が乏しい。グループ内のみならずプロジェクト全体の中での構成員に対するサービス機能の強化が望まれる。既にプロジェクト内には意見の交換の場としてワーキンググループが設けられているが、ぜひともその機能を強化すべきである。例えば構造・機能解析に必要な技術の開発及びその成果については各課題領域で独自に行われており重複が散見される。企業との機器開発にともなう守秘義務等の問題もあろうが、研究の効率化、資源の有効活用の観点からも、ワーキンググループを通じて知識の共有化、相互評価、共同開発を積極的に推し進めて欲しい。またグループ間の交流により、優れたグループの存在、その手法等が明らかになり、研究の活性化が図られるものと期待される。

#### (他の領域との交流)

研究成果を有効に活かすためにも、ゲノムネットワークプロジェクト等関係の深い他のライフサイエンス系の事業や関連分野のプログラムとの連携方策を実現するよう提案したい。例えばヒトゲノムの完全解読以来、ゲノム解析の利用領域、技術の進歩は目覚ましい。

ゲノム解析によりタンパク間の相互作用が明らかにされるように、言わば生命の設計図であるゲノムとそれが体现されたタンパク質は表裏一体の関係にあり、研究上相補的な関係にあり、実証により相乗的な効果が期待される。その意味で「産学フォーラム」もさることながらいわゆる「学学フォーラム」も重要である。関連領域の研究者、他の経費により違った手法でタンパクの解析を行っている研究者等との交流を通じて当プロジェクトへの理解を得られるよう普段から努めるべきである。

#### （成果の発信）

プロジェクト内の関係者が自認しているほど、事業規模、成果に比してその成果が必ずしもプロジェクトの外に伝わっていないので、情報交流や広報活動を今以上に強化すべきである。データが活かされていないのは、いわば「獲物を捕まえて料理せずに放置している」に等しく、他の領域の研究者の利便に供されるような工夫をすべきであり、一般的な広報とは別にそのため予算や労力を惜しんではならない。

#### （技術の産業移転）

中核機関のリーダーは除いて、全般的に個々の研究者の産業移転に関する意識が希薄のように見受けられる。大会行事だけでなく、さまざまな場において実質的な民間企業とアカデミアとの情報交流の場を設けるなどの工夫を図るべきである。本プロジェクトの研究成果の産業移転を真剣に見据え、個々の研究現場の実情を踏まえつつ、共同研究、施設の共同利用、人事交流を含め、実現可能な研究の計画や体制等の方向性を検討すべきではないか。

#### （評価体制の確立）

現在の事業評価は、実質的に当委員会のみが担っている。各グループにも自主的に外部評価者が置かれているが、年1回の発表会に立ち会うだけで、緊張感溢れる活発な意見の交換が行われているとは限らないように思われる。各中核機関の代表がリーダーシップを発揮するためにも、それぞれに組織的に評価委員会を設置し、場合によっては構成員の更迭を辞さないような厳格な自己点検が実行できるような体制をまず構築すべきである。

当評価委員会の行った評価結果の有効性をプロジェクト全体で確保するためにも、評価委員会と推進委員会の人事構成についても、共通の委員を任命するなど検討を行なわれたい。

## 4. 今後の研究の留意点及び方向性

タンパク質構造解析研究においては相当程度の研究基盤が整備され、ライフサイエンスにおける真の貢献が強く求められるようになってきている。国家的なプロジェクトにおいては、一般的な学術研究と異なり、膨大な予算を長期にわたり投入し続けることはできないことを理解した上で、これまでの成果を基盤にさらなる発展を目指すべきであろう。プロジェクトの進行とともに基礎生物学との連携が一段と重要性を増し、一方で創薬をはじめとす

る実用につながる成果が求められるようになりつつある

実際に本プロジェクトの進行とともに、多くのグループではタンパク質の構造解析に向けた強力な研究基盤が構築されたと判断される。その上に立って、標的タンパク質やサブ機関の合理的な精選重点化が図られ、また難易度の高いタンパク質の解析に必要な技術開発の推進方策等が盛り込まれている最終年度の研究計画は概ね妥当と考えられる。

一方で、網羅的解析プログラムで特に強く打ち出されている創薬等の産業応用を目指した計画については、その進展が期待されるがゴールまでの距離が気になる面もあり、単なる理想ではなく到達可能な目標と研究計画の設定が必要となろう。また個別解析プログラムにおいては、研究成果のとりまとめに向けて研究体制の最後の検討が望ましいグループもある。中核機関のリーダーは内部評価を厳格に行った上で、グループの課題領域の内容に沿ってより有機的な構成を図るべきである。そのためには、最終年度における研究メンバーの入替え、グループの精選重点化もあり得るのではないか。個々の研究者も、グループのテーマとの関係を今まで以上に意識して自ら計画の見直しを行って欲しい。研究室に閉じ籠らずに内外の研究者との情報交換や交流を進める努力を期待したい。

これまでの研究成果、開発・整備された基盤技術、育成された研究者等を、今後の我国のライフサイエンスの発展にどのように活かせるかが、本プロジェクトの評価を決めることになるであろう。平成 17 年 8 月、文部科学省のライフサイエンス委員会に提出されたプロテオミクス研究戦略作業部会報告書が当評価委員会の開催に先立ち配布されたが、示唆に富むものであり、参考にされたい。

