

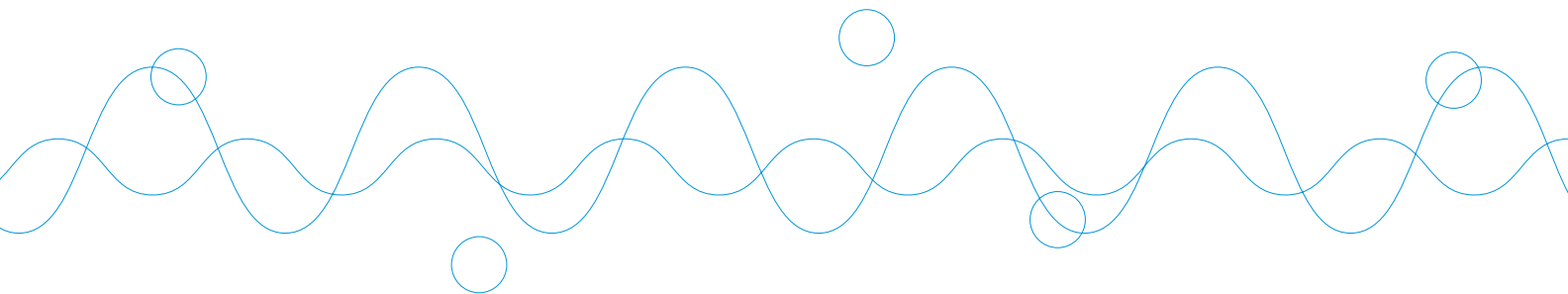
ATTAATC A AAGA CCTAACT CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
CTCGCC AATTAATA
TTAATC A AAGA CCTAACT CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAAC
TGA CCTAACT CTCAGACC

調査報告書

G-TeC

「生物分子システム」領域の 研究の動向と展望について

0101 000111 0101 00001
001101 0001 0000110
0101 11
0101 000111 0101 00001
001101 0001 0000110
0101 11
00110 11111100 00010101 011



エグゼクティブ サマリー

独立行政法人科学技術振興機構研究開発戦略センター江口グループは、平成15年10月に発足し、まずライフサイエンス分野を6つに大分類し俯瞰した。(文献1)

この俯瞰に基き、ポストゲノム時代における、「ヒトの理解につながる生物科学」の重要な領域の1つとして、『生物分子システム』を抽出した。

すべての生物の体制は生命の基本単位としての細胞によって構築されているが、細胞そのものを形造っている基本構造は、主に脂質から形成される細胞膜を含む膜構造系、タンパク質から形成される細胞骨格系である。特に遺伝子が機能を発現することで産生されるタンパク質は、それ自身、単体 (monomer)、多量体 (polymer) あるいは他のタンパク分子種と会合し複合体 (protein complex) として機能し、生命体としての細胞構造を生み出し、それに生命の基本単位としての機能発現を付与する。したがって、タンパク質によって演出される営みを「分子のシステム」として新しい概念の下にとらえ、細胞の構造と機能に迫る領域が『生物分子システム』である。

そして、2005年3月に「科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ (生物分子システム)」を開催した。(文献2)

このワークショップでの検討を通じ、今後の生物学において、細胞内のタンパク質およびすべての複合体の位置と動きの俯瞰的観察、つまりホールセル (細胞全体) の状態を知ることは最も重要なことであり、タンパク質等の分子から細胞全体を理解するためには、細胞膜を中心とした「膜構造系」および細胞骨格を中心とした「骨格構造系」をインターフェースとして理解を深めていくべき、との提言がなされた。

これらの議論を補完し、今後の研究戦略立案の参考に資する情報の収集を目的として、2005年8月末から9月上旬に専門家による調査チームを組織し、タンパク質、超分子等の構造解析・機能解析を中心に研究している欧州の代表的な研究機関を訪問した。また、同時期にフランスで開催された第15回国際生物物理学学会に出席し、諸外国の直近の研究動向を詳細に調査把握すると共に、関連領域の研究推進の実体、実験研究施設、研究体制等について調査した。訪問調査した研究機関及びインタビューを行った主要な研究者は下記の通りである。

- LMB (Laboratory of Molecular Biology), MRC, England – Dr.K.NAGAI & Dr.V.RAMAKRISHNAN, Joint Heads of Division
- LPS (Laboratoire de Physique Statistique), ECOLE NORMALE SUPERIEURE, France – Dr.D.BENSIMON&Dr.V.CROQUETTE, Directeurs de Recherche
- ESRF (European Synchrotron Radiation Facility), France – Dr.S.LARSEN, Director of Research
- ILL (Institut Laue Langevin), France – Dr. G.Zaccai, Senior ILL Fellow
- IBS (Institut de Biologie Structurale), France – Dr. E.PEBAY-PEYROULA, Director
- 15th International Biophysics Congress Montpellier, France – Dr.F.SACHS, Professor, The State University of New York
- 15th International Biophysics Congress Montpellier, France – Prof. Dr. Wolfgang BAUMEISTER, Professor, Max-Planck Institute of Biochemistry

第15回国際生物物理学会のすべての発表を同学会が設定した25分野に分類すると、「生物物理と疾患」分野に最も多くの発表が集中していた。分子から細胞へ、そして細胞機能の制御・活用という新しい潮流が世界的に生まれつつあることが把握できた。

訪問調査によって、欧州においても“分子から細胞へ”の理解を進めることを重要視していることが確認できた。この理解を進める上で、構造的アプローチにおいては日本と同様に「膜構造系」と「骨格構造系」の精密な静的構造及び、動的構造をインターフェースとすることに重点がおかれており、それらの構造を基にした細胞の営みの研究（機能解析アプローチ）においては、構造体の局所部位で起こる化学反応機構の解明が重要であるとの認識が極めて強いことを知り得ることができた。

研究の手段としては、極低温電子線トモグラフィーが「膜構造系」および「骨格構造系」の構造解析に最も有力な手法の1つであるとの認識は共通であった。世界に先駆けて極低温電子線トモグラフィーの機器開発に成功したマックスプランク研究所のW. Boumeisterは、極低温技術、画像処理アルゴリズム等異分野融合による開発体制の確立、および10年以上要する機器開発における若手研究者の長期安定したファンディングシステムと評価システムの確立がこれからの電子線トモグラフィーをはじめとする測定機器開発の成功を左右するものであるとの意見であった。

機能解析のための化学反応機構の理解には、タンパク質等対象とする分子の正確な原子座標が必要であり、放射光を用いた高分解能で高精度な構造解析から提供される。欧州では、さらに中性子散乱による動的構造解析によるダイナミクス研究が重視されている。

欧州における構造生物学の研究拠点であるグルノーブル（フランス）では、大型研究施設（放射光、中性子線）の共同利用体制、インフラ整備が進んでおり、欧州全体に点在する研究グループがグルノーブルにある大型研究施設を利用することで効率的にデータの収集ができ、この利用しやすい環境にある大型研究施設が、国籍、研究分野が異なる研究者同士に直接話し合う機会を与え、また共同研究への進展や人材交流などにも役立っている現状を確認できた。さらに、知の蓄積から知の活用を促進する国の政策が具体的な形として実現されている。具体的には、創薬企業等が参画した産学官イノベーションシステム、PSB（Partnership for Structural Biology）が設立され、「欧州の研究拠点からイノベーション拠点へ」をスローガンに、基礎研究の段階から企業との関係を構築し、従来の「ランダム・ベーシック・サイエンス」から企業のニーズが反映された「リアル・アプリケーション」の視点を取り入れた研究開発の流れが形成されつつある。

今回の訪問調査の結果を踏まえ「生物分子システム」に関する研究戦略に関して、以下の提言をする。

重点的に推進すべき研究分野としては、今後分子と細胞のインターフェースとしての「膜構造系」、「骨格構造系」の構造解析には電子線トモグラフィーが重要な手法の1つとなることに鑑み、電子顕微鏡の性能向上、膨大な画像を処理するアルゴリズム開発、コンピュータの演算処理能力の向上等、物理学、情報学等異分野の融合による機器開発が重要である。

また、①大型研究施設（放射光、中性子線）のサービス向上（使用料減額、開かれた環境作り、異分野研究者との出会いの場の提供等）、②大型研究施設（放射光、中性子線）と各種研究所および大学の研究室との連携強化、③大学等研究機関の若手研究者のための長期支援体制の確立等、研究の体制整備が急務である。

目 次

エグゼクティブ サマリー

1	はじめに	1
2	調査の目的・方法	5
2.1	目的及び調査項目	7
2.2	調査の方法	7
2.3	メンバー	8
2.4	訪問研究者及び研究機関	8
3	調査結果	9
3.1	各国の研究取組状況－国際学会発表状況の分析による	11
3.2	研究者・研究機関訪問調査の結果	15
3.2.1	欧州放射光施設	15
3.2.2	ラウエ・ランジュバン研究所	19
3.2.3	構造生物学研究所	22
3.2.4	キューリー研究所	24
3.2.5	高等師範学校 統計物理研究室	25
3.2.6	メディカルリサーチカウンシル 分子生物学研究所	28
3.2.7	マックス・プランク研究所	31
3.2.8	Fred SACHS教授の見解	34
4	まとめ－調査結果の概要と提言	39
4.1	調査結果の概要	41
4.2	提言	43
5	文献	45

1. はじめに

1 はじめに

生命体はそれが単細胞生物であれ多細胞生物であれ、細胞を基本的な生命単位として形づくられている。その細胞の構造は脂質の二重層を主要な要素とする膜構造系とタンパク質を主成分とする骨格構造系とによって成り立っている。そして、これらの細胞構造体はそれぞれが分子のシステムとして相互に共役しつつ機能し、生命の基本単位としての細胞構造の成立と機能の発現を基礎づけている。このような細胞の膜構造系と骨格構造系の形成及び機能発現に関する研究の分野にあっては、日本の研究者の貢献度は非常に高く、久しく世界一級の研究水準を維持してきた。一方、遺伝子発現の産物であるタンパク質は、それ自身、単体 (monomer)、多量体 (polymer) あるいは他のタンパク分子種と会合し複合体として働き、細胞構造を生み出して細胞の機能発現を担うことから、タンパク質によって演出される営みを生物の分子システムとしてとらえ探求する新しい潮流が生まれた。そこで、我が国の研究者の活性度と国際的な研究動向を重視し、2005年3月に、科学技術の将来を展望するための戦略ワークショップのひとつとして『生物分子システム』をとりあげ、当該分野の研究推進の重要性、重要研究課題、研究の推進方法等を鋭意検討した。

