

戦略的創造研究推進事業
—個人型研究(さきがけ)—

研究領域「ライフサイエンスの革新を
目指した構造生命科学と先端的基盤
技術」

研究領域事後評価用資料

研究総括: 若槻 壮市

2018年1月

目 次

1. 研究領域の概要	1
(1) 戦略目標	1
(2) 研究領域	3
(3) 研究総括	3
(4) 採択課題・研究費	4
2. 研究領域および研究総括の設定について	8
3. 研究総括のねらい	9
4. 研究課題の選考について	10
5. 領域アドバイザーについて	12
6. 研究領域の運営について	14
7. 研究を実施した結果と所見	17
8. 総合所見	25

1. 研究領域の概要

(1) 戦略目標

「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」

① 具体的な達成目標

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

② 目標設定の背景及び社会経済上の要請

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方法の開発を進める」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上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。

③ 目標設定の科学的な裏付け

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。

(2) 研究領域

「ライフサイエンスの革新を目指した構造生命科学と先端的基盤技術」（2012年度発足）

本研究領域は、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ライフサイエンスの革新に繋がる「構造生命科学」と先端基盤技術の創出を目指した。すなわち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ダイナミクス の 解 明 と 予 測 を 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 に 取 り 組 ん だ。

具体的には、様々な生命現象で重要な役割を果たしているタンパク質を分子認識のコアとして位置づけ、以下の研究を対象とした。

(1) タンパク質同士または核酸や脂質等の生体高分子との相互作用や、糖鎖修飾、ユビキチン化、リン酸化、メチル化などの翻訳後修飾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階層的に捉えることにより機能発現・制御機構を解明する研究

(2) ケミカルバイオロジー等の手法による将来の分子制御、分子設計に資する研究

(3) 結晶構造解析、溶液散乱、核磁気共鳴(NMR)、電子顕微鏡、分子イメージング、質量分析、計算科学、バイオインフォマティクス、各種相互作用解析法等、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)で構造機能解析を行う新規要素技術開発

(4) 要素技術を相補的かつ相乗的に組み合わせることで、重要な生命現象の階層構造ダイナミクスの解明をめざす相関構造解析法の創出

こうした目標達成に向け、最先端の構造生物学的アプローチとの融合により生命科学上の挑戦的なテーマを独自の視点で取り組む研究、または、独自に開発した革新的構造機能解析手法で細胞分子生物学、医学、薬学分野の重要な課題解決に取り組む研究を奨励した。

(3) 研究総括

若槻 壮市（米国 SLAC 国立加速器研究所 教授、スタンフォード大学医学部 教授）

(4) 採択課題・研究費

(百万円)

採択年度	研究者	所属・役職 上段：研究終了時 下段：応募時	研究課題	研究費*
2012 年度	久保 稔	理化学研究所 放射光科学総合研究センター・専任研究員	新規赤外分光法と XFEL 結晶構造解析の融合によるタンパク質の動的精密構造解析	36
		兵庫県立大学 大学院生命理学研究科・特任准教授		
	昆 隆英	大阪大学 大学院理学研究科・教授	構造から迫る細胞内輸送マシナリー	50
		大阪大学 蛋白質研究所・准教授		
	塚崎 智也	奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科・准教授	Sec タンパク質膜透過装置の次世代構造生物学	59
		東京大学 大学院理学系研究科・助教		
	成田 哲博	名古屋大学 大学院理学研究科・准教授	アクチンフィラメント網動態の電子顕微鏡法による階層的理解	39
		同上・助教		
	服部 素之	復旦大学 生命科学学院・プロフェッサー	ATP 作動性陽イオンチャネル P2X 受容体の時空間ダイナミクスの解明と制御	52
Oregon Health & Science University・ポスドク				
藤井 高志	大阪大学 大学院生命機能研究科・招へい研究員	革新的低温電顕単粒子像解析法による筋収縮制御機構の解明	42	
	理化学研究所 生命システム研究センター・基礎科学特別研究員			
堀 雄一郎	大阪大学 大学院工学研究科 助教	立体構造に基づく化学プローブ設計とタンパク質の機能制御・局在イメージング	45	
	同上			

	政池 知子	東京理科大学 理工学部応用 生物科学科・講師	顕微鏡による膜タンパ ク質 1 分子の 3 次元構 造変化・機能マッピン グ	53
		学習院大学理学部・助教		
	真柳 浩太	九州大学 生体防御医学研究 所・助教	DNA 複製フォーク複合 体の構築原理及び遷 移・制御機構の解明	42
		同上		
村田 武士	千葉大学 理学研究科・教授	膜超分子モーターの相 関構造解析による分子 メカニズムの解明	68	
	同上・特任准教授			
山田 和弘	マックスプランク研究機構 ハイデルベルグ医学研究 所・客員研究員	クロマチン構築に連携 した転写 dynamics の構 造解明	41	
	スイス連邦工科大学・分子生 物学-生物物理学研究所・オー バーアシスタント			
2013 年度	安達 成彦	高エネルギー加速器研究機 構 物質構造科学研究所・特 別助教	転写基本因子 TFIID の 結晶構造解析を介した クロマチン転写制御機 構の解明	40
		同上		
	猪股 晃介	理化学研究所生命システム 研究センター・研究員	細胞内 NMR 計測法によ るタンパク質の構造多 様性解析	40
		同上・特別研究員		
	上田 卓見	東京大学 大学院薬学系研究 科・助教	NMR による脂質二重膜 中における GPCR の動的 構造平衡の解明	40
		同上		
	古寺 哲幸	金沢大学 理工研究域・准教 授	新規高速原子間力顕微 鏡で解き明かすミオシ ン V の化学-力学エネル ギー変換機構	39
		同上		
佐藤 匡史	名古屋市立大学 大学院薬学 研究科・准教授	小胞体糖タンパク質フ ォールディング装置作 動メカニズムの解明	41	
	同上			
角野 歩	福井大学 医学部・特別研究 員	原子間力顕微鏡を駆使 した膜中イオンチャネ	45	

		同上	ル集団動作機構の革新的理解	
	中西孝太郎	オハイオ州立大学 化学・生化学科・アシスタントプロフェッサー	Ago タンパク質による遺伝子発現制御機構の構造生物学的基盤	46
		同上		
	西増 弘志	東京大学 大学院理学系研究科・助教	立体構造にもとづく次世代ゲノム編集ツールの創出	48
		同上		
	野田 岳志	京都大学 ウイルス・再生医学研究所・教授	ウイルスゲノム転写装置の動態解析	51
		東京大学 医学研究所・准教授		
	濱崎 万穂	大阪大学 大学院医学系研究科・准教授	ナノスケール細胞内位置情報・3次元超微細膜構造を基盤とするオートファジータンパク質ネットワークの相関構造解析	47
		同上・助教		
	光武 亜代理	慶應義塾大学理工学部・専任講師	緩和モード解析によるタンパク質構造ダイナミクスの解明	37
		同上		
	渡邊 力也	東京大学 大学院工学系研究科・講師	膜タンパク質の構造変化と物質輸送の1分子同時計測技術の開発	52
		同上・助教		
2014年度	有田 恭平	横浜市立大学 大学院生命医学研究科・准教授	DNA 維持メチル化の構造基盤とその応用	44
		同上		
	今崎 剛	理化学研究所 生命システム研究センター・研究員	転写メディエーター複合体 CDK モジュールの構造機能解析	44
		インディアナ大学 研究員		
	齋尾 智英	北海道大学 大学院理学研究院・助教	過渡的複合体を介したシャペロンネットワークの分子機構解明	49
		ラトガース大学 ケミストリー&ケミカルバイオロジー・博士研究員,		

