

戦略的創造研究推進事業
—個人型研究（さきがけ）—

研究領域「生体分子の形と機能」

研究領域事後評価用資料

平成19年3月19日

1. 研究領域

「生体分子の形と機能」（平成 13 年度発足）

研究領域の概要：

本研究領域は、遺伝情報が機能として発現するのを支えている物理的実体としての生体分子（タンパク質）に焦点をあて、物理学、化学等の物質科学の原理に基づき、その立体構造形成の仕組みや立体構造に基づく機能発現の仕組みを研究するとともに、今急速に蓄積が進んでいるゲノム情報等を対象としたバイオインフォマティクス的手法を用いた研究も対象とする。

具体的には、タンパク質等の立体構造の実験的決定、理論的予測、物性研究、相互作用や複数の分子からなる超分子構造体の解析に関する新しい研究方法の開発等の基礎的研究とともに、合理的薬物設計、生物的機能の工学的利用を目指した応用的研究が含まれる。

2. 研究総括

郷 信広 （日本原子力研究開発機構 特別研究員）

3. 採択課題・研究費

(百万円)

採択年度	研究者	所属・役職 上段：H19年3月現在 中段：終了時 下段：応募時	研究課題	研究費
平成 13年度	伊倉 貞吉	東京医科歯科大学大学院疾患生命科学部助教授 同上 キリンビール探索研究所博士研究員	水和情報を取入れた蛋白質相互作用解析法の確立	49
	稲葉 謙次	九州大学防御医学研究所助教授 科学技術振興機構さきがけ研究者 京都大学ウィルス研究所博士研究員	oxidative protein folding に関わる細胞因子の構造・機能解明とその工学的利用	40
	井上 豪	大阪大学大学院工学研究科助教授 同上 同上講師	2種のプロスタグランジン合成酵素の構造解析と医薬品への応用	49
	木下 賢吾	東京大学医科学研究所助教授 同上 横浜市立大学大学院総合理学研究科助手	たんぱく質の構造機能相関を利用した構造からの機能予測法	36
	永井 健治	北海道大学電子科学研究所教授 同上 理化学研究所脳科学総合研究	色素タンパク質による生体機能の時空間的な不活性化法の確立	53

		センター研究員		
	長野 希美	産業技術総合研究所生命情報 科学研究センター研究員 同上 同上特別研究員	新規機能創製を目指した酵素蛋白質の立体構造・触媒機構の系統的 解析	35
	根本 知己	自然科学研究機構生理学研究所 助教授 同上助手 岡崎国立共同研究機構生理学研究所助手	2光子励起法を用いた生体膜融合分子機能の顕微解析とシステム化	43
	早川 枝李	東京女子医科大学国際統合医科学 インスティテュート助手 科学技術振興機構さきがけ研究者 NIH NIAAA/LMBB/SFS 博士研究員	機能性分子素子の構築を目指した脂質膜の物性に関する基礎的研究	43
	水島 恒裕	名古屋大学大学院工学研究科助手 同上 大阪大学蛋白質研究所博士研究員	癌・パーキンソン病の解明を目指したユビキチンリガーゼ複合体の 結晶構造に関する基礎的研究	44
	水谷 泰久	大阪大学大学院理学研究科教授 神戸大学分子フォトサイエンス 研究センター助教授 同上	タンパク質機能の構造揺らぎの検出と制御	48
平成 14年度	佐藤 健	理化学研究所中央研究所研究員 同上 同上	タンパク質選別輸送装置の人工膜小胞への再構成	51

沈 建仁	岡山大学大学院自然科学研究科 教授 同上 理化学研究所播磨研究所前任研究員	生体光エネルギー変換の分子機構－光化学系Ⅱ複合体の構造と機能の解明及びその応用	53
高野 和文	大阪大学大学院工学研究科助教授 同上 同上助手	蛋白質の「配列－構造－安定性」相関の系統的解析	41
田口 英樹	東京大学大学院新領域創成科学研究科助教授 同上 東京工業大学資源化学研究所助手	シャペロニンの役割の解明による効率的なタンパク質折りたたみ法の確立	50
濡木 理	東京工業大学大学院生命理工学研究科教授 同上 東京大学大学院理学系研究科助教授	構造ゲノム科学およびプロテオミクスに基づく新規の遺伝暗号翻訳装置の同定と機能発現メカニズムの解明	78
芳坂 貴弘	北陸先端科学技術大学院大学 マテリアルサイエンス研究科助教授 同上 岡山大学工学部助手	蛍光標識アミノ酸の導入によるタンパク質の新規構造機能解析法の開発	60
松浦 友亮	大阪大学大学院工学研究科助手 同上 Universitat Zurich Biochemisches Institut, Postdoctoral fellow	分子進化工学的手法による新規トポロジーを有する蛋白質の探索	41

