

多様な疾病の新治療・予防法開発、食品安全性向上、環境改善等の産業利用に資する次世代構造生命科学による生命反応・相互作用分子機構の解明と予測をする技術の創出

(平成24年度設定)

1. 戦略目標名

多様な疾病の新治療・予防法開発、食品安全性向上、環境改善等の産業利用に資する次世代構造生命科学による生命反応・相互作用分子機構の解明と予測をする技術の創出

2. 達成目標

生命科学と先端技術の異分野融合による研究体制により、以下の目標を達成する。

- 生体分子相互作用や修飾及び低分子化合物による時間的空間的な変化を原子から組織レベルまで階層的に捉えることで可能となる分子認識機構の解明と将来の分子制御、新規分子設計に向けた新技術の創出
- 生命現象の本質を司る生体分子間相互作用、機能発現機序を解明し応用に資するための新たな構造解析法の要素技術の創出
- 複数の相補的な先端的解析要素技術をシームレスに融合することで階層構造ダイナミクスの機能解明と制御を可能にする新たな多次元研究手法（相関構造解析法）の創出

3. 将来実現しうる重要課題の達成ビジョン

本戦略目標は、先端的ライフサイエンス領域と構造生物学との融合により、最先端の構造解析手法をシームレスに繋げ、原子レベルから細胞・組織レベルまでの階層構造を時間的空間的に解明することで生命反応・相互作用を構造から予測するための普遍的原理を導出し、それらを駆使しながら生命科学上重要な課題の解決に取り組むことでライフサイエンスの革新に繋げる「次世代構造生命科学」として、ライフサイエンス施策を新しく展開していくことにより、社会還元につながるイノベーションの創出を目指す。

具体的には、「2. 達成目標」に掲げた研究成果を企業等との共同研究につなげ、①新たな制御機構の解明とその予測による新たな治療法・診断法の開発、②食品の安全性に関わる食品添加物、食中毒等に関わる細菌・ウイルスに関する新たな検査法・予防法・治療法等の開発、③環境問題等に配慮した植物の育成、バイオ燃料等の開発などを目指す。

これらの実現によって、副作用のない創薬の実現、新たな疾患治療法の開発、年齢に応じた個別化医療の実現及び環境問題等に配慮した植物の育成等につなげ、第4期科学技術基本計画に掲げられているライフイノベーションの目標実現に向けた重要課題「革新的な予防法の開発」、「新しい早期診断法の開発」、「安全で有効性の高い治療の実現」、「高齢者、

障害者、患者の生活の質（QOL）の向上」及びグリーンイノベーションの目標実現に向けた重要課題「安定的なエネルギー供給と低炭素化の実現」に貢献することを目指す。

4. 具体的内容

- 蛋白質、核酸や脂質等の生体高分子の相互作用やユビキチン化、リン酸化、メチル化、脂質修飾、糖鎖修飾等及び生体内外の化合物による時間的空間的な高次構造の変化等を原子レベルから組織レベルまで階層的に捉えることにより分子認識機構を解明する。すなわち、疾患等において重要な役割を果たしている生命分子とそれに関わる分子群を系統的に解析し、時間軸に沿ったネットワークとしての構造と機能を解明する。さらに、ケミカルバイオロジー等の手法も組み合わせることで将来の分子制御、新規分子設計に資する
- 蛋白質、核酸、脂質等の生体高分子の細胞内外でのダイナミックな相互作用や高次構造の変化によって引き起こされる生命現象の解明に向け、分子複合体及び生体高分子の修飾ならびに動態解析を様々な位置分解能、時間分解能（ダイナミクス）、天然度（in situ から in vivo）で明らかにするための新規要素技術を開発する。具体的には、X線・中性子を用いた結晶解析と小角散乱、核磁気共鳴（NMR）、電子顕微鏡、質量分析、計算科学などの手法の高度化や新規手法の開発を行う。
- 上記要素技術や創薬・医療技術支援基盤の技術のそれぞれのメリットを最大限に活かしつつ相補的かつ相乗的に組み合わせることで、重要な生命現象を原子レベルから細胞レベルまでを階層構造として捉えそのダイナミクスの解明をめざす新しい相関構造解析法を創出する。
- 上記研究を推進するに当たっては、先端解析技術分野と幅広い生命科学分野の研究者が密接に共同研究することが必須であるため、異分野間の研究者でチームを構成し学際融合研究を行う。

