

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」
研究領域事後評価報告書

総合所見

本研究領域は、生命科学研究に対して適切な構造生物学の手法を適用することで先端的な測定技術の開発と生命科学の重要な課題に取り組み、新しい「構造生命科学」領域を創出することを目指した。蛋白質などの生体高分子の立体構造を「解く」ことから「使う」ことへの質的な転換を目指したことと、複数の手法を駆使する「相関構造解析」を推進することに大きな特徴があった。

研究課題の選考に際して、事前に明確な選考方針が提示されたことにより、適切に課題採択がなされたとともに、チーム内の多様性（基礎生命科学研究者と構造生物学者の組み合わせ）とチーム間の多様性（研究対象と研究手法）を確保することにもつながった。領域アドバイザーの構成に関しても必要な分野のエキスパートが適切に選定され、手薄な分野での領域アドバイザーの追加措置も適切であった。各チームの研究進捗状況を適時収集し、領域アドバイザーとの合議に基づいたフィードバックを行った。研究課題の進捗状況に応じて新たな共同研究者の紹介を行うといった踏み込んだ指導を実践した。その結果、チーム間の共同研究が多数実施され、領域全体としての研究成果が最大限に産み出された。さきがけやAMEDの創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業との連携など、本研究領域の枠内に留まらない効果的な運営を行った。

本研究領域からは、600報超の論文が発表された。複数の論文において高速AFM解析が利用され、本研究領域が提唱した「相関構造解析」を実践した好事例となった。巨大分子複合体解析については本研究領域の研究期間中にクライオ電子顕微鏡技術分野の技術革新があった。創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業と連携した装置の導入と解析体制の構築がなされ、これに基づいて複数の巨大分子複合体解析が達成されたことは、本研究領域のマネジメントの優れた点が研究成果にも現れたと評価する。

本研究領域が推進した「構造生命科学」から得られた研究成果が、社会的・経済的価値の創造に貢献したと判断できる状況に至るには長い年月がかかる。その意味において、将来的な発展の観点から、現段階で考えうる重要課題に対して適切な支援が行われ、その発展の芽となる成果が得られていることは重要な研究成果である。知的財産に関して一定数の特許出願がなされており、今後の産業や社会への展開・実装への見通しは立ちつつあると思われる。

以上を総括し、本研究領域は総合的に特に優れていると評価できる。

1. 研究領域としての成果について

(1) 研究領域としての研究マネジメントの状況

「先端的ライフサイエンス領域と構造生物学との融合」の戦略目標を達成するために、各チームの研究進捗状況を適切な頻度とタイミングで収集し、領域アドバイザーとの合議に基づいてフィードバックを行った。その結果、チーム間の共同研究が多数実施され、領域全体としての研究成果の創出を最大限に加速することができた。さきがけやAMEDの創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業との連携など、本研究領域の枠内に留まらない効果的な運営を行ったことは特筆に値する。研究課題の選考に際して、研究総括から明確な選考方針が事前に提示され、適切に課題が採択された。全体的な方針は堅持しつつも、年度毎に視点を変えることで、多様性を確保することにつながった。この結果、チーム内の多様性（基礎生命科学研究者と構造生物学者の組み合わせ）とチーム間の多様性（研究対象と研究手法）が確保された。研究課題の採択において優れた点は、実用的な応用のみの課題に限定しなかったことにある。すなわち、疾患治療法開発、エネルギー生産、食物生産など応用が明確な対象に加えて、シナプス形成、オートファジー、繊毛、細胞膜といった基礎生物学的な課題も広く選定した。実験手法についてもX線結晶構造解析、NMR、高速AFM、クライオ電子顕微鏡の専門家が揃い、結果として研究課題間の連携による研究推進が促された。最後に補足すると、種々の制約上致し方ないことではあるが、分子シミュレーションを含む計算科学やケミカルバイオロジー分野の研究者の参画がもっとあれば、構造決定の時間軸的な展開や、創薬へのリード化合物取得などの戦略目標に含まれる内容がさらに進展した可能性があった。

領域アドバイザーの構成に関して言えば、必要な分野のエキスパートが適切に選定されていた。研究課題の選定と同様に、構造生物学者と基礎生命系研究者の双方から構成され、方法論においても多様な専門家が揃うバランスがとれた構成であった。応用的展開の観点も踏まえて、製薬産業分野からのアドバイザーが招聘されたことも戦略目標と合致していた。手薄な分野での領域アドバイザーの追加措置も適切であった。

研究領域のマネジメント（研究進捗状況の把握と評価、それに基づく指導等）において、合計34回のサイトビジットと年1回の領域会議の開催などを通じて、研究進捗状況の把握を行った。加えて研究課題の中間・事後評価などの機会をフルに活用し、領域アドバイザー会議からのコメントを研究代表者にフィードバックした。研究課題の進捗が必ずしも思わしくない場合には新たな共同研究者の紹介を行うといった踏み込んだ指導を実践した。さらに、同じ戦略目標であるさきがけの研究者と緊密な協力関係を構築し、領域会議の合同開催などの連携を行うことで、研究キャリア横断的な分野の交流・発展を促し、それぞれの事業の特性を配慮した丁寧な指導がなされた。