	村上 聡	大阪大学産業科学研究所助教授 同上 同上助手	薬剤耐性化問題の克服を目指した多剤排出蛋白質の薬剤認識機構の 解明とその応用	37
平成 15年度	小澤 岳昌	自然科学研究機構分子研究所 助教授 東京大学大学院理学系研究科 講師	タンパク質オルガネラ移行と遺伝子発現の非侵襲的時空間解析法の 確立	52
	木下 専	京都大学大学院医学研究科 先端領域融合医学研究機構助教授 同上	極低温電子線断層法によるセプチン系超分子構造体の解析	46
	西坂 崇之	学習院大学理学部助教授 同上	蛋白質1個における局所的構造変化の可視化	52
	林 重彦	京都大学大学院理学研究科助教授 同上 (平成18年9月研究終了) 京都大学福井謙一記念研究センター 研究員	ミクロな化学反応過程がもたらすマクロなタンパク質機能発現の 分子物理	37
	宮田 真人	大阪市立大学大学院理学研究科 教授 同上助教授	マイコプラズマ滑走運動の分子メカニズム	48
			総研究費	1085

4. 研究総括のねらい

われわれのさきがけ「生体分子の形と機能」の研究領域は、冒頭の研究領域の概要に述べたように、生体分子（タンパク質）に焦点をあて、物理学、化学等の物質科学の原理に基づき、その立体構造形成の仕組みや立体構造に基づく機能発現の仕組みを研究するとともに、今急速に蓄積が進んでいるゲノム情報等を対象としたバイオインフォマティクス的手法を用いた研究も対象とするものである。

21世紀の生物学の重要な方向性の一つは、ゲノムを構成する個々の遺伝子の担う機能が統合され、最終的には個体が、さらにはエコシステムができあがるシステムとしての生物学にある。さきがけにおけるわれわれの研究領域「生体分子の形と機能」は、この方向性の出発点となるので、個々の遺伝子とその産物であるたんぱく質分子のレベルの研究をしっかりとやることが重要との認識に基づくものである。

個々の遺伝子の機能を解明しようとする研究は3つに大別できる。第1の研究手法は、個々の遺伝子の塩基配列を対象とし、塩基配列に人工的に加えた変異の高次機能への影響を分析することによって、各遺伝子の担う要素機能と、機能統合の際の遺伝子の関わりを解明しようとする分子生物学的研究手法である。第2の研究手法は、各遺伝子とその産物である実体としての生体高分子と捉え、要素機能をその分子の物理化学的振る舞いで、また機能統合を分子間相互作用として、理解しようとする生物物理学的研究手法である。第3の研究手法は、総ての生物は進化の産物であることに基礎を置く博物学的手法によって遺伝子の機能を解明しようとする生物情報学（バイオインフォマティクス）的手法である。

われわれのさきがけ「生体分子の形と機能」の研究領域においては、3つの研究手法のうち、第2、第3の手法による研究を取り上げることとし、①物質科学に立脚して生体分子の立体構造形成の仕組みを解明する分野、②立体構造に基づく機能発現の仕組みを解明する分野、③蓄積が進んでいるゲノム情報や、プロテインデータベース情報をベースに情報処理技術を用いて構造と機能の相関を予測するバイオインフォマティクスの3分野から研究課題を採択することとした。

さきがけ研究という事業は、主に30歳台の優秀な若手研究者に3年間かなり潤沢な研究費を支給し、研究者個人の努力による研究成果を期待するものであるが、実は3年間に達成される直接の研究成果と共に、その間の研究員の研究者としての成長が大きな果実である。さらに言えば、相当数の若手研究者が一流の研究者に育つことによる研究分野の活性化が果実である。研究総括としては、この領域がそのように機能することを期待したい。明治維新における松下村塾、量子力学創成期におけるコペンハーゲン学派等、一群の若者が日常的に切磋琢磨して時代を切り開いた例は多い。研究総括としては、この領域の研究者が、互いに刺激しあって新しい時代を切り開く研究者集団に育って欲しい、と夢見ている。