その結果、細胞内のタンパク質およびすべての複合体の動態の俯瞰的観察、すなわち、細胞全体の状態を把握することが最も重要であり、タンパク質等の分子から細胞全体を理解するには、細胞膜をはじめとする「膜構造系」と「骨格構造系」に注力してそれらの構造形成と機能発現について新たな研究展開が緊急な課題であるとの結論を得た。この結論を踏まえ、当該分野及び関連分野の研究の現状を国際的視野から、改めて正しく把握するために海外調査を実施した。本報告書はその調査結果の概要をとりまとめたものである。

2. 調査の目的・方法

2 調査の目的・方法

2.1 目的及び調査項目

「生物分子システム」戦略ワークショップにおける検討結果（文献2）を踏まえ、①国際的な研究動向から見た我が国の研究推進方策の妥協性、②国際的競争において我が国が優位を占め得る研究領域・課題、③近未来の技術開発シーズを生むと考えられる基礎研究、の三点に特に意を注ぎ、細胞の「膜構造系」、「骨格構造系」及びこれらの関連領域の国際的な研究動向を適正に把握し「生物分子システム」及びその関連領域の我が国における研究推進方策の策定に資することを目的とした。

この目的を達成するために下記の調査項目を設定し、それぞれの項目について調査を実施することとした。

- 1) 再現性のある構造体（タンパク質、超分子等）および再現性のない構造体（オルガネラ、細胞等）の構造解析、機能解析の現状
- 2) 「膜構造系」または「骨格構造系」を基盤にした細胞生理
- 3) 測定技術開発
- 4) 大型施設の共有および利用方法
- 5) 人材育成を含めた他分野との連携

2.2 調査の方法

生命の基本単位である細胞は脂質二重層とタンパク質からなる膜構造系及び主としてタンパク質によって構築される骨格構造系を基本構造として備えている。これら膜構造系と骨格構造系はいずれも有機的な分子群のシステムとして成立し機能も発現するので、今後の研究を推進するには、従来のように膜構造系と骨格構造系を個別に研究するのではなく、“生物の分子システム”といった新しい概念の下に融合的な研究を推進することが肝要と考えられる。本調査にあっては、先ずこの点を深く認識し、それに基づいて調査を実施することとした。

細胞の膜構造系と骨格構造系の研究は従来欧州において盛んであり、少なくとも基礎研究は英国、フランス、ドイツなどの欧州諸国の研究者が中核的役割を担ってきた。したがって、今回の調査は欧州にその目標を設定し、2005年8月から9月にかけて実施することとした。折しも、2005年8月にフランスのモンペリエにて「生物分子システム」を念頭に置いた第15回国際生物物理学学会の開催が予定されており、世界各国の先導的研究者が参加する機会を捉え、この国際会議を通じて直近の研究動向を探ることから本調査を実施することとした。

一方、上記国際学会に参加を予定している世界各国の主要研究者とあらかじめ綿密な打合せを行うと共に、イギリス、フランス、ドイツの先導的研究者及びその所属研究機関等を訪問調査するための準備に万全を期した。加えて、本領域の研究を効果的に推進するには、我が国のSpring-8に代表されるような大型実験施設が不可欠である。したがって、

欧州における大型実験研究施設の設置と稼動の状況及びそれらの施設の運営の在り方も可能な限り実地に調査することとした。さらに、行政府の研究推進政策及び研究機関等の研究体制についても調査した。

2.3 メンバー

氏名	所属
宝谷紘一	科学技術振興機構研究開発戦略センター 特任フェロー
難波啓一	大阪大学大学院生命機能研究科 教授
曾我部正博	名古屋大学大学院医学系研究科 教授
所健児	科学技術振興機構研究開発戦略センター アソシエイトフェロー

2.4 訪問研究者及び研究機関

氏名 所属	訪問日	訪問者名 (敬称略)
Fred SACHS (Professor, University at Buffalo, The State University of New York)	2005年8月29日	宝谷、曾我部、所
Wolfgang BAUMEISTER (Professor, Max-Planck Institute of Biochemistry)	2005年8月30日	宝谷、難波、所
Kiyoshi NAGAI, Venki RAMAKRISHNAN (Joint Heads of Division, Laboratory of Molecular Biology, MRC)	2005年9月2日	宝谷、難波、所
David BENSIMON, Vincent CROQUETTE (Laboratoire de Physique Statistique, ECOLE NORMALE SUPERIEURE)	2005年9月6日	宝谷、所
Sine LARSEN (Director of Research, European Synchrotron Radiation Facility (ESRF))	2005年9月8日	宝谷、所
Giuseppe ZACCAI (Senior ILL Fellow, Institut Laue Langevin (ILL))	2005年9月9日	宝谷、所
Eva PEBAY-PEYROULA (Director, Institut de Biologie Structurale (IBS))	2005年9月9日	宝谷、所

3. 調查結果

3 調査結果

3.1 各国の研究取組状況—国際学会発表状況の分析による。

2005年8月フランス・モンペリエで開催された第15回国際生物物理学会には、56ヶ国から、約1,500名が参加した。

口頭発表総数は187件、ポスター発表総数は985件あり、それぞれを同学会が区分した25分野（「① Biophysics & Disease」から「②⑤ The RNA World」まで）に分類されていた（表1）。

口頭発表総数およびポスター発表総数における各国の割合は、開催国であるフランスが口頭（38件）、ポスター（202件）ともに20%以上を占め第一位、次いでドイツ13%、日本は6%であった。米国のポスター発表数は日本と同数、口頭発表（30件）は開催国に次いで2位であった。中国（55件）とロシア（49件）が日本と同程度のポスター発表を数え、インド（32件）、ブラジル（21件）が欧州の中堅国と同程度の発表数であったことが注目される。

分野別分類で比較すると、「① Biophysics & Disease」の120件が25分野のうち最も多く、次いで「①⑦ Protein Reactivity & Dynamics」（96件）、「⑩ Membrane Microdomains」（88件）、「⑫ Modelling Molecules」（67件）、「② Channels & Receptors」（65件）、「③ Single Molecule Biophysics」（65件）および「⑩ Protein Folding」（62件）の順であった。これら2位以降の分野は主要国（ドイツ、米国、日本、英国）および欧州の中堅国の発表が集中したことが、また開催国フランスの発表件数が多かったために、全体の発表件数が多かったことが特徴としてあげられる。対照的に「① Biophysics & Disease」はフランス、日本、米国等の発表件数は少ないが、中国、インド、ロシア、ルーマニア、チェコ、エジプトなどのいわゆる発展途上国の国々による発表が多く、それぞれ自国において対応を迫られている疾患の原因解明や治療方法の開発のために、生物物理学的手法を用いたタンパク質や細胞の構造解析、機能解析に焦点をあてた研究が重視されていることが伺える。

とりわけ、中国、ルーマニア、チェコ、エジプトでは、疾患に関連があると言われている遺伝子を研究対象とし、レーザー照射、放射線照射、高電磁場環境下に置くなど、外部刺激を与えたときに突然変異する遺伝子が産出するタンパク質を分光学的に調べ、特定の疾患との相関を調べる研究が比較的多かった。「遺伝子機能の異常→疾患関連タンパク質産出→疾患誘発」というスキームの事実関係を探る研究に意欲的ではあるが、まだ現象を観察し、相関関係を模索している段階という印象がある。それに対し、ドイツは細胞内で産出されたエンドトキシンがどのように細胞外に放出されるかなど、細胞膜と細胞内分子の結合や細胞膜自身の構造変化のダイナミクスをX線構造解析をはじめとする原子レベルでの構造解析をもとに細胞現象を捉える研究発表が多く、生物分子システムという観点で



の研究が進んでいる状況が伺える。中国等の途上国とドイツを比較すると、同程度のポスター発表数ではあるが、構造解析をもとに機能を理解し、細胞生理を理解しようとする姿勢は技術的に進んでいるドイツのほうが明確であり、生物学的に重要な研究テーマの絞り込みには、高い技術力も必要であることがわかる。このような現状において、エジプトはより高い技術レベルを有するドイツと共同研究を行うことで技術革新を図り、自国の問題となっている疾患の診断、治療に役立つような生物学的重要テーマを模索している点が注目に値する。

3.2 研究者・研究機関訪問調査の結果

3.2.1 欧州放射光施設



European Synchrotron Radiation Facility (ESRF)
6, rue Jules Horowitz, BP 220, F-38043 Grenoble Cedex
09, France
phone: +33 (0) 4 76 88 20 00, FAX: +33 (0) 4 76 88
20 20
<http://www.esrf.fr/>

訪問者

- ・ 宝谷 紘一 (科学技術振興機構 研究開発戦略センター 特任フェロー)
- ・ 所 健児 (科学技術振興機構 研究開発戦略センター アソシエイトフェロー)



訪問先研究者

- ・ Sine LARSEN Director of Research

調査機関の概要

◆ 概要および現状

- 1984年、グルノーブル (フランス) にESRFを創設することが決定。1988年にシンクロトロン建設着工。
- 1994年、15本のビームラインを提供し、研究者の利用が始まった。1998年ビームラインの数は40本。
- 2004年の予算は76Mユーロ (約106億円)、総従業員数596名。
- メンバー国は12カ国を数え、年間予算はそれぞれの国が負担。負担額上位はフランス (27.5%)、ドイツ (25.5%)、イタリア (15%) の順。また準加盟国としてポルトガル、イスラエルを始め計6カ国が参加。
- 外部研究者による研究施設利用に関する応募課題件数1,675件の中から786件を採択し、研究支援。訪問研究者約5,000名。
- 応募課題は以下に示す9つの分野に分類し、ピアレビューを行い年2回開催される委員会にて最終決定される。
 - 1) 化学、2) 固体物理学 (電気特性、磁気特性)、3) 固体物理学 (構造)、4) 物質工学、環境問題、5) 分子複合体結晶構造、6) 創薬、7) 手法・装置開発、8) soft condensed matter、9) 表面& interfaces