	樹下 成信	岡山大学 自然生命科学研究 支援センター・助教	グルタミン酸のシナプ ス小胞充填機構の構造 生物学的展開	46
		同上		
	竹内 恒	産業技術総合研究所 創薬分 子プロファイリング研究セ ンター・研究チーム長	汎特異的相互作用を基 盤とする多剤耐性機構 の動的立体構造解析	41
		同上・主任研究員		
	竹下 浩平	大阪大学 蛋白質研究所・招 へい研究員	細胞の電気的信号を 様々な生理活性へ変換 する膜電位センサーの 作動機構の解明	50
		同上		
	中川 洋	日本原子力研究開発機構 原 子力科学研究部門・研究副主 幹	中性子散乱と計算機科 学の融合による蛋白質 のドメインダイナミク スの解	45
		同上		
西澤 知宏	東京大学 大学院理学系研究 科・助教	X 線結晶構造解析と低 温電子顕微鏡単粒子解 析による 膜タンパク 質複合体の構造基盤と 分子機構の解明	43	
	同上・特任助教			
平田 邦生	理化学研究所 放射光科学総 合研究センター・専任技師	超薄膜を利用した膜タ ンパク質の迅速・高分 解能構造解析手法の開 発	48	
	同上			
廣田 毅	名古屋大学 トランスフォー マティブ生命分子研究所・特 任准教授	構造生物学とケミカル バイオロジーの融合に よる概日時計研究	50	
	同上			
			総研究費	1,493

*各研究課題とも見込み総額

2. 研究領域および研究総括の設定について

(文責 JST)

本事業の新規研究領域（公募型研究）及びその研究総括は、科学技術振興機構（JST）の「基礎研究に係る課題評価の方法等に関する達」に基づき、JSTの研究主監会議が事前評価を行い、研究領域の選定及び研究総括の指定を行った。上記の手続きを経て、平成24年度発足の新規CREST、さきがけ研究領域及び当該研究領域の研究総括を決定した。

(1) 研究領域の設定

- ①「ライフサイエンスの革新を目指した構造生命科学と先端的基盤技術」（CREST）
- ②「ライフサイエンスの革新を目指した構造生命科学と先端的基盤技術」（さきがけ）

本研究領域は、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ライフサイエンスの革新に繋がる「構造生命科学」と先端基盤技術の創出を目指すものである。具体的には、最先端の生体分子の構造解析手法をシームレスに繋げ、生命現象の重要な担い手でありながら単独では機能しないタンパク質を動的に捉え、これらが多くの生体高分子との相互作用で機能を発揮するメカニズムを追求し、そのうえで構造から生命現象を予測することで生命科学上重要な課題に取り組む。得られた成果は、たとえば、タンパク質の異常に由来するとされる動植物の病気の原因解明、新規治療法や予防法の開発、健康な長寿社会の実現、安全な食糧生産、環境問題の克服といった科学技術イノベーションにつながるものである。

近年、大規模なタンパク質の構造決定研究プロジェクトが進められ、「構造生命科学」における先駆的な研究成果が積み上がってきたことが背景となって、ライフサイエンスおよび構造生物学分野の最前線において、生命現象に関わる分子のダイナミックな相互作用を解明しようという機運が高まっている。このような状況の中、本研究領域は科学技術イノベーションにつながる「構造生命科学」とその基盤となる技術の創出を推し進めるものであり、戦略目標達成に向けて適切に設定されたものであると言える。

本研究領域では、先端的な研究を展開する幅広いライフサイエンスの研究者と卓越した構造生物学的技術を駆使する研究者が融合的に研究を進める必要があり、また前述の機運の高まりもあることから応募数も多数見込まれ、CRESTを選定することは適切である（研究領域①）。

一方、構造生命科学によるイノベーションの持続性の観点からは将来に向けて先鋭的な研究を生み出していくことも重要で、構造解析、計算科学、生命科学等の諸分野の研究者が独創的かつチャレンジングな研究を推進していくことが必要である。これまでの分野にとらわれず融合的研究を志向して頭角を現しつつある研究者も増加していることから応募数も多数見込まれ、さきがけを設定することは適切である（研究領域②）。

(2) 研究総括の設定

若槻壯市氏は、「原子レベルで生命を見る、知る、そして使う」という革新的な概念を掲げ、先端的ライフサイエンス分野と構造生物学が融合してつくりだす新しい科学分野「構造生命科学」を提唱、体現してきた。具体的業績としては、タンパク質あるいはその複合体の立体構造解析から、タンパク質小胞輸送といった分子メカニズムの解明、免疫反応のスイッチを入れる DNA 転写因子 NF- κ B が関与する新しいシグナル伝達系のしくみの解明が挙げられる。同氏はまた研究を進める上で重要な先端的解析技術、高性能 X 線結晶構造解析用ビームライン開発・建設にも取り組んできた。以上から、同氏は本研究領域をリードするうえで必要な優れた先見性と洞察力を有すると言える。

さらに若槻氏は、高エネルギー加速器研究機構(KEK)放射光研究施設(PF)に着任後、放射光ビームラインの開発・設置でリーダーシップを発揮した。これにより国内外の研究者から高く評価を受け、信頼もあつい。同氏は KEK 構造生物学研究センターの発足にもかわり、現在(領域発足時)は KEK 物質構造科学研究所副所長、放射光研究施設長として手腕を発揮している。以上より同氏は、研究推進能力ばかりでなく組織マネジメント、指導力に高い能力を有すると言える。また同氏は日本結晶学会、日本蛋白質科学会、日本放射光学会などで理事、評議員等の要職を務めるなど、国内外のアカデミアから科学行政にいたる幅広いコミュニティにおいて主導的立場にあることから、公平かつ適正な評価を行い得ると判断される。以上を総合すると、若槻氏はさきがけ「ライフサイエンスの革新を目指した構造生命科学と先端的基盤技術」研究領域の研究総括として適任であると考えられた。

3. 研究総括のねらい

(1)戦略目標に対する研究領域の位置づけを受けて、研究総括はどのようにねらいを定めたか

構造生命科学という、構造生物学と生命科学の強固な連携を重視する科学に対して、従来の構造生物学、特に X 線、NMR 等を用いた高分解能構造解析中心の研究を脱却し、機能に迫る研究を重視、特に、多階層の現象を敷延的に解析、理解する統合的な研究を重視することとした。さきがけ研究は基本的に個人研究であるが、本領域では、さきがけ研究者個人の研究を重視しつつ、相補的な解析手法、生物学研究手法を得意とする研究者との異分野連携を奨励することとした。

(2)研究領域で実現をねらったこと、研究成果として目指したこと

ユニークな構造生物学研究手法を持って採択された研究者には、世界最先端の技術とすべく磨きをかけ、重要な生物研究対象に取り組むことを奨励した。転写制御、細胞内輸送、概日時計など重要な生命現象を対象とする研究者には、最先端の構造生物学研究手法を取り入れることで新たな次元の研究へと展開できるよう領域内異分野連携を奨励した。こういった構造生命科学の考え方を反映した最適な国際的なレベルの研究成果が出せるよう、ユニークな手法を開発している研究者には、手法開発の専門分野に関するアドバイス

