

なお、知の発見と知的財産確保の観点からは、タンパク質研究においても、協調と同時に競争の論理が急速に加わっており、新しい知見の獲得と同様に知的財産の確保が急務である。究極の目標の一つである創薬をはじめとする実用的成果を挙げて多額の投資すなわち国民の付託に応えるために、特許化や産業移転等の推進策を予め検討しておくべきである。また研究規模も、個人から国レベルに拡大した大型の研究プロジェクトの推進により多くの技術革新が可能となっている。これらを進める上で、無駄な投資をしたりエネルギーを費やさないためには、これまでに培い集積してきた技術、施設、人材の活用、共用化を図るほか、国内外を問わずゲノムネットワーク等他のプロジェクトとの連携や協力を推進し、各ステップごとに厳正な評価と見直しを必要とすることは言を待たない。同時に、次世代のライフサイエンス研究を担う若手研究者の独創性を育むための研究環境を構築することは極めて重要である。

## 2. 研究の進め方

### (1) プロジェクトの構成

前項に示された基本的な考え方に基づき、タンパク質研究を進めていくためには、様々な領域において技術革新を行う必要がある。特に、現在の技術では解析が困難なタンパク質の構造や機能を明らかにする画期的な解析装置や施設は、タンパク質研究の最重要的基盤として整備することが急務である。

広い意味でタンパク質の解析には、「生産」、「解析」及び「制御」の三つの領域がある。「生産」で試料を作り、「解析」で構造を解き、「制御」で機能を知ることになる。現在に至るまで、「生産」は依然として深刻なボトルネックであり、その解消を目指して、多様な技術や研究手法の開発が考案され、あるいは予備的に検討されてきたが、今後解析が困難なタンパク質に挑むためには、一層の自動化、ハイスクープット化を図り、最適な生産方法・条件を検討し、出来る限り省力化する必要がある。また、「解析」の領域では思い切った先端的な技術の開発を行う。更に、既に解明されている数千の構造の成果を機能解析に活かすために、「制御」の領域において新たにケミカルバイオロジーや計算機科学を取り入れ、研究基盤を整備することが急務である。3つの領域は相互に密接に関連しており、それぞれの領域における研究開発を有機的に進める必要がある。「生産」、「解析」及び「制御」の諸領域における研究・技術開発を緊密な協力の下に実施するとともに、ターゲットに選定されたタンパク質の構造・機能の解明を目指し、それぞれの領域の研究・技術開発のプランニングを最適化するためには、情報を迅速に共有化・内外に提供する仕組が欠かせない。そのための「情報プラットフォーム」を構築することが必須である。重要なタンパク質の構造・機能を解明するためには、「生産」、「解析」及び「制御」の一連の過程全体を視野に入れて、ターゲットに選定されたタンパク質の解明に取り組み、その試料、構造・機能情報及び制御化合物を適時に提供できるような体制の整備が必要であるが、そのためには、タンパク質の「生産」、「解析」及び「制御」の各領域を統合的に組み合わせ、最新の研究成果の蓄積・活用を図る「情報プラットフォーム」を一つのシステムとして構築することが求められる。技術開発の推進にあたっては、費用対効果も考慮する必要がある。

技術開発は、ターゲットとなるタンパク質に即して行われる必要があるが、数年の開発期間を要する。この分野においては熾烈な競争が国際的に繰り広げられている現状では、その完成を座して待っているわけにはゆかない。開発と同時に並行して、我が国の現有する最高水準のインフラを積極的に活用して、新たな解明に向けて研究を推進してゆく必要がある。そのため

にはプロジェクトの出口を睨みつつ、解析のターゲットとなる重要なタンパク質の選定、プロファイリングについては十分な検討が不可欠である。またターゲットとなるタンパク質の解明の進捗度によって「生産」、「解析」及び「制御」の領域を横断して様々な形で展開される研究の様態、構造解析の専門家と機能を注視する医学、薬学、生物学、農学等の他の領域の研究者との協力によって成立する共同研究、それらを物理的に支援する拠点等の必要性を認識することが重要である。