## 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された本大型プロジェクトにおいて、世界的にも先導的な成果を着実に挙げていることを評価する。蓄積してきている成果の波及効果を確実なものにするために、産業界との連携を目指したパートナー制度に加えて、大学や諸研究機関等のアカデミアとの連携研究を行なうためのシステムを構築したことは適切と評価する。波及効果をさらに確実なものにするには、医薬学を含む広範な生命科学分野の研究者が容易に理解し、利用可能な形式での成果の公開を目指すべきである。ヒトやマウスを中心として、高等動物のタンパク質に重点を置いてきていることは、創薬を指向する本グループとして妥当な方針といえる。これらの構造決定について、機能ドメインに偏る傾向が見られるが、膜タンパク質等の大型タンパク質を含む難易度の高いターゲットを含めて、網羅的に解析を進めるとの従来からの本グループの立場や、本プロジェクト全体における理研グループの役割を考えると、電子顕微鏡の新技术導入等を含めたさらなる努力が期待される。タンパク質のネットワーク・システムの解明が本グループの重要な目標の一つであるが、この課題の成果が明確には示されていない。非天然型のアミノ酸導入等を可能にする無細胞系でのタンパク質調製と NMR 技術の組み合わせは、良好な成果をあげている。多数の若手人材を育て上げ、世界のタンパク質構造解析分野の発展を担う人材を輩出するなど、期待に応えるのに十分な成果を挙げつつあると評価する。

これらの内容を踏まえて考えれば、本課題領域の成果や研究計画は優れた水準に達しており、積極的に実施する必要があると考えられる。

#### 2 . 研究成果に関する評価

創薬を具体的な目標とする場合には、タンパク質の基本構造の理解にとどまらず、リガンドに対する特異性にまで解析のレベルを上げる必要があり、医薬学の研究者や製薬業界との緊密な連携が必須になる。重要ターゲットタンパク質の選定と共同研究のシステムが設けられたことを評価する。本グループの成果を創薬に生かす取り組みについては、現時点では、我が国の製薬企業よりは、外国企業の方が意欲的に見えるが、我が国の製薬業界の意欲をさらに引き出すための種々の方策が期待される。本システムを有効に活用することやアウトライセンスにもっと力を入れること等で、我が国の製薬業界が本グループの成果を産業応用へ生かす意欲の高まることを期待する。

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構築し、製品化した部分が多いことを評価する。今後のこの分野での産業的な基盤となる成果を挙げていると考えられるが、既存の装置との比較や知的所有権の問題が明確にはされていない。次世代 NMR の技術開発を行なっていることを評価する。

#### 3 . グループ内の体制に関する評価

本プロジェクトにより、我が国の構造生物学に関わる研究者が連携して研究を進める体制は整ったが、この連携をプロジェクト終了後も確実なものにし、得られた成果の学

術的ならびに産業的な普及を図るためには、理研グループと他研究機関とが共同で取り組み、さらには我が国の他の大型研究プロジェクトとも連携を密にすることが重要となる。理研グループや他研究機関で設置した組織や購入した高額機器類を、我が国の研究者や産業界が有効に活用するシステムを国レベルの視野に立って作るべきである。理研グループ内では、NMR と X 線構造解析グループが、各々の特徴を生かした構造解析を行なっているが、それらを効果的に組み合わせることで明らかにされた相乗的な効果が明確には示されていない。NMR を用いた構造解析は研究資金面からみても、理研プロジェクトの最大の特徴と言える。この基本方針に関する将来構想や検討はグループ内でも推進委員会レベルでもなされるべきである。

#### 4 . 平成 18 年度研究計画の妥当性に関する評価

タンパク質のネットワーク・システムの解明のように、分子レベルと機能レベルでの相互作用に関する総合的な研究は、多数のタンパク質やそれらの機能ドメインの構造が判明して、はじめて体系的な研究が可能になる。最終年度には、この種のチャレンジが可能になっていると考えられるので、大学や諸研究機関等のアカデミアと連携し、若手研究者とシニアの研究者が総合的な視野で共同的に研究するシステム等を活用すれば、この分野の発展に大きく寄与できる。

本グループの研究成果ならびに参画した若手研究者を、これからの我が国の生命科学の発展や産業にどのように生かせるかという点が、最終的な評価を決める。若手研究者を多数雇用している大型プロジェクトにおける最終年度においては、成果の達成とは別に、若手人材の養成に係わる十分な配慮が重要となる。その点の方策が明確に示されているとは言えないが、シニアの研究者を活用する等の様々な戦略で、若手研究者の立場に十分に配慮しつつ、当初に計画した以上の成果を達成することを期待する。

#### 5 . その他特記事項

特になし

## 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・DNA 複製」という全体テーマが大きすぎるために、依然焦点が絞られていない面が強い。しかし、昨年の評価等にもとづいて改善がなされ、プログラム代表者のイニシアティブがようやく発揮され、効果が見られるようになってきた。有機的な関連はまだまだではあるものの、テーマに沿った対象が選ばれて個々には重要なタンパク質について優れた成果が出てきたことは評価できる。また、方法論の開発では見るべきものがあり、今後の発展が期待できる。

一方でテーマに沿った対象になると機能の解析が優先して構造解析が遅れてしまう傾向が見られる。機能と構造の関係をきちんとあぶりだすことが本プログラムのミッションであるので、最終年度の完成に向けて努力いただきたい。また、せっかく形成した研究体制であるので、課題領域内はもちろんプロジェクト全体の中での技術・情報交流を一層進めていただきたい。

これらの内容を踏まえて考えれば、本課題領域の成果や研究計画は十分な水準に達しており、着実に実施する必要があると考えられる。

### 2 . 研究成果に関する評価

RNAi に関わる Dicer や DNA 修復に関わる Mut-T など重要なタンパク質の構造解析を成し遂げたことは評価できる。特に遺伝子治療への応用が期待される RNAi において、Dicer の機能を修飾することで細胞にどのような変化をもたらされるかなど、重要な展開が期待される。