だけでなく、それを使った新たな生物学研究の方向性と共同研究者の可能性についてもアドバイスができるよう領域アドバイザーと協力して領域運営を行った。また、チャレンジな生物学研究テーマを推進するさきがけ研究者には、新たな構造解析手法を取り入れることで問題解決を促進できるよう、領域内外の専門家との連携を奨励していくこととした。

(3) 科学技術の進歩への貢献や、科学技術イノベーション創出に向けて目指したこと、等

高速 AFM、高輝度 X 線解析、一分子観測人工生体膜マイクロチップなどの先端的な技術を十分に伸ばしていくため、それらの技術を用いて初めて解決できる構造生命科学分野の大挑戦課題は何かを見つけていくような議論、研究計画の集中化を促す努力を進めた。また、創薬ターゲットの研究を進めるさきがけ研究者が、酵素反応機構の解明と制御という基礎科学的な研究から創薬研究への橋渡しをしたらよいかについて、専門家からの助言を多く得るため、領域アドバイザーとして製薬企業研究者を複数迎えて領域運営を行った。

4. 研究課題の選考について

(1) 研究課題の選考方針、及び選考結果

本研究領域は、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ライフサイエンスの革新につながる「構造生命科学」と先端基盤技術の創出を目指した。すなわち最先端の構造解析手法をシームレスにつなげ、原子レベルから細胞・組織レベルまでの階層構造ダイナミクス の解明と予測を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に取り組んだ。

具体的には、様々な生命現象で重要な役割を果たしているタンパク質を分子認識のコアとして、1) タンパク質同士または核酸や脂質等の生体高分子との相互作用や、翻訳後修飾およ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捉えることにより機能発現・制御機構を解明する研究、2) ケミカルバイオロジー等の手法による分子制御、分子設計に資する研究、3) 結晶構造解析、電子顕微鏡、分子イメージング、計算科学、バイオインフォマティクス、各種相互作用解析法等、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）で構造機能解析を行う新規要素技術開発、4) これらの要素技術を組み合わせて重要な生命現象の階層構造ダイナミクスの解明をめざす相関構造解析法の創出、などの研究を対象とした。

こうした目標達成に向け、最先端の構造生物学的アプローチとの融合により生命科学上の挑戦的なテーマを独自の視点で取り組む研究、または、独自に開発した革新的構造機能解析手法で細胞分子生物学、医学、薬学分野の重要な課題解決に取り組む研究を奨励した。

選考にあたっては応募者と利害関係にある評価者の関与を避け、他制度による助成とその対象課題にも留意し、公平な判断を期した。書類・面接選考では、研究構想の意義、研究計画の妥当性、準備状況と提案課題の実現性を考慮し、また生命科学研究と構造生物学の有機的な連携による新展開という本さきがけ研究領域の趣旨に照らして、研究課題とそ

の実施体制の独立性、将来のキャリアパスについての考え方、ならびに新課題への挑戦性を重視した。

第1回公募(平成24年度)には269件、第2回公募(平成25年度)には165件、第3回公募(平成26年度)には152件の応募が幅広い分野からあり、各回、若手ながら世界第一線の研究を目指し、異分野連携も視野に入れたユニークなアイデア、意欲的な研究計画、また、生命科学研究の飛躍的な展開に貢献しうる新技術の開発なども数多く見受けられた。

これらの研究提案について生命科学、構造生物学の広い分野にわたる15人(第1回:13人)の領域アドバイザー、外部評価者(第1回:6人、第2回:9人、第3回:3人)による一件あたり3人以上による書面選考結果に基づいて書類選考会で検討を行い、特に優れた研究提案を選び出し(第1回:33件、第2回:30件、第3回:30件)、これらの提案者に対して面接選考を行った。発表と質疑応答の内容に関する領域アドバイザーのコメントも参考にして、第1回は大挑戦型課題の1件を含めて11件(女性研究者1名)、第2回は12件(女性研究者2名)、第3回は10件(海外からの提案2件)を採択した。

(2)研究課題採択を通じ、戦略目標を達成する上で必要な研究課題、研究者の参加が適切に得られたか、等

・H24年度

採択課題の研究対象は膜超分子モーターやポンプ、GPCRタンパク質複合体、タンパク質膜透過装置複合体、アクチンフィラメント網、細胞内輸送系などで、技術的にはX線結晶構造解析、電子顕微鏡構造解析、NMR、X線小角散乱、一分子計測、分子イメージング、分子動力学シミュレーション、ケミカルバイオロジーなどの最先端の研究手法を組み合わせ、生命科学の重要課題に挑戦する研究が多く含まれていた。

採択された11件のうちの1件「膜超分子モーターの相関構造解析による分子メカニズムの解明」村田武士(千葉大学理学研究科特任准教授)は下記の理由により大挑戦型課題(5年型)とした。

ヒトをはじめとする真核生物の細胞膜には、ATP依存のプロトンポンプとして機能する超分子モーターのV(Vacuolar)-ATPaseが存在する。この膜超分子モーター(V-ATPase)は骨粗鬆症やがん転移などの疾病に関係しており、重要な創薬ターゲットとして知られている。提案者は世界で初めて触媒部分Vの構造解析や全分子複合体(V-ATPase)の結晶化に成功した。本研究では、この超分子モーター(V-ATPase)のエネルギー共役機構とタンパク質複合体形成機構を原子レベルで解明することにより、生体エネルギー変換機構の原理解明、高次構造レベルでの生体高分子間の相互作用の一般則や予測法の確立が可能となり、複雑で解明が遅れていた様々な超分子複合体研究への寄与が期待される。また、高次構造に基づいた疾病原因の究明や、V-ATPaseの多機能性の理解に繋がり、高効率な薬剤の分子設計や治療法の確立など、創薬への貢献も大きい。X線結晶構造解析、

単一分子回転計測、高速AFM、質量分析、結合親和性解析など様々な方法を融合して① 相関構造解析によるV-ATPase回転メカニズムの解明、②V-ATPase全複合体の構造機能解析、③ヒトV-ATPase創薬ターゲット部分の構造機能解析 を行う点が挑戦的である。

・平成 25 年度

採択課題の研究対象は GPCR、モータータンパク質、小胞体糖タンパク質フォールディング装置、K⁺イオンチャネル、RNA 干渉に関わる Argonaute タンパク質、ゲノム編集ツールとしてのヌクレアーゼ、オートファジータンパク質群の細胞内動態、膜タンパク質複合体による物質輸送体等で、技術的には細胞内 NMR、超高磁場 NMR、高速 AFM、ナノスケール光顕／電子線トモグラフィ、MEMS（マイクロデバイス）、X 線結晶構造解析、X 線小角散乱、重水素標識を利用した中性子小角散乱、計算機科学等の最先端の研究手法を組み合わせ、生命科学の重要課題に挑戦する研究が多く含まれていた。

・平成 26 年度

採択課題の研究対象は DNA 維持メチル化関連タンパク質、転写メディエーター複合体、分子シャペロン、グルタミン酸トランスポーター、膜電位センサー、膜タンパク質複合体形成因子、概日時計システム等で、技術的には X 線小角散乱、X 線結晶構造解析、NMR、高速 AFM、電気生理学、中性子散乱、計算機科学、低温電子顕微鏡単粒子解析、ケミカルバイオロジー等の最先端の研究手法を組み合わせ、生命科学の重要課題に挑戦する研究が多く含まれていた。

