

CREST 研究領域「ソフトナノマシン等の高次機能構造体の構築と利用」 追跡評価報告書

総合所見

本研究領域は、ナノレベルの分子構造や分子間相互作用の柔軟な変化等を利用して働くソフトナノマシン等の高次機能構造体の構築と利用にかかわる研究を対象とするものであり、主としてタンパク質、核酸の基礎研究を行う研究者が採択された。本領域発足時には、生物を徹底的に理解する基礎研究こそがソフトナノマシンのイノベーションを起こす最短コースとの判断があったと思われる。採択者は若手から年配までの幅広い年齢層の研究者が選ばれた。神谷、藤吉、柳田、二井は、追跡調査以前に定年退職を迎えているが、新しい職場で自ら研究を継続したり、共同研究者が研究を引き継いだりして発展させている。これらの教授のもとから多くの若手研究者が巣立っている。これは、本領域の研究課題が、若手研究者育成に貢献したことを示している。

ほとんどの研究代表者は、研究課題終了後も、科研費、JST、NEDOなどの外部資金を獲得し、さらなる研究を展開している。研究成果は優れた論文として、極めて国際的に評価の高い雑誌に報告され続けている。藤吉、柳田については、周囲の期待通り優れた研究業績を挙げているが、従来とは異なる進展があったことは特筆に値する。藤吉は、2012年に名古屋大学に設立された「細胞生理学研究所：CeSPI」のセンター長に就任し、基礎科学研究と先端医療・創薬科学との連携による細胞構造生理学という新しい研究分野を開拓している。柳田は、2009年に設立された「脳情報通信融合研究センター：CiNet」のセンター長に就任し、脳情報通信分野を発展させている。また、2010年度には理化学研究所「生命システム研究センター：QBiC」を設立し、センター長として、生命システムの計測、モデル化、再構成を通じて生命の理解を深めようとしている。これらは、本研究領域の成果が期待以上に大きく発展している証拠と言えよう。

基礎研究を行う研究者が多い領域なので、社会・経済的な波及効果を直ちに期待できる研究は少なく、実用化された装置、特許や特許出願が少ない。しかし、特筆すべきは、藤吉と日本電子株式会社が開発した極低温電子顕微鏡であり、総売上高は約100億円である。この極低温電子顕微鏡の創薬探索への応用が社会・経済的な波及効果を生むと期待されている。また、高田が開発した「CafeMol」粗視化分子モデル計算プログラムは、構造情報が存在するタンパク質、核酸などの分子動力学シミュレーションを行うことができ、スーパーコンピュータ「京」の実用化に大きく貢献すれば、社会・経済的な波及効果は大きい。

以上の観点より、本領域は終了後も期待以上に進展をしていると評価できる。

1. 研究成果の発展状況や活用状況

ほとんどの研究課題は、その後も、大型の研究助成金を獲得し、研究成果を更に発展させ続けている。また、研究成果をインパクトファクターの高い、極めて国際的に評価の

高い雑誌に報告し続けている。大学や研究所におけるセンターの設立、各大学での経営等に関わる人材も輩出しており、自らの研究に限ること無く、当該分野の発展に寄与している。特に、遠藤、藤吉、柳田らの研究成果の発展は著しい。個別にみると以下の点が特筆すべき成果である。

相沢は、本研究領域終了後、外部資金を獲得できていない。これは、病原性因子排出装置ニードルの発見など顕著な研究成果を考慮すると驚きである。評価システムの問題なのか、2013年度末で定年を迎えるので研究の展開を縮小しているのかは不明である。しかし、相沢は研究領域終了後も積極的に海外の研究者と共同研究を展開し、社会的インパクトの強い感染症に関わるニードルの構造・機能に関する重要な知見を積み重ねている。さらに、2014年には、単行本“The Flagellar World: Electron Microscopic Images of Bacterial Flagella and Related Surface Structures”を単独で書き上げ、Academic Press から出版した。しかし、以上の点を考慮しても、大型研究領域後の展開としては、やや物足りない。特に惜しまれるのは、共同研究者である本間との有機的連携が、研究領域期間中もその後も構築できていないことである。

伊藤も、本研究領域終了後に研究助成金を獲得できていない。これは、伊藤が企業研究者であることを考慮する必要がある。研究面では、本研究課題の成果を引き継いだ木下の共同研究者として、F1Fo-ATPase の 1 分子解析に十分な貢献をしている。また、最近では、私立大学の非常勤講師も務めており、企業内・研究グループ内にとどまらない人材育成・最先端科学知識の普及に尽力している。これも一つの展開として評価できる。今後、伊藤自身が主導する企業研究者ならではの研究の展開に期待したい。