5. 選考方針

(1) 選考の基準

さきがけ研究制度の趣旨に鑑み、選考にあたっては、下記事項を重視した。

- ① 研究領域の趣旨に合致する必要があるが、領域の定義は広めに捉える。
- ② 研究者自身による独創性のある研究構想であること。
- ③ 知的財産の形成や新技術の創製につながるような、今後の科学技術にインパクトを与える可能性を有しているものと共に、当面の応用を意識しない基礎研究も重視する。
- ④ 3年間で達成される研究成果のみを求めるのではなく、それを超えて真に重要な研究を成し遂げようとする高い志と冒険心も評価する。そのために、研究構想が現実的なものについては、3年間の構想を厳しく評価し、夢を追及する面のあるものに関しては、夢の質と研究者の資質を問う。

(2) 選考の方法

- ① 選考は「生体分子の形と機能」領域に設けた選考委員8名と研究総括で行う。
- ② 選考方法は、書類選考、面接選考及び総合選考とする。
- ③ 一応募課題につき研究総括および領域アドバイザー2名の計3名が書類審査し、書類選考会議において面接選考の対象者を選考した。続いて、面接選考および総合選考により、採用候補者を選定した。

この結果、添付資料の第1項に記載したような採択状況となった。

6. 領域アドバイザーについて

上記に示したように本領域の研究は、生体分子の構造形成、構造に基づく機能発現、及びバイオインフォマティクスの3分野に大別されるので、それぞれの分野を牽引して頂ける専門家に就任を依頼したが、依頼にあたっては特にアドバイザー自身が現在第一線で活躍していることを基本方針とした。30歳代の比較的若い研究者の指導や育成をお願いする上で、アドバイザー自身も現役研究者として活躍されている方が議論が現実的になり、相互理解も深まると考えたからである。

ただしアドバイザー自身が現役であるため多忙を極めることは避けられなく、研究途中で2名が退任されたが、途中から1名に参加頂いたので、8名体制、最終年度のみ7名体制で進めることができた。

機能発現関係のアドバイザーとしては、当初、板井昭子（医薬分子設計研究所代表、医薬開発、計算化学）、北川禎三（自然科学研究機構教授/現在豊田理研フェロー、振動分光学、生体分子科学）、月原富武（大阪大学蛋白研教授、生体超分子のX線構造解析）、近藤滋（理研チームリーダー/現在名古屋大学教授、発生生物学、理論生物学）の各先

生にお願いしたが、板井昭子先生は会社経営にも多忙を極め平成14年4月で退任された。構造形成関係のアドバイザーとしては、桑島邦博（東京大学教授、生物物理学、蛋白質科学）、中野明彦（東京大学教授、細胞生物学）、吉田賢右（東京工業大学教授、生化学、分子生物学、生物物理学）の各先生にお願いした。バイオインフォマティクス関係のアドバイザーとしては、五條堀孝（国立遺伝研教授、分子進化学、情報生物学）先生に当初お願いしたが、研究センター長の重責もあり平成17年7月で退任された。この分野では平成14年5月から西川建（国立遺伝研教授、バイオインフォマティクス）先生にお願いした。中でも近藤先生は、自身少し前にさきがけ研究者であった若手のリーダーで、その鋭い新鮮なアドバイスは研究者に大きな刺激になった。

このように、各分野の第一線研究者として活躍され、若い研究者への指導にも熱意あるアドバイザーによって、本領域が活性化し、成果を上げることが出来たと確信する。

領域アドバイザー	現所属	現役職	任期
板井 昭子	(株)医薬分子設計研究所	代表取締役	平成13年10月～ 平成14年4月
北川 禎三	豊田理化学研究所	豊田フェロー	平成13年10月～ 平成19年3月
桑島 邦博	東京大学大学院 理学系研究科	教授	平成13年10月～ 平成19年3月
五條堀 孝	情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所	教授	平成13年10月～ 平成17年7月
近藤 滋	名古屋大学理学部 生命理学科	教授	平成13年10月～ 平成19年3月
月原 富武	大阪大学 蛋白質研究所	教授	平成13年10月～ 平成19年3月
中野 明彦	東京大学大学院 理学系研究科	教授	平成13年10月～ 平成19年3月
西川 建	情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所	教授	平成14年5月～ 平成19年3月
吉田 賢右	東京工業大学 資源化学研究所	教授	平成13年10月～ 平成19年3月

