

ERATO「横山情報分子プロジェクト」 追跡評価報告書

1. 総合評価

本プロジェクトの目的は、有機化学と生物化学、分子生物学などの最新の技術を融合することにより、遺伝暗号の拡張とその応用の可能性を実証し、生命科学の新しい発展に寄与するとともに、新しい情報機能システムを構築し、合理的医薬品設計に貢献することである。本プロジェクトの成果およびその後の研究の発展は、この目的が実現可能であることを示した。すなわち、新規な人工塩基対の開発により複製、転写が可能な新しいコドンの使用が可能となったこと、新規 tRNA とアミノアシル tRNA 合成酵素の改変体の創製技術の確立により翻訳も可能となって、新しい機能をもつ蛋白質の創製を可能にしたことなどがあげられる。本プロジェクトの研究期間中はもとより、研究終了後も、インパクトの高い研究成果を次々と挙げており、プロジェクト設計から実行、人選を含めて有意義なプロジェクトであり、大きな成功を収めたと言えよう。総括責任者が、最も才覚を発揮できる年齢からこのプロジェクトを立ち上げた JST の眼識力と先見性に敬意を表したい。プロジェクトの規模も適切であり、終了後の各研究員の活躍をみても、このプロジェクト研究で培われた経験が新たな研究場所で十分に生かされていると思われる。このような成果は生物機能の新しい研究分野の開拓や、新規医薬品の合理的な開発など学問の発展や社会・国民生活への貢献などにおいて重要な意義がある。今後は技術の一般化を期待したい。

2. 研究成果の発展状況や活用状況

本プロジェクトにおいて疎水的な塩基による形状が適合した新規人工塩基対 (s-y 塩基対) が開発された。この成果をもとにプロジェクト終了後、横山総括責任者がその後リーダーを務めた、2002 年発足の「タンパク 3 0 0 0 プロジェクト」の中で、PCR により増幅可能な人工塩基対 (Da-Pa) がデザインされ、さらにこの人工塩基対が複製と転写においても高い選択性を示すことを明らかにし、研究が大きく進展した。この技術は DNA 認証システムなどにも応用可能なものとしてベンチャービジネスとしての展開の基盤になっている。

人工塩基対の応用として新規機能性 RNA アプタマーの構築が行われ、実用的な応用展開が図られている。また、新たな遺伝暗号として人工コドンに用いられ、無細胞蛋白質合成系を用いて非天然型アミノ酸である 3-クロロチロシンの Ras 蛋白質への取り込みにも成功している。

新規遺伝暗号に対する新規 tRNA とアミノアシル tRNA 合成酵素の改変体の創製が可能となり、非天然型であるヨードチロシンや光クロスリンク能をもつパラベンゾイルフェニルアラニン (pBpa) などを導入することにより、それぞれ蛋白質の X 線構造解析が容易になることや、蛋白質の相互作用解析の新しいツールの開発などに成功している。また人工塩基

対の基本原理を活用して、RNA を蛍光、ビオチン標識する新技術も開発している。さらにプロジェクトで遂行された ErbB レセプターファミリーの機能解析で明らかにされたレセプターと EGF の結合実験に基づいたチロシン置換体の導入や伝達系下流の SH2 ドメインの改変による新規情報伝達系の構築も可能にしている。

このように、本プロジェクト終了後の研究は、そこで得られた研究成果を十分有効に活用し、もう一段高いレベルまで大きく発展させていると言える。ここで開発・発展させた人工塩基対の技術や試薬の使用の要望は、特に海外の研究者から 100 件もあるようだが、理研開発ベンチャー企業を利用して、国内外の研究者が利用できるシステムを作れば、さらに大きな発展が期待できる。

3. 研究成果から生み出された科学技術的、社会的及び経済的な効果・効用及び波及効果

(1) 研究成果の科学技術の進歩への貢献（研究から生み出された特筆すべき成果、その成果は「新たな分野」を切り拓き潮流を創った、等）

これまで“「20種のアミノ酸」の殻”を打ち破る遺伝暗号の拡大に関する研究は、世界中のケミストが挑戦してきたが、実用的なものが皆無であった。しかし、本プロジェクト研究を基盤として横山グループは遺伝暗号の拡大を可能とする最も優れた人工塩基対を開拓し、さらに非天然型アミノアシル tRNA 合成酵素の創製技術および新規 tRNA 創製技術をも確立し、今や世界をリードしている。本研究成果は、この研究分野で卓越したバイオ技術の開発と評価され、大きな貢献をしている。この技術は将来様々な機能性蛋白質の創出に役に立つもので、波及効果が大きいと期待される。非天然型のアミノ酸を蛋白質に導入する研究は、非天然型のアミノ酸に様々な機能を付与することができるため、光クロスリンク能をもつものや X 線構造解析を容易にできる重原子を含むヨードチロシンなど有用な物質を創出するもので、新たな物質と機能の創製とこれらを用いた新しい生物学研究領域の創成へと向かわせる学術的な貢献度が極めて高い成果である。ErbB 受容体の機能構造解析の研究は基礎研究としてさらにレベルアップした段階に進展しており、情報伝達系の新しい制御システムを利用した創薬研究にも影響をもたらすであろう。