遠藤は、科研費特定領域研究(領域代表)、基盤研究 S(2回)、新たな CREST と、複数の大型研究予算の支援を受けて大きく研究を発展している。論文発表もコンスタントに質・量ともに高いレベルを維持している。発表論文の引用数を見ると、ミトコンドリア研究の中心的な研究者として、この分野を世界的にリードしていることがうかがえる。研究グループの江崎、西川らも昇進し、研究の拡がりとともに、人的育成も成功し、発展している。

神谷は、本研究領域期間中に科研費基盤研究(A)を獲得し、2012年度末に定年を迎えたが、2013年度には同新学術領域研究「運動マシナリー」の公募研究に採択されている。また、Natureに掲載されたヒト繊毛病原性遺伝子の機能解明に関する論文やPNASに掲載された走光性の正負決定因子の解明に関する論文をはじめ、質の高い論文を継続的に発表しており、本研究領域での成果が順調に発展している。クラミドモナスを用いた鞭毛研究では、その中心的な役割を果たしており、八木、柳澤など、多くの人材を輩出している。

原口は、本研究領域終了後に、特定領域研究、新学術領域創成研究などを獲得している。DNAの新規導入方法やライブクレム法は、他分野も含めた具体的な生物課題の解決法として現在非常に注目を浴びている。また、Science誌に掲載されたバイオセンサー分野への貢献、治療などの医療応用など、本領域における研究が順調に発展している。

原田は、本研究領域における DNA 分子モーターの解析を通して培われた技術や問題意識

を発展させ、共同研究により、蛍光性ナノ温度センサーを開発し、細胞内の温度分布をイメージングした。また、蛍光ダイヤモンドナノ粒子を用いた新規 1 分子イメージング法も開発し、最先端・次世代研究開発支援プログラムに採択され、研究を進展させている。

藤吉は、特別推進研究、NEDO、基盤研究(S)と大型資金を獲得し、電子顕微鏡及び電子線結晶学の中心的存在として、技術開発はもちろんのこと、世界的にも傑出した研究成果を出し続けている点は特筆に値する。また、名古屋大学に設立された「細胞生理学研究センター」のセンター長を務めるなど、当該分野の研究拠点形成に大きな役割を果たしている。

柳田は、ミオシンIVに関する顕著な論文の発表に加え、難波らとの共同研究を通して、アクチン繊維の高分解能構造を得るなど、分子モーター分野の発展に寄与している。また、大阪大学 COE プログラムや理化学研究所 HPCI 戦略プログラムなどでプログラムリーダーを務めるとともに、大阪大学内に理化学研究所「生命システム研究センター：QBIC」を設立するなど、当該分野を発展させることにも大きく寄与している。

二井は、F 型 ATP 合成酵素、V 型 ATPase の作用機構(特に回転機構)を生化学、1 分子観察などにより着実に明らかにしてきている。JBC 誌を中心にその研究の着実な展開が見られる。また、大学の中核で薬学部の立ち上げに貢献しており、学問分野の展開に関わっている。しかし、他の研究グループ(吉田、木下、野地ら)が世界を牽引している状況を鑑みると、残念ながら二井グループの業績はインパクトに欠くと言わざるを得ない。

高田は、科研費を継続的に獲得するとともに、文部科学省次世代生命体統合シミュレーションソフトウェアの研究開発の資金援助を得て、タンパク質の構造変化や機能を計算機上で実現している。発表論文の引用も多く、高い評価を受けている。モータータンパク質に留まらず、次々と新しいタンパク質の機構解明にチャレンジし、成果を挙げている。特に、院内感染などに関与する多剤排出トランスポーターAcrB の薬剤解離過程の解析について重要な貢献をした。また、研究期間中に開発した粗視化シミュレーションプログラム「CafeMol」を次世代スパコン「京」で活用している。

以上のように、ほぼ全てのチームで、研究課題の成果が発展し、展開していると評価できる。

2. 研究成果の科学技術的および社会・経済的な波及効果

2.1 科学技術の進歩への貢献

本研究領域終了後は、ほとんどの研究課題の代表者が各々の分野の科学技術への進歩に貢献している。また、その多くが有能な若手研究者を輩出し、現在、広く活躍している実情は、本領域の研究課題が若手研究者育成にも意義深かったことを示している。また、研究代表者の多くが、その後に研究センターや学部、新学術領域等の立ち上げに関与し、研究ネットワークを形成する事業に従事している事実も見逃せない。下記に、その顕著な波及効果の例を示す。