以下、上記の検討に必要な要素である、「生産」等それぞれの領域で開発されるべき技術の研究や研究手法、各研究分野から見たターゲットとなるタンパク質を取り上げる重要性、プロジェクトの下で行われる開発や研究の展開について論述する。

## (2) 新たな技術・研究開発

### ① 「生産」領域

高難度タンパク質の解明にあたっては、構造・機能解析に適した試料を調製する段階がボトルネックとなることが多い。「生産」領域は、それらのタンパク質を主要な対象として、新たな技術開発による試料調製のボトルネック解消にプライオリティーを置き、タンパク質構造・機能の研究（Protein Biology）を推進する。技術を生かし、ライフサイエンス全般に寄与する基盤的リソース・ファシリティーを提供する。

#### i) 「タンパク質発現ライブラリー」の基盤整備

これまで我が国では、完全長 cDNA ライブライバー作製技術の開発で世界を先導して優れたヒト、マウス等の完全長 cDNA ライブライバーを構築し、また微生物（高度好熱菌、有用微生物等）の発現ライブライバーでも大きな成果が蓄積されている。生産領域におけるライブライバーの対象としては、これらの遺伝子リソースを基盤とする一方、すでにターゲット選定にかかわっている幅広いライフサイエンス研究者と連携しながら、基礎生物学、医学・薬学、産業応用の観点からリストアップする。

遺伝子リソースをタンパク質リソースに変換して「タンパク質発現ライブライバー」を開発するため、「発現スクリーニングシステム」を運用して、多種類の発現系（細菌、酵母、動物培養細胞、無細胞系等）を備え、発現の難易度評価、最適なコンストラクトや発現方法の探索、タンパク質カテゴリー別フローチャートの整備等を行う。それによって得られる成果は、情報、試料、大量調製のための培養サービスの形で提供するとともに、専門研究者によるノウハウの共有、教育・トレーニングのためのフォーラムを設置する。

#### ii) 無細胞タンパク質合成技術

これまでに、小麦胚芽、大腸菌、ヒト培養細胞等の無細胞抽出液を用いたきわめて効率的な試験管内タンパク合成システムが開発され、またタンパク質合成にかかわるすべての機能因子を精製、改変、再構築することによって、膜タンパク質、糖タンパク質等の試験管内生合成を可能にする技術の基盤が構築されている。

この技術的基盤の上に立って、更に多種類のタンパク質を並行して合成・精製を自動的に行うシステム、複数遺伝子の共発現による高分子量複合体の合成、修飾タンパク質や膜タンパク質の生産のための様々なサブシステムの組み込み、細胞膜ターゲッティングによる膜タンパク質の生体膜への正しい組み込み、等の新しい技術開発を行ってブレイクスルーを達成する。

#### iii) 動物細胞発現系

これまで細胞外分泌タンパク質、膜タンパク質等のフォールディングには、糖鎖の結合、ジ

スルフィド生成のプロセスに加えて、場としての細胞膜等の生体膜の存在が必須であり、それを実現する手段として動物細胞発現系は依然としてきわめて重要な手段である。

最適な系を確立するのに試行錯誤が必要なこの手法を飛躍的に効率化して、たとえば均一糖鎖を有する糖タンパク質等、構造・機能的に分子レベルで均一なタンパク質試料を作製するために、動物細胞の品質管理機構の構築、糖鎖プロセシング経路に関する変異細胞株の系統的整備、培養方法の改良等に取り組む。特に、多回膜貫通型タンパク質等、大量生産、結晶化の難度が極めて高いタンパク質についてはノウハウの積極的な蓄積を進め、タンパク質ごとに異なる最適な発現条件を見出し（コンストラクトの最適化や発現細胞株の選択等）、細胞株の樹立に務める。

#### iv) タンパク質構造・機能の分析

生産領域における技術開発を進めるためには、改良した技術によって生産されるタンパク質試料が構造、機能の両面で天然状態であるかどうかの評価を質量分析等を利用して並行して実施し、その結果を技術開発にフィードバックすることが重要である。

