

戦略的創造研究推進事業

－CRESTタイプ－

研究領域

「たんぱく質の構造・機能と発現メカニズム」

研究領域事後評価用資料

平成21年2月12日

1. 戦略目標

「遺伝子情報に基づくたんぱく質解析を通じた技術革新」

ヒトゲノム計画が進む中、遺伝子の塩基配列の解析技術は飛躍的に高度化し、併せて、遺伝子情報のデータベース化が急速に展開されている。

今後、遺伝子レベルでの生命現象を理解するとともに、遺伝子情報の医療技術等への橋渡しを行うためには、これらの遺伝子情報を活用して、個々の遺伝子が作り出すたんぱく質が生体内でどのような役割を担っているかを理解し、生命現象との係わりを解明することが重要である。

また、これらの研究は、将来的には、遺伝子情報に基づいたゲノム創薬や、高機能食物の実現、たんぱく質の高機能化、たんぱく質のデザイン等の革新技術への展開が期待される重要な分野である。

このため、戦略目標として、「遺伝子情報に基づくたんぱく質解析を通じた技術革新」を設定し、ポストゲノム研究の大きな柱であるたんぱく質について、その構造・機能解析を進めることにより、たんぱく質の役割を明らかにする。

なお、本戦略目標の下で行われることが想定される研究としては、例えば、たんぱく質の構造解析、たんぱく質の機能解析等が考えられる。

2. 研究領域

「たんぱく質の構造・機能と発現メカニズム」(平成13年度発足)

<領域の概要>

この研究領域は、生命活動の中心的役割を担うたんぱく質の構造及び機能を明らかにしつつ、応用の可能性を探求する研究を対象とするものです。

具体的には、たんぱく質の構造解析の高度化並びにたんぱく質の動的な構造変化に立脚する触媒活性や代謝調節、情報伝達等の生体反応、発生、免疫、神経系、環境適応等の高次の生命現象のメカニズムの解明とその医薬、診断技術、物質生産への応用、変性・再生等の動的な構造と物性の変化の解析とその制御や改良技術の展開、これら研究に資する新たな計測技術や研究手法の開拓を目指す研究等が含まれます。

3. 研究総括

大島泰郎 (共和化工(株)環境微生物学研究所 所長)

4. 採択課題・研究費

(百万円)

採択年度	研究代表者	研究終了時の所属・役職	研究課題	研究費
平成 13年度	岩井一宏	大阪市立大学 教授	ユビキチン修飾による蛋白質機能変換機構の解析	262
	甲斐荘正恒	首都大学東京 客員教授	ゲノム蛋白質の高効率・高精度NMR解析法の開発	648
	佐々木裕次	高輝度光科学研究センター 主幹研究員	×線1分子計測からのin-vivo蛋白質動的構造/機能解析	460
	七田芳則	京都大学 教授	ロドプシンをモデルとしたG蛋白質共役型受容体の構造・機能解析	474
	永田和宏	京都大学 教授	小胞体におけるたんぱく質の品質管理機構	453
	箱嶋敏雄	奈良先端科学技術大学院大学 教授	たんぱく質の動的複合体形成による機能制御の構造的基盤	270
平成 14年度	一條秀憲	東京大学 教授	ストレスの受容・認識とシグナル変換の分子機構	349
	伊藤維昭	大阪大学 招聘教授	たんぱく質の細胞内ダイナミズムの原理と制御装置	233
	後藤祐児	大阪大学 教授	アミロイドーシス発症の分子機構解明	294
	反町洋之	東京都医学研究機構 プロジェクトリーダー	細胞内モジュレータプロテアーゼの生理機能の解析	318
	山口明人	大阪大学 教授	異物排出トランスポーターの構造機能解析	406
	吉森 保	大阪大学 教授	たんぱく質と膜が造る細胞内物流システム	323
	米澤一仁*	神戸大学 教授(故人)	細胞成長を司るたんぱく質群の同定と機能解析	201
平成 15年度	荒木弘之	情報・システム研究機構 教授	核酸合成に関わるたんぱく質複合体の構造と機能解析	502
	佐方功幸	九州大学 教授	細胞周期/チェックポイント制御たんぱく質の構造と機能の解析	357
	鈴木 理	産業技術総合研究所 グループリーダー	FFRPたんぱく質群によるDNA・リガンド識別機構の解明	425
	藤田禎三	福島県立医科大学 教授	生体防御におけるたんぱく質間相互作用と機能発現機構の解析	498
*：代表者急逝のため平成17年度にて研究中止			総研究費	6473