今回は新しいターゲットへ移行したためか、全般的に見て構造解析の進行状態は十分とはいえない。初期発生や器官形成に関与する 30 種のタンパク質の構造解析への基礎を作り、またハエの脚分化に関する 2 種の転写因子と DNA の三者複合体と単離などに重要な研究に成功している反面、いずれも構造解明は今後の課題である。神経細胞の分化やアルツハイマー病、加齢性難聴、老化に関するタンパク質などの研究も進展しているが、構造面は明らかにされていない。最終年度での完成を期待したい。

一方で、無細胞系で合成したタンパク質を直接 NMR 測定できる技術を見いだしたことや、膜タンパク質の酵母での発現、結晶化成功など、技術の進展は高く評価できる。今後、重要タンパク質の構造解明へつなげていただきたい。

このように多くの興味深い成果が出ているが、産業移転の方向性は判然としていない。今後、応用面での可能性を精査して、ある程度、的を絞って進展を図るほうがよいであろう。

### 3 . グループ内の体制に関する評価

中核機関の東京大学では、多くの共同研究のためにターゲットは散漫にはなっているが、構造・機能両面の研究が大きく進展した。昨年の評価結果等に基づき、サブ機関や対象タンパク質など研究体制を再編したことは評価できる。また、サブ機関の一部に研



究の進展が遅いところや疑問も見受けられるが、来年度の計画でははずされているなど中核機関のリーダーシップが見られる。

しかし、研究体制を見ると、研究対象に有機的なつながりが見られず、依然としてプロジェクト研究というよりも総合研究的である。そもそも発生・分化と複製・修復という広大な分野をこの規模で対象とすること自体に無理があるからであるが、例えばDNA複製関係は焦点が絞られるのでこのあたりに集中すれば有機的な情報が得られたのではなかったかとも考えられる。構造生物学の底上げということで割り切らざるをえないとしたら残念である。

本プロジェクト全般にいえることだが、研究の内部での研究成果や開発された研究手法などを共有する交流が十分には行われていない感をいさぐ。最終年度に向け、いっその交流を進めていただきたい。

創薬も計画に入っているので、産業移転、産業化への可能性の高い研究を選び、外部の医薬専門家との共同研究も視野に入れる必要もあろう。

#### 4 . 平成 18 年度研究計画の妥当性に関する評価

本課題領域は「発生・分化、複製・修復」のメカニズムの研究を目指したものではないが、まずはこれら重要な生命現象に関わる重要なタンパク質の構造面での解明を成し遂げるべきである。それらは、発生・分化ならびにDNAの複製と修復の分子レベルでの解明の重要な研究基盤となるであろう。

依然焦点が広がりすぎてはいるが、不適当なサブ機関が切られているなど計画は妥当である。本グループで生み出された方法論の進展と応用を期待したい。

その後は、それらの成果に基づく創薬開発の基礎を築くなど出口も意識した研究が求められよう。例えば加齢性難聴、老化、肥満、糖尿病、動脈硬化や心筋症に関する人のタンパク質ならびに病原性微生物の疾病発現に関与する種々のタンパク質の構造、機能の解析を行う研究計画は妥当である。ただ、目標とする応用までの距離が気にかかるものもあり、産業移転の立場からは、さらにきめ細かな計画が必要となろう。

#### 5 . その他特記事項

特になし

## 2 - 3 転写・翻訳 (中核機関：北海道大学大学院理学研究科)

### 1 . 総評

転写・翻訳を課題とする本グループは、翻訳に重点に置きつつ、計画通りに研究を進め、着実に成果を上げている。構造解析を終えたタンパク質はすでに 148 に達し、予定された件数を大幅に越えた。研究内容も翻訳過程に関わる重要なタンパク群の基礎研究として評価の高いものが多く、翻訳過程の分子レベルの理解を深めるのに寄与した。並行して自動構造解析システムの開発にも引き続き精力的に取り組み、特許出願、産業移転も積極的に行い、バランスよい展開を続けている。中核拠点は、順調な研究プロジェクトの進展に全力を注いでおり、日進月歩するプロテオミクスの現状の周知を図り、サブ拠点の自発的な協力体制の構築を醸成させるなど、意識の共有化に努力しており、高く評価する。最終年に臨み、綿密な計画のもとに一層活発な研究を実施するとともに、この領域の研究における先導者として今後の研究の方向性を提示する役目を果たすことを期待する。

これらの内容を踏まえて考えれば、本課題領域の成果や研究計画は優れた水準に達しており、積極的に実施する必要があると考えられる。

### 2 . 研究成果に関する評価

標的タンパク質は、翻訳関連では tRNA 修飾酵素、aa-tRNA 合成酵素、翻訳開始因子、ペプチド鎖解離因子など、転写関連では DNA 修復酵素、単一生物種の全転写因子(機能解明)、RNA 干渉関連タンパク質である。いずれも課題の本質に関わるものである。研究成果は、本年度から開始されたばかりの RNA 干渉関連を除き、評価の高い論文として発表されており、翻訳過程に関与する酵素群の役割の理解を確実に深化させた。また、ヒト MTH1(異常 RNA の合成を防止する酸化プリンヌクレオチド-3 リン酸加水分解酵素。脳腫瘍との関連が示唆されている)の立体構造解析が終了したことにも注目したい。立体構造解析の基盤を支える諸技術の改良・改善は中断なく続けられており、17 年度前半では国内外の特許出願は 28 件に達している。新しく開発された構造解析システムや自動精密化ソフトは拠点内の構造解析の能率化に寄与しており、条件が整えば、産業応用への積極的な取組みを望みたい。基礎研究に関しては、創薬への展開の可能性を意識した標的選択が浸透してきており、その延長上に出現するであろう成果に期待したい。