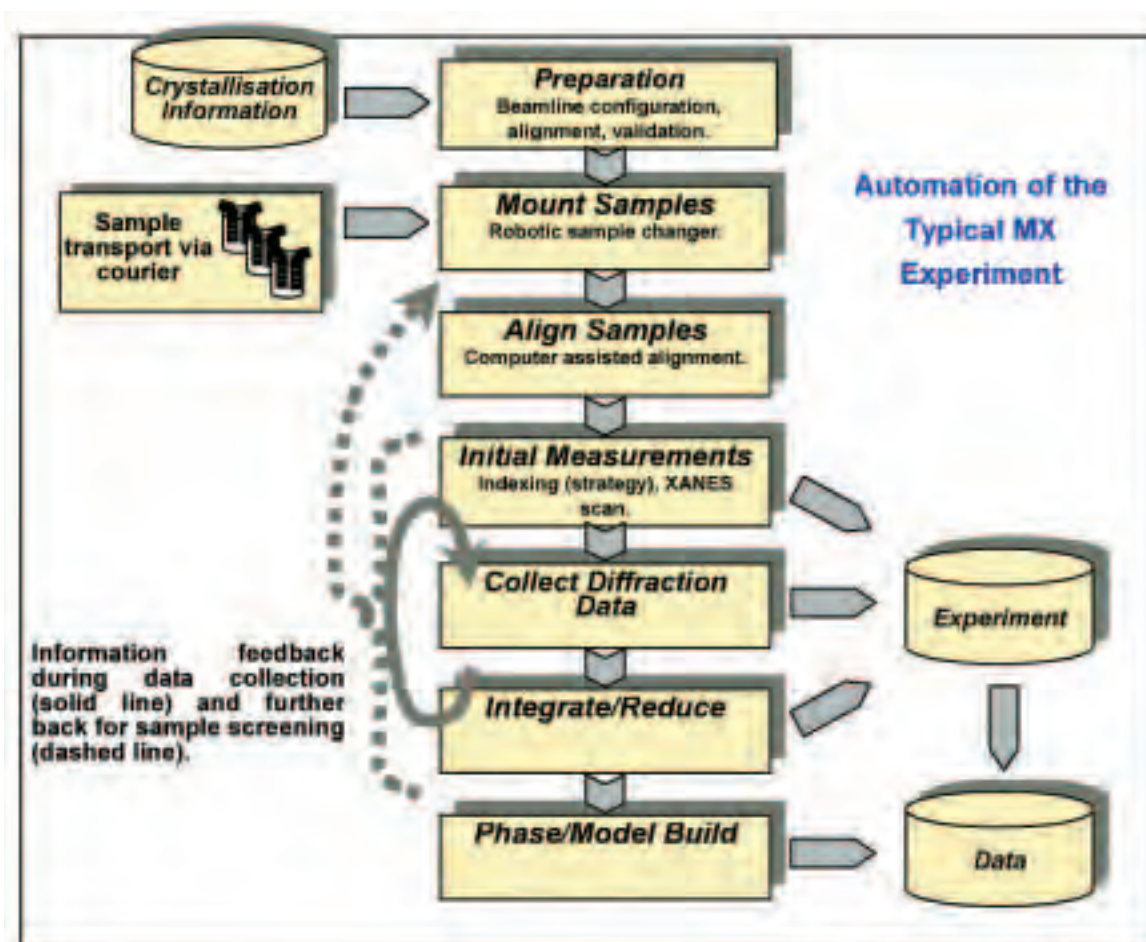
- 2004年、9分野全体で使用した時間は12,435シフト（約10万時間）。「生物分子システム」に係わる分野である5) 分子複合体構造解析分野、6) 創薬分野に使用された時間は2,397シフト（1.9万時間、19%）であった。
- 2004年の構造生物学分野における主要な研究成果。
 - ・ Loading the Calcium Pump
 - ・ Crystal Structure of a Bacterial Sensor: Nitric Oxide Signalling Unveiled
 - ・ X-ray Structure of a Minor Group Human Retrovirus Bound to a Fragment of its Cellular Receptor Protein
 - ・ The Structure and Receptor Binding Properties of the 1918 Influenza Haemagglutinin
 - ・ Investigating the Molecular Mechanism of Oncogenic Mutations of B-RAF
 - ・ The Structure of Bacteriophage ϕ 12 Packing ATPase: An RNA Packing Motor Caught in Action
 - ・ A structure Journey into Tubulin Regration
 - ・ Development of a Bacterial Biosensor for Nitrotoluenes: the Crystal Structure of the Transcriptional Regulator DntR
 - ・ The Crystal Structure of Glycogen Synthase

◆ 構造解析の受託測定サービス

- MXpress（ExpressとMX（Macromolecular Crystallography beamlinesの略称）の掛け合わせによる造語）という受託測定によるデータコレクションサービスを2002年2月から実施。



- 受託測定サービス遂行に必須なインフラ（測定装置、サンプルホルダー、モニタリングシステム等）の欧州規格化はグルノーブル地区にある4施設（ESRF、ILL、IBS、EMBL）を中心に英、独の機関も加わり行われた。製品開発、試作、初期の製品はEMBL（European Molecular Biology Laboratory）が中心となって行われた。
- 各国から送られてくるサンプルホルダーにはバーコードが記されており、
 - ・ 一連の完全自動化解析プロセスの中でどの段階にあるのか
 - ・ データ取得状況、データの良し悪し、等が送信者自身の研究室のパソコンで確認できる情報提供通信網構築。
- 料金については、国、所属機関等によって様々なバリエーションがあり、一概には説明できない。負担額をできるだけ少なくし多くの研究者が利用できるように心掛けている。



◆ 研究者の意見

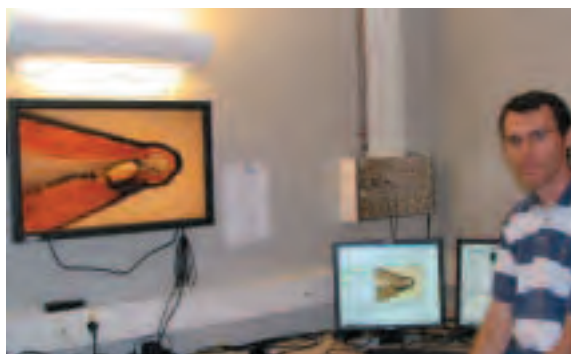
- 欧州を代表する大型放射光施設として、常に責任をもって業務に携わっている。
- 宅配サービスによる構造解析は単に放射光の利用範囲を広げるためではなく、さまざまなタンパク質等の複合体の構造解析データを集約するためでもある。これによりゲノミクス、プロテオミクス、メタボロミクス等、他の研究機関・施設で集積されたデータベースと構造との相関を迅速に調べることが可能となる。
- 第3世代の大型放射光施設として米国（APS）、日本（Spring-8）とは連絡を取り合い、互いの進捗状況を確認しあっている。

○ 日本、フランスの良い面、悪い面。

- ・ 日本は「研究→開発→研究へのフィードバック」の流れが速い、スピード感があるという印象が強い。フランスは遅い（ほとんど動いていない）。
→ 日本という国は、企業が製品開発、試作を受け持ってくれるというイメージがある。実際、リガク、日本電子など有力なメーカーの装置がフランスまで来ている。それに対し、フランスでは企業はまず動かない。したがって大型の研究施設や研究組織に開発部門を設け、試作等を行う必要があり、産業創出という面では「知識」の活用および循環をこれから考えていかななくてはならない。
- ・ 日本（Spring-8）は性能が良いが、ビームラインを管理、メンテナンスをする人材、体制に欠けており、その性能を十分活用しきれていないとの印象を受ける。
→ 産業を担う企業との連携はフランスに比べ確立されているが、知を創出する「学」における充実さに欠けているのでは。大型設備を十分活用するためのインフラ（中小設備）の拡充、およびそれらを作り出す技術者の配置、技術者と研究者との連携を促進できる基盤体制が整えば、日本はさらに前進すると思われる。

○ 極微小単結晶の構造解析について

- ・ タンパク質など生体関連物質の構造解析件数は年々増加しているので、インフラ整備による最適な環境づくりが重要。
- ・ 極微小結晶を扱うために、結晶の手前でX線のビーム幅を数10～100マイクロメートルオーダーに絞る必要がある。特殊な装置となるので、大型施設内で開発する体制が整っているとユーザーの要求を正確に把握し試作できる。この研究段階でのスピードは日本に比べ速いと自負している。



○ リアルタイムでのタンパク質構造変化追跡システム

- ・ タンパク質等の結晶に放射光を照射して、ただ構造解析をするだけでなく、今後は他の技術を組み合わせ放射光研究に付加価値を加えることが重要であると考えている。
- ・ 現在、取り組んでいることの1つは、結晶にパルスレーザーを照射し、結晶中の微小空間での化学反応（置換基の脱離反応、または近接する分子間の重合反応等）を追跡すること。
- ・ コンピュータの性能が向上したため、データの集積、グラフィックによる分子構造の表示が容易になり、理論解析によるところが大きかった立体構造と電子状態との相関関係が実験で検証可能になった。

3.2.2 ラウエ・ランジュバン研究所



Institut Laue Langevin (ILL)
6, rue Jules Horowitz, BP 156, F-38042 Grenoble
Cedex 09, France
phone + 33 (0) 4 76 20 71 11, FAX + 33 (0) 4 76
48 39 06
<http://www.ill.fr/>

訪問者

- ・ 宝谷 紘一 (科学技術振興機構 研究開発戦略センター 特任フェロー)
- ・ 所 健児 (科学技術振興機構 研究開発戦略センター アソシエイトフェロー)

訪問先研究者

- ・ Giuseppe ZACCAI, Senior ILL Fellow



◆ 研究機関の概要

- 1967年、フランスとドイツの主導のもとに創設。国内の基礎的研究に十分に活用される強力な中性子源を創ることが、この巨大施設の目的。
- 1973年にはイギリスが創設国として加わり、現在は創設国（フランス、ドイツ、イギリス）のほか7カ国（オーストリア、ハンガリー、イタリア、ロシア、スペイン、スウェーデン、スイス）がパートナーシップとして連合。
- 現在、ILLはディレクターC.Carlile氏のもとに4つのディビジョン（1） Science Div., 2） Project&Technique Div., 3） Reactor Div., 4） Administration Div.で構成され、2004年の予算は69.7Mユーロ（97.6億円）。
- 外部研究者による研究施設利用に関する応募課題件数963件の中から650件を採択し研究支援。研究者数：32カ国、1,104名
- 2004年ILL研究者および使用者による論文等の発表件数は614。生物学は32件（5.2%）、最も多い分野は磁気学の176件（28.7%）。