5. 研究総括のねらい

本研究領域の設定は、ゲノム科学の進展を受けて、ポストゲノムの最重要研究領域であるたんぱく質の機能・構造解析をとりあげ、特に同じ時期に立案中であった「タンパク 3000」プロジェクトと相補的な関連を保つことを狙って策定した。タンパク 3000 プロジェクトでは、たんぱく質の網羅的解析に重点をおき、いわば浅く広くたんぱく質を解析するのに対し、本研究領域は生物学的に重要な現象を抽出し、それを担うたんぱく質の構造解析を通してたんぱく質の役割を分子・原子レベルで解明し、構造生物学と生命現象を直結することをねらいとしている。このため、タンパク 3000 プロジェクトでは対象としない斬新な解析手法の開発も対象とした。要するにゲノム後に到来するたんぱく質の時代を迎えて、日本がたんぱく質科学研究の国際競争から脱落することなく研究環境・基盤整備のレベルから最先端の成果発信までの各段階を進め、これまでにない新たなたんぱく質研究の展開を意図した。本研究領域は、基礎的・基盤的な性格が強く、直ちに新たな産業を拓くといったことは期待できないが、たんぱく質科学の優れた成果は医療などの技術的な発展に寄与する可能性が高いので、成果の権利化には留意するよう心がけた。

6. 選考について

研究課題は二つの異なる性格の課題を選択したいと考えた。第一は、従来にない新しいアイデアに基づくたんぱく質の解析方法の開発であり、たとえば、同位体標識を駆使した NMR による構造解析や X 線回折による 1 分子観測法の開発が採択された。もう一つは、高次の生命現象を解析し、それに関わるたんぱく質の構造を解析することを通してたんぱく質の機能メカニズムに新たな知見を加える可能性の高い研究課題を選考することを意図した。特に医療など応用につながるシード研究も含めるよう意識した。

他の CREST やそのほかの大型の研究助成金の選考と同様に、企画されている研究計画や申請者の過去の実績に照らして期待される研究成果の学術的な価値や成功の見込みを勘案して採択の可否を審査することに加え、失敗を恐れず大胆な着想を採用したいと考えた。要するに、本研究領域がすでにレベルの高い研究を展開している研究グループを選び、その成果の量的な伸展を支えるのではなく、これまでにない質的に新たな研究を掘り起こすことを意図した。このため、最終的に成果が出ず「失敗」の評価を受ける可能性のある課題を採択したいと思った。しかし、現実には競争率が高すぎて、「粗野な」計画が採用しにくい雰囲気となったこと、採用した研究課題も研究者が手際よくまとめる傾向があり、大失敗の課題は出にくい状況にあることは残念である。

7. 領域アドバイザーについて

領域 アドバイザー名	終了時の所属	役職	任期
岩永貞昭	財団法人化学及血清療法 研究所	顧問	平成13年8月～平成21年3月
小川 智也	理化学研究所 ↓ 独立行政法人理化学研究 所 横浜研究所	副理事長 ↓ 所長	平成13年8月～平成21年3月
岸本 健雄	東京工業大学大学院 生 命理工学研究科	教授	平成13年8月～平成21年3月
京極 好正	独立行政法人産業技術総 合研究所 生物情報解析 研究センター	センター長	平成13年8月～平成15年3月 [平成15年2月27日ご逝去]
鈴木 紘一	財団法人東京都老人総合 研究所 ↓ 株式会社東レ 先端融合 研究所	常務理事・所 長 ↓ 専任理事・所 長	平成13年8月～平成21年3月
田中 啓二	財団法人東京都医学研究 機構 東京都臨床医学総合研究 所	分子腫瘍学 研究部門 部長 ↓ 所長代行	平成13年8月～平成21年3月
月原 富武	大阪大学蛋白質研究所 ↓ 兵庫県立大学大学院 生 命理学研究科	教授 ↓ 特任教授	平成16年4月～平成21年3月
西 義介	日本たばこ産業株式会社 企画グループ経営企画部 ↓ 長浜バイオ大学バイオサ イエンス学部	専任調査役 ↓ 教授	平成15年7月～平成21年3月
森川 耿右	株式会社生物分子工学研 究所 ↓	構造解析研 究部門 部 門長	平成13年8月～平成16年3月

	技術研究組合生物分子工 学研究所	↓ 所長	
吉田 光昭	萬有製薬株式会社 つくば研究所	所長	平成13年8月～平成15年3月
渡辺 公綱	東京大学大学院新領域創 成科学研究科 ↓ 独立行政法人産業技術総 合研究所 バイオメディカル 情報研究センター	教授 ↓ 研究技術統 括	平成15年7月～平成21年3月

