

事後評価報告書（日英研究交流）

1. 研究課題名：膜蛋白質系統的構造解析に向けての基盤研究

2. 研究代表者名：

2-1. 日本側研究代表者：白水 美香子

(理化学研究所 生命分子システム基盤研究領域 上級研究員)

2-2. 英国側研究代表者：岩田 想

(Professor, Department of Biological Sciences, Imperial College London)

総合評価：「優」

3. 研究交流実施内容及び成果：

本研究交流では、医薬の主要なターゲットである膜タンパク質の構造解析を目的とする。具体的には、日本側は膜タンパク質の大量発現・精製ラインの構築を担当し、英国側は膜タンパク質の発現技術の効率化、膜タンパク質の構造解析を担当する。両国の研究チームが相互補完的に取り組むことで、膜タンパク質の高速発現技術ならびに構造解析技術の確立を目指す。

研究成果としては以下のとおり。

(1) 日本側の研究成果

①GFP(Green Fluorescence Protein)を用いた膜タンパク質発現の迅速モニター技術

a.大腸菌を用いた当該技術を英国側より導入した。

b. 酵母を用いた当該技術を英国側より導入した。

c.約 60 種の膜タンパク質やその変異体の発現を行い、可溶化ならびに精製スクリーニングを実施し、これらのタンパク質・変異体のなかで、結晶化操作に有望な界面活性剤を見いだすことができた。

②無細胞系タンパク質合成技術

日本側が開発した無細胞系タンパク質合成技術を英国側に提供した。

① タンパク質の結晶解析のための非天然アミノ酸導入技術

日本側が開発したヨードチロシン（非天然アミノ酸）を導入する技術を英国側へ提供し、英国側はトランスポータータンパク質の発現、結晶化の検討を実施した。

④溶液 NMR 測定法の開発

従来の約 1/10 の時間で、十分な感度と分解能を持つ 3 次元 NOESY スペクトル測定法を確

立し、細胞内タンパク質の詳細な立体構造決定が可能となることを見いだした。

(2) 英国側の研究成果

①GFP(Green Fluorescence Protein)を用いた膜タンパク質発現の迅速モニター技術

大腸菌ならびに酵母を用いた当該技術を日本側へ提供した。

②膜タンパク質の構造解析

英国の新しいダイヤモンド放射光実験設備において、膜タンパク質に特化した研究室を設立した。さらにこれまで回析データの取得さえ困難であった膜タンパク質の微結晶について、マイクロフォーカスビームラインが有効であることが判り、日本側が作製した膜タンパク質の微結晶標品より高解像度データを取得することに成功した。

③溶液 NMR 測定法の開発

日本側と協力し、新たな 3 次元 NOESY スペクトル測定法を確立した。

研究成果の今後期待される効果

・ 科学技術進展の面から

これまで膜タンパク質の多くは発現や精製が困難であり、その立体構造解析を行うための膜タンパク質の結晶を得ることが困難であった。英国側の膜タンパク質発現の迅速モニター技術ならびに日本側の膜タンパク質精製技術を組み合わせることにより、結晶化が可能な膜タンパク質の選別・精製の技術パイプラインが構築され、膜タンパク質の立体構造解析にはずみがつくと日本側研究グループは考えている。

・ 社会・産業への波及効果の面から

膜タンパク質の多くは創薬のターゲット分子となっている。今回得られた情報が、膜タンパク質の立体構造解明ならびにドラッグデザインに貢献できると日本側研究グループは考えている。

4. 事後評価結果

4-1. 総合評価

真核生物の膜タンパク質の大量発現、精製、スクリーニング、結晶化のハイスループット化を、日（発現系）・英（スクリーニング）のそれぞれの技術を互いに導入して進める研究である。英国側では、大腸菌発現系での膜タンパク質の発現を GFP 融合タンパク質の発現として迅速にモニターする技術を開発し、それを日本側（理研）の膜タンパク質解析システムに導入した。また、酵母発現系にも適用することを行った。日本側では、無細胞系タンパク質発現系や発現タンパク質へのヨードチロシンの導入する技術を英国側に提供した。さらに、英国で完成したダイヤモンド放射光実験施設を日本側が利用し、日本の NMR 技術を英国側が利用するなど、相互のノウハウの交換などが実質的に行われたと評価できる。しかし、ある程度の数の膜タンパク質の結晶化、構造解析という目標については大きな進展はなく、膜タンパク質の構造決定

のハイスループット化というゴールには未だ遠いのが現状のようである。

人材の交流も活発であり、また日英を意識したシンポジウムの開催なども本事業と関連して進展している。これらの面では評価したい。ただし、日英双方による共著論文の発表がなく、今後も発表の予定が確認できなかった。したがって、本交流が共同研究であったのか、それともノウハウの簡単な交換を主とした研究者間の単なる交流であったのかについての判断が難しい。日本側代表者と英国代表者とのコミュニケーションはスムーズなものであったと判断できる。

4-2. 研究交流の有効性

日本側、英国側でそれぞれ独自に開発された膜タンパク質発現・構造解析技術を相互に交換し、難易度の高いターゲットである膜タンパク質の立体構造解析に向けて、さまざまな基盤を整えることができた。これらは画期的な科学技術の進展の準備として価値のあるものである。一方、本研究交流の現状は、それぞれの機関がもつ技術を移入した段階のようであり、相乗効果による画期的な進展や新分野の開拓に至るほどの有効性は見えていない。今後期待したい。

複数の日本側研究者が、GFP 融合タンパク質発現技術の習得のためや、ダイヤモンド放射光の利用のために渡英している。したがって、研究交流につながる人材育成という面では、効果を挙げたと考えられる。それぞれの代表者の下で働く若手研究員の行き来が少ないのが残念であるが、移入した技術は若手研究員に根付いたものと推測される。

本事業の期間を通じて **give-and-take** がハッキリした技術導入が進み、今後にも継続できる信頼基盤が築かれたものと考えられる。ただし本事業期間における、日英での共著論文はない。したがって、当事業を端緒とした関係は、ノウハウの共有でありまだ共同研究と呼ぶ状況ではないのかも知れない。

4-3. 当初目標の達成度

実施体制は適切であり、両者のコミュニケーションは良く取られたものと推定する。とくに、相互の技術移入について、適切に実施されたと判断される。

また、相互派遣は頻繁に行われた。また日英構造プロテオミクスシンポジウムへの参加などを通じて、相互に集まる機会を設ける努力がなされたことは評価できる。