

# 報 告 書

平成18年6月28日

科学技術・学術審議会

研究計画・評価分科会

ライフサイエンス委員会

タンパク質研究戦略推進作業部会

## 目 次

|                              |    |
|------------------------------|----|
| はじめに                         | 3  |
| 第1章 タンパク質解析研究の動向と展開          | 4  |
| 1. ライフサイエンスにおけるタンパク質解析研究の重要性 | 4  |
| 2. タンパク質解析研究の世界的な現状          | 5  |
| 3. 我が国のタンパク質解析研究の現状          | 6  |
| 4. 新たな研究プロジェクトの必要性           | 7  |
| 第2章 研究の推進方策                  | 8  |
| 1. 基本的な考え方                   | 8  |
| 2. 研究の進め方                    | 9  |
| (1) プロジェクトの構成                | 9  |
| (2) 新たな技術・研究開発               | 10 |
| ①「生産」領域                      | 10 |
| ②「解析」領域                      | 12 |
| ③「制御」領域                      | 13 |
| ④「情報プラットフォーム」                | 16 |
| (3) ターゲットとなるタンパク質            | 17 |
| ①基本的な生命の解明                   | 17 |
| ②医学・薬学等への貢献                  | 18 |
| ③食品・環境等の産業応用                 | 19 |
| (4) プロジェクトの展開                | 20 |
| 3. プロジェクトの組織                 | 21 |
| (1) 研究体制                     | 22 |
| (2) 管理・評価体制                  | 23 |
| 4. プロジェクトのゴール                | 24 |
| (1) タンパク質解析研究の推進             | 24 |
| (2) 他分野・領域との連携               | 25 |
| (3) 産業化への展望                  | 26 |
| タンパク質研究戦略推進作業部会委員名簿          | 28 |
| タンパク質研究戦略推進作業部会における審議の過程     | 30 |

## はじめに

前世紀の半ば、DNA 二重らせん構造が発見されて以来、生命科学は長足の進歩を遂げ、分子生物学を中心に生命現象を分子で表現することを可能にした。また平成 15 年のヒトゲノム解読完了などに見られるゲノム科学の急速な発展は、生命に対する理解をタンパク質や遺伝子レベルで著しく加速した。21 世紀は「生命の世紀」と呼ばれ、今や科学はヒトや動植物などの生物の複雑かつ精緻な生命現象の真髄に迫ろうとしている。

国際ヒトゲノム計画によるヒトゲノムの解読完了の結果、ヒトの遺伝子の数が当初の予想よりはるかに少ない 2 万余という報告があった。しかし、生命機能を直接担う、遺伝子から作られるタンパク質は、RNA スプライシング、糖鎖、脂質、リン酸等による修飾、タンパク質プロセッシング等により多様化が促進され、優に 100 万種を超える種類があると言われている。それらの構造、機能の解析は、生命の理解に必要な学術研究の発展に資するのみならず、その成果は人類の健康や福祉に貢献することが期待されている。

平成 14 年 6 月には、科学技術・学術審議会の下にある研究計画・評価分科会・ライフサイエンス委員会において「ライフサイエンスに関する研究開発の推進方策について」がまとめられ、ポストゲノム研究としての「タンパク質の構造と機能の解析の推進」が提唱されたことは真に時宜を得たものと言えよう。我が国は、放射光や電子顕微鏡を使用したタンパク質構造の解析においては、世界の最先端を歩んできたが、全般的には国際的な貢献度は必ずしも高いとは言えなかった。こうした状況を踏まえ、同年に立ち上げられた文部科学省の「タンパク 3000 プロジェクト」は、タンパク質構造の解析数、国際データベースの登録数を大幅に増加させ、解析用機器の整備とともに、我が国のタンパク質解析に係る研究環境を一変させつつある。

しかしながら、とりわけ疾病や障害の背景にあり、基本的な生命現象を司っている細胞膜中の脂溶性タンパク質、糖タンパク質、巨大複合体等は、それぞれの要因として重要な役割を果たしていることは明らかである。その構造・機能の解明は必須であり、過去 20 年近くにわたる多大な努力がなされてきたにもかかわらず、今なお困難な課題となっている。

それらを解析するためには、これまでのタンパク質、糖質、脂質に関する構造解析の進展の上に立った多岐にわたる知識や手法の結集、新しい技術や装置に通暁する研究者が必要である。