本研究領域の基本はたんぱく質の構造機能解析という構造生物学に基礎をおいていることからたんぱく質研究者が半数を占めているが、その内訳は専門とする研究手法のバランスを考え有機化学、酵素学、結晶解析、NMR、分光学などの専門家を配置した。残りは、研究機関ごとの特質を配慮して国研、民間を加え、特に医療への応用に詳しい民間製薬業界の研究機関に所属する研究者を加えた。特に協調したい点は、基礎生物学、細胞生物学との連携を重視して、たんぱく質の研究からは遠い発生生物学者の岸本氏、核酸研究者の渡辺氏を招いていることで、たんぱく質分野に隣接する領域との連携を重視している。

なお、実際の評価に当たっては、成果報告会を「さきがけ」と共同で開催し、さきがけ「生体分子の形と機能」の郷 信広研究統括にも評価会議に加わっていただいている。

人選に関し反省点は、医療の専門家を欠いたこと、発足当時の予想を超えて急速にバイオインフォマティクスの重要性が増しているが、その専門家を欠いていることである。

8. 研究領域の運営について

研究課題の選考に際し、当初の予想をはるかに超える数の応募があり、多くの有意義な研究計画を採用できなかったことは残念であり、また、気懸かりでもある。ことに採択率が低くなると、最後のボーダーライン上にひしめく課題間の相対評価は極めて難しく専門を異にするアドバイザー間で大幅な評価の開きがあり、苦渋の決断を強いられたこと、さらにその決断に自信がもてないという欠点が生じてくる。競争率が10倍を超えない範囲であることが望ましい。

採択にあたり、先述したように革新的な研究手法の開発を優先したいと思ったが、応募自体がほとんどなかった。これは日本の研究の弱点がそのまま反映されたもので、領域の運営に起因するものではないが、残念である。同様に、機能解析も思い切った乱暴とも言えるような提案が少なかった。その上競争率が高いので、そのような「荒い」計画は通りにくくなり、あまり多くは採択できなかった。

採択後は、研究者の自由意志を最大限尊重し、縛りはかけず支援し続ける方針で運営した。逆に言えば、成果の善し悪しは第1義的に採択された研究者の技量によるものである。研究資金の配分については、きめ細かく年度ごとに数回にわたり希望を集め、転勤など特別な事情が生じた場合は応分の手当を行ってきた。また、年度ごとにアドバイザーによる評価を行い、評価結果に応じて研究資金の傾斜配分を行った。アドバイザーからの意見は研究総括のもとで整理したのち、匿名とした上で各研究者に伝え、それに関する研究者からの反論も聴取した。

研究統括、研究代表者のみならず共同研究者を含めた各研究者、JST担当者間の円滑な意志疎通を目的として随時、「連絡会議」を開催した。また、技術参事が研究現場を訪問し、雇用されている研究員、補助員、事務員と面接し直接希望や意見を聴取した。

年度ごとの成果報告会はさきがけ「生体分子の形と機能」と合同で行うことにした。その結果、幅広い年齢層の参加者を得、議論がより活発となった。この形式は、CREST・さきがけ双方に刺激を与え、有効なやり方であった。

平成20年度には、第2回環太平洋たんぱく質科学国際会議(オーストラリア、Cairns市にて6月に開催)において、本研究領域の成果報告を中心としたJST CREST シンポジウム「革新的たんぱく質科学研究」を企画し、実施した。プログラムは、本研究領域の研究代表者から佐々木祐次、山口明人、鈴木 理の3氏による研究成果報告、それに著名なたんぱく質科学者であるアメリカ NIH の Ad Bax 博士およびイギリス・ケンブリッジ大学の Randy Reed 教授の招待講演を核として、加えて我が国と諸外国の中堅研究者の講演、さらに本研究領域からの参加を含むポスター発表から成り会期中の3日にわたって実施した。開会式において、研究総括が CREST の本研究領域の意義、JST CREST シンポジウム「革新的たんぱく質科学研究」の狙いを説明し、さらに講演に先立って JST 職員による JST および CREST についての説明が行われている。