◆ 2001～2010までの将来展望（The ILL roadmap 2001より）

- ILLは中性子線の技術開発の中心。今後もそのポジションは変わらない。
 - ・ X線構造解析と異なり、中性子線測定関連機器は市販化されにくいので、ILLが中心となって、測定機器開発に努めてきた。
 - ・ 最新の測定機器の存在が多数の研究者を集める吸引力となり、そこで測定された方

法および結果がその後の測定における「標準」となるので、中性子線測定の中心としてのポジションを益々堅固なものにしていく。

○ 学生トレーニング

- ・ 大学等の実験室において中性子線を用いた実験はできない。したがって、学生を含む人材育成の点で、他の実験系の学生と比較して大きなハンディキャップがある。これを補うため中性子線を用いた実験に携わる学生のトレーニング（旅費、宿泊費等も含む）を強化。

○ ライフサイエンス分野への積極的な貢献

- ・ ポストゲノム時代には、より複雑なシステムを扱わねばならない。
 - － タンパク質およびそれらが会合した超分子のダイナミクス、反応速度。
 - － タンパク質とその周りにある溶媒との相互作用。
- ・ ILL内で開発されたイノベーティブな技術と以下の測定技術を組み合わせ、X線構造解析などではできなかったタンパク質等の物性の測定が可能。

測定方法	対象
1. タンパク質結晶学	生物分子内の水素結合
2. 中性子小角散乱法	集合体の構造
3. 中性子反射測定法	細胞膜および細胞膜同士の相互作用
4. 繊維回折法	生物分子の水和サイト
5. 大結晶格子回折法	集合体の構造
6. 準弾性散乱法	生物分子の機能と分子ダイナミクスとの相関
7. 非弾性散乱法	

◆ 研究者の意見

～ 生物学の歴史は測定機器の発展の歴史～

- 生物学の発展は、誰もが生化学のテクニックを使えるようになり、またそのような機器、道具が調えられたことに大きな理由がある。
- いつの時代もツールの出現が大きく生物学を変化させてきた。そのツールはいつも物理学から来た。そしていつも良いアイデアと認められてから実用化までに時間がかかったのも事実。
- サイクロトロンもその例。強力なX線が結晶の構造解析に有効と判断されてから、開発・実用化までには時間と莫大な費用がかかった。政策的に、科学分野の予算獲得の理由としては非常に好都合。したがって20世紀の生物学は政府が作り上げたといっても過言ではない。しかし、ピペット、試薬、クロマトグラフィー等、日常ごく普通に使用するツールの充実こそ生物学の基盤であることが忘れられ、大学や研究施設の研究を営む際の基礎体力の平均的向上がおろそかにされてきたのも、ここ最近の大きな問題点。

～ 生理学と生物物理学 ～

- 細胞を理解するという観点から考えると、
 - ・ 生理学は、細胞の非常に限られた領域の限られた現象（少量の物質の単純なシステム）を正確に調べ上げてきた。これら個々のシステムは独立しておらず、他のシステムの増強、抑制等を行い細胞機能を担っている。ただし、個々のシステムについての知識を大量に保有し、漠然と細胞にマッピングしても細胞の理解にはつながらないと思っている。
 - ・ 生物物理学的な構造解析は、多数のシステムが複雑に絡み合った実際の現象を非常に高度な測定技術を用いて観察するもの。
 - ・ 生理学と比べると、その進展は今の時代まで待たなければならなかったという事情はあるが、従来の生理学等の知識をマッピングするために必要な基本的概念、土台を与えうる位置付けにある。
- これからの生物物理は、複数の細胞小器官が混在する細胞全体を多数の測定技術をもって計測し、総合的に判断することを目的としている。生化学と生物物理とはまったく異なった次元を有しており、従来の考え方とは異なる視点で研究を進めていかなければならぬが、お互いが補完するものであることも忘れてはならない。

～ 分子から細胞へ ～

- 細胞ダイナミクスは細胞膜、細胞骨格の動きから理解することができる。
- 細胞膜で仕切られたコンパートメントは1つの独立した世界であり、個別の性質を有している。それらコンパートメント間の相互作用は細胞ダイナミクスの1つの様相としてとらえることができる。
- 分子から細胞へという流れは世界的動向であり、具体的な手法が整い始めてきた今が非常に重要な時期。

～ これからの中性子線を利用した生物物理学 ～

- 中性子の特徴は軽原子核（特に水素原子核）を見ることができること。これをセールスポイントにしてきた。しかし、現在では放射光を使ったタンパク質構造解析により比較的精度良く水素原子の座標が求められている。中性子の新たな利用範囲を研究者自身が考えなければならない時期に至っており、競争的環境が生まれ良い環境にある。
- タンパク質の周囲に水和した水分子と、タンパク質近傍を浮遊している水分子とでは中性子回折強度が異なるゆえ、その差を見ながらタンパク質構造のリアルタイムな動的变化を理論計算とともに追跡している。
- 再現性のある固体物質とは異なり、再現性のない細胞の直接観察には放射光と同様に強度のある中性子線が求められている。従来（原子炉型）よりも強度の強い中性子線を得るには加速器型で実現可能であり、日本や米国では加速器型の中性子源の開発が進んでいる。米国では現在開発中のSNS（Spallation Neutron Source）による「生

物分子システム」分野の研究開発を視野に入れ、特に神経科学分野に特化した研究棟を建設している。日本のJ-PARC（大強度陽子加速器計画）については十分知らないが、日本における生物物理分野への貢献が大きくなるのではないかと考えている。

- （原子炉型の中性子源の）グルノーブルでは、これまでの実績をもとに、重要な生物学的テーマの選定とその解明に向けた新たな測定方法を模索し、「生物分子システム」に関する問題解決に貢献できるであろう。
- 外部の研究者の利用環境を整備すべく、多様な研究ニーズに対応したIRラベリング、大腸菌等のタンパク質量産技術の確立など、従来行ってきた支援体制の拡充も今後の課題である。

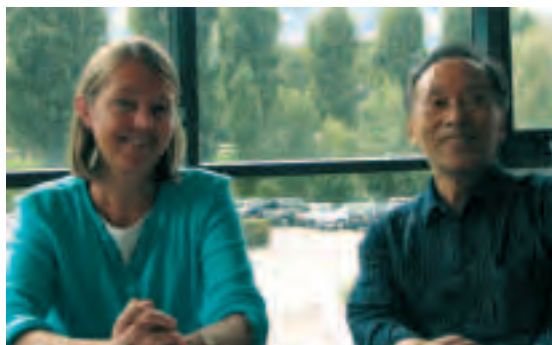
3.2.3 構造生物学研究所



Institut de Biologie Structurale (IBS)
41, rue Jules Horowitz, BP 156, F-38027 Grenoble Cedex 1, France
phone + 33 (0) 4 38 78 95 50,
FAX + 33 (0) 4 38 78 54 94
<http://www.ibs.fr/content/ibs/home/>

訪問者

- ・ 宝谷 紘一（科学技術振興機構 研究開発戦略センター 特任フェロー）
- ・ 所 健児（科学技術振興機構 研究開発戦略センター アソシエイトフェロー）



訪問先研究者

- ・ Eva PEBAY-PEYROULA Director

◆ 研究機関の概要

- 1992年、CNRS、CEAによって設立。欧州大型施設であるILL、ESRFに近接。
- タンパク質等分子集合体の構造生物学における探索研究がIBSの役割。構造生物学に必要な最先端の機器を所有し、大型研究施設の利用も含めた共同研究の拠点としてフランスの中心的存在。
- IBSは1) 細胞分裂、2) 免疫、3) 極限環境生物の採取、4) 膜透過輸送をメイントピックスとし、12の研究室から成り立っている。

◆ 研究者の意見

- 大型研究施設（グルノーブル）と欧州全体（大学等）との共同研究推進の窓口としての存在価値を十分活かすため配慮している。
 - ・ 訪問研究者にいつでも自由に使用できる研究室を常に確保。
 - ・ テクニカルプラットフォームとして、フランスで唯一のタンパク質自動結晶化装置、800MHzNMR、電子顕微鏡を保有。これら装置のスペシャリストの確保が重要であるが、現在電子顕微鏡を十分使いこなせる研究者が不在のため、研究室のポストも空席のまま。メンテナンス等の重要さ、大変さを経験しているため、日本のタンパク3000の装置群には驚嘆した。しかし、それに見合ったアウトプットが本当に出ているかどうかは疑問がある。また、優秀な人材が生物学的に重要な研究テーマをもってNMRを使いこなして研究しているのであれば素晴らしいが、単なる測定屋としてしか働いていないのであれば人材育成の面で非常に悪い影響を与えていることになり、大型プロジェクトのあり方を見直す必要もあるのではなかろうか。
- 各研究グループはそれぞれの研究テーマを推進し、組織全体としては新たな測定装置の共同開発を進めている。細胞内の膜で仕切られたコンパートメント同士の相互作用を理解するために、複数の測定手法を組み合わせた新たな測定装置の開発を検討中。
- いわゆるシステムバイオロジーと構造生物学との融合は唱えられているが、これまで成功したものはなく、これからの課題。構造生物学も単に構造を解析するのではなく、細胞活動等の機能に関連する構造を決定することが重要であり、細胞機能を体系的に組み上げたシステムバイオロジーとの融合は楽しみではある。
- これからは、タンパク質-タンパク質間の相互作用の研究が重要になってくる。誰もが唱えているが方法論的に説得力のある内容のものは未だ現れていない。唯一独（ハイデルベルグ）のRobert B. Russellが蛍光タンパクによる観察とゲノムデータベースを活用して興味ある結果を出している。
- 産学共同で研究を推進するためにPSB（Partnership for Structural Biology）が発足する。グルノーブルを従来の“基礎研究の拠点”から“イノベーションの拠点”にするため、ESRF、ILLの大型研究施設、サンプル供給支援システム、EMBLの人材交流、IBSのテクニカルプラットフォームを基盤として運営していく。