この目的では、大量調製したタンパク質の翻訳後修飾ペプチドの効率的検出や複合体形成の状態判定、巨大タンパク質の質量の直接測定技術等を迅速に行える質量分析システムを開発し、同時に疾患や薬物により変動するタンパク質の検出、疾患に関連する翻訳後修飾異常の検出、疾患関連タンパク質の形成する複合体の同定等を行う。更にいくつかの物理化学的及び生化学的手法を組み合わせて、タンパク質のフォールディング、会合状態、複合体形成、結晶性、抗体認識等を解析する。また、タンパク質の単体、複合体等、様々な機能状態での立体構造とタンパク質分子機能（酵素活性、リガンド結合等）の相関について、他の部門と緊密に連携しながら解析を進める。

## ②「解析」領域

本プロジェクトで対象とする解析対象は、細胞膜に依拠するタンパク質、時空間的に離合集散するタンパク質や非常に大きく複雑なタンパク質複合体等であり、これらの多くは構造解析が困難なだけでなく、糖鎖修飾、脂質修飾、リン酸化、アセチル化等の翻訳後修飾による機能の多様化もある。有効な構造解析を行うためには、X線、NMR、電子線を相補的に適用するとともに、質量分析法等の最先端技術を活用した戦略的な新規解析方法の開発が肝要である。

X線結晶構造解析は多くの研究者が利用している構造決定法であり、構造解析の主柱を担う。高等生物で多いマルチドメインのタンパク質や、弱いが選択性の高い生体物質間相互作用では複合体を形成して初めて立体構造ができる場合が多くあり、それらの結晶化を追究する。結晶化できない場合は電子顕微鏡、X線溶液散乱等による全体構造情報とX線、NMRによるドメイン構造を組み合わせることでその構造と機能を明らかにしていく。機能構造を知る上でX線結晶構造解析、NMR、電子顕微鏡の連携は不可欠である。また、高等生物では部分的に構造が乱れているタンパク質も多く、このような部位が機能と関連している場合が多い。それらのタンパク質は結晶化が困難であり、溶液NMRによって構造解析を行う。膜タンパク質では、2次元結晶化はできても3次元結晶化は困難な場合や、2次元結晶でしか生理学的に重要な構造情報を得ることのできない場合もある。これらに対しては、電子線2次元結晶構造解析を適用する。

X線、NMR、電子顕微鏡のいずれの手法においても、高度化と汎用化により構造解析を専門としない医学、生化学、分子細胞生物学等の分野の研究者が手軽に使え、要請に応える解析手

法として整備していく。一方、最先端の技術開発を行うグループは、それを使って最先端の構造生物学研究を行うことが肝要である。そうでないと優れた技術は生まれない。発現、精製、構造解析、機能解析を行う研究者が緊密な連携の下に共通の目標に向かって取り組んでこそ、困難を克服する力も湧いて生物学的に価値の高い技術による構造研究が可能になる。

#### i) X線

ヒトのタンパク質等において構造解析が可能な良質の結晶を再現性良く得られる確率は未だに非常に低く、結晶化の困難を打破することは今後のタンパク質研究にとって大きな活路を拓くこととなる。レーザー核発生や定常攪拌、モノクローナル抗体、ゲルチューブ法等の黎明期にある結晶化技術を、タンパク質生産システムと有機的に組み合わせることで、離合集散型タンパク質複合体等の高難度タンパク質の結晶化を進める。また、サブナノリットル分注、超高速・高集積保存を可能とするマイクロ結晶化プレートや結晶化チップ、蛍光標識や画像自動判定によるサブミクロンレベルの結晶の超高速認識、レーザーピンセットによる結晶回収、凍結法の自動化等の開発を組み合わせ、結晶化用タンパク質生産とX線結晶解析実験双方へのフィードバックが行えるスーパーハイスループット結晶化システムを開発する。

超微小結晶高分解能構造解析のためのシステムを構築するため、X線源として超高輝度マイクロフォーカスビームラインを開発し、大面積、高感度、高速の次世代検出器や遠隔操作も可能な超高精度回折計等の実験設備を整備する。解析エキスパートシステムの開発により解析の自動化・高速化・知識化を測るとともに、低エネルギーSAD法や、高エネルギーMAD法等の位相決定法を駆使することで、解析効率の高速化、自動化を目指す。更に、以上で開発された各要素を有機的に融合し、統合実験システムを構築し自動化・高速化を図ることで、困難度の高いターゲットの構造解析を行う。

