

ERATO「難波プロトニックナノマシンプロジェクト」 追跡評価報告書

1. 総合評価

本プロジェクトは ERATO「宝谷超分子プロジェクト」に端を発するバクテリアのべん毛の研究を受け継ぎ、べん毛モーターの立体構造を X 線解析と電子顕微鏡から解明するという明確な方針の下で研究を展開した。プロジェクト終了後、ICORP「超分子ナノマシンプロジェクト」や科研費の特定領域研究「生体超分子の構造形成と機能制御の原子機構」において、技術開発も含めて、さらに拡大した成果を生み出し、べん毛全体の構造とその構造形成機構の全容を明らかにする研究へと大きく進展した。この中で開発された X 線結晶構造解析と電子線構造解析を融合した疑似原子分解能構造解析法は超分子構造生物学全体の発展に大きく寄与している。現時点で、本プロジェクトを振り返ってみても非常な成功だといえる。

ことに、総括責任者の一貫した「構造と機能」についての研究姿勢が、両輪を見事に噛み合わせて、べん毛という超分子ナノマシンの 30 種類に及ぶ構成蛋白質の自律的構造構築とその動作機構を視覚化出来るまでに至らせ、新しい学問分野を切り開きながら、世界をリードしている。

本研究によって、べん毛が究極的に優れたナノマシンでもあることが如実に示され、産業界においてもナノマシンなどの機器開発に対して明確な目標を与えるものと期待される。また、ナノバイオメカニクスという新しい研究領域が切り拓かれつつあることも意義深い。

本プロジェクトならびに後継の ICORP を通して、総括責任者の活躍はさることながら、研究意欲のある若手の人材をじっくりと育ててきたことも高く評価される。

2. 研究成果の発展状況や活用状況（プロジェクト終了後の研究の継続状況、研究成果の発展状況、等）

本プロジェクトは、バクテリアの運動器官であるべん毛を分子機械と言う観点から追跡し、べん毛蛋白質の大量発現と精製法の確立、べん毛軸構成蛋白質の結晶化と X 線による構造解明、べん毛のらせん形態変換機構の解明、べん毛構造の電子顕微鏡による観察、べん毛繊維の成長機構の解明、べん毛モーターの回転計測などの研究成果を挙げるとともに、本研究の強固な人材と技術基盤を確立した。電子顕微鏡や X 線解析によってべん毛繊維の成長過程でキャップの役割、べん毛のらせん形態変換機構等を解明したことは、当時は斬新な成果であった。

本プロジェクトで確立された技術と人材は、ICORP の研究に引き継がれ、べん毛全体の構造とその構造形成機構の全容を明らかにする研究へと大きく進展し、べん毛軸の電子顕微鏡による原子構造決定、Flii などべん毛基部にある蛋白質輸送装置の構造の解明と ATP 合

成酵素とのアナロジーの発見、フックの構造とフレキシブルジョイントの機構解明、輸送装置で運ぶ蛋白質の切り替えとフックの長さの検定機構の解明など多くの成果を挙げた。

また、本プロジェクトで実施した X 線結晶構造解析と電子線構造解析が、ICORP で両者を融合した疑似原子分解能構造解析法として確立されたことは技術開発として特筆すべきことである。この技術は新たな低温電子顕微鏡開発にも結びつく他に、2004 年に発足した文科省の特定領域研究「生体超分子の構造と機能制御の原子機構」の重要な柱となり、他の研究グループにも適用されて超分子構造生物学の発展に大きく寄与している。

総括責任者の「構造と機能」についての一貫した研究姿勢が技術基盤の確立と人材育成に反映され、世界をリードする研究成果を導いている事は、高く評価できる。さらに、その成果は生体超分子の構造解明のみならず、超分子ナノマシンの視覚化やナノバイオメカニクスという新しい研究領域を切り拓くに到っている。

本プロジェクト以降のべん毛の構造を中心にした研究は、明らかに世界をリードしている。それに比べると、回転計測は本プロジェクト開始から ICORP を通して、10 年という時間をかけたが、物理計測の分野でトップレベルにいる Howard Berg に現時点ではリードを許している。しかし、3.1 項にも記したように計測系の開発が進展しているため、今後数年の研究が期待される。

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

3.1 研究成果は科学技術の進歩にどのように貢献しているか(プロジェクトから生み出された特筆すべき成果について、科学技術上の発見や発明、新理論の構築、新分野や潮流の創出に貢献、等)

“科学技術上の発見や発明”に関して高く評価されるものとして、以下の事項を挙げることができる。べん毛構成タンパク質やべん毛繊維の構造の原子レベルで解明は、約 30 種類の蛋白質が数個から数万個で自己構築されるべん毛モーターの構成分子の立体構造をひとつひとつの遺伝子から蛋白質の発現・精製・結晶化という工程を経て、延べ 20 年に渡り、着実に実践されており、文字通り世界のトップと誇れることである。これらの研究の過程で、べん毛のタンパク質輸送装置が ATP 合成酵素と同じ構造であることなどの重要な発見をしている。新しい低温電子顕微鏡技術の開発では、高分解能画像解析アルゴリズムを導入している点で優れた成果に結びついたと言える。べん毛モーターの回転計測のための顕微光学システムを開発し、べん毛の回転特性が計測可能となったことは計測技術の進歩に貢献している。