3.2.4 キュリー研究所



Institut Curie

26 rue d'Ulm 75248 Paris cedex 05 - France

Hospital : +33 1 44 32 40 00

Research (Paris) : +33 1 42 34 66 00

(Orsay) : +33 1 69 86 30 00

<http://www.curie.fr/>

訪問者

- ・ 宝谷 紘一 (科学技術振興機構 研究開発戦略センター 特任フェロー)
- ・ 所 健児 (科学技術振興機構 研究開発戦略センター アソシエイトフェロー)

訪問先研究者

- ・ Julie Menetrey
Research Scientist 2nd class



※研究リーダーのDr. Anne Houdusse (Research Scientist 1st class)とのインタビューを予定していたが、ご親族の急病のため訪問日の1週間前から休暇をとっており、同研究室のDr. Julie Menetrey氏と対談することとなった。

◆ 研究機関の概要

- キュリー研究所は、ガン患者の治療、ガン研究を行うことを目的とした研究所で80年以上の歴史。また同研究所は、ガン研究においてヨーロッパで最も大きなセンターの一つと斬新な治療技術と医療イノベーションのパイオニアである病院とを融合した施設。



- 現在、キュリー研究所は以下の3つの部から構成されている。

- ・ 研究センター (62研究チーム、研究者200名、ポスドク120名、学生150名を含む計800名のスタッフ、45Mユーロ (63億円))
- ・ 病院 (1200スタッフ (含医者125名)、90Mユーロ (126億円)、)
- ・ トランスレーショナルリサーチ・前臨床試験部 (サイエンティフィックメンバー35名、7Mユーロ (9.8億円))

- キュリー研究所の主要な研究テーマは8つ。

- 1) 細胞生物学、発生生物学、2) 免疫療法、3) 遺伝学および発ガン遺伝学、4) エピジェネティクス&遺伝毒性学、5) 薬理化学、6) 細胞の物理化学、7) 発ガン遺伝子の分子機構、8) 細胞イメージング、分子イメージング

◆ 研究者の意見

- パリ、オルセー、マルセイユの3つの研究室が連携して研究活動を推進。大型の研究室をもつことはフランスでは不可能に近いので、小さな研究室の機動力をもちいた研究活動が盛ん。小さな研究室の共同研究による新たな研究分野の開拓も盛ん。
- 一分子計測による分子ダイナミクス中心の研究から、ストラクチャーゲノミクスを組み合わせた研究へと展開していく段階。フランスにおいてインフォマティクス関係はマルセイユが強い。
- フランスのファンディングシステムは良いとは言えない。1, 2年の短期間のグラントが大半。5, 6年のプロジェクトを企画、運営するには、NIH等海外のグラントに申請する必要あり。そして、グループの責任者はグループ運営予算獲得のために常に申請し続ける必要があり、研究はできないのが現状。
- 大学、研究機関の全職員は国が雇用している。パーマネントポジションを得れば生活面では特に問題なく過ごすことができる。しかし、研究費の全般的な不足、悪いファンディングシステムの影響で研究できない研究者も多数おり、優秀な人材が機能していないのが現状。
- テクニシャン等、パーマネントポジションでない人たちの給与はグラントから。しかし国内グラント獲得は困難かつ単年度（多くても2年）なので、安定した雇用ができないのが現状。
- 国の雇用のため、全職員が1年または2年に一回報告書の提出が義務付けられている。報告書作成で事務作業が増え十分な研究活動ができない。
- フランスでのパーマネントポジションの数と、日本、米国、英国等に留学しフランスに戻ってきて自国で研究を続けたいと思っているポスドクの数との比は1/10。自国内でのポジション獲得は非常に厳しい状況。

3.2.5 高等師範学校 統計物理研究室



Ecole Normale Supérieure Laboratoire de Physique
Statistique

24, rue Lhomond 75231 Cedex 05 Paris

phone : +33 1 44 32 34 92, FAX : +33 1 44 32 34 33

<http://www.phys.ens.fr/~biolps/>

訪問者

- ・ 宝谷紘一（科学技術振興機構 研究開発戦略センター 特任フェロー）
- ・ 所 健児（科学技術振興機構 研究開発戦略センター アソシエイトフェロー）

訪問先研究者

- ・ David BENSIMON Director de Recherche (DR1)
- ・ Vincent CROQUETTE Director de Recherche (DR2)

◆ 研究機関の概要

- 現在、高等師範学校は物理学部を含む17学部および学部には属さない独立した14研究室から構成されている。物理学部には5つの研究室があり、その1つである統計物理学研究室は、1) カオス、非線形現象、2) 凝縮系の統計物理学、3) 組織化された分子システム、4) 生物システムの物理学、これら4つを主軸に10研究チームで研究活動を推進。
- 訪問先研究者のBENSIMON氏、CROQUETTE氏は統計物理学研究室に属する生物分子物理学チームのチームマネージャーであり、タンパク質-DNA相互作用の研究を進めている。
- 研究室はスタッフ3名、ポスドク3名、学生4名、その他（テクニシャン、事務員等）4名、計14名で構成。

◆ 研究内容

- 分子1つ1つのシグナルを一分子レベルで計測し、個々の要素を正しく定量的に測定することに注力。一分子計測において、従来の手法はAFM、光ピンセット等を用い試料板上の2次元での解析しかできなかった。接眼レンズと試料板を結んだ垂直方向を加えた3次元解析が出来る磁気ビーズを用いた顕微鏡の開発を行い、タンパク質-DNAの相互作用の研究を行っている。
 - ・ 対物レンズ近傍に設置した1 μm 程度の円穴の開いた円盤状磁石と試料板上に垂直方向に立てたDNA試料の上部先端に付けた直径1 μm 程度の磁気ビーズとの間の極めて幅の狭い隙間を光が通過することによって生じる光の干渉縞の模様でDNAの長さ（伸び縮み）を測定可能。
 - ・ 例えば、何もしない状態で干渉縞を観測し記録する。次にたんぱく質（例えばDNAを折りたたむ酵素等）を添加しDNAが縮んだ際の干渉縞を記録する。2つの干渉縞を比較し縮んだ長さを算出。構造学的にどの部位が折れ曲がり、どこのアミノ酸同士が相互作用し折れ曲がったのか等を理論的に見積もり、実際の現象に照らし合わせる。

◆ 研究者の意見

～ システムが重要 ～

- 今後10年もっとも発展する研究は、システムに関する研究。分子システムであればタンパク質-DNA相互作用、リボソーム-RNA相互作用等の研究があげられる。
- 細胞全体のシステムをすべて見るというアプローチは好ましくない。なぜならあまりにも複雑だから。まずは簡単なシステムの理解から始めるべき。

- 分子システムの中でもタンパク質-DNA相互作用を中心に研究を展開。7、8年を要し機器開発（磁気ビーズを用いた一分子計測用の顕微鏡）および干渉縞計測のためのアルゴリズムがほぼ完成した。これから生物学的に興味のある現象（折りたたみ、ねじれ等）を簡単なシステムとして捉え研究を始める予定。

～ 分子から細胞へ ～

- 今後は、分子から細胞の理解へと進むことは間違いない。大きく分けて2つの方法がある。お互いが補完しあい理解が深まると思っている。
 - ・ 細胞の理解へ進むには、細胞内の分子間相互作用の理解を深める必要があり、そのためには化学的精密測定に基づいた反応速度定数、乖離定数等を調べるのが非常に重要。しかし、測定技術、測定機器がまだ整っていない。
 - ・ スタティックな構造。電子線トモグラフィーのように全体を高分解能で捉えるものと、放射光を用いたX線構造解析による原子レベルでの構造解析、NMR等、様々な解析データを統合し調べるのが重要。
- 細胞のダイナミクスを知るには、スタティックな情報も必須。Elisha Mosesが生きた細胞を見るための電子顕微鏡を開発した。
- X線構造解析で分子構造がはっきり決まったタンパク質でさえ、その複雑な機能解析は十分理解されていない。
- 定性的解析は進展してきた。これからは定量的な解析、たとえば複雑なタンパク質構造の機能部位における分子と分子の反応速度定数のようなもの、が必要となってくる。
- 細胞中では、複雑なシステムが多く、また、それらが同時平行的にしている動作。従来の測定はこれら多くの事象の平均値的な解釈の域に留まっている。これからは分子1つ1つのシグナルを一分子レベルで計測し、個々の要素を正しく定量的に理解することの重要性が高まる。

～ 教育など ～

- 学生の教育に関しては、学部生のことから多くの分野に接しさせることが重要。
- これからは生物学には物理（Physics）、化学（Chemistry）、情報（Information）の要素を取り込むことが必要。頭文字をとってPCIの必要性を唱えている。“C（化学）”のなかでも有機化学を十分会得した人材の育成が重要。
- PCIの広い範囲の学問を十分に習得させるための教育システムを組織内に定着させることが重要。
 - ・ ただし、高等師範学校や多くのフランスの研究機関では、教育と研究を担当する教官の役割が完全に分業している。
 - ・ 研究担当の教官は、教育畑から輩出されてくる学生を受けのみ。科学技術動向や最新の研究成果を踏まえ、学生を教育し導くことができないのが難点。
 - ・ 教育、その他事務処理業務に追われず、研究に専念できるのは非常によいシステムと思っている（フランス的）。このような環境に馴染めない外国の研究者が多いのも事実。

3.2.6 メディカルリサーチカウンシル 分子生物学研究所



Medical Research Council (MRC)
Laboratory of Molecular Biology (LMB)
Hills Road, Cambridge, CB2 2QH, UK.
Tel: +44 (0) 1223 248011, Fax: +44 (0)
1223 213556
<http://www2.mrc-lmb.cam.ac.uk/>

訪問者

- ・ 宝谷 紘一 (科学技術振興機構 研究開発戦略センター 特任フェロー)
- ・ 難波 啓一 (大阪大学大学院生命機能研究科 教授)
- ・ 所 健児 (科学技術振興機構 研究開発戦略センター アソシエイトフェロー)



訪問先研究者

- ・ Kiyoshi NAGAI グループリーダー
- ・ Venki RAMAKRISHNAN グループリーダー

訪問日 2005年9月5日

◆ 研究機関の概要

- 1947年、MRCはMax Perutz、John KendrewらのX線回折を用いたタンパク質研究の発展を可能とするために“Research on the Molecular Structure of Biological Systems”と名付けたユニットをキャベンディッシュ研究所の物理学部門に立ち上げたことが分子生物学研究所の発端。
- 1962年、研究ポテンシャルを創薬等の実現化に向けて、MRCはPerutz、Sanger、その他各地に点在している優れた研究者を集約させるために新しい研究所を建設した。この研究所が現在の分子生物学研究所である。Max Perutz (1962年ノーベル化学賞受賞) は初代分子生物学研究所所長
- MRCは研究所 (3)、センター (9)、ユニット (30) を英国内の大学等に設置し、それぞれ異なったグラントシステムにより支援している。分子生物学研究所 (LMB) は3つの研究所の中の1つであり、ケンブリッジに設置。

