

## CREST 研究領域「たんぱく質の構造・機能と発現メカニズム」 追跡評価報告書

### 総合所見

生物機能はたんぱく質による生体高分子（DNA、RNA、たんぱく質）や代謝分子やリガンド分子等の特異的な認識によって担われている。そのため、たんぱく質による認識機構を構造的に解析し、生物機能の発現機構を分子・原子レベルで解明する事は、たんぱく質科学を人類の健康や福祉さらには諸産業に活用する上で重要である。このような背景のもとで 2001～2008 年度に実施された計 16 研究課題について、本研究領域終了後一定期間を経過した後、研究成果の発展状況及び活用状況並びに研究の波及効果等を明らかにすることが今回の評価の目的である。

本研究領域終了後もほとんどの研究者は引き続き大型研究費である科研費基盤研究(A)、基盤研究(S)、新学術領域研究、特定領域研究、CRESTなどを獲得している。これらの中で、本研究領域としても大きな研究成果を得るのに貢献した吉森、箱嶋、岩井の3名は、その後も科研費新学術領域研究の代表者として自身の研究の推進のみならず、日本における各自の研究分野の進展に力を注ぎ、既に各分野のリーダーとしての評価も高い。

併せて、本研究領域の研究成果は応用に向けての技術開発を可能としており、将来の経済的波及効果への期待も大きい。例えば吉森のオートファジーと疾患との関係の解明はオートファジーの機能を生かした新たな作用機序による治療法や治療薬の開発につながる研究であり、山口の異物排出トランスポーターと薬剤あるいは阻害剤との複合体の構造解析は多剤耐性菌治療薬開発の道を切り開いた。また、箱嶋の三量体 GTPase や Rho キナーゼとそれら阻害剤複合体の構造解析は創薬の基礎、一條のストレス応答研究は筋委縮性側索硬化症の治療薬開発、永田のたんぱく質品質管理機構解明はその破たんによるフォールディング異常病の理解と治療法の開発、後藤のアミロイドーシス発症機構の解明を基に、それら疾患の治療法開発が期待される。

本研究領域終了から5年が経過した現在に至るまでに、明確に研究成果が産業化に結び付いている訳ではないが、技術基盤として本研究領域に参画した研究者の活躍は益々活発であり、今後の一層の発展を期待できる状況である。これらの研究成果に基づく研究代表者の学会賞等の受賞も少なくない。また、世界に向けて、研究成果を発信している構造生物学者の一群を日本で育成してきた点は高く評価できる。

以上のことから、本研究領域は研究期間中及び終了後を含め、成功であったといえる。

### 1. 研究成果の発展状況や活用状況

研究の継続のためほとんどの研究者は、本研究領域終了後も引き続き大型研究費である科研費基盤研究(A)、基盤研究(S)、新学術領域研究、特定領域研究、CRESTなどの獲得に成功している。特に吉森、箱嶋、岩井の3名は新学術領域研究の代表者として自身の研究の推進のみならず、日本における各自の研究分野の進展に力を注ぎ、本研究領域としても大きな研究成果を得るのに貢献している。吉森らは新学術領域研究「細胞内ロジスティクス：

病態の理解に向けた細胞内物流システムの融合研究」(2008-2013 年度) および「オートファジーの膜動態: 分子機構と疾患との関わり」(2013-2017 年度) で継続的に研究を展開している。

また、箱嶋らの「細胞シグナリング複合体による検知・伝達・応答の構造学的基盤」(2010-2014 年度) と岩井の「ユビキチンネオバイオロジー」(2012-2017 年度) や科研費基盤研究(S)や学術創成研究費を獲得した一條、山口、荒木、七田、永田らの研究はともに高い評価を得ている。