7. 研究領域の運営について

7-1 研究総括の方針や研究領域のマネジメントについて

応募課題の採択にあたっては選考方針に示したように、「生体分子の形と機能」という領域の定義は広めに捉え、①生体分子立体構造の仕組み解明、②立体構造に基づく機

能発現の仕組み解明、③バイオインフォマティクス手法による構造・機能予測、の3分野に適合する研究課題を各年度で採択した。

下表に示すように、第1年目は、本領域の第1の柱として重要視したたんぱく質の立体構造形成に関する研究課題を多く採択し、またバイオインフォマティクスの課題も2件採択した。第2年目、3年目は第2の柱である機能発現の研究課題も重視して採択を行った。

研究分野	採択研究課題数		
	2001	2002	2003
生体分子（たんぱく質）立体構造形成の仕組み解明	5	3	1
立体構造に基づく機能発現の仕組み解明	3	5	3
バイオインフォマティクス手法による構造機能予測	2	—	1

研究総括は研究期間中に、全ての研究者の所属機関を訪問し研究環境の調査と研究進捗状況の把握を行い、研究機関関係者にさきがけ研究への協力を依頼した。

3年間に各研究者に支給された研究費は、個人研究を遂行するためにはかなり潤沢な額である。しかし、多くの場合、始めから研究室を立ち上げるのに必要な額には届かない。したがって、多くの研究者は既に確立された大研究室の軒を借りて研究を遂行した。ほとんどの場合、大研究室の主宰者はさきがけ研究の研究者の研究を寛容な態度で見守っていただけた。多少微妙な問題が生じた場合も、研究総括からのお願いに率直に対応していただけた。

年二回の領域会議は、当初研究者の負担となることを危惧したが、やるからには研究者同士が積極的に刺激し合え得る機会になることを期待した。そのために会議はできるだけ形式ばらずくつろいだ雰囲気、しかし、科学的な内容に関しては高い厳しさを維持して開きたいと考えた。結果として、個々の研究者の質が極めて高いこと、および、研究者の専門分野が通常の学会で顔を合わせる範囲よりは広いことが幸いして、年二回の領域会議は極めて生産的な議論の場になった。この場を通して、研究者同士が刺激しあい、研究者同士間の共同研究が数多く生まれた。研究期間を過ぎた研究者も、領域会議における議論の場を求めて、ほぼ全員が自主的に参加している。

当領域の研究成果の一般公開のためのシンポジウムは、科学技術振興機構のご理解を得て、CRESTの領域「たんぱく質の構造・機能と発現メカニズム」と合同で開催することができた。これにはCRESTの大島泰郎研究総括のご理解、ご協力ももちろん不可欠であった。合同開催の結果、シンポジウムにはたんぱく質分野に関心のある幅広い範囲の聴衆の参加を得ることができた。また、さきがけの研究者にとっては、より確立した研究者が主体のCRESTと合同の発表の機会を得て、強い刺激となった。合同シンポジウムではさきがけ研究者の積極的な発表、討論参加態度が印象的であった。

領域運営に当たっては、経理事務、報告書作成等の形式的な作業で研究者にかかる負担をできるだけ軽減するように、細心の注意を払った。具体例をひとつだけ挙げれば、領域会議における発表と議論の様子をビデオに撮り、後ほど研究者に提供した。研究者は、その貴重な記録を反芻して、次の研究展開を考えるのに役立てたという。このような支援はある意味当然のことかもしれないが、やはり特記しておきたい。この点に関しては、領域事務所のスタッフの献身的なご尽力に、あらためて深く感謝する。

7-2 研究テーマの導き方について

研究の常として、当初想定した環境が変化し、途中で目標を修正する必要が生じることはよくあることである。本領域においても当初構想していた目標の一部が、競合相手に先を越されたとか、研究計画の段階では使用を想定していた原料や機器が、環境の変化や研究の進展に伴い使用が困難なことが判明し、代替手段を模索する必要が生じるなどの事例はいくつかあった。逆に当初の計画目標を達成し、さらに先へ進みたいとの要請が出る事例もあった。

当初目標の達成が困難になり、縮小や転換が必要な場合は、当初掲げた目標の基本精神は変更しないこと、すなわち当初の研究課題は生かし、その中で手段や対象の変更はやむを得ないという方針で対処した。一例では、当初、脂質膜と牛ロドプシン活性の関係究明を目指した研究が、狂牛病の影響で牛の目玉原料が入手困難となり、継続が困難になった。そこで、機能性分子素子の構築を目指した脂質膜の物性に関する基礎的研究という、当初課題は変えずに、対象を結核菌宿主細胞に変更し、脂質膜物性や脂質分子の形と結核菌生存機構の関係解明に転換した例がある。

