

## さががけ「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「多様な疾病の新治療・予防法開発、食品安全性向上、環境改善等の産業利用に資する次世代構造生命科学による生命反応・相互作用分子機構の解明と予測をする技術の創出」を戦略目標とし、「構造生命科学」による、ライフサイエンスの革新的研究の創生を目指し、構造生物学や生物物理学を基礎とした先端的基盤技術の発展と開発を研究領域の目標とした。本研究領域では、それらの目標達成のために必要な研究課題がバランス良く選定された。その結果、多数の応募者の中から選抜された若手研究者による高水準の研究が行われ、質、量ともに優れた成果につながった。特に、生命科学と先端技術の融合による研究体制を奨励するという適切な戦略により、幅広い専門性を持つ研究者の間で研究領域内共同研究が数多く実施され、その中から複数の優れた研究成果が得られたことは特筆に値する。高い水準の研究成果が得られたことは、将来の技術および社会（特に創薬分野）に大きなインパクトを与えるものであり、本研究領域は成功であった。

本研究領域で中心的な役割を担う生体高分子の構造生物学的研究に関しては、さまざまな研究手法および研究対象による研究課題が幅広く採択されており、選考方針は適切であったと考えられる。多くの手法との連携を強調した研究領域運営によって、次世代を担う視野の広い研究者の育成にも繋がった。領域アドバイザーは、我が国の傑出した研究者で構成され、産業界からのアドバイザーの選定も考慮された。また、初年度に大挑戦型課題として採択された研究課題が大きな研究成果に発展し、研究者自身も教授へとプロモートされた。加えて、上記を含めて12名の研究者が昇格しており、本研究領域の研究課題選定は妥当であり、人材育成にも大きく貢献した。また、本研究領域では、国際的な一流科学誌に多くの論文が発表された。このことから、研究成果の多くが国際的に高水準でインパクトを与えるものであったと判断できる。さらに知的財産権の出願も行われており、科学技術イノベーションの源泉となる先駆的で国際的にも高い水準の成果創出に成功している。

本研究領域の設定は、将来を展望して技術的・社会的なインパクトが期待できるものであり、研究総括である若槻壮市は、シンクロトロンを用いた構造生物学の専門家で、構造生物学的手法を熟知している。研究総括の有する高い専門性が、本研究領域の研究者への有効な助言や共同研究の締結の促進を可能にしたことは疑う余地がない。これらの点から、研究領域および研究総括の設定は適切であり、わが国の次世代生命科学研究を大きく前進させたと結論できる。

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

#### ① 研究課題の選考

本研究領域において、生体高分子の構造生物学的研究は中心的な役割を果たしており、X線結晶構造解析、クライオ電子顕微鏡解析、核磁気共鳴解析などの主要な手法による研究課題がバランス良く採択された。次世代の構造生命科学における相関解析の重要性を意識した戦略のもと、従来の一般的な構造解析手法だけではなく、中性子散乱、赤外分光法、光学顕微鏡、原子間力顕微鏡、1分子計測法からケミカルバイオロジーの分野に至るまで、多様な先端計測技術を取り扱う研究課題が採択されたことは、本研究領域の極めて重要な特徴である。これらの点から、研究者の専門分野に関する選考方針は適切であったと考えられる。また研究対象も、受容体・チャネルを含めた膜タンパク質、転写・翻訳に関わるタンパク質、モータータンパク質、タンパク質の折りたたみ・局在に関わるタンパク質など、多様かつ重要なものを対象とする研究課題が採択された。具体的な戦略目標として、3項目が挙げられているが、それらを達成するために必要な研究課題が採択されたと考えられる。採択された研究者の所属は、国公立大学が中心となっているが、これは日本の研究者人口を反映したものである。全ての年度において、大学以外の研究所および海外に研究拠点を持つ研究者が採択されていること、2012年度と2013年度では私立大学からの採択もなされていることは評価できる。これらの点を総合判断して、人材育成の観点も含めて、戦略目標の達成に向けて研究課題の選考方針は適切であったと結論できる。

#### ② 領域アドバイザーの構成

領域アドバイザーは傑出した研究者によって構成されており、国/私立大学、国立研究開発法人、産業界など幅広い地域・機関から選ばれた研究者でバランス良く構成された。生命科学と先端技術の異分野融合による研究体制を意識した研究領域の目標から、構造解析の専門家だけではなく、生命機能解析の専門家についても、分野の第一線の研究者が選ばれており、研究課題の発展を促す幅広い分野をカバーする構成となっている。特に、構造解析以外の専門家としては、原子構造の可視化という構造生物学の成果から細胞内における可視化への発展が期待できる光学顕微鏡や観察プローブ開発で世界をリードする研究者、制御物質開発への発展が期待できるSBDDやケミカルバイオロジーの研究者、構造解析最大のボトルネックとなることが多いタンパク質発現の専門家など、よく考えられた構成となっている。構造解析分野においても、X線結晶学、NMRなどの手法や、膜タンパク質、細胞外タンパク質、情報伝達タンパク質などの幅広い対象を専門とする研究者から構成されており、良好である。さらに、産業界からの領域アドバイザーの存在は、新たな視点と助言を得るためにも重要であった。以上より、本研究領域を進める上で領域アドバイザーの果たした役割は高く評価でき、領域アドバイザーの構成は適切であったと結論できる。