- 分子生物学研究所の年間予算は約 1,000 億円。主力研究領域は以下の5つ。Molecular & Cellular Medicine (39%)、Physiological Systems and Clinical Science (15%)、Infections and Immunity (16%)、Neuroscience and Mental Health (17%)、Health Services and Public Health Research (13%)。
- これら5つの研究領域を4つのディビジョン (① structural studies、② protein and Nucleic acid chemistry、③ cell biology、④ neurobiology) で推進し、中心的な存在は structural studies であり一番大きいディビジョン。1970年代に発展。
- structural studies ディビジョンヘッドは現在長井潔氏 (56) と Venki Ramakrishnan 氏 (50代前半)。その他、21名のグループリーダーがおり、大半が50代後半～60代前半。5年間で多くのグループリーダーがリタイヤする (65歳が定年)。

◆ 研究者の意見

～ LMBの現状と将来 ～

- グループリーダーの数を増やす予定はないが、先の時代を先導してきたリーダーのリタイヤにともない、優秀な若い人材を導入し組織のリニューアルを図っていく予定。
- 5年以内に Richard Henderson を含む電子顕微鏡のパイオニアが3人リタイヤする。幸いにも、LMBでは決して流行の研究に対して競争をしていくスタイルはとっておらず、これから入る若手の個人的発想を伸ばすことで新たな展開を見出していく風土があるので、それほど心配はしていない。
- 電子顕微鏡に関しては単粒子解析の空間分解能の限界がまだ理解されていない。ソフト&ハードの両面でどこまで分解能を向上できるかが1つの大きな課題。
 - ・ 球状ウィルスのように比較的均一な形状のものに関しては高分解能の解析が可能であるが、ランダムな形状の分子集合体では高分解能の解析は困難である。
- いわゆるシステムバイオロジーとの連携も無視はできず、メンバー補強。
- ひとつの機能単位となっている大きなタンパク質集合体の構造解析が重要。小さなドメインは組織的に大きな設備を投じて研究を行えばできる、いわばルーティンワーク。大きな集合体の研究は集中的研究が必要なため、小さなグループでも十分競争ができる。
- 細胞内のタンパク質-タンパク質の相互作用は重要であり、面白い研究テーマ。
- Baumeister (独マックスプランク) は良い仕事をしたと思う。システムバイオロジーでは2次元のマップしかできない。3次元構造がないと現実味がでてこない。デニス・ブレイン研の女性のポストドクが細胞内タンパク質の拡散の様子を構造と併せて上手くPC上で見せていたが、非常にリアリティがあったし、理解できる度合いが格段に高いと思われる。
- 細胞機能の各要素を、膜で仕切られたコンパートメントが織り成す結果として考えている研究者が極めて少ない。
- 長井氏がLMBに赴任した時にはグループなどほとんどなかった。Max Perutzの「サイエンスはオーガナイズすることができない」という思想に基づいて運営されてきて

いるため。

- LMBの環境は、大きなグループを組織しマネジメントをしたい研究者には向かない。自分自身で研究する人に向いている。
- ファンディングは研究所から各ディビジョンに。個人に対してではない。したがって、個人評価もするが、予算配分に関わる評価は各ディビジョンで何を行ったかによって決まる。研究成果としてかたちになるまで7、8年以上を要するテーマの場合には、非常に助かる。研究者個人のLong-term stabilityを可能にしている。
- 多数の研究グループを編成しない理由はこの2つ。1) 研究者のキャリアパスも考慮すると、ある程度の論文を出すために容易なテーマを与える傾向になる、2) グループリーダーも研究よりマネジメントに偏ってしまう。
- 英国から見ると、日本の装置開発技術は優れているという印象を受ける。会社が引き受けてくれる文化というかシステムがあり、テクノロジートランスファーがしやすいのでは。LMBでは研究者自身が装置開発を行わなければならない。
- 30代が非常に重要。
- ゲノムプロジェクトのように多額の資金を投じて成果を出す研究もこれから大切ではあるが、サイエンスの種を育てる研究も非常に重要。30代の若手研究者に独立したポジションと環境を与えることが重要。自分の足で立てるか立てないか微妙な時期に手厚くサポートすることが重要。
- EMBLでは、サイエンスに対するファンディングが十分行き届いていないヨーロッパの国々の若手を対象に、ヨーロッパ内の研究施設で8年間サポートするシステムがある。

Venki RAMAKRISHNANグループリーダー

- 構造生物学の将来には多くの異なった意見がある。ただし、分子からより複雑な超分子または細胞への理解を展開するにあたり、構造生物学は重要なポジションにあることだけはすべての研究者の意見であると言ってもおかしくない。
- もっとも興味のある課題は阪大難波教授のべん毛モーターのような大きなタンパク質集合体の動きの解析。細胞の重要な機能は個々のタンパク質によってではなく、アッセンブリーした分子マシンと総称されている集合体によって生み出されている。
- べん毛、リボソーム等タンパク質集合体の機能解析を理解するための構造解析が重要。また、それを行うには、X線構造解析、電子線トモグラフィー、NMR等の測定結果を総合的に扱う技術の集積が必要。
- 小さなグループで、生物学的に重要な知見を得ることができる課題に着手し、構造という側面からブレイクスルーを見出すには、比較的長い期間安定に研究できる環境、体制が必要。昨今の競争的な環境でのサイエンスではなく、十分腰をすえた研究が必要。このような研究が実はもっとも近い道りである場合が多いと思われる。
- 今後は、分子マシンのような大きな集合体の動き、そして、その大きな集合体を構成しているユニット間の化学反応が非常に重要になってくる。

- 自分自身の研究テーマとして、リボソームの構造解析を行ったが、これからは化学反応に着目して研究内容を進展させていくつもり。新しく選んだテーマに関しては7、8年は論文が出せない状況になると思っている。LMBの予算はディビジョン単位で配分され個人単位ではない。したがって新規テーマで成果（論文等）の生産性の低い研究でも、重要であると判断していただければ腰をすえて研究できるメリットは他の機関ではあまり見受けられない。

3.2.7 マックス・プランク研究所



Max-Planck Institute of Biochemistry
http://www.biochem.mpg.de/home_en.html

訪問者

- ・ 宝谷 紘一（科学技術振興機構 研究開発戦略センター 特任フェロー）
- ・ 難波 啓一（大阪大学大学院生命機能研究科 教授）
- ・ 所 健児（科学技術振興機構 研究開発戦略センター アソシエイトフェロー）

インタビュー研究者

- ・ Wolfgang BAUMEISTER

研究者の意見

◆ ファンディングの国際比較について

- ファンディングに関する国際比較は単純ではない。それぞれの国によりシステムが大いに異なる。ドイツの場合、教授等の給与、大学のランニングコストは連邦政府からではなく州が支給。州の財政状況により大学の運営も潤沢なところもあれば、そうでないところもある。また、ある州は経済学に、ある州は物理学に重点を置くといったように州の基本方針の違いによって大学の性質が異なってくるため、ドイツ全体として考えれば多少バラエティーに富んだところもある。
- マックスプランクの予算、40%は連邦政府から、40%は州から、20%は個人寄付金からで成立している。予算増額には連邦政府および18州すべての同意が必要であり、その交渉に多大な時間を要するため運営面で複雑化している。数年前にマックスプランクの予算を連邦政府からの出資のみで行うという予算一本化の提案が連邦政府からあった。しかし国家予算はそれほど良い状況にはないので10%の予算削減が必然

であり、長期プロジェクト運営には大災害となったであろう。連邦政府は18州の同意が必要であるので難航しているのであろう。そのため運営に関しては困難さが依然残ってはいるが、研究者にとってはより長期研究の安定性をもたらしているところもある。

- トップダウン方式で領域を定め研究費を配分する方法は何の役にも立たない。優れた個人（研究者）を見つけ出し、その人物に研究費を与えることが非常に重要。
- 日本もドイツも同様の問題を抱えているのでは。つまり既に研究者として成功した人物に大型研究費が配られているという状況であり、最も重要なことは若手研究者が独立して研究できる環境整備・支援体制の拡充が必要であるということ。
- 日本において教授になるためには非常に多くの時間を要するのではないか。このような場合、多くの教授が彼らの最善の時期を過ぎてから教授に昇進することになり、時間と経費の効率が悪い。
- 10年前はドイツのバイオケミストリー分野のグラントのみを得ていたが、ここ5年間は英国MRCのグラントも獲得している。その理由は、ドイツ国内のファンディング状況が変化してきているため。一昔前は60-70%のグラントアプリケーションが採択されていたが、数年前からは過去最低の18-20%の採択率。
- ある一時期このように研究費が少なくなることは、ある意味においては科学技術政策が健全な方向に向かうためには良いこと。なぜなら本当に良い研究者を選び、無駄な資金を使わないように努めるようになるから。
- 個人的な理想では、本当に優秀な研究者に惜しみない長期的なファンディングが実現できれば良いと思う。長期的の範囲は、5年では短く9年以上を想定。5年間のプログラムであれば立ち上げ時期、メンバー獲得等で2年、プロジェクト終了後のメンバーの次の職を探すために1、2年を要する。
- 特に機器開発を行う場合には、開発着手から10年で機器が出来上がり、それからバイオロジーの興味あるテーマの探索が始まる。日本では藤吉教授（京大）が良い例。現在自分自身も10年以上かけて開発した機器を使って細胞膜の構造を見ることに成功した。マックスプランクは大きな好機会を提供できる組織として評価している。
- フランスのファンディングシステムは最悪と言っても良い。研究者が何か大きな事をするための機会がまったくない。
- イギリスMRCのLMBに関しては、最盛期はもう過ぎた感あり。全盛期は60～70年代。ただし、現在でも最高の活動をしていることには変わらないが。
- マックスプランクでは、30代前半の研究者がサイエンスドリームに挑戦することに焦点を絞り、制約や義務を課すことのないファンディングをしている。そして優れた若手研究者を育成し、40代前半でドイツ国内や海外の大学の教授になり、そこで数年勤務したのちマックスプランクの部門長として帰ってくるようなシステムを構築している。何千人に対するプロジェクトではないが数百人に対しては可能なシステム。ドイツで可能なら日本でも十分予算的には可能な範囲。
- 日本とかドイツのような国の強みは米国と異なり3、4年後この研究がどうなるのか真