### 3 . グループ内の体制に関する評価

プロジェクト開始後 3 年半を経過し、中核拠点 (基盤技術の整備) を中心に、翻訳系タンパク質の構造・機能解析 (6 サブ拠点)、病原菌タンパク質 (5 サブ拠点) と、これら拠点を支援する 4 サブ拠点 (試料調製技術、ゲノム解析、バイオインフォマティクス) に類別され、役割分担が明確化した。年 1 回の成果発表会に加え、年 2 回のニュースレター (第 6 号は 87 頁の構造解析特集号) の発行は、拠点間の相互理解、プロテオミクスなどの関連分野の現状把握を促し、各拠点の役割がより明確になった的確な標的選択と

研究の効率化に適した環境整備が進んだ。以上の状況は、グループ内の意思統一を導き、拠点内の自発的な共同研究を生み出すなど、翻訳・転写に関与する重要なタンパク質群の構造と機能の理解を深化させるのに役立っている。今後の課題は、創薬指向を明示できそうな有力な標的をどれだけ絞り込めるかどうかだろう。

#### 4 . 平成 18 年度研究計画の妥当性に関する評価

最終年度は、未完の構造研究を完成し、そこから今後育てるべき自家製の種子を一つでも多く育成することが求められる。17年度から開始した RNA 干渉関連因子と黄色ブドウ球菌の病原性に関する研究では、限られた時間内で最高の成果を得るためには、課題の緊急性と生物学的重要性の慎重な吟味が必要だろう。RNA 干渉関連因子については、予想される波及効果の大きさと課題の今日性から、病原菌の耐性問題より優るように思う。後者のテーマも医療における重要なテーマであるが、いずれの場合も、課題テーマである翻訳・転写との整合性に加え、本グループが得てきた知見に付加できる価値を慎重に勘案した上で、短期決戦で臨むことが必要だろう。技術基盤の整備については、タンパク質の効率的な構造解析を目指したハイスループットパイプライン(発現・精製・結晶化)の完成を期待する。ゴールは、自動結晶解析装置との組み合わせによる全自動構造解析法の確立であろう。非標識タンパク質を用いる方法など、精度と能率と効率を兼備した構造解析法は、今後、タンパク質の立体構造情報の迅速な収集に不可欠であり、果敢な挑戦を望みたい。

#### 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総合理学研究科)

### 1 . 総評

本グループは、転写・翻訳に関連するタンパク質の構造と機能の解析を目的としている。報告書によれば、最近、真核生物においてはクロマチン関連因子やタンパク質修飾関連因子の解析に重点的に取り組んできたとしている。

研究開始以来、本グループによる PDB 登録数は 76、構造解析を終了したタンパク質は 86、論文発表数は 154 に達しており、数量的には順調に研究成果を挙げつつあるものと評価できる。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得 14 件、国際特許 6 件となっている。研究成果の質的な面での評価において、個々には、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、上記の研究目標にてらし、課題により一層対応した研究成果をあげるよう努力が求められる。特に、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テーマの選択と集中が望ましく、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期待される。

これらの内容を踏まえて考えれば、本課題領域の成果や研究計画は十分な水準に達しており、着実に実施する必要があると考えられる。

### 2 . 研究成果に関する評価

個々には、多くの成果があげられている。特に、NMR による分子相互作用の解析等、特色ある成果を得ている。即ち、企業等における NMR 法の技術向上への寄与、Nano-LC・4 重極 TOFMS 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。また、植物の転写因子とその DNA 複合体の構造と光シグナル伝達系へのアプローチ、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をえている。また、クロマチン末端テロメア保護因子とテロメアとの複合体の構造解析とテロメア DNA に対する結合能の高い変異体の取得は今後の研究に資するところが大きい。

なお、一部評価委員からは、創薬に関わる転写因子等の構造・機能解析等については、産業界との共同研究を図ることが望ましいとの指摘もあり、今後、産業応用についても積極的、具体的な取り組みを期待する。

### 3 . グループ内の体制に関する評価

本グループは、横浜市立大学を中核研究機関として、他に 4 再委託研究機関が加わるという比較的少ないメンバーで構成され、他方、多くの数の研究テーマに取り組んでいる点が特徴である。グループ間での共同研究、交流等もかなり活発に行なわれていることがうかがえる。他の研究プログラムの研究者との積極的な共同研究や交流等に努めることにより、本グループ構成員が、プロジェクト全体との連携を意識して研究を遂行するように意識改革を望みたい。

今後は、本グループは組織がコンパクトであるという点を長所として、総論において

指摘したように、本プロジェクトの終了時期にむけてテーマにそった集中的な取り組みを期待する。

#### **4 . 平成 18 年度研究計画の妥当性に関する評価**

最終年度の研究計画として、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。ただし、上記にも指摘したように、本グループの研究成果において、研究課題の目標がより明確になるように焦点をさらに絞り込むことが望ましい。特に、これまでの基礎研究の成果を創薬等に展開するためには、成果の期待される問題にターゲットを絞ったうえで、企業等との協力体制、共同研究等が必要となろう。

なお、すでに記したように、研究の実施にあたっては、例えば、北海道大学を中核とする転写・翻訳グループとの情報交換等、内外の研究者との交流を積極的にすすめる研究目標に迫る努力が望まれる。