論文については、全ての研究者が継続して発表しているが、論文の質の評価として、事後評価報告書に指摘された「代表的論文の被引用件数を比較することを提案したい」について検討した。その結果、全体的に見て被引用件数は 50-60 件であるが、七田の Okada, T. *et al.*, Proc Nat Acad Sci, 99, 5982 (2002) は 509 件、永田の Yoshida, H. *et al.*, Dev Cell. 4, 265 (2003) は 333 件、Oda, Y. *et al.*, Science 299, 1394 (2003) は 269 件、甲斐荘の Kainosho, M. *et al.*, Nat Protoc, 440, 52, (2006) は 186 件、箱嶋の Sakurai, S. *et al.*, EMBO J, 24, 583 (2005) は 110 件、一條の Matsuzawa, A. *et al.*, Nat Immunol, 6, 587 (2005) は 257 件、後藤の Iwata, K. *et al.*, Proc Nat Acad Sci, 103, 18119 (2006) は 138 件、山口の Murakami, S. *et al.*, Nature, 419, 587 (2002) は 442 件、Murakami, S. *et al.*, Nature, 443, 173 (2006) は 222 件、吉森の Nakagawa, I. *et al.*, Science, 306, 107 (2002) は 449 件、Ogawa, M. *et al.*, Science, 307, 727 (2004) は 368 件、荒木の Tanaka, S. *et al.*, Nature, 445, 328 (2007) は 181 件と自他ともに優れた論文として、注目されていることが分かった。

特許については、主に 5 名の研究者によって出願されている。本研究領域のように最先端研究での新たな現象の発見そのものは特許の対象から除外されるが、現象に関与するたんぱく質をターゲットとした化合物スクリーニングの結果により得られたリード化合物は特許の対象となる。実際その方向で前進している旨の記述のある研究課題が多数あるので、最先端に関わる国際出願特許に期待したい。

また、研究代表者の大半が主要学会及び/又は文部科学省の賞を受賞していることは高く評価できる。現時点で明確に産業化に結びついている研究成果が出ている訳ではないが、新聞等のマスコミ報道も活発に行なわれ、ほとんどの研究者の研究成果の社会的インパクトは非常に高いといえる。

## 2. 研究成果から生み出された科学技術や社会・経済への波及効果

### 2.1 研究成果の科学技術の進歩への貢献

本研究領域で実施された研究は、トップジャーナルへの多数の論文掲載、特許成立数、研究代表者の受賞数などをふまえて考えると、科学的に重要な知見が得られたとともに基礎科学の発展や産業展開などに資する研究成果があったことが伺える。

岩井の直鎖上ユビキチンの発見と各種疾病・疾患との関係の解明、佐々木の X 線 1 分子追跡法の高速化とラボサイズの電子線 1 分子装置の開発、七田のロドプシンをモデルとした GPCR の作用機構解明、永田の糖たんぱく質の ERAD (ER-associated degradation) 経路の

全体像の解明、箱嶋のシグナル伝達やゲノム維持における分子間相互作用の解明、一條のストレスシグナルの分子機構解明による創薬基盤の確立、伊藤のたんぱく質の合成途上鎖の分子生物学の進展、後藤のたんぱく質異常凝集の統一原理の提唱とアミロイド線維形成における過飽和の役割検討、反町のカルパイン不全による発症メカニズムの解明、山口の異物排出輸送機構の解明と脂質メディエーター分泌輸送体の同定、荒木のたんぱく質の集合・リモデリングの分子機構の解明、佐方の細胞周期特に初期発生細胞機構の解析の進展、鈴木の FGF 受容体の変異による関連疾患の分子レベルでの解明、藤田の補体レクチンの役割と進化過程の解明等は、何れも世界的な研究成果である。

特に、甲斐荘の SAIL (Stereo-Array Isotope Labeling) アミノ酸を活用した各種 NMR 法の開発は、立体構造情報を失うことなく NMR スペクトルを大幅に単純化するという特徴があり、近年ともすれば基礎的分析技術分野が欧米発の新手法に依存するのが専ら常である中、わが国発のオリジナリティーある新手法を発信できたことが極めて重要である。また、吉森はオートファジーを含む細胞内ロジスティクスという研究領域を確立するとともに、感染症、生活習慣病、変性疾患、免疫・がん等との関連疾患の克明な解明を力強く進展させ、自己成分の代謝だけでなく細胞内侵入細菌の排除という一種の自然免疫としてオートファジーが機能することを明らかにした。これらの研究成果により、吉森は国際的にも最も注目される存在となっており、実際に、2014 年 Gordon Research Conferences の議長に選任されている。現在、オートファジーは世界的な一大研究分野に至っているが、他国に先駆けての画期的な研究を成し遂げられたことは、わが国の国際社会への貢献という点でも、高い評価が期待できる。

