

事後評価報告書

1. 研究課題名：先端的蛍光イメージングによるタンパク質モーターの運動機構の解明

2. 研究代表者名：

2-1. 日本側研究代表者：

大岩 和弘（情報通信研究機構 未来 ICT 研究センター グループリーダー）

2-2. 英国側研究代表者：

Justin E. Molloy（国立医学研究所 物理生化学 科長）

総合評価： （優）

3. 研究交流実施内容及び成果：

本研究交流は、ダイニンの単利精製法に関する技術を有する日本側研究者と蛋白質モーターの単一分子計測において世界的な技術を有する英国側研究者との間で、若手研究者を中心に研究者交流・技術交流を進めることにより、ダイニンの運動機構解明を進めると同時に若手研究者の人材育成を図ることを目的とする。

若手研究者を中心とした研究交流・技術交流と人材育成面での成果としては、以下が挙げられる。

（1）日本側研究チームからはダイニンの操作に習熟している専攻研究員 鳥羽博士を NIMR へ派遣、英国側研究チームでは博士研究員の Wallace 博士および Mellor 博士が実働した。Mellor 博士が日本側研究チームを短期的に訪問し、実演によってタンパク質操作の基本を伝授したことにより、扱いが困難なダイニンを実験材料とした実体計測を実現できたことは英国側研究チームにとっては研究範囲の拡大につながるものであった。一方鳥羽博士の訪問によって日本側研究チームは英国側研究チームの持つ単一分子計測の最先端技術に直接触れる貴重な機会を得た。

（2）技術交流が効果的に進むための仕掛けとして、日本側研究チームは装置開発に長けた研究員を計測システム導入に従事させ、ソフトウェア開発には豊富な知識と経験を持つ英国側研究チームの研究員を充てた。この結果、平成 20 年 1 月には日本側研究チームに、高性能の FIONA システムを構築することができた。

（3）日本側研究チームの若手 1 名は 3 年間で 100 日を越える期間英国側研究チームにおいて本共同研究に従事し、3 年間の実験によって相当量のデータを収集、これを取り纏め、論文発表の準備を現在進めている。

本共同研究成果の発信は、ダイニン研究の最先端の発表が多数行なわれる米国生物物理学会、European Biophysics Congress や Japan Partnership Awards による Dynein Workshop および日英バイオナノテクノロジーワークショップ（英国 BBSRC）へ積極的に参加、口頭発表等を介して行なわれた。また、日本側研究チームは 2005 年には神戸で国際ワークショップ Dynein2005 を主催し、本共同研究の存在を内外にアピールした。

ダイニンの運動機構の解明と実験手法や解析手法の共有化と蓄積の面では以下の点が挙げられる。

Chlamydomonas 鞭毛の複数種類のダイニンのうち、運動機能解明に直接つながると考えられるダイニン f に着目し、NICT において、ダイニン f がリング状の頭部と複雑な構造をした尾部を持つことを明らかにしたほか、ダイニン f には単一分子で微小管を動かす能力（連続運動性）があることを示した。単一分子計測のためのダイニンの蛍光標識について、実験条件を検討、従来の蛍光色素に比べて、はるかに明るく長寿命な蛍光を発する量子ドット (Q-dots) を用いた蛍光標識に成功した。ガラス表面状態、buffer 条件、ブロッキングタンパク質などの最適化を行って、良好な運動活性が得られる条件を厳選（日本側研究チーム）、この結果、FIONA 計測によって運動軌跡の解析に成功した（英国側研究チーム）。FIONA システムは単一蛍光分子の検出とナノメートル精度の位置検出を行なう装置であるが、英国側研究チームにおいて、細胞観察用に開発された全反射蛍光励起顕微鏡システムと高精度多粒子自動追跡ソフトを、in vitro 運動アッセイを用いた研究に応用するようにシステム改良を進めて、装置構築を日本側研究チームと英国側研究チームにおいて同時に行なうことができた。

ダイニン f のステップ状変位を示す実験データに着目して解析を進め、運動機構に関するモデルを英国側研究チームと日本側研究チームの両方で検討した。実験結果からは、それぞれのモータ領域が 1 本の微小管の中の異なる protofilaments に沿って運動している可能性が示唆された。この結果について現在論文を作成中である。

研究成果の今後期待される効果であるが、ダイニンの研究分野は、日本の研究者が先駆的な研究を発表して世界をリードしている分野である。ここに英国研究機関を取り込んで世界規模の共同研究を推進したこと、および今後拡張することは、同分野での日本のプレゼンスを向上させることに繋がっていくであろう。現在、英国研究機関を含めた組織委員会で「国際ワークショップ Dynein2009」開催の検討が行われている。