剣に考えている点ではなかろうか。「no crystal no grant」といった極端に走る米国の方向性は間違っていると思うし、この思想とファンディングシステムでは生物学の発展は望めない。

- 米国の細胞膜の研究者は構造解析だけに着目し、生物学的な問題解決のために研究をしていない。ここ最近、米国研究者もはたしてこれでよいのだろうかと考え始め、ファンディングシステムから変えようとしてジャネリアファームの建設に至った。
- 現在ワシントンに建設中のジャネリアファームが成功したら、西海岸（カリフォルニア）にも建設する予定がある。ただし、個人的にはこの巨大研究施設が良いのか、中堅研究所を10~20建設したほうが良いのかは判断できない。
- ハワードヒューズは年平均5千万円、5~7年の研究期間。最近は伝統的な構造解析を主とする優秀な研究者が研究費を削られ、またはストップさせられている。理由はジャネリアファームの費用に充填するため。

◆ これから構造生物学は変化する

- いわゆる構造生物学、構造遺伝学などにおいて、ルーティンワークを主体としながら、これが「サイエンス」と主張する研究者が多い。その先にある原理、要素を探求することに目を向けた本当の「サイエンス」をすべきである。
- だから、構造生物学も変化していくであろう。60年代にはタンパク質の構造1つを解析することが大きな仕事であったが、今やそれらは技術となって普及し多くの分野の進展に寄与している時代になった。
- 非常に明確で重要な生物学的問題をもって、タンパク質の立体構造に関する研究を行っている研究者が必要。単に構造解析だけをして何の目的もなく網羅的に知識を増やしていくスタイルの研究は技術者に任せればよい。

◆ より複雑なシステムの理解へ

- これからはより複雑なシステムを理解するための研究へと進んでいかななくてはならない。
- 分子と細胞の構造のインターフェース（特に細胞膜）に関する研究をしたい。そのためにX線構造解析よりも電子顕微鏡に力を入れて研究を進めている。
- 全く新たな試みとして、マススペクトルと組み合わせた手法を考えている。1つのタンパク質集合体でも数百もの異なる状態を有するため、単粒子解析では分解能が低くなり、また分解能向上のためにはそれら異なる状態をデータ処理によって分類する必要があり莫大な時間を要する。この問題を避けるため、予めマススペクトルを用い均一化を図ることが目的。
- 細胞内の超分子の配置がわかる地図をつくり、それらが連携して機能しているときのスナップショットを多く集め、ネットワークのモデルを構築し理解へと進んでいく。
- ネットワークの解明に複雑なアルゴリズムを扱いながらネットワークの理解に必要な

るプロテオミクスに関する入力データが極めて不足しているために、いわゆる現状のシステムバイオロジーは極めて退屈な状態である。

- 極低温電子線トモグラフィーも細胞システムを理解するために、他の測定技術から得られるデータとは異なったアプローチでデータを提供していきたい。
- 研究室にシステムに関する研究者を採用し細胞内のネットワークの理解を進めている。いくら統計学的な解析はすすんではいるが、データが極めて不足している状態。

3.2.8 Fred SACHS教授の見解



Fred SACHS

(University at Buffalo the State University of New York)

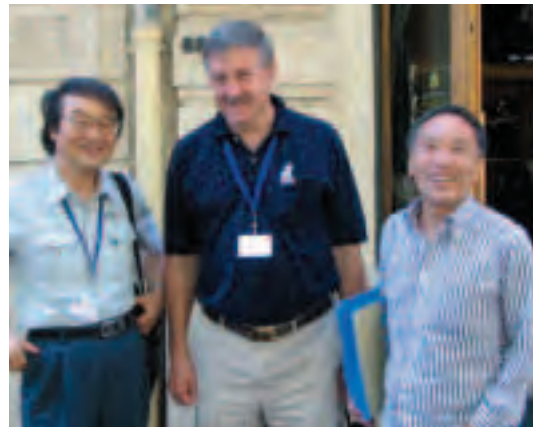
インタビュー研究者

- ・ Fred SACHS (University at Buffalo the State University of New York)

研究者の意見

◆ 本当のサイエンスを

- 今後10年、20年のサイエンスを考えるには、大きなビジョンが必要。今は混迷の時代。
- 今後、生物物理学の多くがゲノムサイエンスの波に飲まれてしまうだろう。ただし、ゲノム配列の解読は生物物理的なテクノロジーであり、サイエンスではない。
- ポストゲノム時代のサイエンスを考えるには、今後何をすべきか、何をしたいのか、より大きなビジョンを持たなければならない。
- ゲノムビジネスによって多くの研究者がサイエンスの根幹である“因果関係”を調べるといふ常道から反れてしまった。
- 相関関係はもう十分。太陽が昇るとき鶏が鳴く。最近では、サイエンスの分野において「鶏が鳴いたら太陽が昇る」といったような、原因と結果を混同して主張する場が多見受けられる。
- 唯一生物物理学者だけが、原因と結果を解析する方法論のようなものを知っている。ダイナミクスの追跡なしに因果関係を構築することはできない。なぜなら原因と結果



の唯一の違いは“時間”のみ。これが私にとって“理解する”ということが何であるかという問いに対する答えの少なくとも1つである。

◆ いわゆる「システムズバイオロジー」からは何も期待できない。

- 特に分子ダイナミクスを行っている研究者は決して何も予測できない。お互いが異なったソフトウェアを持ち、異なった近似を持つに過ぎない。彼らのシミュレーション結果は確証できない。なぜなら誰もチェックできないから。
- タバコの煙を見て、ナビエ・ストークス式であらわされるように平均的な振舞いについて言及できるが、煙の1粒子がどのような動きをするかは誰も決して予測できない。細胞も同様に全体の平均的挙動は予測できるようになるかもしれないが、細胞内の全分子における細胞内環境を1つ1つの分子の動きを予測して理解することはほとんど不可能に近い。
- 彼らはサイエンスではなく、単なる「お話」を売ろうとしているに過ぎない。
- シミュレーションして実験結果と非常に良い相関関係が得られ、その方程式や記述の方法に対して自信を得ることよりも、失敗してもよいから実験して何かを学ぶことのほうが重要。その何かがこれからのサイエンスを生み出す原動力となる。

◆ Physical Based Drugに着目

- 10年後もしくはそれ以上後の大きな夢は、自分の研究成果が創薬など何か形のある物として出来上がった状態を見てみたい。筋ジストロフィーの患者を学内の病院で見かけるが、何とかしたいという気持ちもあり、自分の研究を「random basic science」から「real application」へと移行していきたい。
- すべての細胞は機械的な刺激を感じるものであるが機械的刺激を与える薬はない。よって、機械的刺激に対する細胞の病理学が存在していないのが現状。
- 多くの創薬開発において、副作用に関する問題を克服しなければならない。
- 研究室で開発したペプチドをマウスに投与したら少なくとも日単位では痙攣等の副作用の症状は見られなかった。水分消費量が少し下がったのみ。これは極めて特徴的であり、このペプチドによって刺激を受けたチャンネルが細胞にどのような影響を与えているか全然わからない。
- ペプチド製薬は低分子化合物より少ない予算額で開発できるのではないかと個人的には思っている。ただし、このペプチドを合成し次のステップへ踏み込む製薬企業が見つからない。製薬企業は一種群れをなす動物と同様な性質（大きな集団で活動する）を有しており、その分野でどの製薬企業も活動してない場合には誰も近寄らず、一社が始めるとみんな群がってくる。
- 機械的刺激のチャンネルであるグラミシジンはこのペプチドによって影響を受ける。液体中でグラミシジンを有する脂質二重膜において、ペプチドを投入すると二重膜の間隔が0.5 Å程度変化する。これはグラミシジンの両端のスピン-スピンカップリング

を測定し距離を測った。

- 特別に複雑なことは何もしなくても、ペプチド投入で自然に次のことが展開していく。より単純な構造を見出すことは、より安価な製剤へと導く。低分子化合物で鏡像異性体まで含めた分子デザインをしなくてもよく、このペプチドから何か新しいアイデアをつかむことができる状況にある。
- これは原理的には生物物理学に基づいたものであり化学的ではないところにとっても興味もてる。医者が用いる診断技術（CTscan、超音波エコー等）はその大半が生物物理由来である。分子生物学が始まってから何1つ新しい抗生物質ができていないゆえ、治療技術に関しても生物物理的アプローチからの新しい技術展開を期待する。

◆ 米国における生物物理分野のファンディングは非常に悪い状況にある

- NIHグラントを最初に手にする平均年齢は43歳。センターに多くファンディングされているゆえ高齢化が進んでいる。
- 優れたアイデアはセンター等のグループからより、個人的発想から出てくることは歴史的にみても明らか。
- 英国ウェルカムファンディングは最終決定が行われる前に申請者がレビューワーとの質疑応答する機会を設けており、書類選考のみで起こりうる間違いを減らそうと努めている。
- 予算倍増するときには、採択数を倍増するのではなく既存の採択数で研究費を大きくするようにしている。
- グラントに給与を含める場合が多くある。なかには給与の90%をグラントから得なければならない場合もあり、グラントを得ることができない研究者は研究を行うことができなくなるばかりではなく家庭生活もできなくなり、すべてを失う。
- ピアレビューによる審査過程はもっとも安全な方法であると思うが、「採択する」、「採択しない」かではなく、申請内容によって研究費に傾斜をつけて多くの研究者に研究費を配分することを行っていけば、随分現状は変わっていただろうと思う。
- 「採択する」、「採択しない」の間には明確な区別が必要であるが、研究に明確に区別できる理由はほとんど見つかるはずがない。

◆ 最良の研究環境は大学にあり。

（研究所へのファンディングで本当に成果が出ているか）

- 社会にとって有益な重要な発見は何であったか、それがいわゆる研究所からどれだけ出てきたか見ればわかる。
- タンパク質の結晶化等、困難なプロジェクトに資金を投入する必要がある。
- シンクロトロンなど大掛かりな施設における実験は時には必要であるが、一般的に大きな研究センターをつくる必要ない。毎日毎時間有意義なディスカッションができる研究者がいることが重要なのであり、センターをつくり多くの研究者を集め自分の研

