

## ERATO「岩田ヒト膜受容体構造」プロジェクト 追跡評価報告書

### 総合所見

本プロジェクトでは、期間中から開発してきた技術のいずれもがプロジェクト終了後も発展し続けており、特筆すべき成果も数多い。

膜受容体である G タンパク質共役型受容体 (GPCR) の大量発現系の構築および機能性モノクローナル抗体の取得方法の基盤技術が確立され、これまで極めて難しかった結晶解析を、より多くの膜受容体に対応できるようにプラットフォームとして構築して、創薬ターゲットの研究・開発タイムラインに間に合うレベルまで汎用性を高めた。得られた成果のインパクトは、膜受容体研究に留まらず、膜輸送体 (トランスポーター) やチャネルなど他の膜タンパク質ターゲットにも及び、次々と結晶構造を明らかにした。

また、日本における X 線自由電子レーザー (XFEL) 利用施設 (SACLA) の黎明期を先導した功績も極めて大きい。XFEL での高度迅速測定法の開発とその応用研究の成果は驚くものであり、今後の発展を強く期待させる。シリアルフェムト秒 X 線結晶解析 (SFX) に挑戦し、様々な工夫を結集して動的挙動を取得できるようにしたことで、新しい学問領域を開いた。例えばこの技術を用いて行ったバクテリオロドプシンの光反応中間体の高精度な動的構造解析では、従来の反応機構仮説を修正することに繋がり、構造生物学の大きな学術的成果となった。

本プロジェクトは、研究期間終了後も質、量ともに格段に高いレベルで発展を遂げている。基礎科学分野、技術開発分野のみならず、製薬企業との共同による医薬品開発などの応用展開も進展しており、社会的、経済的な波及効果も大きい。発表論文は、本プロジェクト終了後も量的にも質的にも高レベルを維持し、Nature, Science 等の著名な国際的雑誌に掲載され、高い被引用回数を示すものも多く、生物学分野に多大な貢献を果たした。参画研究者への評価も高く、国内外から数多くの招待講演が要望され、さらに若手研究者の PI 研究者、準 PI 研究者への昇進、着任なども多いことから人材の輩出という観点でも優れている。また、本プロジェクトで得られた技術やノウハウは、外部にも惜しまず供与されているため、様々な学問領域に役立つ影響を与えている。

以上より、研究総括をはじめ参画研究者が構造生物学の学問的潮流に果たした役割は極めて大きく、本プロジェクトの追跡評価として非常に高く評価できる。

### 1. 研究成果の発展状況や活用状況

本プロジェクト終了後、研究期間中に確立した基盤技術を当機構の研究加速課題、SACLA-SFX プロジェクト、創薬等先端技術支援技術基盤プラットフォーム事業などへと引き継いでさらに発展させることで、難結晶化ターゲットである膜受容体の構造生物学研究をさらに長足に進歩させてきた。

例えば、SACLA においては、微小結晶からの回折測定による結晶解析を可能にただけに留まらず、放射線照射による損傷を受けていない無損傷データの取得とその結晶構造解析、および SFX 技術を開発した。SACLA での鮮明な SFX 像をとらえるために、微結晶をスムーズに流す装置開発が不可欠であったが、輸送媒体としてグリースを用い、溶解する対象にはヒアルロン酸を媒体に用いるなど、きめ細やかな条件検討により装置を改良し、結晶化の適応対象を広げたことは、SACLA の能力を最大限に引き出した成果である。

上記の開発技術により、バクテリオロドプシンの光受容反応の中間体を精度良く捉え、従来の反応機構仮説を修正することに繋がるなど、これまで結晶解析分野が苦手としてきたタンパク質分子の動きを捉えることにも道を拓いた。また、光化学系 II 複合体が酸素分子を発生する直前の反応中間体の立体構造解析についても、ゆがんだ椅子構造の触媒部位に新たな水分子が取りこまれ、2 つの水分子から酸素分子が発生する反応機構を世界で初めて解明したことなども極めて大きな成果である。

膜受容体の GPCR 大量発現系の構築および機能性モノクローナル抗体の取得方法の基盤技術が確立され、これまで極めて難しかった結晶解析技術を、より多くの膜受容体に対応できるようにプラットフォームとして統合・構築して、創薬ターゲットの研究・開発タイムラインに間に合うレベルまで汎用性を高めた。