#### **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

本研究プログラムでは、中核研究グループである高エネルギー加速器研究機構の中核的施設での構造解析を軸に複数の施設で X 線結晶構造解析、技術開発が進められ、多くの優れた研究成果が得られている。また、NMR 法によるタンパク質構造解析も進展しており、強力な研究陣を擁している。理研の網羅的解析プロジェクトとは異なり、解析数よりは質のほうが問われなくてはならないが、構造解析の完成したタンパク質の数はこれまでに 105、今年度では 50 に達している。特許出願数は少ないが産学協同研究も活発に行われており、また産業移転の具体化も進みつつあり、全般的に優れた研究成果を挙げている。対象としているタンパク質の種類は多岐にわたっている。なかでも糖鎖関連酵素、糖結合タンパク質については一定の成果が得られているが、この分野ではわが国は世界をリードしていることでもあり、糖鎖生物学の研究メンバーを充実させるなど研究体制をさらに強化して糖鎖工学、糖鎖関連創薬などに見るべき成果を生み出す余地があると思われる。

構造解析に基づく機能解析でも、輸送小胞のタンパク質選別機構を分子レベルで明らかにしたり、エンドソームの膜融合制御に関連するタンパク質の構造解析、さらにはビフィズス菌の新規フコシダーゼの構造解析を基に触媒機構を解明するなど、多くの成果を挙げている。

これらの内容を踏まえて考えれば、本課題領域の成果や研究計画は優れた水準に達しており、積極的に実施する必要があると考えられる。

### 2 . 研究成果に関する評価

本プログラムは多くの研究グループから構成されているが、各研究グループはそれぞれの立場から、全体の目的、目標に沿った研究を展開しており、その研究成果は高く評価される。中核研究グループや構成研究グループの結晶構造解析の高い水準がこの研究成果の基礎となっている。各研究グループはそれぞれ独自の研究を展開しているが、本プログラム全体の主目的、方向性を理解し整合性の高い研究体制を形成している。糖転移酵素 GnT-V のがん転移機構に関する糖鎖の役割の証明、抗がん性ガレクチンの糖鎖認識ドメインの構造解析、新規フコシダーゼの構造解析は 1、5 フコース転移酵素の構造解析の成果と相互に関連して、発がん機構、制がん作用に大きく寄与する可能性を持つ。また、X 線結晶構造解析と NMR 解析とを組み合わせた構造解析法の開発など、グループ内の連携も注目される。そのほか、感染症、遺伝病などに関連するタンパク質の構造と機能特性の解明も進展しつつある。創薬につながる具体的な成果を期待したい。また、ミクロ結晶を用いる解析なども産業移転の可能性がある。技術関連でさらなる成果を期待したい。

### 3 . グループ内の体制に関する評価

多くの研究グループが多種多様な研究対象にそれぞれの特色を出しながら研究を進

めているが、相互交流は活発に行われており、研究体制は効果的であることは再委託先からの成果などからもうかがわれる。翻訳後修飾タンパク質については、糖鎖関連タンパク質の研究は活発に行われているが、研究分野がやや限定的である。糖鎖生物学の研究者についてさらに枠を拡げて強化する必要があると思われる。産業移転に関しては今一息の努力が必要であろう。研究が進展しつつあるセミインタクト細胞チップを利用した自動アッセイ・スクリーニング系の構築の完成が待たれる。本プログラム内はもとより他のプログラムの研究者にも開放して共同研究を進めてほしい。

#### 4 . 平成 18 年度研究計画の妥当性に関する評価

今までの研究成果に基づいて立てられた 18 年度の研究計画には合理的な重点化が盛り込まれており妥当なものとする。これまで本研究計画の中心であった小胞輸送に関わるタンパク質の構造・機能の研究は、18 年度の研究計画においても疾病との関連で計画されており妥当である。翻訳後修飾による糖鎖の折りたたみや輸送における役割の解明などは、創薬や医学への応用の観点からも重要な研究テーマである。ただし、医薬方面に直結させるためには、リード化合物や *in vivo* 評価もできる体制にしなければ成果に繋がらないであろう。細胞内輸送に関しては、酵母の小胞—ゴルジ体間輸送の選別機構の分子レベルでの解明についても妥当な計画が立案されている。構造が解明された新規フコシダーゼや糖転移酵素などの疾病との関連性や構造上の共通特性なども興味深い研究計画といえる。基盤技術開発と産業移転や産学協同の面では、膜タンパク質の構造解析に関して英国との共同研究が計画されている。さらには放射光施設のビームラインの高度化による構造解析の革新も計画されている。

#### 5 . その他特記事項

総評のところでも指摘しているが糖鎖関連の研究においては、ほかに糖鎖工学に関する大型プロジェクトが進行中であるのでこれとのタイアップを計って機能的に進められないだろうか。

## 2 - 6 タンパク質高次構造形成・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、この生体分子の根幹に迫るきわめて重要なテーマであり、長期的に取り組むべき課題である。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、高次会合状態と機能発現をテーマに、重要なタンパク質の構造形成や機能発現の解明を着実に進め、構造解析件数も予定数をはるかに超えた。各拠点の個別の成果には優れたものが多く、高く評価される。一方、全体を統合した時、二つの主題の基本則の解明にどこまで迫れたかは見えにくい。今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始めた。さらに 18 年度には、中核拠点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連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る計画であり、評価したい。この領域の研究は、基礎・応用両面で大きな波及効果が期待され、ミスフォールド病に関わるタンパク質群の理解を深め、成果の社会還元に貢献できるだろう。