究に関連した話をしない彼らを見ることに意義があるのではない。よって、大きなセンターを建てて人を集めても意味がない。

- ハワード・ヒューズの物事の決め方は「矢を放った後その周りに的を描く」といった方法であり、良い方法ではない。既に良い研究をした人物を採択し、彼が良い仕事をし続ける間は的（いわゆる研究領域）が存在していると主張すること。これでは彼らが良いファンディングの秘訣を持っているとは言えない。
- ジャネリアファームに入る研究者もその給与はNIHから受けることになるだろう。結局はジャネリアファームに入っていない研究者の予算を削除することで予算を持ってくるわけだから。
- 大学は良き人材（目的をもった生徒）が毎年入り、彼らは昼も夜も一生懸命研究に打ち込む。
- 誰かが1研究室当りの研究費と生産性の関係を調査すべき。困難ではあるがいくつかの評価項目を設け、生産性もしくは他の基準で評価すべき。評価の目的は、本当に実験をして手を動かしている研究者に、あるいは小さな研究グループに研究費が行き渡るようにするためにある。
- 政策について話す研究者は、実際の研究を行っていない場合が多いゆえ気を付けるほうがよい。
- 米国では研究をするため、グラントを獲得するにはコンソーシアムが最も効果的な方法であるという傾向が見られるが、科学者としてコンソーシアムから良い仮説がでたかどうか調べてみるべきである。
- 大型研究所は10年以内に大半が姿を消していく。安定した研究を推進していくには大学が効果的である。

4. まとめ－調査結果の概要と提言

4 まとめ—調査結果の概要と提言

2005年3月に「科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ（生物分子システム）」を開催した。この戦略ワークショップでは、ヒトゲノムの解読をはじめとするゲノム研究以降のライフサイエンス「生物分子システム」領域の研究を我が国でいかに推進すべきかについて、細胞機能の理解、創薬、疾病診断・治療などへの貢献、研究推進の在り方に特に意を注ぎつつ、将来の重要課題が検討議論された。その結果、細胞内のタンパク質およびすべての複合体の動態を俯瞰的に観察することで、細胞膜を中心とする「膜構造系」および細胞骨格を中心とする「骨格構造系」をインターフェイスとして解析を進め、生体系における細胞全体（whole cell）の動態を明らかにすることが最も重要かつ緊急な課題であるとの、提言がなされた。

これらの議論を補完し、今後の研究戦略立案の参考に資する情報の収集を目的として、2005年8月末から9月上旬に専門家による調査チームを組織し、「膜構造系」、「骨格構造系」の構造解析・機能解析等を中心に研究している欧州の代表的な研究機関を訪問し、以下の調査項目について調査を行った。

- 1) 再現性のある構造体（タンパク質、超分子等）および再現性のない構造体（オルガネラ、細胞等）の構造解析、機能解析の現状
- 2) 「膜構造系」または「骨格構造系」を基盤にした細胞生理
- 3) 測定技術開発
- 4) 大型施設の共有および利用方法
- 5) 人材育成を含めた他分野との連携

4.1 調査結果の概要

本G-TeCによって調査した結果は以下のようにまとめられる。

- 1) 再現性のある構造体（タンパク質、超分子等）および再現性のない構造体（オルガネラ、細部等）の構造解析、機能解析の現状。
- 2) 「膜構造系」または「骨格構造系」を基盤にした細胞生理

○ 化学反応に着目した構造解析、機能解析が重要。

- ・ 定性的測定から定量的測定へ。
- ・ タンパク質間、タンパク質内のユニット間における水素結合の強さ測定。
(これがダイナミクスを理解するうえで必要なパラメータの1つ)
- ・ 再現性のある構造体（タンパク質、超分子等）においては、より精密な構造解析が要求されており、大型放射光施設を利用したX線構造解析は必須である。X線構造解析のための単結晶作成技術、結晶作成のための微生物等を用いた大量のタンパク質産出技術といった、中小規模の設備開発。

3) 測定技術開発

- 動的に変化する構造体の構造解析には、極低温電子線トモグラフィーが重要。
 - ・ 試料を冷却するための極低温技術、短時間で多数の画像処理を行うためのアルゴリズム等の要素技術の開発が重要。ただし個別に開発するのではなく、お互いが他方の問題点などを認識しつつ開発を進めるべきであり、同じ研究室に物理学、情報学の専門家が共存する環境が必要。
 - ・ 生物学的に重要なテーマの設定が最優先。それによって測定機器のスペックが決まり、開発の方向性が非常に明確になる。
- 中性子散乱によるタンパク質の動態解析のためのインフラ整備
 - ・ 生体物質材料に対応した測定機器、検出器などを完備する必要がある。特にタンパク質の測定機器に関して量産部品は皆無といってもよい。技術者養成も重要な課題である。また、技術者の評価体制を構築することも重要である。

4) 大型施設の共有および利用方法

大型施設と大学との垣根を低くするための努力が大型施設側に必要。

- 受託測定システム (MXpress) 開始
 - ・ EU各国との垣根、また大型放射光施設と大学等の研究室との垣根をなくし、情報や技術を共有し、「生物分子システム」分野での研究活動の活性化を図るため、大型放射光施設を用いる必要があるタンパク質X線構造解析に関して受託測定を開始した。
 - ・ 受託測定に必要なインフラ (サンプルホルダー、モニターリングシステム等) は“ヨーロピアンスタンダード”というコンセプトを設計の段階から導入し、EUの各国にある大型放射光施設でも使用可能となっている。
 - ・ 遠距離にある大学等の研究者がESRFに出向かなくても、サンプルをESRFに送り、自身の研究室において一連の完全自動化解析プロセスの途中経過を観察することが可能となっている。
- 特殊サンプル作成支援
 - ・ 中性子線を用いたタンパク質の動態解析を行うためにRI標識したタンパク質が必要になるときがある。それに対応できるよう、RI取り扱いの施設、設備が整っているILLにて、サンプル作成の支援を行うことにより、多くの研究者に利用される環境を整えている。

5) 人材育成を含めた他分野との連携

- PCI
 - ・ これからの生物学には、物理学 (Physics)、化学 (Chemistry)、情報学 (Information) を本格的に学んだ視野が広く生物に感心を持つ若い研究者の参画が重要である。特に有機化学に明るい研究者の育成と学部生のうちから幅広い学科に

触れさせる教育が強く求められている。

- ・大型研究所に研究費を投入し一時的な成果は得られるかもしれないが、長期的に考えれば大学に十分な研究費を支出し人材育成のための確固とした基盤作りをすることが、研究費バブルの今の時代に特に必要と考えられる。

○ 大型研究施設

- ・大型研究施設（放射光、中性子線）には、分野の異なる研究者が常に集まっており、セミナー、講演等の開催により異分野の研究者との交流の場を提供している。研究者のみならず学生の参加も可能にするために、旅費、宿泊費等の経費を大型研究施設が負担している。

6) 当該研究領域における日本の研究水準（国際比較の観点から）

膜構造系および骨格構造系のいずれについても、我が国の研究水準は非常に高く、ことに基礎研究は世界のトップレベルにあると認識してよい。この点は国外の先導的研究者の多くが認めている。しかし、我が国では、ヨーロッパ先進諸国に比して企業側の協力が得やすい環境が比較的良く整っているにも拘らず基礎研究の成果が技術開発に十分活かされていない。この点、近年経済成長の著しい中国、インド等の途上国が、その研究水準を維持し続けると共に、基礎研究のシーズを効果的にイノベートさせていることにも格段の意を注ぐことが必要である。

4.2 提言

今回の訪問調査の結果を踏まえ、「生物分子システム」に関する研究戦略に関して、以下を提言する。

研究分野

分子から細胞のインターフェースとしての「膜構造系」、「骨格構造系」の構造解析。それぞれの構造系のダイナミクスの基本要素となる化学反応を定量的に測定することが重要。

研究戦略

極低温電子線トモグラフィーなど、動的に変化する構造体を測定可能とする機器開発。そのためには極低温技術、膨大な画像を処理するアルゴリズムの開発、コンピュータの演算処理能力の向上等、物理学、情報学等異分野との融合研究を推進すると共に、大型研究施設（Spring-8、J-PARCなど）を中心とし大学との連携による構造解析を推進すべきである。

研究体制

- 大型研究施設（放射光、中性子線）のサービス向上（使用料減額、開かれた環境作り、異分野研究者との出会いの場の提供 等）

- 大型研究施設（放射光、中性子線）と各種研究所や大学の研究室との連携強化。
- 大学等研究機関の若手研究者のための長期支援体制。実質5年の研究期間、立上げ2年、終了2年を含め9年以上のプロジェクト研究の運営を可能とするような研究システム（Long-term stability）の確立。

5. 文献

5. 文献

1. 平成15年度の調査研究活動の成果の概要、Ⅲ-1～Ⅲ-18頁、JST研究開発戦略センター、平成16年5月
2. 科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ「生物分子システム」報告書。JST研究開発戦略センター、2005年7月

調査報告書

G-TeC 「生物分子システム」領域の 研究の動向と展望について

独立行政法人 科学技術振興機構 研究開発戦略センター

制作担当 江口グループ

〒102-0084 東京都千代田区二番町3番地

電話 03-5214-7486

ファクス 03-5214-7385

<http://crds.jst.go.jp/>

平成19年3月

©2007 CRDS/JST

許可なく複写・複製することを禁じます。
引用を行う際は、必ず出典を記述願います。

ATTAATC A AAGA C CTAAC T CTCAGACC
CT CTCGCC AATTAATA
TAA TAATC
TTGCAATTGGA CCCC
AATTCC AAAA GGCCTTAA CCTAC
ATAAGA CTCTAACT CTCGCC
AA TAATC

AAT A TCTATAAGA CTCTAACT CTAAT A TCTAT
CTCGCC AATTAATA
ATTAATC A AAGA C CTAAC T CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
CTCGCC AATTAATA

TTAATC A AAGA C CTAAC T CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
ATTAATC A AAGA CCT
GA C CTAAC T CTCAGACC

0011 1110 000
00 11 001010 1
0011 1110 000
0100 11100 11100 101010000111
001100 110010
0001 0011 11110 000101

