

ICORP「超分子ナノマシンプロジェクト」追跡評価報告書

総合所見

本プロジェクトは、生物が発達させた究極のナノマシンともいうべきバクテリアのべん毛について、その本質を構造という側面から理解することを目的とした。べん毛そのもの、基部、さらにバクテリア上で部品を会合させる仕組みや部品について、これまでの理解をさらに推し進めた形でより詳細なレベルにまで肉薄し、やがては全体像の完全な姿へと迫れるだろうと周囲を納得させる段階にまで到達したと言っても良い。また、プロジェクト終了後の成果の発信は質・量ともに十二分であり、当該分野で高い評価を得ている。プロジェクトで開発された技術は新しい生体試料に次々に応用され、新しい分野を担っている。

高い評価を得た本プロジェクトは、プロジェクト終了後も研究費を比較的潤沢に得ることが出来て、生体のさまざまな超分子の原子レベルの作動機構の解明に向けた研究の発展継続を可能にしている。超分子ナノマシンであるべん毛の電子顕微鏡解析、結晶構造解析、一分子解析など、生物物理的解析を世界トップレベルの技術力を開発しながら行った成果を継続して出し続け、さらにべん毛の超分子構造のみならず、DNA ナノ構造、アクチン構造、病原細菌タイプⅢ型輸送装置の構造などの超分子構造を明らかにしていった。複合体構造での構成タンパク質の原子構造を得ることは、結晶構造を得ることに比べて極端に難しい。結晶化できない膜タンパク質を、電子顕微鏡で構造解析する技術をべん毛繊維タンパク質の構造解析から実現し、複合体構造になったときに構造がどのように変化して、原子レベルの相互作用がどのように決まるかという構造生物学の新しい流れを先導してきていると評価される。さらにサイエンスのフィールドに限らず、病原性細菌の感染予防の観点からも社会へのインパクトは絶大であったと考える。あらゆる生命学者を魅了するべん毛という器官について、複雑な部品の1つ1つが次々に解き明かされ、それが全体像へとつながっていくプロジェクトの過程そのものが、科学という営みの素晴らしさを社会に再認識させてくれたと言っても良いのではないだろうか。しかも、べん毛タンパク質輸送装置と病原性因子分泌装置との構造の類似など、自然が同じ複雑な構造を多様な機能にも応用している例もあり、生命科学の新しい理解を一般の方々にももたらす発見も数々見られたように思われる。今後のさらなる展開が楽しみであり、このプロジェクトから派生する成果がさらに期待される。

1. 研究成果の発展状況や活用状況

1.1 プロジェクト終了後の研究の継続、発展

研究総括である難波啓一教授は、本プロジェクト終了後、着実に、しかも効果的にプロジェクトの成果を発展させて、べん毛軸構造体の構造と動作機構、べん毛輸送装置の構造と動作機構、べん毛基部の構造と動作機構の研究グループを運営し、成果を上げている。プロジェクト終了後の研究は、研究総括自身が研究代表になった JST 戦略的国際科学技術協力事業や科研費研究で継続されたばかりでなく、動態計測グループリーダーである南野徹(現大阪大学准教授)、構造解析

グループリーダーである今田勝巳(現大阪大学教授)を初め、その他の多くの研究員が本プロジェクトの成果を基に、それぞれ、大型研究資金を獲得し活躍している。また、一部の研究員は研究代表者となっている。このように有機的な融合による共同研究を続けて来たことが研究グループのアクティビティーの維持、研究の発展に繋がってきたはずである。

論文被引用数も着実に増えている。発表された論文の7割が、べん毛モーターに関するものとされているが、残りの3割の論文は、このグループが開発を行ってきた、X線構造解析技術、極低温電子顕微鏡、一分子光学顕微鏡により、例えば、べん毛タンパク質輸送と類似した病原性細菌の感染物質分泌メカニズムの解明による感染の予防や治療法の探索を期待させる成果、結晶化に頼らない原子レベルでのFアクチンの構造解析、DNAのナノ構造、細菌遺伝子分配の仕組みの解明などに関するものであり、他分野への波及効果も大きい。

1.2 相手国チームとの交流の効果

相手国のリーダーである Macnab 教授が急逝されたことで、プロジェクトは大きな痛手を被ったと思われる。しかしその一方で、構造解析がメインな日本側のグループと機能解析がメインな相手国との相互協力で、大きな成果を得たと言える。べん毛モータータンパク質輸送装置の世界的なリーダーであった Macnab 教授との非常に密接な研究交流により、多くの数の論文を発表できている。

また、Macnab 教授の研究室には、現在、PIとして日本でべん毛研究を行っている研究者が多く留学していたということもあり、同教授は、このプロジェクトの相手側の責任者であったというだけでなく、日本人研究者との研究協力を推し進めて、日本のべん毛研究レベルの向上に大きな役割を果たしたと言える。このことが、本プロジェクトの研究の質の向上にもつながったと思われる。