GPCR 以外のタンパク質についても、研究加速課題で継続された技術開発により、複数の膜輸送体（トランスポーター）やチャネル、ヒト赤血球タンパク質「バンド 3」などの結晶化およびその結晶構造解析の成功にも繋がっている。

さらに、膜タンパク質構造をベースとした創薬プラットフォームの確立においても有力な成果があった。例えば、次世代抗ヒスタミン薬の開発に役立つヒスタミン受容体の構造解析や、悪性腫瘍の増殖と薬剤耐性にかかわるタンパク質 PGRMC1 の構造解析、ヒト PD-1 に結合した抗体薬ベンブロリズマブの高分解能構造解析等が挙げられ、これらはすべて創薬にかかわる重要な膜タンパク質の構造解析として大変素晴らしい成果となった。

本プロジェクトにおける成果およびその後の成果は、Nature, Science をはじめとする著名な科学誌上で報じられ、大きなインパクトを業界に与えた。本プロジェクト終了後の発表論文は 54 報と数的にも高く、しかも質的に高レベルを維持し、高い被引用数を示すものも多い。特許も 4 件が登録されている他、創薬に関する共同研究も 5 件程度推進されており、招待講演も国内外で数多く行われている。

## 2. 研究成果から生み出された科学技術や社会・経済への波及効果

### (1) 研究成果の科学技術の進歩への貢献

本プロジェクトの終了後 5 年間において発表された論文の多くが Nature, Science 誌等の世界最高峰の学術誌上にて報じられており、構造生物学に限られた学問領域だけではなく、生物学を始めとした多くの科学分野の研究者の興味を引く成果であったことを示している。これらの科学分野に対するインパクトは極めて大きいと言え、高く評価できる。

本プロジェクトで開発された機能性抗体を用いる結晶化技術は特筆すべきであり、既にそのコンセプトが一般的なものになっている。この技術により、何年も結晶の分解能が上がらなかった膜タンパク質が次々と解析できたといっても過言ではない。

本プロジェクトで主なターゲットとしたヒト膜受容体は、プロジェクト終了後も精力的に研究が進められており、国際的な研究競争の中でも成果が挙がっている。特にムスカリン性アセチルコリン受容体、ヒスタミン受容体、プロスタグランジン受容体などの構造解析は、受容体研究分野を超えて広い分野で興味の高い成果として認知されている。また、昨今問題となっている薬剤耐性化問題の原因タンパク質のひとつである薬剤排出トランスポーターや、チャネルの構造解析も達成した。これらの結晶化が難しい膜タンパク質ターゲットの結晶解析を高頻度で達成し得た事実は、本プロジェクトで掲げた「迅速」な解析技術開発が高いレベルで達成出来ていることを示しており、極めて波及効果が高いと考える。

我が国期待の SACLA において、結晶解析の礎を築いた功績についても特段に評価すべきである。ここでの技術開発により成功した SFX は、結晶構造解析の泣き所であった動的解析について門戸を拓く重要な新規技術となった。SACLA での鮮明な SFX 像をとらえるために、前述した様々な条件検討により結晶化の適応対象を広げたが、これらは恐らく岩田研究総括でなければできなかった創意工夫により確立され汎用化した構造解析技術と考えられ、SACLA の能力を最大限に引き出した成果の一つとして XFL ビームラインの設計に大きく貢献した。これらの技術を用いて、従来幾らかの不明確さを残していたバクテリオロドプシンの光反応に於ける中間体構造の高精度解析に成功している。今後、構造生物学分野における動的結晶解析が広く普及して大いに進展することが期待でき、いよいよ構造生物学に新時代が到来したと言っても良い。特に GPCR 研究に関しては、今後動的構造の情報を大幅に取り入れていく必要があるが、本プロジェクトによる構造解析技術が基になると思われる。これらは創薬に直結する研究・技術内容であり、科学技術の進歩への貢献は計り知れない。

研究総括らは、本プロジェクトおよびその後の研究において開発してきたタンパク質の構造解析技術を完全に汎用的なものにし、その位置づけを顕著に高めた。本プロジェクトで得られた技術やノウハウは、内部で囲い込むことなく、外部にも惜しまず供与されているため、様々な学問領域に役立つ影響を与えている。彼らの技術指導により普及・進展した XFEL 関連の技術は、構造生物学、生命科学分野にとどまらずマテリアル分野に対しても波及効果は大きかったと思われる。