逆に当初計画をさらに前へ進めたいという研究計画の拡大要請については、さきがけ研究の精神から極めて歓迎すべきことであり、研究計画の妥当性や研究者本人の熱意が本物かどうかを見定めた上で、予算的な支援を行うなどの対応をとった。

8. 研究を実施した結果と所見

8-1 研究領域全体としての特筆すべき研究成果

本領域の特筆すべき研究成果のいくつかは、プレスリリースされたが、これらは添付資料の第5項(1)にまとめた。この中で最初の永井研究者の成果と、9番目の濡木研究者の成果は、それぞれ理研及び産総研からのプレスリリースであったが、その他の8件は全てJSTが主体になってプレスリリースしたものである。

特に2006年度に入ってから、たんぱく質の立体構造形成の仕組み解明の分野の研究から、堰を切ったように結晶構造を解いてメカニズムを解明した成果が *Science*、*Nature*、*Cell* の有力雑誌に次々掲載された。これらの成果を上げた濡木研究者と村上研究者は2期生、稲葉研究者は1期生であり、さきがけ研究期間を終了した後も、引き続き研究を続行し成果が顕在化したものである。一流の研究は、本格的な問題に長期的

な構想を持って立ち向かって達成されるものである。主に30歳代の研究者からなるさきがけ研究においても、3年間と言う研究期間は短いけれども、それでも大きな本格的な問題に取り組んで欲しいと願っている。上の例は、そのような願いを叶えてくれた好例で、その成果は3年の研究期間を過ぎてから大きく実を結んでいる。

またこの中で、7番目の濡木研究者の成果と、最後の稲葉・村上研究者の成果は、本領域の中で知り合った研究者同士が、難結晶性のたんぱく質の結晶化に対して研究協力、もしくは意見交換を行って解像度の良い結晶を得たために成果に結びついたものである。このような領域内の研究協力が活発に行われたことも特筆しておきたい。

8-2 個別研究の成果

本領域は平成13年度に発足し、同年12月から1期生10名が、平成14年11月から2期生8名が、平成15年10月から3期生5名がそれぞれ研究を開始し、全員が本領域で研究を全うした。以下に各研究者の研究成果の概略を各期生毎に示す。

8-2-1 1期生 (10名)

伊倉 貞吉研究者の取り上げた蛋白質相互作用への水和の影響は大変重要な課題であり、そこに着眼して地道に研究を進め、限定された環境下での定量化を行ったことは評価する。しかしこの分野は問題の重要性故に多くの研究者が多様な研究を展開している。その中でよい成果を挙げるためには、独自の視点をしっかり持ち、研究遂行上で現れる様々な問題を高い集中力で克服していかなければならない。いっそうの努力をして、高いレベルの成果を挙げて欲しい。

稲葉 謙次研究者は、大腸菌の蛋白質ジスルフィド結合導入システムの反応機構解明に関しては良い成果を挙げ、論文はscience誌の記事で取り上げられる等の注目を浴びた。しかし、さきがけ研究での主目的はこの研究者にとっては未知の挑戦である構造解析であったが期間中は矢張り結晶化が難しかった。しかし引き続き研究を続行し2期生の村上聡研究者の領域内研究協力により良質の結晶が得られ、平成18年度になって遂に蛋白質中のジスルフィド架橋創出の仕組みを解明しCell誌に成果が掲載された。見事な執念と粘りでありさきがけ研究のひとつの見本である。

井上 豪研究者は、ヒト由来の酵素で高分解能の構造解析に成功し、金属イオンによる活性化の発見を行い、金属イオン効果を構造化学的に解明したことは、大いに評価できる。その後のプロスタグランジンDおよびプロスタグランジンF合成酵素の阻害剤の開発に向けた研究は、さきがけ期間中は蛋白質の構造機能相関研究特有の複雑な問題に直面して難航していたが、平成18年度になって両阻害剤についての研究成果が実り、J. Biol. Chem誌に掲載された。

木下 賢吾研究者は、構造機能予測ソフト開発研究分野において、たんぱく質立体構造情報から機能予測する手法の開発を進め、分子表面およびその表面上の静電ポテンシ

ヤルの類似性を利用して機能未知たんぱく質の機能を予測する機能部位データベース (eF-site) 開発に成功した。このデータベースは国内外で高く評価され、日経サイエンスや Protein Data Bank でも取り上げられた点、高く評価できる。本領域にバイオインフォマティクス研究も取り入れたいという当初の狙いが達成できた。