藤吉らの研究は、二つの点で科学技術に貢献している。一つは、「電子線結晶学を通した

クライオ電子顕微鏡技術の発展」に寄与したことである。この技術は、藤吉らのグループのみならず、日本電子を通して、広く海外の研究室でも活かされている。このことは、電子線を用いた構造解析、特に、膜タンパク質の構造解析において、傑出した割合で構造を解明している点から明らかである。また、産業応用としても一定の割合の市場を創り出している。今後、この技術を更に下位層の電子顕微鏡技術へも伝搬し、電子顕微鏡法の更なる発展に結びつくことを期待させるものである。もう一つは、「膜タンパク質の構造解明を通じた分子メカニズムの解明」にある。膜タンパク質は結晶化が困難であり、かつ、3次元結晶状態が必ずしも天然の膜内部の構造を示しているとは限らないことから、2次元結晶を用いた電子線結晶学の貢献は大きい。受容体からチャネルに到るまで、幅広く構造解析に貢献し、その共通性と多様性のメカニズムを明らかにしている。これらのタンパク質は、ほとんどの薬剤の対象となるものである。この極低温技術を用いた電子顕微鏡技術は、電場と相互作用する電子をプローブとする特性を活かして、他の構造解析手法と相まって、今後の更なる発展、及び、拡がり期待できる。また、藤吉は2012年に名古屋大学に設立された「細胞生理学研究所：CeSPI」のセンター長に就任し、基礎科学研究と先端医療・創薬科学との連携による細胞構造生理学という新しい研究分野を開拓している。そして、タンパク質構造解析技術の創薬への展開として結実している。

遠藤らの研究は、ミトコンドリアという細胞内小器官の学術分野を分子アーキテクチャ構築のレベルから明確にし、一つの新学術領域として立ち上げつつある点が顕著である。トランスロコンの網羅的な研究は、個々の成果は関連分野の専門家にだけ理解されるような細かい内容と捉えることもできようが、全体を俯瞰したときには世界をリードする迫力が感じられる。まさにCRESTの支援を受けた成果であるといえよう。

柳田らは、従来の1分子イメージング、ナノ操作技術を高度に発展させ、広範囲の研究に展開している。ミオシンIVのステップを1分子解析し、分子モーターのブラウン運動整流機構を明らかにした。また、本研究領域終了後には、難波との共同研究により、アクチン繊維の電子顕微鏡画像解析と分子動力学を組み合わせて高精度原子モデルを得ている。タンパク質繊維の「柔らかさ」を原子レベルで理解する基盤となる重要な成果であるが、ここで鍵となる技術は藤吉らの開発した極低温電子顕微鏡である。研究領域終了後でも研究の有機的連携が実現されている好例であろう。また、柳田は、「脳情報通信融合研究センター」のセンター長に就任し、脳情報通信分野を発展させている。また、理化学研究所「生命システム研究センター」を設立し、センター長として、生命システムの計測、モデル化、再構成を通じて生命の理解を深めようとしている。これらの設立に、本領域が果たした役割は大きい。柳田は、高田らのグループも関連する「京」コンピュータの立ち上げにも関与している。研究チーム間の連携も観られ、こうした広いネットワークの形成に、本研究領域が果たした役割は大きい。

2.2 社会・経済的な波及効果

本研究領域は、将来は医学、薬学、あるいは、通信、エネルギーなど広範な分野に貢献しそうであるが、直近では関連しない基礎的研究を行う研究課題が多い。そのため、このような大規模研究の事後展開としては、実用化された装置、特許や特許出願が少ない。その中であって特筆すべきは、藤吉と日本電子が開発した極低温電子顕微鏡である。現在までに 28 台販売され(国内 17 台、海外 11 台)、総売上高は約 100 億円である。ただし、本研究領域の成果である第 6 世代、および第 7 世代の販売実績は未だない。最新の第 7 世代の極低温電子顕微鏡は、ステージ温度 1.5 K、分解能 2Å であり、世界をリードしている。これに関する国内、国外特許が数件成立していることは高く評価できる。この極低温電子顕微鏡が創薬探索へ応用 (Structure-Guided Drug Development) されれば、社会・経済的な波及効果が期待できる。

また、高田が開発した「CafeMol」粗視化分子モデル計算プログラムは、構造情報が存在するタンパク質、核酸などの分子動力学シミュレーションを行うことができ、スーパーコンピュータ「京」の実用化に大きく貢献すると期待されている。分子動力学シミュレーションの結果、院内感染やがん化学療法で問題となる多剤排出トランスポーターのメカニズムの研究が進展すると期待されており、社会・経済的な波及効果を及ぼす可能性を秘めている。ただし、特許出願が研究期間中、終了後にわたって行われていないことは残念である。

その他にも、実用化への期待のかかる成果が得られている。中でも特筆すべきは、原田・内山らの開発した蛍光ナノゲルセンサーである。これは生細胞内部の温度測定を可能とした画期的技術であり、今後の展開が期待される。また、原口らの開発したライブクレム法は、光学顕微鏡と電子顕微鏡とを組み合わせ分子の細胞内動態を高精度で解析できる画期的な技術であり、今後ますます需要が高まっていくと思われる。一方で、原口らの目指す「分子通信技術」への道は遠いように見受けられるが、このような挑戦を NICT で継続していくことの意義は大きく、本研究領域がそのような拠点作りに貢献したと評価できる。