これらの内容を踏まえて考えれば、本課題領域の成果や研究計画は一定の水準に達しているものの、効果的・効率的に実施する必要があると考えられる。

### 2 . 研究成果に関する評価

サブ拠点の構造解析・機能解析とそれらを支援する研究や技術開発は、おおむね順調に成果を挙げている。構造解析では、巨大なタンパク質や複合タンパク質については、分子量 40 万の有鬚動物由来の酸素と硫化水素を結合できる細胞外ヘモグロビンのように進化論的に興味深い情報が得られてはいるほか、シャペロンのオリゴマー形成の生理的意義を明らかにするなどの優れた成果を得ているが、現時点では、先駆的情報が圧倒的に多いとは云いがたい。タンパク質の構造解析に王道なしとはいえ、一層の挑戦を期待したい。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、波及効果が期待される。抗体を用いるタンパク質の結晶化技術に一定の進展があり、評価したい。ただし、サブ拠点によっては、現時点でも課題との整合性に改善の余地が残されているように思う。成果の産業への応用は、課題の性格上の制限もあるので、本年度は技術関連の 10 件程度である。

### 3 . グループ内の体制に関する評価

きわ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拠点を中心とし、サブ拠点が直結する研究体制を組んでおり、サブ拠点間の連携は構造的に多くないように思われる。今年度からミスフォールド現象が新テーマとして設定され、新規サブ拠点も加わって、サブ拠点の目標と役割の明確化が進み、拠点間の連携を促した。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、全拠点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必要だろう。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拠点の総力の結集を期待したい。なお、富山大学に導入した NMR についても大所高所から見た効率性に配慮すべきであろう。

#### **4 . 平成 18 年度研究計画の妥当性に関する評価**

16 年度評価に対応して 17 年度から始まったミスフォールドタンパク質の研究が、18 年度には「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たことを評価する。小胞体では、ミスフォールドタンパク質や凝集タンパク質の存在がストレスとして働き、分子シャペロンの誘導、新規タンパク質合成抑制、細胞質への逆輸送と加水分解により処理される。これらに関わるタンパク質群は、多くのサブ拠点の研究テーマと何らかの接点を有しており、中核機関と関係拠点との協力を効率よく行えば、残余の期間でも貴重な成果が得られるだろう。小胞体で起きる異常タンパク質の形成は、生活習慣病やウィルス感染との関連性も示唆されており、日進月歩の研究に迅速に対応した取り組みを期待したい。構造ゲノム科学色の強い拠点も、タンパク質の立体構造形成と機能発現の基本則の探究に全力を傾注するとともに、中核拠点のテーマとの接点を意識した挑戦を強く望みたい。

#### **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科)

### 1 . 総評

このグループの研究対象とする細胞内シグナル伝達に関連するタンパク質は細菌感染、ウィルス感染、飢餓状態などの際の細胞応答に関するもので、外的要因の変化に応じて対応するものが対象である。これらの標的タンパク質の立体構造、および、構造に基づく機能解析、これを支える方法論的基盤研究の3部から構成されている。成果は投稿論文も多数あり、PDB登録を行っているなど、確実に成果をあげている。とくに、細胞の飢餓状態の際に発現するオートファジータンパク質群の全解析、活性酸素発生の制御機構に関するタンパク質、生体防御系のインターフェロン産生制御タンパク質の解析など、生物学的に重要な意味を持つタンパク質の構造解明の研究はとくに高く評価できる。グループ内には、タンパク質解析にあたり、基盤研究として、NMRによる構造解析の自動化を目的としたOliviaの作成、SAILタンパク質の利用、カイコを用いるタンパク質生産系の利用なども並行して同時開発をおこなっている。したがって、本グループのプロジェクトは有機的、かつ、効率的に運用されており、且つ、グループ内で頻繁に情報交換に機会を設けており、常に軌道修正を行うなど、理想的な状態でプロジェクトが進捗している。

これらの内容を踏まえて考えれば、本課題領域の成果や研究計画は優れた水準に達しており、積極的に実施する必要があると考えられる。

### 2 . 研究成果に関する評価

現状ではプロジェクトの進捗、ならびに、それに伴う成果は順調に推移していると考えられる。好中球活性酸素発生系とインターフェロン誘導系など、自然免疫に関する課題、細胞接着に関するタンパク質間の分子相互作用の解明、細胞極性に関与するタンパク質の機能解析、飢餓シグナル相互作用の解析などいずれも世界的なレベルで研究が進展しているように見受けられる。

これらの研究成果に関して、純粋な学問的成果の発表会ではない産学連携フォーラムを開き、産業界に情報を発信している。このプロジェクトの今後の成果の産業界での活用を進める上で大変当を得た試みといえよう。

### 3 . グループ内の体制に関する評価

それぞれのグループに共通の問題意識を持たせて方向付けし、その結果、全体としての研究成果も順調に進んでいるので、うまく束ねてあると感じられる。したがって、中核機関の責務もよく果たしていると思われる。

対外的にはホームページを立ち上げ、各研究機関の研究内容、研究進捗状況、業績リストなど、差し支えない範囲で掲載しているので、グループ内外に広く情報を発信している姿勢はよい。さらに、グループ内では年2回研究会議を開催し、密度の高い議論と相互理解を深めているなど特筆すべき点が多い。この相互理解は、より強固、かつ、緊密な協力関係を継続させるのに役立つと思われる。ベンチャービジネスも含めて、来