以上により、本研究領域の研究マネジメントは、特に優れていたと評価できる。

(2) 研究領域としての戦略目標の達成状況

① 研究成果の科学的・技術的な観点からの貢献

本研究領域からは、約 560 報の国際論文を含む 600 報超の論文が発表され、著名な科学雑誌への掲載論文も含めた優れた研究成果が発表された。この中には、直近の 3~4 年間に 100 件超の引用がなされた論文を複数報告した清水チームによる一連の TLR に関する構造研究成果など、注目度の高い分野での研究成果が含まれる。遠藤・吉川チームによるミトコンドリア TOM 複合体のクライオ電子顕微鏡単粒子解析、吉川チームによる繊毛微小管タンパク質の構造解析、野田チームによるオートファゴソーム形成構造体の実態解明など、優れた研究成果が得られた。いずれも、安藤チームが開発した高速 AFM 解析を利用することで、時間軸への展開も果たした独自性の高い研究成果となり、本研究領域が提唱した「相関構造解析」を実践した好事例となった

一方、本研究領域において重要な研究対象の 1 つとした巨大分子複合体解析については、成功例の報告がやや限定的な印象で、海外グループに先行された例が散見される。理由として、本研究領域の研究期間中にクライオ電子顕微鏡技術分野の技術革新があり、国内への最新型装置の導入が遅れたことが挙げられる。構造生物学研究は最新の機器に依存する性質があるために、国際的な競争においてはどうしても不利となる。こうした困難な状況下で、AMED の創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業と連携した装置の導入と解析体制の構築により、クライオ電子顕微鏡を専門とする吉川チームによって上述の TOM 複合体の構造決定の成果が達成されたことは、本研究領域のマネジメントの優れた点が研究成果にも現れたと評価される。

本研究領域の戦略目標である「構造生命科学」において、基礎生命系研究者と構造生物学者との共同研究という適切なチーム構成により、多くの優れた研究成果が得られた。例えば、小胞体のカルシウム濃度と酸化還元状態の相互制御の様相に対する理解が、生化学と構造生物学を上手く組み合わせた野田チームによってなされた。野田チームが達成した、オートファゴソーム形成に重要な最初の「構造体」の実態が液-液相分離であったという発見は生物学的に極めて重要な研究成果である。樋口チームは[NiFe]ヒドロゲナーゼが機能する仕組みを構造的に示すことで、ミトコンドリアの電子伝達系を構成する複合体 I と相同性が高く、進化の起源を示唆することまでできた。

現在、構造生物学研究は従来型の X 線結晶構造解析や溶液 NMR 法に加えて、クライオ電子顕微鏡の爆発的な進歩によって大きな変革期にある。本研究領域において、新規手法の開発に重点をおいた研究課題を複数選択したことは、この状況に鑑みてタイムリーであり、科学的・技術的なインパクトにつながった。In-cell NMR や高速 AFM に関しては、技術の独自性・先行性・優位性が高く、本研究領域でのサポートは適切であったと考えられる。磯辺チームは従来、逆転写と PCR で行われてきた RNA 分析に、RNAaseT1 による断片化と LC-MS による分析を組み合わせる新しい RNA 分析法を開発し、蛋白質同定を同時に行うことで、RNA-蛋白質複合体(RNP 複合体)の網羅的解析法を確立した。さらに RNA の MSMS

分析に基づく RNA 検索プログラムも開発するなど、プロテオーム解析をリボヌクレオプロテオミクス解析に拡張した。

最後に、蛋白質などの生体高分子の立体構造を「解く」ことから「使う」ことへの質的な転換をすることによる研究レベルへの飛躍という大きな目標が掲げられたが、この点に関しては道半ばの印象を受ける。生化学、細胞生物学、そして個体レベルの研究と構造生物学研究とをどのように融合させて行くかは、生物学全体がかかわる大きな課題である。本研究領域はその中で一定の役割を果たした。

以上により、研究成果の科学的・技術的な観点からの貢献については、特に高い水準にあると評価できる。

②研究成果の社会的・経済的な観点からの貢献

「構造生命科学」から得られた基礎科学的な成果が、真の意味で社会的・経済的に大きなインパクトを与える段階まで発展する状況に至るには、長い年月を要することが予想される。その意味において、将来的な発展の観点から、現段階で考えうる重要課題に対して適切な支援が行われ、その発展の芽となる成果が得られていることは、本研究領域の重要な研究成果である。知的財産に関して一定数の特許出願がなされており、今後の産業や社会への展開・実装への見通しは立ちつつあると思われる。

清水チームの自然免疫にかかわる TLR ファミリーの構造解析の社会的なインパクトは大きい。被引用数の多さもこれを反映している。樋口チームは[NiFe]ヒドロゲナーゼの反応機構解明から同酵素を用いたバイオ電池開発など、エネルギー問題に挑む重要な研究成果が得られた。また、有効な化合物取得にはまだ至っていないものの、複数の課題で治療薬開発に向けた化合物スクリーニングが展開されている。今後構造情報を治療・予防法開発や環境改善などにつなげていくための端緒を開くための一定の成果はあったと考える。

研究活動の推進は大学院生やポスドクなどの育成に寄与する。社会への貢献として、人材育成の観点からも本領域活動の意義を評価することができる。

以上により、研究成果の社会的・経済的な観点からの貢献については、高い水準にあると評価できる。