生命科学分野においては、様々な生命現象を支配すると考えられる生体分子に関する従来の知見をほぼ完璧に証明するだけでなく、新しい知見の発見および概念の提案に数多く貢献している。膜タンパク質構造解析のプラットフォームのしくみを作った点でも大きな業績であり、多大な波及効果が期待できる。

## (2) 研究成果の応用に向けての発展

本プロジェクトで主に扱われたヒト受容体 GPCR は創薬分野で最も重要なターゲットの一つであり、本プロジェクトによりもたらされた構造情報は、基礎研究分野に対するインパクトばかりでなく、創薬研究でも極めて重要な意味を持つ。すなわちタンパク質が機能するための分子実体が明らかになることにより、創薬研究へ向け大きな進展が見込める。詳細については明らかにされていないが、開発した技術を基に、現在数件の GPCR 関連新薬創出に向けた共同研究開発が製薬企業と継続されている。何段階ものフェーズを必要とする創薬の過程は一朝一夕では達成できないので、本追跡評価時点での新薬上市への期待は時期尚早であるかもしれないが、早晚、本プロジェクトおよびその後の研究が種になった新薬が開発され、人類の新たな救済となることが期待される。

また、研究期間中、主に膜タンパク質の水溶性部分の拡張を目論み作成技術を磨いてきたモノクローナル抗体であるが、多数得られた GPCR に対する抗体の中には、すでに抗体医薬シーズとして直ちに転用可能な作用および力価を持つものも得られている。近年の抗体医薬の市場を考慮すれば、プロジェクト期間中および終了後に培われた抗体産生技術もまた、膜タンパク質の基礎研究用の技術としてのみならず、社会的・経済的インパクトの大きな抗体医薬への展開・応用として波及効果があると考えられる。

さらに、本プロジェクトでは、トランスポーターの構造解析についても評価すべき成果を収めている。トランスポーターは、受容体に次ぐ創薬ターゲットとして昨今注目が集まっており、トランスポーターに対する結晶化および構造解析における応用も、基礎研究分野のみならず、創薬分野におけるインパクトとして評価すべきである。

本プロジェクトの研究成果は、特に創薬標的あるいは標的類似分子に関するものが多く、既存の創薬アプローチをより原子レベルに近づけたと言える事ができる。成果の実証や応用は、現在種々の疾患関連 GPCR などで展開されており、そのための技術開発に関しても積極的に取り組んでいる。GPCR については、リガンド結合により誘起される変化を細胞内でダイナミックにつながる構造変化として捉える研究へと発展し、またより大きく複雑なタンパク質複合体の解析が重要になってきている。今後は、より生体内状態に近いキープレーヤーとして複数のタンパク質を加えることにより、クライオ電子顕微鏡による巨大タンパク質分子構造解析と X 線結晶構造解析による局所における微細な構造解析の相補的利用、さらに SFX 技術と MD 計算との連携により、GPCR 情報伝達系の観察から実際の医薬化合物デザインまでも可能になると考えられる。これら技術は、抗体や中分子量の医薬品への合理的設計等にも利用できると思われ、創薬への発展に続く道筋が見えてきた。

## (3) 参加研究者の活動状況

本プロジェクトに従事した各サブグループのリーダーや研究者は、その後 PI、準 PI のポジション等、アカデミアの要職に就くなど、ほぼ全員がキャリアアップしていることは注目に値する。多くの論文、特許等の成果を出しているが、これは各グループの研究者が、

研究総括の強いリーダーシップのもとで主体的かつ精力的に研究を進めた結果であると評価できる。その多くは、構造生物学関連で国内外の国際水準の研究を続けており、その点においても研究総括が我が国の当該研究分野の研究者層の養成に貢献したと評価できる。

### 3. その他

本プロジェクトで得られた成果は、ある場合は直接積極的に産業展開に利用され、ある場合は科学的根拠となり新たな研究の発展に繋がっている。このような大成功を収めるプロジェクトの発掘と推進には、いわゆる「目利きの存在」が不可欠であり、今後も関係者の不断の努力に期待したい。

本プロジェクトは、現在において最高レベルの仕事ではあるが、最先端施設を有する海外研究機関の参入で、より厳しい国際競争に曝されることも目前である。また、本プロジェクトでの構築技術との併用が期待されるクライオ電子顕微鏡については、特に単粒子解析において日本は大きく遅れているようである。日本の成果やプレゼンスの優位性を世界に対して示すためにも、ハードウェアおよびソフトウェアに対する計画的継続的な支援が必要であると考えます。