世界はゲノム構造の解析に続く新時代を迎え、先進諸国は医療・創薬・健康・環境への需要に応じてゲノム機能・タンパク質の構造・機能の解析に向けた方策をこぞって推進している。現時点では我が国は最新の解析機器の導入、それに伴う解析数で優位に進めているものの、米国においては昨年 7 月から、これまで集中的に整備・構築した技術やインフラを利用し、巨額を投じた国家プロジェクト“Protein Structure Initiative-2”が本格始動している。またアジアでは中国科学院がタンパク質の集中解析に着手すると言われている。解析の成果として得られるタンパク質の機能は、そのまま知的財産として取り扱われ、国の将来に少なからず影響を与えるため、これらの動向は見逃すことができない。

今こそライフサイエンス研究の全体にわたり、タンパク質解析の成果を活用できるような新たな戦略的な取組が求められている。近い将来、あらゆるライフサイエンスの研究において、タンパク質解析の成果に対するニーズは爆発的に増大することが予想され、解析の成果を提供できる体制はもとより高度な知的な基盤を確立する必要が出てきている。また国際戦略の上からも、医療や産業へのタンパク質知財の早期にかつ効果的な運用を可能にするような仕組の検

討が重要である。

「第3期科学技術基本計画」（平成18年3月28日、閣議決定）において、重点推進4分野の一つにライフサイエンスが挙げられ、分野別推進戦略（平成18年3月28日、総合科学技術会議）のライフサイエンス分野において、重要な研究開発課題として「ゲノム、RNA、タンパク質、糖鎖、代謝産物等の構造・機能とそれらの相互作用の解明」と「遺伝子・タンパク質等の分析・計測のための先端的技術開発」が選定されているほか、戦略重点科学技術として「生命プログラム再現科学技術」（RNA、解析困難なタンパク質、糖鎖、代謝物質などの生命構成体の構造・機能解析による、生命のシステムの要素の相互関係を解明する研究）が選定されており、それらの実現は焦眉の急である。

我が国は、世界に先駆けて開発、実用化に取り組んできたX線構造解析、NMR等によるタンパク質基本構造の解析、電子顕微鏡を中心に進められてきた膜タンパク質の解析、質量分析による疾患関連タンパク質の解析等、我が国の強みを結集して、新たなタンパク質に取り組むことが何よりも重要であり、その努力によって激しい国際競争を勝ち抜くことが可能となろう。

本作業部会では、科学技術基本計画の「国民への還元」という基本理念に立脚して、創薬や健康の維持、食糧、環境、エネルギー等の問題解決に向け、プロジェクトによるタンパク質研究の進め方等についてその方策を取りまとめ、ライフサイエンス委員会へ提言するものである。

## 第1章 タンパク質解析研究の動向と展開

### 1. ライフサイエンスにおけるタンパク質解析研究の重要性

20世紀終盤から21世紀初頭にかけては、ゲノム科学がライフサイエンス推進の主体となってきた。そして数多くの生物種のゲノムのシーケンシングが完了し、遺伝子からの転写物（RNA）の全体であるトランスクリプトームが明らかにされるにつれて、タンパク質をコードする遺伝子数も判明してきている。また同じ遺伝子に由来するタンパク質でも、RNAレベルでのオルタナティブスプライシングや、糖鎖、脂質、リン酸等による修飾、さらにはプロセッシング等により多様な構造を有するものとなり、全く異なった機能を示す場合が多々存在することが明らかとなってきた。一方で近年の質量分析等の急速な進歩は、タンパク質の多様性や相互作用等の解析を可能にしており、その結果、病態に関連するタンパク質解析も開始されるようになった。構造解析についても、大規模なプロジェクトにより、従来とは全く異なるスケールで、タンパク質やその複合体の立体構造が解析されている。バイオインフォマティクスにおいては、配列データのみでなく立体構造や相互作用に関する研究が進展し、更に、タンパク質の作り出す低分子量代謝物の全体であるメタボロームについても研究が展開しつつある。

一方、多様な天然あるいは人工的な化合物の研究、その集積がタンパク質機能の解析に活かされ、これらの化合物を用いて生命現象に迫るケミカルバイオロジーについても取組が進みつつある。また、個々のタンパク質を対象とする研究に加えて、多数のタンパク質の作り出すネットワーク、パスウェイ（分子間相互作用）に対する理解が進み、バイオインフォマティクスやコンピュータシミュレーションを有効に活用して生体をシステムとして理解するシステム生物学が脚光を浴び始めている。このことは、ゲノム研究とともにタンパク質の横断的・統合的研究がライフサイエンスの進展の重要な担い手となっていることを指摘するものである。