5. 領域アドバイザーについて

領域アドバイザー名 (専門分野)	終了時の所属	役職	任期
稲垣 冬彦 (構造生物学、NMR、オートファジー)	北海道大学 先端生命科学 研究院	特任教授	2013 年 4 月～ 2016 年 6 月
岩田 想 (膜蛋白質、膜受容体、膜輸 送体の構造生物学)	京都大学 大学院医学研究 科	教授	2012 年 5 月～ 2018 年 3 月
小椋 利彦 (生命現象の力学的再解釈、 細胞の力学刺激応答)	東北大学 加齢医学研究所	教授	2012 年 5 月～ 2018 年 3 月
上村 みどり (構造生物学、Structure based drug design)	帝人ファーマ株式会社 生 物医学総合研究所	上席研究員	2012 年 5 月～ 2018 年 3 月

木下 タロウ (タンパク質 GPI アンカー の生物学と医学)	大阪大学 微生物病研究所 大阪大学 免疫学フロンテ ィア研究センター	教授	2012年5月～ 2018年3月
栗栖 源嗣 (X線構造生物学、蛋白質結 晶学)	大阪大学 蛋白質研究所	教授	2012年5月～ 2018年3月
阪下 日登志 (Structure-based drug design、蛋白質化学)	産業技術総合研究所 バイ オメディカル研究部門	総括研究主 幹	2012年5月～ 2018年3月
杉尾 成俊 (蛋白質結晶学、構造生物 学、蛋白質)	東京工業大学 科学技術創 成研究院	特任教授	2012年5月～ 2018年3月
高木 淳一 (構造生物学、細胞生物学、 蛋白質化学)	大阪大学 蛋白質研究所	教授	2012年5月～ 2018年3月
永田 和宏 (細胞内タンパク質の品質 管理)	京都産業大学 総合生命科 学部	教授	2012年5月～ 2018年3月
中村 春木 (生物物理学、蛋白質科学、 構造バイオインフォマティ クス)	大阪大学 蛋白質研究所	所長	2012年5月～ 2018年3月
濡木 理 (生体高分子(蛋白質・核酸) のX線結晶構造解析及び機 能解析)	東京大学 大学院理学系研 究科	教授	2012年5月～ 2018年3月
原田 慶恵 (ナノ分子の視覚化、1分子 生理学)	大阪大学 蛋白質研究所	教授	2012年5月～ 2018年3月
宮脇 敦史 (生命現象の時空間パター ンの可視化)	理化学研究所 脳科学総合 研究センター	副センター 長	2012年5月～ 2018年3月
吉田 稔 (ケミカルバイオロジー、天 然物有機化学、分子生物学)	理化学研究所 吉田化学遺 伝学研究室	主任研究員	2013年4月～ 2018年3月

本研究領域(構造生命科学)で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のダイナミクスを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・医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ことを目指す新しい科学を提唱した。

このため、領域アドバイザーは生命機能解析から構造解析まで幅広い分野をカバーすることが期待された。生命機能解析の観点からは、タンパク質の細胞内での動態を専門とする永田和宏氏、木下タロウ氏、小椋利彦氏にアドバイザーをお願いした。タンパク質の解析の観点からは、X線結晶構造解析、構造生物学を専門とする岩田想、栗栖源嗣、高木淳一、濡木理各氏を大学から、上村みどり、阪下日登志、杉尾成俊各氏を構造生物学の研究を進める企業から選出し就任をお願いした。

また、関連分野として構造バイオインフォマティクスの中村春木氏、ナノ分子の視覚化を研究対象とする原田慶恵氏、生命現象時空間パターンの可視化を専門とする宮脇敦史氏にもアドバイザーをお願いした。

さらに、平成25年度からは、X線、電子顕微鏡とともにタンパク質の構造を解く重要な解析手法であるNMR(核磁気共鳴)を専門とする稲垣冬彦氏、ケミカルバイオロジーを専門とする吉田稔氏にアドバイザーを依頼し、これらの分野の応募(採択)数の増加を図った。

6. 研究領域の運営について

(1) 研究総括の研究領域運営方針や研究領域のマネジメントについて

構造生命科学領域は、CRESTとさきがけでは研究期間は異なるが同時期に採択され研究が開始した(H24.10, 25.10, 26.10)。さきがけ、CREST間の連携を深めるために、採択年度の(H24, 25, 26年)の12月にCREST/さきがけ合同キックオフミーティングを開催し、さきがけ研究者とCREST代表研究者が研究内容(計画)を紹介した。

さきがけ単独の領域会議は年2回(合計10回)行い研究者が成果を発表した。研究者とのコミュニケーションを深めるために、通常、一人あたり発表時間15分の後に質疑応答時間15分を設けた。また、お互い(研究総括、アドバイザー、研究者)の議論を深めるために、口頭発表の他に、ポスター発表を意見交換会時に行った。さらに、発表のフォローのため文書化した質疑応答記録、アドバイザーコメントを各研究者に送付して次回領域会議においてコメントに対する対応を発表させた。

研究実施期間中に海外在住研究者1名を除く32名の研究実施場所を訪問し(サイトビジット)、研究環境・体制の確認、上司への協力依頼を行った。異動後の研究者の異動先についても行った。また、通常サイトビジットや領域会議でのアドバイスの他に、フォローが必要と思われる研究者に対しては、さきがけ研究者の個別面談や上司への相談等を行う

ことで研究計画の変更、改善を要求した。このようなフォローアップにより問題点が明らかになり、改善につながった。

その他の領域活動として以下を行った。

① SciFoS(Science for Society)

通常接しているアカデミア研究者以外の企業研究者を訪問、インタビューすることにより、自らの研究を位置づけなおし、今後の研究のステップアップにつなげることを目的にした SciFoS プログラムにさきがけ分子技術領域と共に参加した。(H25 年度 5 名、H27 年度 6 名)

② さきがけ、CREST 4 研究領域合同国際シンポジウム(CREST-PRESTO joint international symposium~Structural Biological Dynamics, H27.11)

生命体の動的システムを情報空間の視点で統合的に理解することを目指して平成 23 年度に始まった CREST「生命動態の理解と制御」、さきがけ「細胞機能の構成的な理解と制御」と、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ダイナミクス of 解明と予測を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に取り組むことを目指して H24 年度に始まった CREST、さきがけ「ライフサイエンスの革新を目指した構造生命科学と先端的基盤技術」研究領域が、21 世紀の科学全体に画期的な発展と影響をもたらすであろう新たなライフサイエンスの潮流の現状を紹介する合同国際シンポジウムを開催した。海外からは 6 名の著名研究者が特別講演を、さきがけ構造生命科学からは 4 名が口頭発表、12 名がポスター発表を行った。国際シンポジウムの開催により、4 領域研究者間、海外著名研究者との交流が進展した。

③ CREST/さきがけ合同会議(H28, 12)

CREST/さきがけ間の研究者交流に重点を置き、研究そのものではなく、研究者や研究分野の方向性・今後の戦略目標、希望する戦略等について討議するため、さきがけ、CREST 構造生命科学研究領域から 150 名を超える領域参画者が合同会議に参加した。会議の結果は **Meeting Report** として実験医学(2017 年 4 月号)で紹介した。