#### ③ 研究領域のマネジメント

研究総括は、海外研究機関に所属しながらも、日本国内で開催されたキックオフミーティングや成果報告会（3回）、合計10回の領域会議に出席し、海外在住研究者1名を除く32名の研究実施場所をサイトビジットすることで、研究環境や体制の確認、研究進捗状況の把握やそれに基づく指導、上司への研究協力の依頼を遂行し、精力的・献身的に取り組んだ。特に、本研究領域の研究者と米国 Bay area 研究者の交流をはかった JST-Bay Area Structural Biology Work Shop and Laboratory Visit は、海外で研究活動を行っている研究総括ならではの優れた企画であった。また、本研究領域は CREST と同時期に開始されたことから、CREST/さきがけ合同ミーティングが企画・実施され、研究者間の連携をより広範囲に行うための工夫がなされた。

研究課題間の連携の推進は、具体的な共同研究が多く成立しており、適切であった。特筆すべき点は、古寺の専門とする高速 AFM を多くの研究者が共同研究として解析手法に取り入れ、中でも西増との共同研究成果である CRISPR-Cas9 が DNA を切断する瞬間の可視化(Nat. Commun. 2017)は、ゲノム編集という生命科学の最先端技術と高速 AFM という国内で生まれた最先端観察技術との融合が生んだ極めて優れた成果である。異なる先端技術を専門とする次代の構造生命科学を担う若手研究者の間に優れた研究ネットワークが構築されたことは、人材育成の観点から特に重要である。以上より、研究領域のマネジメントは適切であり、次代の構造生命科学のシーズ育成や研究者ネットワーク形成に大きな役割を果たしたといえる。

#### ④その他特筆すべき事項

初年度には1件の大挑戦型研究課題が採択され、V-ATPase の全複合体の構造解明に取り組み、分解能を向上させて期待以上の成果を挙げ、研究者は教授へ昇格した。全体の36%もの研究者が、教授職などへ昇格し、服部は中国の復旦大学の教授にプロモートされ引き続き研究成果を上げていることは、国際的な研究者を育成するという観点からも特筆すべき事項として評価できる。本件を含めて12名が昇格し、本研究領域が人材育成に大きく貢献したことは間違いない。

国内外の顕彰・受賞についても、主なものだけでものべ25件にわたり、その後も研究成果の発表とそれに対する受賞が続いている。また、本研究領域終了後に大型研究資金も含め、105件の競争的研究資金を獲得している。本研究領域は構造生命科学分野における個々の人材の育成・輩出にとどまらず、国内における次代の構造生命科学分野の構築に大きく貢献し、構造生命科学の新たな潮流を生み出すために重要な役割を果たしたと考えられる。

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

本研究領域では生命科学と先端技術との融合により立体構造を時間空間的に解明する多次元研究手法を生命医科学上重要で緊急度の高いターゲットに応用するとの戦略をとり、研究領域全体で263報の論文発表、15件の特許出願、520件の口頭発表（うち招待講演314

件) など、数多くの成果を生み出した。生命医科学上の重要度の高い分子において、多くの構造・機能情報が得られ、また、機能計測における優れた先端技術が創出された。いわゆる一流誌といわれる雑誌への報告も多く見られ、高い水準の成果が得られたと認められる。本研究領域の対象とする構造生物学自体が、3年間という研究期間では完遂には足りないことが多く、長く時間のかかる研究分野である。加えて研究課題の多くは、大変に挑戦的なものであった。研究期間内に目標まで到達しなかった研究課題について、論文発表などの目に見える形での成果に至る前の研究・技術開発の進展にまで目を向けると、有意義な進展があった研究課題がいくつも見受けられ、「先駆的で国際的にも高い水準の成果創出、または萌芽が認められる」という観点から、研究領域として高い成果を達成したと判断される。

一方で、世界的な構造生物学分野の研究動向を考えると、本研究領域期間中に、クライオ電子顕微鏡法による高分解能構造解析の大きな技術革新があり、これまで X 線結晶構造学では解析が困難であった膜タンパク質・高分子複合体の立体構造が次々と明らかになるなど、構造生物学に関わる研究状況が一変した。この点においては、残念ながら、国内ではこの状況を後追いつる形となってしまった。本研究領域の研究課題においても、唯一の大挑戦型課題の目標の1つであった V-ATPase の全複合体の構造解明については、村田が果敢に取り組み、分解能を向上しながらも惜しいことに結果的にカナダグループによるクライオ電子顕微鏡構造解析 (Zhao et al. Nature 2015) に先手を取られる結果となった。他にも安達の研究対象としていた TFIID の例 (米国グループによる発表、Nature 2016) なども挙げられる。これについては、解析装置の導入時期の遅れや装置の不足という物理的な制約が影響したと考えられ、特に電子顕微鏡構造解析に関する提案や、計算機科学に関する提案については、もう少し多くのマシンタイムが確保できれば、より早くより多くの成果が達成できたのではないかと感じられた。