本研究交流には、オックスフォード大学の生物物理学 John Ryan 教授によるバイオテクノロジー・生物科学研究会議 (BBSRC) (英国) のファンドの貢献も大きい。毎年バイオテクノロジー分野に参加している日・英の研究者が一堂に会して、研究進捗状況や問題点等の発表交流を行ってきた。これは、単一課題だけではなく、分野を広くカバーする研究交流、人的交流の機会を与えたものであり、本研究課題の実施と成果に直接的・間接的に貢献するものとなっている。この会議で得られた「横のつながり」は、日・英両国の新しい共同研究課題の創出へとつながることが期待できる。本研究交流終了後の 2008 年 9 月には、本研究交流会「4th Bionanotechnology Workshop」が神戸で開催された。戦略的国際共同研究を機に日英両国のバイオテクノロジー研究の協力関係が維持され、さらに発展することが期待される。

4. 事後評価結果

4-1. 総合評価

ダイニンの単離精製法に関する優れた技術を有する情報通信研究機構(NICT)とタンパク質モーターの単一分子計測の世界的な技術を有する国立医学研究所(NIMR)との研究交流によりダイニンの運動機構研究を推進する事を目標としている。特に人材育成を図るため若手研究者を研究推進の中心に置くと共に、研究実施期間を考慮して、短期集中型の研究推進計画が立てられ、ほぼ目標は達成されたといえる。主な研究成果は軸系ダイニンのステップ状運動様式を確認し、その詳細な解析に基づいて、運動機構のモデルが提唱されたことである。英国側の世界的な単一分子計測技術が日本へ導入されるとともに、英国側の研究者および近くの研究者にダイニン研究の輪を広げたようであり、研究交流の意義は深かったと考えられる。研究成果は、学会では公表されているが、原著論文としては未だ公表されていない。原著論文の発表数は3年間に国際誌に2編のみであるが今後十分に期待出来る。

4-2. 研究交流の有効性

NIMR において細胞観察用に開発された全反射蛍光励起顕微鏡システムと高精度多粒子自動追跡ソフトを *in vitro* 運動解析研究に応用することができるよう改良して開発された FIONA システムによって、良好な運動活性を持つ NICT で蛍光標識されたダイニン f の運動軌跡の解析に成功した。特にダイニン f のステップ状変位に着目して解析を進めた結果、それぞれのモータ領域が一本の微小管の異なる **protofilament** に沿って運動している可能性が示唆された。この結果はダイニンの運動機能解明につながる重要な発見であり、現在論文準備中である。

若手研究者の一人(鳥羽博士)は3年間で、一ヶ月程度の滞在3回を含む延べ1000日以上の間、FIONA システムを利用した共同研究のために NIMR に滞在した。このような、断続的な派遣は効率的な研究推進のために必要であるし、限られた期間に集中して研究を進めることができることは研究者として生き残るために必須であり非常によい訓練の機会であったといえる。さらに、このようにある程度の期間(約一ヶ月)研究のための滞在を断続的に繰り返すことは日本と訪問国との種々の相違を深く認識させるよい機会となり、国際感覚の涵養(顔の見える日本人の育成)に有益であったと推定出来る。

この研究推進事業により、FIONA 実験のため、ダイニンの取り扱いに習熟した研究員を英国へ派遣した。このようにして NIMR の持つ単一分子計測の最先端技術に直接接触れる機会を得たことは NICT にとって極めて有益であった。一方、取り扱いが困難なダイニンでの実体計測ができたことは NIMR にとって今後研究範囲の拡大につながるものである。今後は FIONA システムを他のタンパク質モーターの研究に応用することを通じて両研究グループ間の共同研究の継続が計画されている。セミナー・シンポジウムを通じて、相手側研究機関以外の英国の研究グループとの交流が増加した。これは、本交流計画による英国訪問の際に、相手側研究機関内や近隣大学・研究所などでのセミナー等を積極的に行った結果であると考えられる。「顔の見える研究者」になる、あるいは、養成するという目的は重要である。また、得られた成果やつながりを利用して国際会議の準備が進められているようである。さらなる研究交流の輪が広がることを期待する。

4-3. 当初目標の達成度

本交流事業は、NICT から世界最高品位のダイニン標品が、世界最高性能の FIONA システムの設置されている NIMR へ運ばれてその運動特性が解析されたと要約出来る。このようにして短期集中的にほぼ期待通りの成果が挙げられた。したがって、この目的のために誠に適切な研究交流体制が作られたといえる。さらに、最終年度には FIONA システムが NICT に設置されるなど、さらに共同研究を推進するための準備も進められてきている。したがって、長期的視野に立った短期集中計画といえる。このような短期集中計画であるため、日本から英国への研究者派遣が中心となっていることは当然ではあるが、英国からの来訪があまりにも少なすぎるように感じられる。今後、英国の研究グループに試料調製の重要性を認識させるための日本側研究グループの努力が必要であろう。

日本側からの交流は計画通りに行われたと考えられる。相手側からの訪問は研究期間内に 1 度であり、当初の計画からはかなり異なっている。日本側の積極性に比べて相手側の対応が十分であったのか。あるいは、日本側が自身の魅力をどのように伝えたのかは、今後の相手側の研究発表の内容に注目する必要がある。日本側研究グループが小規模であったことと日英セミナーがあったため独自のワークショップは開催されていないが、このような短期集中型計画には必ずしもワークショップ開催の必要はない。