このように、非常に基礎のしっかりしたな考え方と研究方法に基づいて、RNA 科学ならびにシグナル伝達の研究に新たな視点を持ち込んだ点は高く評価できる。

(2) 研究成果の応用に向けての発展

二重らせん構造を形成する新規人工塩基対のデザインを可能にし、その技術を応用してコドンの拡張を実際に可能とする人工塩基対のデザインを成功させた。この技術は新規 tRNA とアミノアシル tRNA 合成酵素の改変体の創製技術によって裏打ちされた新規機能性蛋白質の創製に大きな道を開いた。このことは新規人工塩基を導入した RNA アプタマー分子や Ras, Grb2, SH2 などの蛋白質に非天然型アミノ酸を取り込ませた新規機能性蛋白質の創

製によって実証され、新しい医薬品開発の標的となる蛋白質の機能評価から合理的な医薬品開発へと向かう重要な道筋を築いた。また、この技術を社会的に応用展開させるために新しく理研のベンチャービジネスが立ち上げられたことは具体的に社会に貢献する成果を生み出しつつあることを示している。この企業を通じて、技術や試薬の汎用化を実施することのだが、今後の活動を期待したい。

また、本プロジェクト終了後開始されたタンパク 3000 プロジェクトでは、開発された非天然型アミノ酸を含む蛋白質の創製技術が広く応用され、蛋白質構造解析に多大な結果をもたらしたことも、その波及効果の大きさを示している。

(3) 人材育成の面から参加研究者の活動状況

本プロジェクト研究に参画した研究員の大半は、大学や公的な研究機関にポストを得て、若手あるいは中堅クラスの研究者として関連分野で活発な研究を行っている。本プロジェクトによって培われた技術と成果をもとに、さらに新しい技術および概念へと発展させる機会を得た人材が育成されている。特に、人工塩基対のデザインでは世界的レベルに達した人材が育ち、ベンチャー企業が立ち上げられるなど研究面のみならず社会的な貢献の面からもこれに従事する人材が得られていることは特筆すべきことである。また、遺伝情報と細胞情報を新たな視点から捉え、生物のもつシステムに新たな考察を加えるという新しい学問領域の創成に携わる研究者も輩出しており、人材のキャリアアップとともに本プロジェクトのもつ生物学的領域における深みをも示している。このように人材育成という観点からも、本プロジェクト研究は極めて大きな貢献をしていると評価される。本プロジェクト研究から巣立った研究者が考え方だけでなく、プロジェクトから創成された技術を学会に波及する役割を果たすことを期待したい。

4. その他

(1) 本プロジェクトの重要な点は、有機化学者と分子生物学者とが共通の土台でお互いに必要とする研究体制がとられたことと考えられる。これはもともとの分子生物学の発展が有機化学技術に支えられたものであることを考えると当然のことといえるが、本プロジェクトはそれに新たな一ページを加えるものであることを強調したい。新しい発想に基づく新規研究領域の創成と展開には競合的研究費とは異なる研究制度が必要であり、日本がこれから担う先導的研究を確立していく上で非常に重要なものである。ERATO はそのひとつとして重要な研究制度である。この制度が学際分野の研究者を統合した基礎的応用研究を推進するものとしてさらに発展することが望まれる。そして、今後とも ERATO によって学際的研究者集団が組織された研究プロジェクトが取り上げられ育成されることを期待している。

(2) ERATO のプロジェクトの意義は、誰もが認める将来性の高い人材をプロジェクト研究のリーダーとして選び、その研究者に十分な研究環境を保証し、挑戦的な研究分野で、新しい研究の潮流を創りあげることにあると思われる。その意味で、世界が認める次世代の

リーダーを見出すために、人材発掘作業には、客観的で冷静な判断力が必要と痛感する。JST には様々な領域の研究者から地道なヒアリングや論文や学会などでの研究成果に対する絶対評価など継続した努力を期待する。また、人材発掘作業に相応しい見識のあるスタッフの充実も重要ではないかと思う。

(3) 1 本釣りの的に優秀な研究者を選択し、斬新な研究分野を開拓する ERATO 制度は有用である。

(4) 本プロジェクトは、ユニークなアイデアに基づき、広い分野の研究者を糾合して融合的に実施し、優れた研究成果を挙げたものであり、ERATO 制度の要請に適合した、優れた企画であると評価できる。