るべき産学協同体制を構築する母体になるものと考えられる。

## 4 . 平成 18 年度研究計画の妥当性に関する評価

現在までに出された成果を基盤として、細胞内シグナル伝達に関するタンパク質の構造と機能についての研究を、究極の利用目的である疾病関連タンパク質の構造と機能の解明に研究体制をシフトさせていく試みに関しては妥当であると評価できる。

現在でも好中球の活性酸素発生系(好中球の殺菌作用)に関するタンパク質の構造と機能の研究や細胞接着タンパク質の構造解明の研究など、すでに疾患関連分野に近い研究もあり、これを核にして研究対象を明確にするような方向付けをすれば、プロジェクト全体が医学や薬学的な雰囲気になじむと考えられ、計画は妥当と考える。

今後の研究計画のなかで、創薬ストリームラインの構築をもくろんでおり、これが単なる理想的な計画ではなく、いままでの実績を踏まえて、地に着いた展開を目指している。自然免疫に関わるタンパク質群、胃がん遺伝子産物、ピロリ菌 CagA など、疾患に関する具体的なテーマにも着目し、遂行にあたって北大の医学研究と関連づけていることも評価出来る。ただし、将来的にはストリームラインの構築、タンパク質の機能解明が直接創薬に結びつく訳ではないので、臨床医からの提言、企業サイトで創薬開発に関わった経験のある人の提言などを受け入れるシステムをつくることが望ましい。

## 5 . その他特記事項

本グループは自画自賛に陥ることなく、広報・啓蒙活動を通じて外部の要請・希望などを取り入れる試みをしているが、本来このような試みは全プロジェクトに共通することなので、推進委員会のタスクとして行うべきではないか。

タンパク 3000 プロジェクトは解析タンパクの数が増えれば目的を達成するわけではなく、実用にはいかないまでも、創薬に関わるヒント、もしくは、なんらかの創薬のリードが得られることが究極の成果と理解している。

それに関連して、各グループは多くの特許取得を目的の一つとしているように見受けられる。特許取得に当然付随する、特許権者、専用実施権者に関する取り決め、および、特許維持費など実際の特許運用の具体的方法があいまいである。特許に関する契約条項を明確にすべきである。

また、枝葉の特許の数だけ増やしてもあまり意味がなく、むしろノウハウで知識を蓄積しておき、時機を見て基本特許にしたほうがよい。

## 2 - 8 脳・神経系(中核機関：大阪大学蛋白質研究所)

### 1 . 総評

このグループは脳・神経系の重要な機能に關与する蛋白質群の構造と機能を系統的かつ網羅的に解明することを目標にしている。構造面では原子レベルでの構造から複雑な高次構造まで目標を設定している。本年度は当初の構造解析の数値目標を達成し高次構造解析の成果が出るなどの進展がみられた。この分野はこれから構造生物学で特に重要な領域となることを考えると、取り組む問題の多様性と構造生物学の本来の網羅性からみて研究体制をある程度幅広く設定する必要のあることは理解できるが、最終年度に向けて設定目標に沿った構造・機能解析とその産業移転を推進するべく研究体制の改善が望まれる。

これらの内容を踏まえて考えれば、本課題領域の成果や研究計画は一定の水準に達しているものの、効果的・効率的に実施する必要があると考えられる。

### 2 . 研究成果に関する評価

今年度のこの領域の担当課題に沿った構造機能解析として、ニューロガイダンス蛋白質 Reelin の高次構造決定と受容体結合部位の特定に向けた解析、CNR 蛋白質 EC1 ドメイン構造解析、カルノシナーゼ CN2 構造解析、摂食行動制御ペプチドオレキシン A 構造の解析、などの成果が挙げられた。また当初より大量調製法を始めとした諸条件の検討が行われてきた膜蛋白質の一つとしてコネクシンが結晶化された。

技術面では、蛋白質多量発現精製システムの構築、生体超分子複合体構造解析ビームラインの構築あるいは固体 NMR 法などが進展して構造解析に役立てられ、いくつかの共同研究が出始めた。その他構造解析が終了した膜結合型モノアミン酸化酵素、プロスタグランジン D 合成酵素などの立体構造を基礎とした薬剤開発に向けた研究、新しい結晶化法や結晶化用装置などの産業転移などが進行中である。

### 3 . グループ内の体制に関する評価

このグループでは、蛋白研全体がネットワークを作って中核機関としてプロジェクト遂行に当たり、これを支えるサブグループは構造解析の研究室が主体となっており、機能解析を分担するグループがいくつか加わって構成されている。途中から脳研究のグループが加わり、バイオインフォマティクス関係も補強されてきた。グループ内の連携を深めるために、情報、技術交換のための連絡会、年一回の脳神経ワークショップなどを行っている。特許出願は決して多くないが、疾患と関係が深いものや複合体として始めて機能するタンパクについて積極的に推進するなど、グループ全体として方針を決めて行っている。

グループ間の連携による成果が出始めていることは評価できるが、全体としての到達目標をどこまで絞るかという点にまだ問題が残されているように思われる。期間内に設定目標に沿った一定の成果を挙げるために設定目標を絞り、より効率的に取り組む必要がある。その他外部との交流を介して問題点を明らかにし成果を挙げることも重要である。そのために現在のセミナー活動に加えて関連学会など外部に向けた広報活動を行う