④ JST-Bay Area Structural Biology Workshop and Laboratory Visit(H29, 1)

本領域の研究者(修了者を含む)と Stanford 大学医学部 構造生物学を主とした Bay area 研究者(Stanford, UCSF, UC Berkeley)が、この分野における最新情報交換、研究者交流を行い、我が国の構造生命科学の方向性を探るとともに国際的な視野を持った研究者を育成する一助とするため Workshop を Stanford 大学で開催し、Workshop 後、さきがけ研究者が関連の研究者(室)を訪問した。さきがけ構造生命科学からは 9 名、米国からは 15 名の研究者が参加した。

⑤ 研究成果報告会

1 期生の研究成果報告会(2, 3 期生はポスター発表)(平成 27 年 11 月)、2 期生の研究成果報告会(1, 3 期生はポスター発表)(平成 29 年 1 月)を開催し、研究成果を報告した。平成 29 年度はさきがけ「ライフサイエンスの革新を目指した構造生命科学と先端的基盤技術」研究領域が最終年度、CREST「ライフサイエンスの革新を目指した構造生命科学と先端的基盤技術」研究領域は 1 期チームが終了年度となる。研究領域の終了に伴いこれまでの成果および今後の展開が求められる時期である。本研究領域から創出された研究成果を発信するとともに、本研究領域が目指す「解く構造から使う構造へ」の理念を他分野研究者へ展開するために、CREST/さきがけ構造生命研究領域合同成果報告会 “生命を解き明かす〜タンパク質構造から見えてくる世界〜” を開催した(2018 年 1 月 26 日)。

本研究領域では、領域会議を丁寧に行うことでその効果が得られていると推察される。また、複数の手法による相関構造解析を謳っている中で、さきがけ構造生命科学研究者同士(下記)、CREST 構造生命科学研究者との連携、共同研究が進んだ。

古寺(AFM)-塚崎(X 線)・西増(X 線)・野田(電顕)・有田(LIG1)・齋尾(トリガーファクター)・樹下(X 線)・竹下(センサータンパク質)、塚崎(X 線)-渡邊(ナノデバイス)、服部(電気生理)-上田(NMR)・藤井(電顕)、安達(X 線)-藤井(電顕)・竹内(NMR)、中川(中性子散乱)-齋尾(NMR)、光武(バイオインフォマティクス)-竹内(NMR)・中川(中性子散乱)、平田(X 線)-今崎(X 線)・西澤(膜タンパク質)・廣田(概日時計)、竹内(NMR)-西澤(X 線)・廣田(概日時計)、西澤(X 線)-久保(X 線) 等

また、企業との連携においては、P2X 受容体 1 種で製薬会社 1 社と連携した(服部)。試薬会社から研究員を受け入れ、製品化検討を行うことになった(堀)。製薬企業と CDK モジュールでの共同研究を計画した(今崎)。

(2) 研究テーマの導き方について

研究テーマの拡大・縮小・転換については、基本的には領域会議での質疑応答、アドバイザーコメント等で方向性を示し、研究者に対応を求めて次回の領域会議で対応結果を報告させた。研究費の支援については、予算見直し、追加予算において各研究者からの申請内容を吟味して領域内での優先順位をつけた。

領域会議の後にはアドバイザー会議を開催して、各研究者の発表内容に基づき研究進捗状況について討議し、問題点を抽出した。研究の進め方、ターゲットとするタンパク質分子に特に問題があると指摘された研究者に対しては個別面談を行った。また、領域内での対

応が難しい点については外部専門家にアドバイスを求めた。個別面談により領域内での協力、連携を促した結果、問題点が解消され領域の活性化に繋がった例もある。

猪股晃介(2期生)：研究対象に課題があると認められたので、領域会議等を通じて。研究総括、アドバイザーが指導し、改善につながった。

光武亜代理(2期生)：バイオインフォマティクス研究の進め方について、中村春木アドバイザーに領域会議外でも指導をお願いするとともに、研究総括からも個別に生命科学と直結した計算機科学とするように指導し、2年、3年目からはフォーカスが絞れてきた。

渡邊力也(2期生)：毎回の領域会議ごとに非常に顕著な研究進展が報告される中、自然界で多く見られる非対称脂質二重膜を人工生体膜マイクロチップに埋め込む方法の重要性を指摘したところ、半年後には構成法を確立し、長田教授と新たにフリッパーゼの共同研究を始め見事な成果をあげた。

中川 洋(3期生)：当初の中性子スピンエコー解析対象のレセプターは試料調製、データ解釈とも難しいことがわかり、総括、領域アドバイザーで指導を検討し、領域内連携を検討するよう促した結果、齋尾研究者とマルチドメインタンパク質 MurD を対象としたドメイン間ダイナミクスの解明を進めた。

(3) 研究領域としての人材の輩出・成長の状況について

1～3期生合計 33 名のうち、7 名が同一機関内で昇格した。また、10 名が異動して新しい研究施設で研究を進めた。研究期間中に教授に就任したのは、昆 隆英(大阪大学 大学院理学研究科)、服部素之(復旦大学 生命科学学院)、村田武士(千葉大学 理学研究科)、野田岳志(京都大学 ウイルス・再生医科学研究所)の 4 名である。

7. 研究を実施した結果と所見

(1) 研究総括のねらいに対する研究成果の達成状況

構造生命科学という新しい視点のサイエンスを展開していくことを狙いとして始めた研究領域では、課題選択されたさきがけ研究者のレベルが高かったことから 複雑な複合体の高分解能構造解析・機能解析が数多く達成されたことは喜ばしい。それ以上に、高速 AFM、一分子観測人工生体膜マイクロチップ、高輝度 X 線を用いた微小結晶構造解析などの新たな技術の創出とそれを縦横に組み合わせて高難度問題に挑戦することで得られた生物学上の知見、イノベーションの創出など、研究領域全体として当初の狙い以上の研究成果が達成された。

(2) 研究課題の事例をあげて、領域全体として見た場合の特筆すべき研究成果

「Sec タンパク質膜透過装置の次世代構造生物学」塚崎智也(1 期生)

塚崎研究者は、生物学的に重要な膜組み込みに係るターゲットを次々に構造解析し、特に、合成されたタンパク質の膜組み込みを担う YidC の構造解析を世界に先駆けて成功し、組み込みのモデルを提唱した。さらに、構造をもとに TM の膜組み込みに関するモデルの構築も可能になった点は、「タンパク質の構造を解く」から「タンパク質の構造を使う」を研究目的の一つとした本さきがけ研究の趣旨に合致しており重要である。研究成果は、Nature 誌等に発表され、基礎的研究成果でありながら研究成果を 2 回プレスリリースした。

「膜超分子モーターの相関構造解析による分子メカニズムの解明」村田武士(1 期生、大挑戦)

V_1 -ATPase の詳細構造を世界で初めて解明し、単一回転計測や高速 AFM、MD シミュレーションの専門家とのコラボレーションによりそれらの結果との相関構造解析により詳細な分子メカニズムをダイナミカルに理解することができた。全複合体に関しても 11 Å 分解能の電顕像を得ることができ、 V_1 部分と V_0 部分のエネルギー共役機構を理解することができた。さらに、ヒトおよび病原菌の V-ATPase に対するモノクローナル抗体や阻害剤を創出することに成功した。