永井 健治研究者は、光増感物質を用いる生体機能不活性化研究を進め、当初は狙い通りに研究が進まず苦しい時期を経験したが、本来の目的には合わなかった蛍光たんぱく質を、発想を変えて機能指示薬に展開し、従来品を大きく凌駕する蛍光指示薬を開発して国内外特許 6 件に結びつけた。また色々試行錯誤して狙いの不活性化も達成するなど粘り強さは評価できる。

長野 希美研究者は、たんぱく質の機能に関する比較方法に着目し、酵素触媒機構の分類データベースや表示システムという研究ツールを作成し公開したことは評価できる。研究課題に新規機能創製とあるように、今後は新規な機能を有する酵素のモデリング等が出来るよう、本研究を実用に向けて発展させてほしい。

根本 知己研究者は、機能発現機構研究分野において、2 光子励起を用いた顕微鏡による可視化解析技術を開発し、この技術を生体分子機能発現機構研究に応用して、「逐次開口放出」分泌機構の可視化に世界にさきがけて成功した。この分泌機構の異常により、急性膵炎やアレルギー性鼻炎が起こるメカニズムも解明した。本領域を生体分子の機能研究にも広げたいという当初のもう一つの構想の代表的成果である。

早川 枝李研究者の研究は、脂質の機能に着目した本領域では唯一の研究である。当初脂質膜物性と牛ロドプシン活性の関係究明を目指したが、原料入手の問題から、対象を結核菌宿主細胞に変更し、脂質膜物性や脂質分子の形と結核菌生存機構の関係解明を目指した。短期間ではあったが、結核菌由来の脂質が膜ドメイン構造を変化させ融合阻害を起こし生存するという仮説の端緒をモデル的に得た点は評価する。結核関連の集大成の論文刊行が難航しているようであるが、是非ものにして欲しい。

水島 恒裕研究者は、立体構造研究分野において、糖鎖を目印として折りたたみ異常たんぱく質にユビキチンを付加する新規なユビキチンリガーゼ複合体の糖鎖認識領域の構造決定に成功し、糖鎖認識機構を明らかにした。直接たんぱく質の構造を決定して機能発現の仕組みを明らかにするという本領域の当初の構想における代表的な成果である。

水谷 泰久研究者は、独自の工夫を重ねたラマン装置の改造により、高感度観測を可能にしてたんぱく質のピコ秒レベルの揺らぎの測定手法を確立したことは評価できる。分光学におけるフェムト秒分光グループの若手チャンピオンであり、国内では第一人者である。世界的には研究人口の多い分野であり、その中で重要な地位を占めるよう期待する。

8-2-2 2期生 (8名)

佐藤 健研究者の課題は、細胞小器官内でのたんぱく質選別輸送に関する、成功するには相当の技術レベルを必要とする難度の高い研究課題であったが、輸送小胞形成の完全再構成に関する独自の実験系を創出し、輸送小胞形成過程における低分子量 GTPase Sar1p の役割を見事に解明した。本人の研究課題に対する問題意識が極めて明確で、かつ保有する技術レベルが極めて高いことが成功の要因と評価している。

沈 建仁研究者の生体光エネルギー変換の分子機構に関する研究は、超分子複合体構造の解析精度を上げていくという、非常に困難で忍耐のいる仕事をきっちりと成し遂げた点、研究者としては感激的である。脚光を浴びる大成果ではないが、こういう粘り強い研究態度、姿勢がこの構造解析研究分野には必要であるという見本と評価している。

高野 和文研究者は、たんぱく質の配列と構造の相関関係を、安定性の要因も加えて系統的に行う研究を進め、この過程で凝集性のアミロイド配列の構造解析に成功した。アミロイド配列の繊維状凝集は、アルツハイマーやプリオンの病因とされているので、メディアからも注目された。また高野研究者は、大阪大学発たんぱく質結晶化ベンチャー「創晶」の立ち上げを主導し、1 期生の井上豪研究者および 2 期生の村上聡研究者とともに技術顧問としてその活動を支えている。

田口 英樹研究者の研究では、シャペロニン複合体の反応サイクル機構解明や、基質タンパク質が存在する場での GroEL の役割や構造解明に大きな進展があった点、評価している。特にシャペロニンの働きをタンパク質物性のレベルで考えられるようにしたことは大きな成果といえる。この分野では世界をリードする研究者であり、今後の研究進展が非常に期待できる。