またわが国の第三期科学技術基本計画においては、ライフサイエンス研究が重点推進4分野の中に位置づけられ、タンパク質機能解析等を通じた生命現象の統合的理解が重点課題とされている。米国においては、NIHが2003年にまとめた医学生物学に関するロードマップにおいて、ヒトゲノムの一次情報解読終了後の主要課題として、構造生物学や細胞内全タンパク質を対象とした発現情報・相互作用情報解析研究を位置づけている。医学生物学の重要な現象の理解には、構造解析という点で難度の高い膜タンパク質、修飾されたタンパク質、タンパク質複合体等を対象とした研究が推進されなければならない、そのためにはタンパク質生産、タンパク質構造・機能解析において異分野にまたがる高度な技術の開発は必須である。

このような状況の下で、わが国のタンパク質研究分野では、タンパク3000プロジェクト等により整備された研究基盤に立って、タンパク質の全体像を視野に入れつつ、原子レベルの分解能で解析を行うことが可能となった。また、定量的な観点からライフサイエンスを推進するための基盤が整備されてきている。更にスクリーニング技術の進歩や立体構造に基づく医薬の分子設計の進展等により、医療、産業等への貢献も強く期待されているところである。今や国家的な取組により世界に誇るタンパク質の構造・機能解析技術開発研究の推進が強く求められているとあって過言ではない。

## 2. タンパク質解析研究の世界的な現状

X線結晶構造解析、NMR溶液構造解析、電子顕微鏡構造解析が今日のタンパク質構造解析の主要な手法である。その中でX線結晶構造解析は、1960年初頭にミオグロビンとヘモグロビンの結晶構造解析が行われて以来、放射光利用、遺伝子工学によるタンパク質調製、コンピュータを利用した解析法の進歩によって、分子量限界を1000万以上に押し上げるだけでなく、多くの研究者が利用し易い構造決定法になっており、構造解析の支柱を担っている。しかし、大量の純度の高いタンパク質試料を必要とする結晶化という、依然として困難なボトルネックを抱えている。一方、NMR溶液構造解析は溶液状態のまま構造決定できるという特徴の他に、有機化合物などとの弱い相互作用する部位も決定することができるので、タンパク質機能の理解に有効な方法になっている。電子顕微鏡構造解析には、2次元結晶による高分解能構造解析、非結晶性の超分子を対象にした単粒子解析とオルガネラや細胞を対象にしたトモグラフィがある。タンパク質から細胞まで構造を高い精度で俯瞰できる手法になっている。

こうした中で、米国国立衛生研究所(NIH)は2006年には、構造生物学に約\$600Mを投入してこの分野の研究の推進を図っている。そのなかで構造ゲノム科学については、NIHの下にある国立総合医学研究所(NIGMS)が、2000年にパイロット・フェーズとして、Protein Structure Initiative (PSI)を立ち上げた。全米に7センター(翌年から2センターを追加)を立ち上げ、様々な大規模解析技術を開発し試料調製から構造決定までを行えるパイプラインとして整備し、アミノ酸配列の同一性が30%以下の異なった構造を約1300決定した。この間に研究基盤となる大規模解析センター等の拠点の整備や放射光施設でのビームライン建設等も急ピッチで進められた。2005年からは、プロダクション・フェーズとして、全米10か所の研究拠点でPSI-2を開始し、2006年には\$65Mを計上している。PSI-2の主要な任務は引き続き新規の構造を決定することとそのためのハイスループット技術の開発を行うことにある。しかし、エフォートの30%は自ら選んだ膜タンパク質、真核生物タンパク質等、困難度の高い試料(15%)やタンパク質科学コミュニティからあがってきたターゲット(15%)の解析

ために割り振ることになっている。このことは、PSI-1とは違った新しい動向である。

また、先年発表された米国国立衛生研究所(NIH)の「ロードマップ」においては膜タンパク質が重要テーマの一つとして掲げられ、膜タンパク質の構造解析についてUCSFとScrippsの2グループのコンソーシアムが採用され研究を始めている。構造生物学以外の関連分野としてはケミカルバイオロジーが強調され、100万種の化合物を集積するケミカルライブラリーの整備を進め、化学・生物学等の研究に提供するため、各地に化合物の大規模スクリーニングセンターを構築している。