また、大挑戦での目標であった①Pi 解離待ち構造の解明、②全複合体の高分解能構造解明、③ヒトおよび病原菌に対する特異的阻害剤の開発においては、①Pi 解離待ち構造と示唆される結晶構造解析に成功した。②20 Å 分解能から 11 Å 分解能に解像度が改善したことにより、 V_1 部分と V_0 部分でのエネルギー共役機構の解釈が可能となった。③ヒトおよび病原菌の V-ATPase に対する特異的モノクローナル抗体や阻害剤を創出することに成功した。大挑戦型研究課題の研究目的をほぼ達成した。研究成果は、Nature をはじめ多くの有名雑誌に責任著者として発表した。

「新規高速原子間力顕微鏡で解き明かすミオシン V の化学-力学エネルギー変換機構」

古寺哲幸(2 期生)

高速 AFM の技術開発を進め、高速 AFM のもつ優位性（さわれる、リアルタイム）を存分に活かし、ミオシン V の歩行運動の従来定説を覆す数々の観察事実を見出した。高速 AFM の特徴を十分に引き出した質の高い成果と考える。領域内の他の研究者との共同研究においても当初の研究計画に AFM が含まれていた共同研究だけでなく、さきがけ研究期間内に新たに始まった AFM 応用でも数々の成果を出した。独自技術の高度化とその技術を持って科学上の問題を解決していくことによる生命科学への貢献とおそらく同等に重要なことは、その技術を世界の多くの研究者が使えるようにすることである。その開発者である古寺研究者は、その道筋をつけ得る立場にあり、その責任を背負っているとも言える。

「立体構造にもとづく次世代ゲノム編集ツールの創出」西増弘志(2期生)

ゲノム編集技術では、バクテリアのもつ CRISPR-Cas 免疫機構にかかわる Cas9 タンパク質 (DNA 切断酵素) が応用されている。Cas9 は案内役となるガイド RNA と結合し、ガイド RNA と塩基相補的な DNA 配列を見つけ出し、その場所を正確に切断する。西増研究者は、普通であればまずは Cas9 単体の結晶化に取り組むところを、Cas9-sgRNA-DNA 複合体の結晶化に集中するという戦略をとることにより、熾烈な研究競争のなか、世界で初めて Cas9-sgRNA-DNA 複合体の結晶構造を報告した。さらに、小型の *Staphylococcus aureus* 由来 Cas9 (SaCas9)、Cas9 オルソログのなかで最大の *Francisella novicida* 由来 Cas9 (FnCas9)、Cas9 オルソログのなかで最小の *Campylobacter jejuni* 由来 Cas9 (CjCas9) の結晶構造を世界にさきがけて決定し、CRISPR-Cas9 の作動機構を原子レベルで解明した。さきがけ研究による本研究成果は世界的にも反響が大きく、CRISPR-Cas 分野の世界的なトップランナーの一人として認知され、研究者としての大躍進につながった。成果は Cell 誌等に発表され、プレスリリースを 4 回行った。また、古寺研究者との共同研究により、高速 AFM を使ってダイナミックな動きの観察ができたことは今回のさきがけの大きな成果である (Nature Communications 8, Article number: 1430 (2017) とそれに合わせて公開した動画は世界的にも大きな反響を呼んだ)。ゲノム編集の応用に関しても国際競争になっているので、これからも画期的な成果を期待したい。

「膜タンパク質の構造変化と物質輸送の 1 分子同時計測技術の開発」渡邊力也(2期生)

人工生体膜マイクロチップを新規開発し、輸送速度が極めて遅いトランスポーターの 1 分子機能解析、人工生体膜の外側、内側の脂質組成の非対称化、膜電位操作法として金ナノ電極を実装した人工生体膜マイクロチップの開発 (パッチクランプ、イオン拡散電位の代替技術)、人工生体膜マイクロチップ上に F1-ATPase を再構成することによる構造変化の一分子観察 等数多くの技術開発に成功した、人工生体膜チップの開発は、これからの応用研究のみならず、基礎研究のためにも大きな意義を持つものであり、高く評価される。チップの技術開発だけでなく、それを用いてトランスポーターの活性を実際に測る等は大きな成果である。今後、人工生体膜チップ技術を活用して生命科学上の課題を解決できるケースが多々でてくると思われる。

「構造生物学とケミカルバイオロジーの融合による概日時計研究」廣田 毅(3期生)

分子生物学、細胞生物学が主な手法であった時間生物学に、ケミカルバイオロジーと構造生物学で切り込み、見事に CRY の低分子化合物による制御機構、CRY1, 2 の使い分け、新たな概日周期タンパク質 CK2 の発見など、通常的手法では発見できない成果を次々と上げた。非常に多くの研究者と有機的な共同研究を結び、大きな成果につなげている。基礎研究だけでなく、社会還元のため、素晴らしい行動力で企業や VC の調査も行い、がん治療への応用にも積極的に取り組んでいる。時計調節化合物に関する廣田研究者等の総説が 2017

年ノーベル生理学・医学賞の Scientific Background で引用された。

(3) 科学技術の進歩に資する視点から見た研究成果

「立体構造にもとづく次世代ゲノム編集ツールの創出」西増弘志(2期生)

各種の CRISPR-Cas9 の結晶構造解析を立て続けに成功した。また、PAM(proto-spacer adjacent motif) 認識配列を変えた各種 Cas9 の変異体の構造ベース設計・機能確認・結晶構造解析にも成功した。西増弘志は第 1 回日本医療研究開発大賞日本医療研究開発機構 (AMED) 理事長賞(ゲノム編集ツール CRISPR-Cas9 の作動機構の解明及び新規ツールの創出・実用化)を受賞した(11月17日)。

(4) 科学技術イノベーション創出に貢献する卓越した成果の萌芽はあるか、国内外の競合技術と比較して技術の独創性・先行性・優位性は国際的にどのような水準が期待できるか

古寺哲幸、西増弘志等の研究成果“Real-space and real-time dynamics of CRISPR-Cas9 visualized by high-speed atomic force microscopy”が Nature Communications 8, Article number:1430(2017)で公開され、東京大学、金沢大学、日本医療研究開発機構(AMED)、科学技術振興機構(JST)はプレスリリース(CRISPR-Cas9 が DNA を切断する瞬間の撮影に成功)した(11月10日)。本研究成果は、CRISPR-Cas9 による DNA 切断メカニズムの深い理解につながるとともにゲノム編集技術の高度化、さらには、DNA、タンパク質等を 1 分子の動きでとらえる基盤技術となると期待される。古寺研究者は第 14 回(平成 29 年度)日本学術振興会賞を受賞した。

(5) 研究成果によってもたらされた国内外の顕彰・受賞、等

・堀 雄一郎(1期生)

平成 28 年度科学技術分野の文部科学大臣表彰若手科学者賞(2016.4)

・古寺哲幸(2期生)

① 日本生物物理学会第 9 回若手奨励賞(2013/10/29)

② 第 14 回(平成 29 年度)日本学術振興会賞(2017/12/26)

(ミオシン分子の歩行運動の直接高解像度動画映像の取得)

・佐藤匡史(2期生)

平成 28 年度名古屋市立大学学長表彰(2016/10/28)

・角野 歩(2期生)

① 第 91 回日本生理学会大会優秀ポスター賞(2014/3/16)(カリウムイオンチャネル KcsA のゲート開閉と連動した膜中集合・離散挙動：原子間力顕微鏡による直接観察)