2. 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

2.1 科学技術の進歩への貢献

生物の超分子ナノマシンであるべん毛について、電子顕微鏡解析、結晶構造解析、一分子解析など、生物物理的解析を世界トップレベルの技術力を開発しながら解析しているという点において、科学技術の進歩に貢献していると言える。難波グループは、X線構造解析技術、極低温電子顕微鏡、光学ナノ計測装置を駆使して、べん毛モーターのほぼ全貌を見事に我々に見せてくれたのである。「多分、難波総括が、ご自身では取りかかることは決して無いだろう」と、プロジェクトの研究成果の実用化、製品化、産業の創出等の応用への期待の一文を読むのだが、この記載が些細なことと思えるほど見事な自然科学分野での研究成果群である。いわゆるビッグジャーナルへの掲載論文も多く、研究成果レベルは世界のトップである。終了後もメンバーは研究のアクティビティーを維持し、残された課題の解明に取りかかっている。しかし、プロジェクト終了後、べん毛モーターの呪縛から解き放されたように、プロジェクトで深化させた構造解析技術、疑似原子分解能をもった電子顕微鏡技術の応用により、べん毛以外のタンパク質やDNAの高分解構造

が解明されている。病原性細菌のニードルの研究では、病原菌による感染予防・治療など医療創薬への発展を示唆する研究成果が得られているし、大腸菌のプラスミド DNA の均等分配の仕組みの解明は、我々の生命の本質に関わる課題である。

その反面、メカニズムという視点でべん毛モーターの理解がどれだけ進んだのかについては疑問が残る。つまり、プロジェクトが成功し、そしてプロジェクトで掲げた問題提起がすべて明らかになったとしても、教科書の内容を書き換えたり、あるいは新しい教科書を作成することには繋がらない。ある役者(ここでは特定のタンパク質を指す)の登場とその役割を明らかにすることと、超分子ナノマシンの本質的な原理が明らかになることの間には、まだまだ隔たりがあるように思う。その隔たりがこのプロジェクトによっていかに縮まったかという点から、“科学技術の進歩にどのように貢献しているか”を論議できると一つの答えが得られると考える。

2.2 応用に向けての発展

プロジェクトで深化させた構造解析技術、疑似原子分解能をもった電子顕微鏡技術の応用により、べん毛以外のタンパク質や DNA の高分解構造を示してくれた。病原性細菌のニードルの研究では、病原菌による感染予防・治療など医療創薬への発展を示唆している研究成果が得られているし、大腸菌のプラスミド DNA の均等分配の仕組みの解明は、我々の生命の本質に関わる課題である。また、6Åの分解能で現れたアクチンの細いフィラメント像は、この技術の展開により、細胞動態の科学がどのように発展していくのだろうか胸躍るような成果である。

本プロジェクトの成果は、社会へのインパクトにおいても絶大である。研究対象としているべん毛、輸送装置、その基部について、「これだけの精密なナノマシンが、一匹のバクテリアの中に当たり前のように存在する」という事実を、綿密な研究を通じて専門家・非専門家を問わずさまざまなレベルで人々に発信し続けている。そしてこの潮流は、確固とした形で次の段階へと繋がっていかだろ。科学と言えはすぐ応用と考える狭量な視点に対峙する、文化としてのサイエンスの重要性を知らしめた研究として、このプロジェクトは成功を収めたと捉えるべきだろ。生命に対する謙虚な畏怖は社会活動に不可欠なものであり、それを担う科学者の立場の重要性に貢献したプロジェクトであると評価したい。

2.3 参加研究者の活動状況

プロジェクト参加メンバーは、終了後 4 名がキャリアアップし、有機的な融合を続けて研究を継続している。

難波啓一研究総括が受賞した恩賜賞・日本学士院賞は、国内の学術賞として権威があるもので、自然科学分野でのプロジェクト成果の重要性を、研究者ばかりでなく一般に知らしめたものとして意味深い。

また、このプロジェクトの若手参加メンバーが多く育ったことも特筆すべきである。特に、本プロジェクトからの研究の発展で注目すべきことは、藤井高志研究員が、アクチンフィラメントの高分解能解析で、井上研究奨励賞、生物物理学会若手奨励賞を受賞したことである。

しかし、プロジェクト関係で、13名もの学位取得者を輩出しているが、国際協力プロジェクトが終わった後に、海外に進出する若手研究者が見られないのは残念に感じられた。

3. その他

評価用資料では、本 ICORP プロジェクトが、それ以前の ERATO 宝谷超分子柔構造プロジェクトに端を発しているように記載されているが、評価者の知る限りでは、1981年発足の ERATO 林超微粒子プロジェクトで、べん毛モーター研究に関するプロジェクトの種は蒔かれたはずである。3つの ERATO で15年、さらに、本 ICORP、終了後の研究発展時期を加えれば四半世紀である。当時としては巨額の研究費の一人の研究総括への配布は批判が多かったと思われるが、自然科学分野の真理を追究する研究として、難波プロジェクトは世界のトップを走る研究成果を上げている。長期間にわたり、トップダウンの研究体制を発案し、サポートしてきた JST に感謝したい。

一方、個々の研究者にとってのプライオリティは特にこの分野では特許出願ではなく、論文発表にある。従って、どうしても特許出願については二の次になり、知的財産権の確保がおろそかとなり、国際的競争に遅れをとるのではないかと危惧している。大型プロジェクトになればなるほど装置関連企業などとの協力が不可欠になることから、ICORP という国際交流が主たるプロジェクトにおいても、研究を遂行するにあたり企業との連携、特許出願のサポートおよび出願した特許の維持・管理などをバックアップする体制を JST に期待したい。

以 上