平成18年に第3者からなる中間評価委員会による評価を受け、大変好意的な評価と助言を受けた。助言の第一は、今後も他のプロジェクト、ことにさきがけ「生体分子の形と機能」と連携を深めるよう忠告を受けた。さきがけ「生体分子の形と機能」はその後、所定の期間を満了して閉じたが、さきがけの研究総括の同意を得て、その後の本研究領域の成果報告会にはさきがけ参加研究者にも参加していただき、研究成果の報告にも加わっていただくなど連携を継続している。第二の助言である研究費の大胆な傾斜配分によって、リスクが大きい革新的な成果が期待できる課題を追加してはどうかという提言は、ぜひ実行したいところであったが、CREST 自体の運営形態が変化したことをもって、本プロジェクト後半は予算上の制約が強くなり、あまり大規模な予算の変更が出来なかった。せつかくの助言を生かせなかったことは、残念でもあり大いに反省するところでもある。同じ理由で、植物関連の研究課題がないというご指摘にもプロジェクト後半で応えることは出来なかった。医療など成果の応用に関しては、生命科学関連の成果を5年という期間に新技術に結びつけることは難しいが、5年のCRESTを終了

した後もすべての課題において研究の展開が見られており。その中には応用に一步近づいたという期待を抱かせるものもある。最後に、アドバイザーによる各年度ごとの評価でも指摘してきた構造解析が十分でないという点に関しても、状況が一変したというところまではいかなかったが、なかには「これまでなら構造生物学的な解析には至らなかっただろう。構造解析が成された点はすばらしい」と評価された成果も出てきたので、中間評価委員会の指摘の一部には応えられたものと思っている。

全体に順調に推移しているなかで、研究代表者の一人である米澤一仁教授が急逝するという想定外の出来事があり、種々検討の結果、この研究課題については中断とした。また、伊藤維昭教授の研究計画に関しては、当初やや変則的な4年間の予定であったが、これを他の研究計画と同様に5年間に延長した。これは同教授が定年を迎えても研究の継続が可能となったことと、研究がまさに収穫期に入り継続することが必要と判断したためである。

9. 研究を実施した結果と所見

全般に極めて順調であり、多くの成果が得られている。その中には特筆に値する成果がいくつもある。また、本研究領域が比較的理学的な性格であることを考慮すれば、特許の申請数も十分に満足すべき状態にある。顕著な成果については、ここでは到底書ききれないので、いくつかを挙げるが、成果の中には想定以上のものがある。たとえば、NMRを用いた構造解析の新手法として本CRESTにおいて完成したSAIL法は、CREST10年にわたる支援の結果であり、先導性、波及性の大きな研究成果である。オートファゴソームが感染菌の排除に働くという知見は、従来知られていない新規な自然免疫の機構であり、基礎生物学上の価値に加え医療への応用のシードとしても有望なものである。同様に、アミロイドたんぱく質の研究や薬物排出に働くたんぱく質の構造解析は、いずれも基礎研究としての価値に加え、医療への応用のシードとしても価値が高い。転写因子は生命科学分野において過去20年にわたる「はやり」の研究課題であり、無数の分子生物学者が群がってきた中であって、ほとんど注目されていなかった大腸菌のLrpホモログを取り上げた研究は、これが転写因子の原型である可能性を見出し、分子生物学・構造生物学の枠を超えて進化生化学へ発展している上に、病原微生物のLrpホモログは新たな治療法を拓く芽となる期待を生み出しているが、これもCRESTの特徴の一つである「チーム研究」が有効に働いた結果である。また、食胞膜上のNADPHオキシダーゼの活性化機構にかかわるたんぱく質の研究は、分子生物学者、構造生化学者、遺伝生化学者の連携なくしてはありえない成果を挙げており、本研究領域の目指すところを具体化した例である。

同時期に始まった本研究領域、さきがけ、それにタンパク3000プロジェクトが相互に連携したことも、大きな成果を挙げる上で有効に作用した例もある。たとえば、上記の薬物排出機構では、CRESTが中心であるが、さきがけの研究者の果たした役割も

多大であり、さらにタンパク 3000 プロジェクトの研究者も絡んでいる。この三者の連携により、この期間の日本のたんぱく質研究は飛躍的に伸展し、ことに成果のみならず研究を取りまく環境、施設・設備の拡充、人材の養成など基盤がしっかり作られたこと、その中での CREST の貢献を指摘したい。本研究領域は、日本全体のたんぱく質科学の水準を押し上げてきたと自負している。

成果が上がったことの客観的な証拠として、多数の海外の国際会議に招聘されていることと並んで、多くの研究代表者が引き続き CREST の他の研究領域やそのほかの大型の研究助成に採用されている事実を挙げる事が出来る。