ことも考慮すべきであろう。

#### 4 . 平成 18 年度研究計画の妥当性に関する評価

最終年度のターゲットには、回路・形態形成、体内環境統合、疾患・発生分化関係など、従来から解析が進められてきた蛋白質が列挙されているが、プロジェクトが最終段階にきた現在、標的蛋白を重点化する必要がある。実施体制は蛋白研の構造解析グループを中心に、サブグループが連携していく分担関係がはっきりしてきてまとまってきた。成果を上げるための再構築がある程度なされているが、将来の基盤ともなるようにするべくさらに検討を加えることが望まれる。膜蛋白質などの解析困難な蛋白質の調製あるいは X 線・NMR 技術開発を推進し共同研究を行う体制が組まれていることは評価できる。これらの諸点をふまえて現時点での評価を的確に行ない到達可能な目標を慎重に設定すべきである。これまでの蓄積と成果を十分に生かしつつ重要な役割を果たす蛋白質について成果を挙げ、次のステップにつなげることを希望する。

#### 5 . その他特記事項

特になし

## 2 - 9 代謝系(中核機関：大阪大学大学院理学研究科)

### 1 . 総評

本プログラムは代謝系に関する膨大なタンパク質を対象にしているが、従来から総花的な研究を避け、代謝上重要で特色あるタンパク質を重点的に研究している。今年度では、特異な  $\gamma$ -ペプチド結合で結合されているグルタミン酸とシステインのジペプチドを合成する  $\gamma$ -グルタミルシステイン合成酵素をはじめとして 3-ヒドロキシ酪酸デヒドロゲナーゼ、分裂酵母のセリンラセマーゼなどの疾病関連タンパク質ならびに超好熱性始原菌の生産する有用タンパク質、特に人工色素依存性 L-プロリンデヒドロゲナーゼ、NAD 依存性グルタミン酸デヒドロゲナーゼなど、特異な酵素を研究対象としている。また、酵素工学的に重要な N-メチル-L-アミノデヒドロゲナーゼ、2-ハロアクリル酸レダクターゼ、さらには極限環境微生物の生産する低温適応プロテアーゼや耐塩性グルタミナーゼなど、ユニークな酵素を対象としている。これらの酵素の構造、機能を解明するとともに、構造の示す機能上の共通性や耐熱性、耐塩性、低温活性などの特性発現機構も研究されており、多くの知見が得られている。すでに企業化された酵素の応用例もあり、産業移転の面での進展においても高く評価できる。以上述べたように一定の評価をするものの多様なタンパク質、特殊環境に関わるタンパク質を取り扱った意義付けがまだまだ出来ていないように思われる。目的のさらなる絞り込みが必要であろう。

これらの内容を踏まえて考えれば、本課題領域の成果や研究計画は十分な水準に達しており、着実に実施する必要があると考えられる。

### 2 . 研究成果に関する評価

本プログラムにおいて、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でいる点は評価出来る。ただし、大量のデータをどのように整理するか、多様性を規則性に結びつけるのは難しいかもしれないが、その方向性を明確にしていきたい。今年度の研究対象とする特色あるタンパク質の選定も合理的であり、体系的である。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、各々の蛋白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、プログラム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。医学関連タンパク質では、がん細胞や抗生物質耐性菌の多剤耐性機構に関連する  $\gamma$ -グルタミルシステイン合成酵素や糖尿病診断に必須の 3-ヒドロキシ酪酸デヒドロゲナーゼの構造とその特異性の解明は基礎、応用両面できわめて有用である。中枢神経に存在することが近年報告され、精神疾患との関連から重要視されている特色あるタンパク質の選定も合理的かつ体系的であると思われる。ただし、医薬産業面での興味ある創薬の標的がいまだ導出されていないように見受けられる。

### 3 . グループ内の体制に関する評価

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体制のチェックシステムが機能しているように見受けられ概ね評価できる。より「優れた」あるいは「面

白い」対象を取り込むようさらなる努力をしていただきたい。プログラムの研究においては、特色ある酵素タンパク質の構造、機能ならびに両者の相関を単に解析するだけでなく、各構成研究グループが成果を共通の知見として共有し、それぞれの構造、機能のもつ共通性を明らかにしているばかりでなく、応用の可能性まで追求している点で高く評価できる。

#### **4 . 平成 18 年度研究計画の妥当性に関する評価**

本研究プログラムでは強力なグループ体制を構築して効率よく運営され、耐酸性、耐塩基性、耐圧性、耐熱性、耐有機溶媒性、耐塩性、あるいは低温活性を示す酵素タンパク質の構造と機能の特異性ならびに両者の相関、さらにはその応用を研究対象としてきた。18 年度においては、このような特殊なタンパク質のもつ共通した特性を究明して極限性発現機構の解明を主眼の一つとしており妥当な計画と考えられる。疾病関連タンパク質においては、食中毒菌の毒素タンパク質など多くの問題になっているタンパク質を研究対象として取り上げている。さらに産業上の利用を目指して、種々の極限性発現機構を総合的に研究する計画は妥当であり、その進展が期待される。

#### **5 . その他特記事項**

特になし

### 3 . 評価委員会委員名簿 (50音順)

池村 淑道	総合研究大学院大学葉山高等研究センター 教授
石井 茂孝	キッコーマン株式会社 常務執行役員
大槻 磐男	東京慈恵会医科大学生理学第二講座 客員教授
小原 雄治	情報・システム研究機構国立遺伝学研究所 所長
郷 通子	お茶の水女子大学 学長
崎山 文夫	大阪大学 名誉教授
鈴木 昭憲	秋田県立大学 学長
左右田 健次	京都大学 名誉教授
豊島 久真男	東京大学 名誉教授、大阪大学 名誉教授
中嶋 暉躬	星薬科大学 学長
中西 重忠	大阪バイオサイエンス研究所 所長
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	日本大学本部総合科学研究所 教授
森島 績	京都大学 名誉教授

: 主査