またヨーロッパでは、複合体をターゲットにした Structural Proteomics in Europe 2 (SPINE-2)、放射光X線結晶構造解析の高度化と標準化を目指す BIOXHIT、RNA ウィルスに特化した Vizier、酵素の複合体を網羅的に解析する 3D-Repertoire、膜タンパク質をターゲットにした European Membrane Protein Consortium (E-MEP)、規模は小さいながら、有力な構造生物学者がEUネットワークを展開している。さらに、イギリスでは Structural Genomics Consortium (SGC)や、輸送体やチャネル等の膜タンパク質をターゲットにした Membrane Protein Structure Initiative (MPSI)とタンパク質の生産とX線結晶構造解析の緊密な連携によるハイスループット化を目指す Oxford Protein Production Facility (OPPF)等が進められている。全体として、困難であるが生物学、医学的に重要なタンパク質をターゲットにする明確な方向性が出ている。英国および他のヨーロッパの国では、こうした研究プロジェクトは、大半が grant 方式でなされており、委託研究はほとんどないようである。これは、個々研究の質を第一に考える個人主義の反映や、予算規模が日本や米国のように大きくないことに起因するものと思われる。また、SGCでは、化合物との相互作用解析を進めているものの、こうしたプロジェクトではドラッグデザインなどの創薬への比重は軽く、また特許なども重点をおいていない。こうした研究は、製薬企業ですすめればよいという考えであるようである。

一方、欧米諸国を猛追するアジア諸国でも、タンパク質構造研究、ケミカルバイオロジー研究が盛んに行われるようになってきており、例えば中国科学院、韓国科学技術院では既に研究に着手している。

米国と比べれば構造生物学予算が遙かに少ない我が国においては、困難であるが生物学、医学的に重要なタンパク質に焦点を絞って必要な技術開発を鋭意進めながら、構造、機能解析を行い、激しい国際競争が繰り広げられる中で主導権を取りつつ、貢献を果たしていく必要がある。

### 3. 我が国のタンパク質解析研究の現状

文部科学省は平成14年に「タンパク3000プロジェクト」をスタートさせた。ファミリー、ドメインという捉え方で、タンパク質の立体構造の全体像を理解しようとする ISGO (国際構造ゲノム科学機構)での合意を踏まえ、国際的に協調する形で、5年間で3000以上の基本構造を解析することによって、タンパク質の重要な機能に構造の視点から迫ろうとするものである。3年半を経た段階で構造解析数は既に2700を超え、期限内での目標達成の見込みは確実となっている。この数字は、ほぼ同時期にスタートした米国のプログラムを凌いでおり、また解析対象となったタンパク質を比較しても、真核生物由来のもの割合が米国に比し高い等、質的にも優れたものである。数値目標の達成のみならず、同プロジェクトは我が国の構造生物学の基盤整備に大きな役割を果たした。構造解析に必要な施設や機器の整備が全国的なレベル

で行われたこと、構造解析に必要な基盤技術の開発が行われたこと、人材の育成が図られ、若手構造生物学研究者が育ってきていること等があげられる。そのような成果を挙げることができたのは、大規模な国家的プロジェクトとして進められたことによるものである。

X線結晶構造解析では、播磨のSPring-8と筑波のフotonファクトリー等の大型の強力なX線源が整備される一方で、実験室で取り扱えるレベルの装置も普及した。結晶化条件スクリーニング技術、位相決定における多波長異常分散法、解析ソフトウェア等の貢献も大きい。NMR法では、超伝導磁石の高磁場化、新しい安定同位体標識法やタンパク質構造解析のために必要なソフトウェア等の重要な技術開発が行われた。極低温電子顕微鏡の進歩も目覚ましく、2次元結晶解析、単粒子解析により、膜タンパク質の高分解能解析が可能になった。これらの研究技術の開発については、我が国が独自に行ったものが多く、世界をリードしているものも少なくない。

しかし、生命現象解明におけるタンパク質の捉え方が、1次構造（アミノ酸配列）から3次構造（立体構造）、更に4次構造（複合体構造）へと広がりを見せることとなった現在、同プロジェクトで開発した技術の利用による解析の効率化や普及を図るとともに、糖鎖等の修飾を含むヒト由来タンパク質や巨大な複合体等取り扱いの困難な対象に取り組むためのより高度な技術の開発が重要である。この目的のためには、同プロジェクトで整備された機器や施設を活用すると同時に、我が国で開発されたオリジナル技術をさらに発展させ、我が国の優位性、独自性を高めるとともに、より多くの研究者が構造情報をベースとした研究を展開できるようにすることが必要である。また、標的タンパク質の選定から解明に至る機能解析研究者と構造解析研究者との間の密接な共同研究を促す研究システムを構築し、生命現象の解明から創薬等の出口を見据えた研究を推進することが必要となっている。

#### 4. 新たな研究プロジェクトの必要性

タンパク質研究は、日進月歩の勢いで急速な発展を続けている。またその結果が医学等を含むすべてのライフサイエンス研究に直結するようになったため、タンパク質の機能・構造解析の重要性に対する理解が国際的に深まりつつあり、近い将来、ニーズが爆発的に増大することは容易に予想されるところである。ヒトの遺伝に関わるタンパク質の数がほぼ確定し、研究における発見のみならず知的財産権の獲得に至るまで、世界的に激しい争奪戦が繰り広げられている。ポストゲノムシーケンス時代の厳しい国際競争を勝ち抜くためには、医学・薬学等のニーズに対応した応用開発研究を展開し、医療・産業への活用を目指す必要に迫られている。