- ② 福井大学医学部教員・学生等による優秀論文賞(2014/4/25)
「Gating-Associated Clustering-Dispersion Dynamics of the KcsA Potassium Channel in a Lipid Membrane」2014. 4
- ③ 第 91 回日本生理学会大会 優秀ポスター賞「カリウムイオンチャネル KcsA のゲート開閉と連動した膜中集合・離散挙動：原子間力顕微鏡による直接観察」2014. 3

・西増弘志(2 期生)

- ① 平成 26 年度 文部科学大臣表彰 若手科学者賞(2014/4/15)
(酵素の多様性を生み出す分子基盤の研究)
- ② SPRUC 2014 Young Scientist Award(2014/9/14) (RNA サイレンシングの分子機構の解明)
- ③ 平成 26 年度 日本結晶学会 進歩賞「巨大なりボヌクレオ複合体および二機能性酵素の結晶構造解析」2014. 11
- ④ 平成 26 年度 日本生化学会 奨励賞「立体構造から迫る酵素の作動機構」2014. 10
- ⑤ SPRUC 2014 Young Scientist Award「RNA サイレンシングの分子機構の解明」2014. 9

・野田岳志(2 期生)

日本顕微鏡学会 奨励賞(2015/5/14)「インフルエンザウイルスの細胞内増殖機構に関する研究」

・光武重代理(2 期生)

分子シミュレーション研究会学術賞(2013/11/20) (多次元焼き戻し法の開発及び緩和モード解析と WHAM 法の一般化による構造解析法の開発)

・濱崎万穂(2 期生)

大阪大学総長奨励賞(研究部門)(2015/7/14)

・渡邊力也(2 期生)

- ① 第 39 回日本生体エネルギー研究会・優秀発表賞 (2013/12/20) (脂質膜アレイを利用した膜輸送体の物質輸送の 1 分子計測)
- ② Best Poster Award (Tokyo ATPase Workshop) (2014/6) (Novel platform for single molecule analysis of membrane transporter activity by using arrayed lipid bilayer chambers)
- ③ 一般財団法人エヌエフ基金 研究開発奨励賞 優秀賞「次世代膜輸送体研究のための超高感度計測技術の開発」2014. 11
- ④ Tokyo ATPase Workshop Best Poster Award 「Novel platform for single molecule analysis of membrane transporter activity by using arrayed lipid bilayer chambers」

2014. 6

- ⑤ 文部科学大臣表彰若手科学者賞(2015/4/15)「生体分子機械の1分子生物物理研究」
- ⑥ 公益財団法人 長瀬科学技術振興財団 長瀬研究振興賞(2016/4/1)「酵素による異種エネルギー変換機構の解明と応用」
- ⑦ Lab on a Chip Emerging Investigators (2016/7/1)
- ⑧ コニカミノルタ画像科学奨励賞(2016/3/4)「膜タンパク質のための革新的な光学計測デバイスの開発と応用」

・有田恭平(3期生)

- ① 文部科学省若手科学者賞(2015/4/17)「エピジェネティックな現象を担う分子の構造生物学的な研究」
- ② エピジェネティクス研究会奨励賞(2015/5/26)「DNA維持メチル化に関与する UHRF1 タンパク質の構造生物学的研究」

(6)本研究領域に続く研究資金の獲得状況

さきがけ研究者 33 名が各人のさきがけ研究開始以降に獲得した件数は、民間からのものを含めて合計 105 件であった。105 件の内訳を表に示す。

表 本研究領域に続く研究資金の獲得状況

制度名	役割	件数
科学研究費 特別推進研究	分担	2
科学研究費 新学術領域研究 計画研究班 公募研究班	代表	1
	代表	14
科学研究費 基盤研究 A	分担	4
科学研究費 基盤研究 B	代表	13
	分担	3
科学研究費 基盤研究 C	代表	4
	分担	1
科学研究費 挑戦的萌芽研究	代表	7
科学研究費 挑戦的研究	分担	1
科学研究費 若手研究 A	代表	4
科学研究費 若手研究 B	代表	2
日本医療研究開発機構 (AMED)	代表	3
	分担	1
科学技術振興機構 (JST)	代表	1
	分担	2

民間	—	32
その他	—	10

合計 105

大型研究資金(40,000千円以上)としては、以下があげられる。

氏名 (役割)	制度名	研究課題名	研究期間
塚崎智也 (代表)	新学術領域(動的構造生命)(計画研究班)	タンパク質分泌システムの活写	H26-30
真柳浩太 (代表)	新学術領域「染色体OS」(公募研究班)	電子顕微鏡による染色体動態を担う超分子複合体の構築原理及び制御・遷移機構の研究	H28-29
村田武士 (代表)	革新的研究開発推進プログラム(ImPACT)	理論計算と進化分子工学を融合したG蛋白質共役型受容体(GPCR)の革新的耐熱化法の開発	H28-30
古寺哲幸 (分担)	JST 戦略的創造研究推進事業CREST	高速原子間力顕微鏡1分子計測のデータ同化による生体分子4次元構造解析法の開発	H29-35
野田岳志 (代表)	日本医療研究開発機構「感染症研究革新イニシアティブ」	ラッサウイルスの細胞内増殖機構に関する研究	H29-32
渡邊力也 (代表)	日本医療研究開発機構AMED PRIME	脂質輸送タンパク質の高感度機能解析にむけた生体膜マイクロチップの開発と創薬への応用	H28-32

民間からの研究資金は概して低額(数百万円/件)であるが、以下の様な高額(30,000千円)な例もあった。

氏名	制度名	研究課題名	研究期間
野田岳志 (代表)	武田科学技術振興財団研究助成	インフルエンザウイルスの増殖機構の解明	H29-30

多くの研究者はさきがけ研究開始以降に他の研究資金も獲得しており、さきがけ研究終了以降も研究を継続できる状況にある。

(7)チャレンジングな課題であるため、終了時点では研究の途上であるが、将来性が見込まれ、大きな成果に繋がる可能性があるものなど

「クロマチン構築に連携した転写 dynamics の構造解明」山田和弘(1期性)

RNA polymerase がクロモソームを乗り越える超分子複合体のクライオ電顕解析を行うべく、厳密な生化学解析（ゲルシフト、光散乱、超遠心分析）を行い、stoichiometric な複合体の形成を確認でき、負染色による低分解能構造がわかった点は評価できる。調製の困難な複合体なので、進捗が早くないことはやむを得ないが、試料調製や stoichiometry も慎重に確認しているので、電顕での構造解析をもっと強力で押し進め、マシンタイムが確保しやすいのであればまずは負染色による解析も積極的に行うべきである。今後の複合体の解析に期待したい。

「転写基本因子 TFIID の結晶構造解析を介したクロマチン転写制御機構の解明」

安達成彦 (2 期生)

純度に改善すべき点はあるが、転写基本因子 TFIID を構成する発現量が多くない 15 種類のタンパク質の超分子複合体を発現し、90%の純度の精製に成功し、結晶化の前段階まで進められたことは大きな進展である。ただし、TFIID の結晶化と立体構造解析の達成のためには、なんらかのブレークスルー（新しい技術開発）等が必要かもしれないので、タンパク質試料作製の効率化、再構成の方法の簡便化等の技術を種々検討して開発することで、巨大な複合体タンパク質構造解析に必要な国際競争力をつけていくことを期待する。