5. 政策上の位置付け（政策体系における位置付け、政策上の必要性・緊急性等）

本戦略目標は、「新成長戦略」（平成22年6月閣議決定）、「第4期科学技術基本計画」（平成23年8月閣議決定）等に掲げられている、ライフイノベーションの推進に向けた政策課題の解決に貢献するものである。

具体的には、平成22年6月18日、閣議決定された「新成長戦略」において、「ライフ・イノベーションによる健康大国戦略」として、「安全性が高く優れた日本発の革新的な医薬品、医療・介護技術の研究開発を推進する」と述べられている。本戦略目標では、生体高分子の相互作用や修飾及び生体内外の化合物による時間的空間的に高次構造の変化等を原子から組織レベルまで階層的に捉えることで、すべての生命現象の源である分子認識機構

を解明することにより、副作用のない創薬の実現や、新たな疾患治療法の開発を目指す。

平成 23 年 8 月 19 日に閣議決定された「第 4 期科学技術基本計画」において、「Ⅱ. 将来にわたる持続的成長と社会の発展の実現 4. ライフイノベーションの推進 iii) 安全で有効性の高い治療の実現」として、「治療の質と安全性と有効性の向上に向けて、疾患の層別化、階層化等に基づく創薬を推進し、国民の遺伝背景に基づいた副作用の少ない医薬品の投与法の開発を進める」と述べられている。本戦略目標においては、生命活動と関係する分子の機能を解明し、将来の分子制御及び分子設計に資する立体構造を時間的空間的に解明する多次元研究手法を生命医科学重要で緊急度の高いターゲットに応用することで副作用のない創薬の実現や、新たな疾患治療法の開発を目指す。

また、「平成 24 年度科学技術重要施策アクションプラン」（平成 23 年 7 月 21 日科学技術政策担当大臣 総合科学技術会議有識者議員）においても、IV ライフイノベーション 2-2 政策課題 「がん、生活習慣病の合併症等の革新的な診断・治療法の開発による治癒率の向上等」として、「早期発見や新規治療法（医薬品、医療機器、治療技術）の開発や、糖尿病の合併症である腎不全、心筋梗塞等の発症防止、うつ病、認知症等のコントロールなど現在進められている研究開発、創薬、医療技術支援を一層加速する」と述べられている。本戦略目標においては、我が国の最先端研究基盤を活用しつつ、分子と分子の相互作用を含む生命現象の本質を解明し応用に資する新たな要素技術を開発することにより、研究開発、創薬、医療技術支援を一層加速することを目指す。

さらに、本戦略目標は、「新成長戦略」、「第 4 期科学技術基本計画」及び「平成 24 年度科学技術重要施策アクションプラン」等に掲げられている、グリーンイノベーションの推進に向けた政策課題の解決にも貢献するものである。

6. 他の関連施策との連携及び役割分担・政策効果の違い

- 「創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業」等の創薬・医療技術支援基盤を積極的に活用すること等により、生体機能の制御機構を解明し、連携を強化するとともに、産業等への波及効果を及ぼすことが期待される。近年、放射光施設において、マイクロビームビームラインという創薬研究等に活用可能な最先端研究基盤が整備され、約 20 万化合物からなる化合物ライブラリーが整備されており、これらの基盤は生体機能を制御する仕組みの理解や創薬研究等へ応用されることがアカデミアや製薬企業等からも注目を浴びている。これらの国が整備した基盤を活用し、本戦略目標では、我が国のトップレベルの次世代生命科学研究を推進する。
- 本戦略目標は、蛋白質、核酸や脂質等の生体高分子がダイナミックに相互作用することで本来の機能を発揮していること等に着目し、その本態を原子レベルで詳細に解析することで、それらが関与している生命現象や制御機構をボトムアップ式に明らかにすることを目的としている。一方、「生命動態システム科学」は、様々な生命現象を要素に還元

することなくシステムとしてとらえ、最先端の計測、計算技術や生命科学技術を駆使して、シミュレーション、in vitro 再構成というサイクルを回すことで、そのシステム全体を理解、制御することを目指しており、本戦略目標による生体高分子の相互作用機構に関する新しい知見によって細胞レベルのシステム機構解明が加速される。両施策を併せて推進することにより初めて原子から個体レベルまで階層的に捉えることが可能となる。