そのためには、最先端の医学・薬学等の分野における応用研究のニーズと生物学の礎となるタンパク質研究の水準とを適切にマッチさせた研究の遂行が必要である。また、ケミカルバイオロジーの導入、計算機科学の応用等、異分野間の、あるいは新しい研究分野との協力も必須であり、今後はそれぞれの研究分野や領域を超えた連携はますます重要となる。

ライフサイエンスのさまざまな研究分野のニーズに応えるには、タンパク質研究の推進ための基盤・システムの構築が不可欠である。それには、幅広い研究者ネットワーク作り、「研究技術者」や専門家といった人材の集積、施設や拠点等の整備と併せて、現在の技術水準では解明が極めて困難なタンパク質（脂溶性タンパク質、糖タンパク質、巨大複合体等）（以下「高難度タンパク質」という。）を解析する革新的な研究手法・技術の開発、研究リソースとデータベースの整備、そしてそれらを効果的に運用するシステムが重要である。更に、得られた研究の成

果を創薬等に繋げる体制が大切である。そしてこれらの全体の組織や機能を統括し、支援する仕組みも必要である。

新たなタンパク質研究のためには、次世代の解析施設・設備をライフサイエンスの知的基盤として整備し、多くの研究者の利用に供することが急がれる。しかしながらその一方で、上記の先進的な基礎研究とタンパク質研究の連携や新たな研究領域の導入については、研究者数の量的なアンバランス等もあり現段階では十分に進んでいない。また、複雑な構造をとる重要なタンパク質の解明は今なお困難を極め、個々の研究者の試行錯誤に頼って来た。解析対象のタンパク質の選択も、各研究者・チームの好みによって決められて来た傾向が否めない。高度な設備・施設、解析技術を駆使する研究者等の専門家の養成には時間がかかるため、解析の成果をいち早く出すには、集中的かつ効率的に研究開発を推進することが何よりも重要であり、個々の研究者の努力、従来の研究費の制度的な枠組みや規模では、その実現は不可能であることから、組織を超えた国家的な規模でのプロジェクト体制を創生し、計画的な推進が望まれるところである。欧米のみならず中国においてもポストゲノムの国家プロジェクトとして、タンパク質構造解析に多額の投資が予定されていることを念頭におく必要がある。我国で培ってきた英智を結集し、我国の研究が先行している重要なタンパク質を中心とした解析に集中し、医療や産業へのタンパク質知財の早期かつ効果的な運用を可能にする仕組みを作り出す必要がある。

すなわち、タンパク質研究を医学・薬学・生物学のニーズに応じて行った結果がどのように実際の医療や産業に活用されていくのか、基礎及び応用研究への貢献のために研究成果をどのような知的基盤として提供するのか、優れて先見性のある国家プロジェクトとしてのプランが必須である。我が国がこれまで行ってきた研究への投資をフルに活用するため、施設、拠点、人材等の強みを最大限に利用し、他方、不足する点は着実に補強することが必要である。

## 第2章 研究の推進方策

### 1. 基本的な考え方

タンパク質の機能・構造を解析していく研究については、ライフサイエンス研究の基盤をなすものであり、国民の期待に応える成果を挙げるために、今後もオールジャパンのプロジェクトとして研究を推進してゆく必要がある、そのために真摯な検討と取組が望まれるところである。

基本構造の解明を通じてまず構造解析の基盤整備を図ったタンパク 3000 プロジェクトにおいては、その評価報告書で指摘されたように、解析そのものがより困難で複雑なもの、中でも医学・薬学・生物学等において重要な役割を果たすタンパク質への挑戦が今後の課題となっている。従って、本プロジェクトにおける解析のターゲット選定については、個々の解析研究者の関心だけではなく、医学・薬学から環境、食品などの応用分野を含んだ幅広いライフサイエンスの研究に携わる研究者の視点から設定され、科学的に精選重点化を図られる必要がある。これはプロジェクトの入り口であると同時に、ゴールを明示することになる。

基本的な生命現象や疾患等に関わる高難度タンパク質をターゲットとして研究を飛躍的に進めるためには、新たな構造解析技術の組織的な開発と展開が不可欠であり、そのためには国家的規模の研究体制への計画的な投資が望まれる。国策としての大型の資金投資によって整備さ