濡木 理研究者は、立体構造研究分野において、遺伝情報を翻訳してたんぱく質合成に結びつける遺伝暗号翻訳装置についての構造研究を進め、遺伝暗号翻訳過程における tRNA の役割やアミノアシル tRNA 合成酵素の tRNA 認識機構や作用機序について、多くの複合体の結晶構造解析に成功して機構解明を行った。うち、鋳型非依存性 RNA ポリメラーゼ反応機構に関する論文は、さきがけ期間中に Nature 誌に掲載された。さらに平成 18 年度になってアミノアシル tRNA の変換機構が Science 誌に、tRNA 硫化反応のメカニズムが Nature 誌に、鋳型非依存性 RNA に関する進展成果が Nature 誌に掲載された。

芳坂 貴弘研究者は、機能発現機構研究分野において、さきがけ研究採択前に、4 塩基コドンによる非天然アミノ酸のタンパク質への導入という画期的で際立って斬新な手法を見出した。さきがけ研究においては、その技術を応用した FRET 解析法の開発を目指した。いくつかの技術障害をクリアして目的の FRET 解析法や導入効率を向上させる tRNA 変異体を見出し、特許出願 2 件に結び付けた点は評価できる。tRNA 変異体については生産試験検討も実施したので、今後の機能の実用化という点で成果が期待できる。

松浦 友亮研究者の研究課題は、進化工学的手法により新規機能性蛋白質をつくり出そうという試みであり、こういう分野は成果を出すのが難しいことを承知でさきがけ研究者に採択しトライして頂いた。蛋白質ライブラリーやドメイン置換を用いる進化工学

的手法により、新規な蛋白質が作りだせることを示した点は一つの成果である。未だ構造と機能の関係が明確でないので、今後その意味を突きつめる方向に進めて欲しい。

村上 聡研究者は、立体構造研究分野において、世界で始めて結晶構造解析により立体構造を解明していた多剤排出たんぱく質 AcrB の薬剤認識機構解明の研究を進め、多剤と AcrB 結合複合体や発現制御因子の結晶構造解析に成功し、AcrB 非対称構造にもとづく新しい反応形態による、薬剤の認識機構と多剤の排出メカニズムを解明した。これもインパクトの大きい研究成果であり、平成 18 年度に Nature 誌に掲載された。機能を理解するために必要な実験をデザインして、それを証明していくという、構造研究者のお手本になる研究の進め方が身につけていると感じる。

8-2-3 3 期生 (5 名)

小澤 岳昌研究者の研究課題は、二分した発光たんぱく質をプロテインスプライシングにより再構成させるという独自の手法により、生きた細胞やマウス個体中でのたんぱく質の核内移行可視化や遺伝子の可視化技術創出に、世界的にも第一級の質の高い成果を上げた。日本化学会進歩賞や文部科学大臣表彰若手科学者賞を受賞したように客観的にも高い評価を得ている。

木下 専研究者は、セプチン系たんぱく質の研究において、当初目指した構造解析は難度が高く目標達成には至らなかったものの、セプチン分子の微細形態や生理・病理機能解析において成果を上げ、たまたま発見したセプチンリング欠損と雄性不妊症との関係についての Development Cell 誌論文が京大/JST からプレス発表され、マスコミの注目を浴びた。当初目標の構造解析の道は厳しいが、他のさきがけ研究者も 2 年後に目標達成した例もあるので是非チャレンジを続けて欲しい。

西坂 崇之研究者は、たんぱく質 1 分子の運動を観察できる顕微鏡技術を開発し、回転分子モーター F1-ATPase の 1 分子の回転を可視化するという、たんぱく質科学においてインパクトの高い成果を上げた。この研究の過程で微粒子の変異をナノメートルオーダーで三次元検出できる画期的な光学顕微鏡も開発でき、特許出願に結びつけ、外国出願も承認された。今後の 1 分子生理学への貢献が期待される。

林 重彦研究者の課題は、さきがけ採択前に開発していたハイブリッド分子シミュレーション法を用いて、局所的な化学反応における電子状態の変化が、たんぱく質の構造変化と機能発現を引き起こす様子の解析を行った研究であるが、本人評価の通り大域的な構造変化を解析する手法には至らなかった。光受容たんぱく質などの化学反応解析では、従来シミュレーションより有用な手法であることを示したこと、および 1 期生の稲葉謙次研究者との領域内研究協力で、たんぱく質ジスルフィド結合創生の基本化学原理を非経験的分子軌道法を用いて理論面から解明したことは評価できる。