「転写メディエーター複合体 CDK モジュールの構造機能解析」今崎 剛 (3 期生)

転写メディエーター複合体の CDK モジュールの立体構造を解明し、機能解析への展開、患者で発見されている変異の機能への影響解明へつなげようと計画した。当初、結晶化を目指したが、困難であったため、クライオ電顕へと方向転換した。サンプル精製とリン酸化の活性評価系は確立でき、目的に向かって前進しており、電顕構造解析の成果を期待したい。

「中性子散乱と計算機科学の融合による蛋白質のドメインダイナミクスの解析」中川 洋 (3 期生)

中性子散乱には試料がたくさん必要なこと、マシンタイムを取るのが難しいことから、あらかじめ MD 計算によって中性子散乱実験の有効性を確認したり、実験条件の検討を行うことが重要である。本研究ではエリスロポエチン受容体 (EPOR) と MurD をモデルタンパク質として、MD 計算をあらかじめ行うことで、中性子スピンエコー法 (NSE) で実験を行う意義があるかどうか、予想される中性子スピンエコー法 (NSE) プロファイルと実際の NSE プロファイルを比較し、NSE 実験と MD 計算の相関構造解析が合理的に行えるかなどについて確認した。EPOR の調製で手間取った遅れは残念であるが、その後対象タンパク質を MurD に代えて遅れを取り戻した。日本で NSE 測定ができないという悪条件ながら、鋭意研究を進めてきたといえる。是非、日本の中性子実験の第一人者として成長していくことを期待したい。

8. 総合所見

(1) 研究領域および研究総括の設定が適切であったかどうか（文責 JST）

タンパク 3000 プロジェクト(文科省 2002-6)、ターゲットタンパク研究プログラム(文科省 2007-11)の終了をうけ、若槻壮市氏は日本学術会議公開シンポジウム「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」を主導し、構造生命科学を提唱した。構造生命科学とは、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のダイナミクスを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・医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ことを目指す新しい科学である。

研究総括に就任された若槻壮市氏は、領域内で構造生命科学の概念を推奨し、その結果、研究領域内研究者あるいは外部研究者との連携、共同研究が進展し、多くの研究成果が得られるに至った。2013年には日本の高エネルギー加速器研究機構から米国 SLAC 国立加速器研究所/スタンフォード大学医学部に異動されたが、引き続き研究総括を勤められさきがけ研究者の研究の方向性等について数多く指導された。研究領域および研究総括の設定は極めて適切であった。

(2) 研究領域のマネジメントについて

構造生命科学という新たな分野の創生に向けて、そのベースとなる構造生物学の中核としての X 線結晶構造解析、X 線散乱、NMR だけでなく、AFM、電顕、計算機科学、FT-IR 分光、中性子スピンエコーなどの新出分野からも広く課題を募った。さきがけ研究は基本的に個人研究を重視するが、本研究領域では、構造生命科学を推し進める上で、異分野連携を特に重視した。重要な生物学テーマを掘り下げる上でこれまで構造生物学を使ってこなかった研究者でも、さきがけ研究で構造解析を積極的に取り入れていこうという課題を重要視して選考にあたった。2年目、3年目の選考の際には、領域全体としての様々な研究テーマ、手法のバランスを考慮して選考に臨んだ。研究領域の運営は、多岐の専門分野から参画していただいた領域アドバイザーと密に連携し、各研究者の持つ強みを伸ばし、研究上の問題点を共有しながら連帯的なアドバイスを行った。同名の CREST 研究領域との連携を特に重視し、合同領域会議、成果発表、さきがけ研究を伸ばしていけるような共同研究チームが自然と組み立てていくような領域運営を目指した。

(3) 研究領域としての研究成果

2年度に採択した高速原子間力顕微鏡（AFM）に関する研究では、装置技術の優位性だけでなく、それを用いた応用研究が著しく進み本研究領域から世界をリードする発見が次々と生まれた。その背景には、構造生命科学さきがけ研究領域内の別の研究者が最初から研究提案に取り入れたものとして研究推進したものだけでなく、領域会議等を通して生まれ

た新たな異分野連携からも画期的な成果が生まれた。例えば、CRISPRのダイナミックな作用機序を高速AFMで観察した例などは、もともとの研究計画にはなかったが、結晶解析レベルのよい複合体サンプルを用いることで、リアルタイムで遺伝子編集が行われていく映像化が可能となり、海外でも非常に大きな反響を呼んでいる。

一分子計測用のチップ開発は、脂質二重膜に膜タンパク質複合体を一つずつ埋め込み数万の複合体を、並行同時測定を可能とする画期的な技術であるが、数回の領域会議を通して、脂質二重膜を非対称にできないかという議論を行い、さきがけ研究者がそれを真摯に受け止め開発を進めることで、ついに、非対称脂質二重膜装着を可能にただけでなく、それを用いてflippaseの一分子解析を進めることで、脂質分子が二重膜上下間をどのように移動するかという生物膜の根本的な疑問を解く研究へと発展させた。

(4) 科学技術イノベーション創出への展望

CRISPRを用いた遺伝子改変技術、概日時計の作用機序とそれを制御する薬物の開発、薬の3~4割のターゲットであるGPCRを制御する低分子化合物の作用機序の解明など、将来のquality of life向上に直接貢献できる科学技術イノベーションの芽を創出できただけでなく、それを支える新たな構造生命科学技術の開発が数多くなされ、新たなイノベーション創出を担うベースも出来上がった。

(5) 本研究領域を設定したことの意義、科学技術に対する貢献、問題点等

個人研究を主としたさきがけ研究のあり方を、異分野連携を横軸として取り入れることで、若手研究者が、いくつもの発見をし、また、新技術を創生し、基礎・応用の両面で著しい成果をあげ、今後の構造生命科学を担う第一人者として育ってきたことの意義は大きい。その一方、大きなテーマを掲げ、奮闘しながらも初期の成果を達成できずに研究終了を迎えた研究者もいるが、この間の経験、培ってきた研究ネットワークを基に今後の努力も続けていくことで大きな成果につながる可能性が大いに期待できる。問題は、これらの研究者が今後どのようにして大規模な研究費を獲得できるようになるキャリアパスが現在の日本で十分に確立されていない点である。

(6) 今後への期待、展望

構造生命科学さきがけ研究領域で目指したのは、構造生物学研究者が自分の強みを生かして生命科学を展開できる素地を作ることであり、本来、異分野連携を基本とするものである。ここで生まれたユニークな研究がより大きな展開へと繋がるとともに研究者たちが次のリーダーとして育っていくことを期待したい。大きな目標を持って難問に取り組んだが、一定の成果で初期の大目標まで達成できなかった研究者も、問題点を冷静に分析し新たな目標を持って研究を進めて行って欲しい。

さきがけ研究者が大型研究費を獲得できるようになるまでのギャップ期間に新たな研究

ネットワーク作りができるような制度が十分な規模で確立されることを期待したい。JSTで新たに始まる「さきがけネットワーク」はまさにこのようなニーズに応えようというものだが、CREST、特別推進、などの大型研究費獲得の困難さを考慮すると、橋渡し研究制度の規模、研究期間のより一層の配慮が必要である。

領域会議における研究交流を通して非常に多くの共同研究が生まれ、卓越した成果が得られただけでなく、こうしてできた人的ネットワークは、さきがけ研究者の今後の研究展開、キャリア構築に大きな糧となるであろう。

以上