“新理論の構築”としては、サブ nm オーダーのタンパク質の構造変化が μm オーダーのべん毛の回転運動の反転を起こす、ナノスイッチ機構を解明したこと、べん毛繊維の伸長制御機構を解明したことが挙げられる。その他に進行中であるがべん毛の構造構築機構の全容の解明も大きく進展している。

“新分野や潮流の創出”でも以下の通り、幾つかの貢献を挙げることができる。生物学における大規模シミュレーション法の例として、100万原子の集合体であるべん毛を分子動力学計算によって、その構造形成機構や作動原理を原子レベルで明らかにし、「構造と機能」を結びつけることに成功している。これは今後の生物学の進展に大きく寄与するものと思われる。極低温電子顕微鏡と画像処理技術の開発は欧米における同種の機器に比べ高い分解能であるため世界最高水準の技術とし注目されている。X線結晶構造解析と電子線構造解析を融合した生体超分子構造解析の進歩は新たな学問分野を開拓しつつある。超分子ナノマシンの視覚化においては、べん毛繊維の成長過程を映像として分子レベルで生命現象を捉えるという斬新なサイエンスの潮流を作り、基礎研究として科学技術の進歩に貢献している。

上述のことは、幅広い分野から主要論文の被引用件数が増加からも窺える。

3.2 研究成果はどのような形で応用に向けて発展しているか（プロジェクト終了後に行われた技術の実証や応用に向けての技術開発の取組み、社会的・経済的にインパクトをもたらす技術への取組み、及びそれらの波及効果、等）

本プロジェクトならびにそれに続く ICORP などの研究成果、すなわち、べん毛の自律的な構造形成機構やその運動の仕組みが原子レベルで解明されたことは、べん毛が究極的に優れた超分子ナノマシンでも有ることを如実に示し、生物の持つ自然界の巧妙な仕組みを人間が人工的に作る装置にどこまで還元できるかと言う点で意味がある。しかし、動作原理そのものが直接の応用に繋がることは現時点では期待できないと考える。

産業界においては、エネルギーの変換機器を製造する場合、化学エネルギーをいかに効率よく運動エネルギー（回転エネルギー）に変換するか、自律分散的なシステム構成は可能か、モーター等の駆動機器はどこまで小さく出来るのかが関心の的である。本成果はこれらの問題意識に対して、将来の機器開発などの応用に繋がる解をもたらす目標を提供している点で、その価値は高いと評価できる。

また、本プロジェクトの成果ビデオや教科書に掲載されているべん毛繊維の成長機構のアニメーションビデオは、小学生や中学生などの次世代を担う若者が、生命の不思議さや研究のおもしろさを理解するために、非常に有用な資産である。研究成果が社会に波及するためにも、ネットや教育現場の教材などに還元すべく、JST も含めて総括責任者には力を注いでほしいと切望する。

3.3 参加研究者はどのような形で活躍しているか（人材のキャリアアップ、活動状況、等）

本プロジェクトおよびその後を通して、総括責任者ばかりでなく参加研究者も国際シンポジウムや海外の大学などで、10年間に総計100回近くの講演を行い、世界的に活躍している。

また、「日経ビジュアルサイエンスフェスタ優秀賞」など研究から派生した視覚に訴える

成果での受賞なども含めて、研究成果は国内外から高く賞賛されている。

本プロジェクトの研究員の多くはその後難波研究室に在籍し、ICORPに参加して研究を継続することにより、研究意欲を持続して成果を挙げながら成長している。一部の研究員はプロジェクト終了後、他大学の教授あるいは準教授として、独立して蛋白質の機能・構造解析に意欲的に挑戦し続けている。このように、活躍が期待できる数人の優れた研究者が本プロジェクトから生まれきたことは、人材のキャリアアップという観点から見ても順調に人材の育成が行われていると言える。

また、民間企業の出身者で本プロジェクトへの参画者からも優れた人材を養成したことは社会的に大きな貢献と言える。

4. その他（特記すべき事項、ERATO 研究制度の意義、今後の研究推進への提言等）

難波総括責任者は ERATO の 5 年間に引き続いて ICORP を 5 年間の研究を継続することによって、蛋白質の「構造と機能」を結びつけた独自の新しい研究領域を開拓することができた。このことは 10 年間の支援が有って初めて世界をリードする研究になったと言えるので、基礎研究としての支援の意義は大きいし、他のプロジェクトの手本といえる。

ERATO 制度の運営全般にあたり、日本の科学技術の発展を考えると、5 年間の研究成果を取捨選択することにより、継続出来るシステムを予算措置も含めて、準備すべきである。

本プロジェクトは、新しい産学連携のあり方を提示したという観点からも高く評価できる。先導的な知の創造は多分に属人的なものであり、人自身が行うものである。民間企業を経験した総括責任者がアカデミアの中で、より広い視野から研究成果を生み出されている。その成果は、ひいては産業界の範となり、研究者の流動を誘発したことも見逃せない。

以上