○ERATO「脂質活性構造プロジェクト」(2010年度開始)では、脂質が生体膜中で活性を持つ状態の構造を解析し、脂質の機能を解明することを目指している。一方、本戦略目標は脂質を含む蛋白質、核酸、糖鎖等を原子レベルから組織・細胞レベルでどのように相互作用するのかを解明しようとするものであり、当該 ERATO プロジェクトと連携して取り組むことにより、相乗的な効果が期待される。

7. 科学的裏付け (国内外の研究動向を踏まえた必要性・緊急性・実現可能性等)

我が国では、これまでもポストゲノム研究としてタンパク質の構造解析が進められてきたが、複雑な生命の機能メカニズムを解明するために、タンパク質をはじめとする生体高分子の構造解析情報の重要性がますます増してきている。タンパク質立体構造と機能解明を有機的に結合させることは、ライフサイエンス発展の原動力となると同時に、医薬開発や産業応用に直結することが期待される。

また、本施策に係る基盤技術の開発研究等は世界各国で進められている。

米国国立衛生研究所 (NIH) の一機関、米国国立一般医科学研究所 (NIGMS) では、2010年から、膜タンパク質の解析に特化したセンターの設置やハイスループット技術によって可能となる生物学研究を行うためのパートナー制度の導入により、生物学でのインパクトを重視したプロジェクトである PSI (Protein Structure Initiative)-Biology を実施している。このプロジェクトでは、構造科学の研究者が生物学研究者と緊密な連携をもつ拠点が形成されている。

米国以外でもスウェーデン、英国、カナダの3か国にまたがる研究ネットワークで、ヒトの健康に重要な生体分子に絞って解析する SGC (Structural Genomics Consortium: 構造ゲノムコンソーシアム) プロジェクトを実施している。一部のデータは非公開にしており、国際特許の取得を視野に入れた医薬品開発研究へと発展している。

欧州では、2005年からは、膜タンパク質をターゲットにした E-MeP (European Membrane Protein Consortium)、2006年からは、複合体をターゲットにした SPINE-2 プロジェクト、2008年からは、膜タンパク質の中でもチャネルとトランスポーターに絞った EDICT (European drug initiative on channels and transporters) など困難な研究に総力

を結集し始めている。

さらに中国においては、次世代生命科学研究は国家の重要な柱とされており、第3世代大型放射光施設の上海光源が2009年に完成し研究が加速されるとともに、電子顕微鏡分野の充実が始まっている。

以上の通り、世界的に生体分子の解析研究はライフサイエンスや創薬等の応用研究に深く関わる質の高い研究を進めており、新しいパラダイム創出に向けて進んでいる。我が国においては、これまでの「ターゲットタンパク研究プログラム(2007~2011)」等で、これまで解析が困難であった膜タンパク質及び巨大複合タンパク質について欧米等に先駆けて構造解析に成功するなど国際的な優位性を築いてきている。これらの研究成果・研究基盤を活用し、さらに、先端的ライフサイエンス領域と構造生物学との異分野連携を前提として、我が国の優位性を活かした研究を戦略的に推進する必要がある。

8. 検討の経緯

日本学術会議シンポジウム「生命科学の将来に向けたマスタープラン」(平成23年5月19日)において、システム構造生命科学研究開発事業等が提言された。同シンポジウムにおいて生命科学の有識者が生命科学分野における大型プロジェクトについて発表し、議論が行われた。

また、研究開発戦略センター(CRDS)において俯瞰ワークショップ「構造生命科学プログラム」(平成23年9月10日)が開催され、次世代生命科学研究等についての議論が行われ、この中で、次世代構造生命科学の必要性や取り組むべき研究内容等について議論が行われた。

日本学術会議シンポジウム「先端的異分野融合を核とした構造生命科学の飛躍に向けて」(平成24年1月9日)において、次世代生命科学研究等について議論が行われた。

本戦略目標は、これらの検討の結果を踏まえて作成したものである。

9. 留意点

本戦略目標を推進するに当たっては、構造生命科学分野は、特に先端解析技術の進歩が著しく急速であるとともに、「7. 科学的裏付け」に掲げるとおり、国際競争が激化しているため、新たな要素技術等が開発された場合においては、研究の計画や体制を適宜見直しつつ、それらを速やかに随時取り込み、目標の達成に活用することが必要である。