教育における貢献については、一つは高等教育における研究動機付けとしての重要性、また、教科書を書き換えるほどの研究成果を出すこと、そして、人材の育成が挙げられる。初等／中等教育においては、社会的なインパクトをもつ研究課題であり、大学進学を含めた学習意欲の向上に向かうことが重要である。その点では、いずれの研究も十分なインパクトがある研究であり、高等教育における研究課題となり得ている。また、人材も確実に育成されており、研究領域に関与していた研究員もその多くが、大学などの研究機関でポストを得ている点が評価できる。また、研究代表者や主な共同研究者の多くが、大学・研究所ばかりではなく、学会等の組織においても重要な役割を担っており、本研究領域から日本の研究教育の一翼を担う人材を輩出できていることを示している。

気になる点として、初等中等教育へのある種のスポークマン的存在が無いことは残念である。これは、市民に対する理系リテラシーの涵養の必要性にもつながる。当該研究領域

の発足時期に比べ、高校生等の学びの動機付けの必要性が増していると思われるので、対応が求められる。

3. その他特記すべき事項

本領域の研究代表者は基礎的な研究を行っている研究者が多い。基礎的研究が重要な発見や発明をもたらす、産業に結び付けば大成功であるが、これは容易ではない。CRESTの研究領域や研究代表者を選定するうえで、両者の関係について考察することは重要であると考えられる。参考のため、2名の評価委員の意見を引用する。

コメント1：

基礎研究の評価について：本領域のような基礎研究的性格の強い研究領域(展開によっては応用だけでなく基礎科学におけるパラダイムシフト的なものを含む大きな発展に繋がる可能性がある)がCRESTの研究領域として採択されているという事実は、基礎研究に従事する者として心強い。公的資金を投入する以上、戦略目標として産業応用を目指すことは当然のことなのかもしれないが、基礎研究的な研究領域においては、近視眼的な応用面・経済面での成果を求めすぎるとはいかなるものかと思われる。また、評価において、論文発表数、引用件数や研究費獲得額などの指標も使い方を誤れば、せっかくの芽を摘むことにもなりかねない。たとえば、現在の生物科学においてなくてはならないツールとなっている蛍光タンパク質も、その発見の元はといえば「クラゲはなぜ光るのだろう」という純粋な知的好奇心から地道に原理を追い求めた結果である。CRESTのような大規模な事業にこの素朴さはそぐわないのはもちろんだが、研究者の自由な発想、長期的視野をもった取り組み、予想外の展開などへの意欲を削がないような研究助成・評価のシステムを構築・維持していただけるよう各方面に期待したい。

コメント2：

CRESTのようなプログラムからイノベーションにつながるような産業応用の成果が生まれにくいことは重要な課題であろう。本研究領域でも、産業応用に向けたチャレンジングな目標が掲げられているが、そのような高い目標でなくても、もっと現実的な産業応用を期待したい。本領域の研究課題の中には、ライブクレム法やナノゲル温度センサーの開発成果があるが、例えばこのような技術を様々な分野の人達が実際に使える形にすることも、それが世の中の役に立つのであれば、立派な産業応用である。因みに、本調査では、特許件数が指標になっているが、特許の数は重要ではない。産業応用に実際に近づくことが重要である。本質的な課題は、日本の大学の一流の研究者は、Nature、Scienceレベルの基礎的な研究を追及しており、産業応用に関心が低いことではないだろうか。CRESTは、そのような状況を打開することが目的のひとつであると思うが、その点は上手く行っていないようである。一流の研究者の少なくとも一部は産業応用を本気で目指している状況が、イノベーションを求める日本にとって必要ではないだろうか。欧米では上手く行っている例がある。DNAシーケンサの分野では、世界を席巻しているIllumina社による第2世代、単

分子シーケンスを実用化した Pacific Biosciences 社による第 3 世代、そしてもうすぐ実用化されようとしている Oxford Nanopore Technologies 社による第 4 世代は、いずれも大学で開発された基本技術を元にしており、研究者がそのままベンチャーを立ち上げて実用化につなげている。また、これらの基本技術の成果が Nature、Science レベルの論文になってもいる。さらに興味深いことに、これらの基本技術は、本研究領域の研究分野と非常に近い、と言うよりも同じである。つまり、本研究分野で世界的に一流の日本の研究者が本気で取り組んでいれば、同じような基本技術を先行して開発できた可能性がある。やはり、日本はこの状況を打開しなければならないと強く感じる。

以 上