ただし、現在数多く報告されているクライオ電子顕微鏡法による構造解析成果は、これまで解析ができなかった分子群の構造を可視化した、という極めて大きな貢献がある一方で、従来型の静止画像の提示にとどまっているものも多く見られる。これに対し、本研究領域が掲げた「立体構造を時間空間的に解明する」という目標は、従来法・クライオ電子顕微鏡法を問わず、構造生命科学が次に取り組むべき方向性を示しており、挑戦的かつ先駆的なものである。この目標のもと、本研究領域において、古寺の高速 AFM によるタンパク質動作のリアルタイム観察や、上田の GPCR の動的構造平衡を明らかにした NMR 計測など、融合研究によって構造動態にまで発展する成果が得られた。また、もともと国内に高い水準の研究が構築されている 1 分子生物学について、政池、渡邊の研究課題が採択され、特に渡邊は、生体内の環境を模倣したマイクロチップ開発に成功し、構造生物学・生化学による解析と細胞の機能をつなぐ端緒を開き、優れた 1 分子計測法が創出された。まとめると、本研究領域は、構造解析の「時間軸」を導入し 1 分子機能計測と連携することにより、次世代への発展性を持つ特に高い水準の研究成果をあげることができた。これらの成果は独創性・先駆性が高く、今後の科学技術へ与える影響も大きい。

一方で、構造解析を「空間軸」あるいは細胞機能との連携から観ると、「細胞・組織レベルでの機能の理解」はまだ道半ばであり、今後の展開が期待される。例えば、本研究領域では濱崎による光学顕微鏡と電子顕微鏡を融合したオートファゴソーム形成機構の解析といった極めて優れた研究課題が採択され、まだ萌芽期であるものの研究の進展も見られる。「細胞・組織レベルでの理解との連携」という今後の構造生命科学のもう1つの重要な目標に対し、シーズの育成という観点から1つの有意義な成果であったともいえる。また、細胞機能との連携という観点からは、猪股が取り組んだ in cell NMR 法も、国内で開発された極めて重要で発展性の高い技術である。本研究領域期間内でのブレークスルーには至らなかったものの、今後さらなる発展が望まれる。また、空間軸、時間軸の拡大には、シミュレーション研究の今後の活躍も期待される。

先駆的で国際的に高い水準の成果として、Nature、Science、Cell を代表とした国際的な一流科学誌に多くの論文が発表されている。これらの科学誌に論文が掲載されることがそのまま優れた研究と結論することはできないが、社会的にニーズの高い研究がこれらの科学誌に優先的に掲載されることを考慮すると、本研究領域の研究は国際的にも高水準かつ高いニーズを有するものであったと結論することができる。なかでも、西増による CRISPR-Cas9 の立体構造解析をシリーズで行った研究は、本技術がゲノム編集の根幹を成し、将来的には遺伝子治療や品種改良の中心技術になることを考えると、特筆すべき大きなインパクトを国際的に与えるものである。CRISPR-Cas9 の技術を考案したフランスのエマニュエル・シャルパンティエと、アメリカのジェニファー・ダウドナに、2017年の日本国際賞が授与されたことから、本技術の重要性が理解できる。これらの技術の発展と応用のためには、本研究領域で得られた立体構造情報は重要であり、知的財産権の出願も行われている。したがって本研究領域では、科学技術イノベーションの源泉となる先駆的で国際的にも高い水準の成果創出に成功しており、それらは波及効果の観点から将来を展望して技術的・社会的なインパクトが期待できると結論できる。

以上により、研究領域としての戦略目標の達成状況は特に高い水準にあると評価できる。

## 2. 研究領域の活動・成果を踏まえた今後の展開等についての提言

本研究領域は、国際的に重要なインパクトを与える研究が多数成し遂げられた。したがって、本研究領域において構築された研究の技術的基盤や育成された人材は、我が国のライフサイエンスの基盤を構成する重要なものとなりつつあると判断できる。上述した CRISPR-Cas9 に関する研究のみならず、膜タンパク質や、膜超分子モーターやポンプなどに関する先駆的な構造生物学的研究は、いずれも創薬ターゲットとして重要な分子である。これらに加えて、本研究領域でも行われた細胞核内にて遺伝子の機能調節に直接関わる因子群の構造・機能解析も、基礎科学および創薬研究への展開を考える上で重要である。これらの研究を進展させることは、生命の仕組みを理解する基礎生物学としての重要性のみならず、社会

還元・産業化・実用化において必須の基盤情報を提供するものである。当該分野研究の継続性が重要であり、当該分野の研究を支援するための枠組みの構築が必要であろう。