## 2.2 研究成果の応用に向けての発展状況

多くの科学技術の進歩に貢献する研究成果は、また応用に向けての技術開発を可能とし、社会的・経済的波及効果も及ぼすものが多いのが、今日の生命科学研究の特徴である。その代表的なものとして、吉森のオートファジーと疾患との関係の解明はオートファジーの機能を生かした新たな作用機序による治療法や治療薬の開発につながる研究、箱嶋の三量体 GTPase や Rho キナーゼとそれら阻害剤複合体の構造解析は創薬の基礎、一條のストレス応答研究は筋委縮性側索硬化症の治療薬開発、永田のたんぱく質品質管理機構解明はその破たんによるフォールディング異常病の理解と治療法の開発、後藤のアミロイドーシス発症機構の解明を基にそれら疾患の治療法開発が期待される。これらはすぐに応用が可能ということではないが、大学等で基礎に近いシーズ化合物を得る段階の研究が推進できることを示した。

特に、山口は、異物排出トランスポーターと薬物あるいは阻害剤との複合体の構造解析から、社会的な大問題となっている多剤耐性緑膿菌感染症を克服するための治療薬開発につながるアクティビティーを示している点は、極めて力強い展開と言われるべきである。既に、タンパク工学的解析による阻害剤ターゲット部位を同定して、バーチャルスクリーニングを実行し、多数の従来にないヒット化合物を得ており、目覚ましい進展を見せているとともに、国内大手製薬企業とも共同研究を進めている点も高く評価されるべきである。

科学技術イノベーションに資する研究成果としては、甲斐荘の SAIL アミノ酸を使用した各種 NMR 法の開発がある。同アミノ酸の安定供給を目指して、2004 年には大学発ベンチャー企業「SAIL テクノロジーズ社」が設立され、現在も事業が継続されている。また、SAIL 法は、現行の文部科学省の「創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業」においても、重要な戦略ツールとして活用が図られている。同技術が、国内のみならずわが国発の世界標準の技術となるように今後の展開を期待したい。

### 2.3 その他の特筆すべき波及効果

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」のもとに実施された本研究領域は、同時期の文部科学省の①生命を司るのに重要なたんぱく質のうち 1/3 に相当する約 3,000 種以上のたんぱく質の基本構造の解明およびその機能の解析を目指した「タンパク 3000 プロジェクト」(2002～2006 年度実施)ならびに②基本的な生命現象の解明、医学・薬学等への貢献、および食品・環境等の産業応用に向けてターゲットとなるたんぱく質群の構造・機能解析を行った「ターゲットタンパクプロジェクト」(2007～2011 年度実施)と合わせ、今日のわが国の構造生物学が世界に遅れを取らず、研究成果を発信している状況を作ったものと高く評価する。

### 3. その他

5 年間の研究期間を設定している CREST は、特にたんぱく質試料の調製が困難なものの構造生物学的研究成果を得るのに有効な期間であった。将来的には、様々な生物学と構造生物学の融合が、どの生命科学分野でも今よりもっと当たり前になり普及するものと期待できるので、より広範かつ多様な研究者によるプログラムの実施が望まれると同時に、科研費と異なった観点で、一層革新的な研究を積極的に推進できるように、本研究領域の領域事後評価でも指摘されているように、事前評価(採択)を改善する必要もあると考える。また、採択課題数を増やすことや、研究総括の裁量経費枠を増加し、柔軟性を持たせることが望まれる。

本研究領域に限ったことではないが特許関連の支援体制に改善の余地があると思われる。研究成果の継承においては企業が本気になる必要があるが、多くの企業は公衆に晒された研究成果をもとにその先の開発を行うことにハードルを感じる。何でも特許出願すれば良い訳でもないが、民間活力の活用等を国全体として戦略的に対応する事が求められる。

以上