宮田 真人研究者の課題は、従来知られている運動系と異なる運動系の研究で、非常にユニークで興味を引くテーマであり、本人のプレゼンテーション能力も優れていることも

あって常に領域会議では議論が沸騰した。世界的に見てもこの系の研究者は他にまったく居ないと言う研究を推し進めている開拓者魂は、立派である。当初掲げた研究課題も地道に着実に進み、米国科学アカデミー紀要の解説記事や細菌関係の専門誌でも注目されたマイコプラズマの運動メカニズムの解明は高く評価できる。今年度のサイエンスチャンネル出演者として推薦し、現在成果ビデオが制作されているが、日本細菌学会等の学会でも客観的に評価され始めている。

9. 総合所見

「生体分子の形と機能」領域は平成 13 年度に出発し、最初の年に採択された 1 期生 10 名の研究者は平成 16 年度に、平成 14 年に採択された 2 期生 8 名の研究者は平成 17 年度に既に任期を終了している。そして平成 15 年に採択された 3 期生 5 名は平成 18 年度に任期を終了する。この間、添付資料に詳述したように、Nature、Science、Cell を始めとする一流の学術雑誌に多数の論文が成果として発表されている他、添付資料第 3 項に掲げた数多くの受賞があった。また第 5 項 (1) と (2) に掲げたように、多くの成果がプレスリリースされたり、マスコミに取り上げられて報道された。これらの成果を反映して、殆どの研究者が、さきがけの研究期間中、あるいは終了直後に所属機関の人事で、昇格を果たしていることから、さきがけの本領域は数多くの優れた個々の研究成果を挙げ得たと同時に、30 歳台の若い研究者をわが国におけるこの分野の研究の中心的担い手に育てることに寄与したと自負している。

また添付資料の第 6 項に示したように、同じ「生体分子の形と機能」領域に属することになり、知り合った研究者同士が、自発的に研究協力を進める領域内研究が約 10 件を数えた。自らの研究課題の促進や障壁打破に活用していることはもちろんのことであるが、中には新たなベンチャー創出のきっかけをつくるなどのユニークな領域内研究が生まれたことも、研究領域単位で研究を遂行できる「さきがけ」制度の大きな利点と考えている。このような領域内の研究協力がスムーズに遂行できたことも特筆しておきたい。約 10 件のうち、半分に当たる 5 件は既に何らかの成果が生れ、有力学術雑誌に論文が掲載されたり、受賞したりしている。

5 の (1) で触れたように、研究者の選考に当たっては、研究期間の 3 年間で確実に成果の上がることのみを求めるのではなく、長期的展望を持ち骨太の構想の下に進めるタイプの研究計画も採択した。その結果、8 - 1 でも触れたが、いくつかの研究は研究期間終了後にも大きな成果を实らせた。この点に関してはさらに言うと、長期的展望や骨太の構想をもつ研究を土木工事の検収と同じ論理で評価することは避けるべきである。研究は本質的に未知への挑戦であり、それゆえ不確実性を取り除くことは不可能であり、しかも研究努力が目に見える成果に結びつくのには一般に長い時間がかかる。使った費用が確実にその場で成果に結びつく土木工事とは、本質的に異なる営為である。長期的展望や構想をもつ研究にとっては、限られた研究期間内での論文数や受賞数など

の定量的な成果で評価するのみでは、研究者にとって好ましくない圧力が生まれる。高い志を持って真摯に研究に取り組んでいる研究者をそのような望ましくない圧力から守るために、研究が成功した時のインパクトや難課題へのチャレンジングな姿勢も重視していることを、研究者に理解して貰うことも研究総括の重要な仕事と感じていた。

上述したような本領域の研究成果が顕著に発揮できた背景として、領域アドバイザーの存在が非常に大きかった。多忙なスケジュールの中、日程を調整頂いて領域会議に出席頂き、研究課題達成への問題点、方向性、指針等についての自由闊達な議論を展開し、研究の進捗を図って頂いたし、研究者からの研究内容に関する相談があったときは、随時適確な指導や助言を頂いた。また領域活動が円滑に行われたのは、領域事務所が研究者とのコミュニケーションを図りながら支援しているところが大きく、さきがけ制度における領域事務所機能が十二分に発揮された結果と考えている。領域アドバイザーや領域事務所を含めた「生体分子の形と機能」領域の総合力が、研究者の成果発揮を支援したといえる。