しかし、同時にいくつかの反省点がある。第一は、多くの一流の成果が得られたが、当初目論んだ 10 年に一つといった超一流の、根元的なパラダイム転換を起こすような成果はまだ得られていない。一つには、採択時に大胆な、しかし当たりそうもない企画は採択できなかったこと、その上、採択された研究者は「まじめ」に助成に応えようとする意識が強く、手堅くかつ量的に多くの成果を出そうとする傾向が強い。大学では、一定の成果が出ないと大学院生の学位の取得に差し障るということも一因であろう。その現れの一例は、折角ある程度失敗の見込める課題を採択しているにもかかわらず、そのいずれもが手堅い結果を出してきており、失敗の課題は見込めなくなった。逆に言うと、すべての課題が国際的に高い評価を得る成果を挙げている。

他の研究資金との重複も問題点の一つである。重複しないよう複数の報告書を書く必要が生じ、これも手堅く量的な成果に走る要因の一つであろう。また、重複しているどちらのプロジェクトにも専念できなくなり、大学院生の数に頼ることから量的な成果になりやすくなっている。同時に開始されたさきがけ「生体分子の形と機能」とは、採択時から連絡を取り合い、無意味な重複を避けるよう応募者のリストを交換しあうなどの措置をとった。しかも、意図的に同一研究室の教授、助教授をそれぞれ CREST、さきがけに採択した例もある。この場合、教授、助教授両者とも、重複を意識して研究内容の線引きを行い、それぞれに成果を挙げているが、意図的に採択したことから期待した相乗効果は必ずしも十分に得られたとはいえない。

皮肉なことであるが、本研究領域のアドバイザーによる評価では、再三、今後構造解析に力を入れて欲しいという意見が出されている。極めて妥当な意見ではあるが、両輪の相手であるタンパク 3000 プロジェクトでは、逆に再三、構造解析に偏りすぎていると批判されている。これは、今なお、たんぱく質の立体構造解析が困難であることに起因し、解析数を要求されれば、自ずとやさしい対象を選ばざるを得ず、逆に本研究領域で扱うたんぱく質は構造解析どころか、時には発現や精製も困難である場合も少なくない。しかし、本研究領域が、これまで構造解析に関心の薄かった分子生物学者、細胞生物学者と構造生物学者の間に横たわっていた深い溝を埋める上で大きな貢献をしたことは評価に値するのでないか。

10. 総合所見

多額の研究費、多数の研究者、そしてこれまでの蓄積に支えられている傾向があるにせよ、例外なく国際的に高く評価されている成果を報告していることから判断して、CRESTとして成功であることは疑いない。ことに本領域が近年の日本のたんぱく質研究の飛躍を支えてきたことを評価して欲しいと考えている。

たんぱく質研究の分野は、比較的少ない金額の助成でも大きな成功が得られる性格がある。助成金額は、もう少し下げて、採択件数を増やした方がよかったのではないかという思いがある。特に、別枠を設けて「成功は必ずしも見込めないが当たれば画期的」という課題を集めるのも一案であろう。ただ、そのためには選考委員や研究者側の意識の改変も必要である。

生命研究の分野では、息の長い研究を支えることも必要である。時代が違うとは云え、サンガーが最初のたんぱく質のアミノ酸配列決定に成功するまでには12年、途中専念していない時期もあるがペルツがたんぱく質の結晶構造解析に成功するには25年の年月が必要だった。ある本の扉に、ペルツは長年（ほとんど見るべき成果のない時期もあったのに）資金援助し続けた財団に感謝している。本研究領域を展開している間に、CRESTを終了した後、特に優れていると選考された少数の課題に対し引き続き研究資金を援助する制度がなくなったが、研究資金の額や助成期間、採択件数なども含め、研究分野ごとの特質に応じた規則作りを考えることが必要でないか。

本研究領域は、他のCRESTに比べかなり広い間口を持ち、特定の課題に的を絞っていない。性格的には、やや、科学研究費補助金に近い。これは、発足時のたんぱく質科学の状況が、ゲノムの急発展を受けて一気に花開く時期であり、多面的に新たなフロンティアを拓こうとする時期であったという学問的な潮流を受けたものである。その結果、各課題毎の評価報告書にあるように、今後の発展が期待できる研究が多く、事実すでに終了した課題の中にも多くの新発展が見られている。本研究領域のような「発芽」型のプロジェクトに絞って、CRESTで育てた芽を追跡し、将来必要な助成の手をさしのべる「後追い」の制度があることが望ましい。なお、一部の研究代表者はすでに過去に「さきがけ」などの助成受け、その結果が評価されて本研究領域に採択されており、CRESTが、さきがけの後追いの役を果たしている面があることを付記したい。