SPring-8、PF のビームラインへのリモートコントロールシステムの導入と統一的な運用を図って、ビームラインの利便性を高める。

#### ii) NMR

本プロジェクトで対象とする解析対象には、結晶化が困難なタンパク質が多く含まれることが見込まれる。それ故に溶液NMR構造解析の重要性は一層高くなる。例えば立体整列同位体ラベル(SAIL)法は立体特異的にアミノ酸の特定のプロトンを重水素化することにより、溶液NMRにおける分子量限界、測定感度の低さを同時に解決することのできる、我が国発のオリジナルな方法である。SAIL法によるシグナルの減少と線幅の先鋭化は分子量限界を5万以上に引き上げ、シグナル帰属、構造決定の自動化にも貢献できる。我が国におけるSAIL法の大々的な普及が、NMRが本プロジェクトに大きく貢献する上で最も重要である。SAILタンパク質を用いることにより、自動帰属、自動構造解析を進めることも可能となり、従来に比べ構造解析の高速化が図られる。

創薬開発におけるリード化合物探索段階では弱い相互作用の検出を迅速に行う必要がある。この点でNMR法は優れた方法である。NMRフローセル、タンパク質の固定化技術等の開発をすることで、弱い相互作用検出に適したハイスループットなNMRスクリーニング法を提供する。SAILタンパク質を用いることにより創薬対象とする標的タンパク質の数を増やすことが可能となるばかりでなく、誘導適合型のタンパク質についても詳細な構造情報を得ることができ、薬剤設計を効率的に行うことができる。

固体NMRは脂質二重膜に埋め込まれたタンパク質について原子レベルの構造解析ができる技術である。動的核分極(DNP)法におけるテラヘルツ波照射装置及び低温プローブの開発に

よる感度向上と固体NMRパルス技術の開発を組み合わせることで分子量3万程度までの細胞膜に依拠したタンパク質の構造決定を可能とする。しかし発展途上の技術であることを勘案し、本プロジェクトでは基礎技術開発に専念する。

### iii) 電子顕微鏡

極低温電子線顕微鏡は膜タンパク質の2次元結晶を対象とし、膜タンパク質の本来存在していた脂質膜内にある状態を高分解能で構造解析することができる我が国が誇る画期的な手法であり、2次元結晶化のための条件探索の自動化、測定・データ解析方法の高度化により解析範囲の拡大を図ることができる。一方、結晶を作ることなく立体構造を解析できる単粒子解析法や、組織や細胞の構造を立体的に解析できる電子線トモグラフィー法では、現在のところ分解能は低いが、高分解能ドメイン構造を全体構造に当てはめることによって、擬似的な原子モデルを構築することで生物学的に極めて重要な構造情報が得られる。これらの構造解析技術によってプロジェクトの研究の推進に貢献する。

## ③「制御」領域

タンパク質をターゲットとして、タンパク質の特定の機能を特異的に「制御」する技術はタンパク質の機能を知り、操るための重要な研究分野であり、我が国においては組織的な取組が遅れている分野である。タンパク質の特定部位に結合して、生理活性を発現する機能性低分子化合物を積極的に見出し、医学・薬学・生物学・農学・環境科学研究のための武器として幅広く利用し、様々な方向から疾病や生命現象等を研究し化学的にコントロールすることを目指す技術を開発し、基盤を整備していく必要がある。このために、整備すべき重要な基盤は以下の3点である。

- i. 化合物ライブラリーの基盤整備
- ii. スクリーニングシステムの基盤整備
- iii. インシリコアプローチを導入した創薬基盤整備

低分子化合物を用いたタンパク質機能の特定はケミカルバイオロジーと呼ばれ、タンパク質に作用する、あるいは研究対象となる表現型を生む化合物を網羅的にスクリーニングすることによって、その化合物に影響されるタンパク質を割り出し、特異的に表現系を現わす化合物を特定するアプローチである。すなわち、低分子化合物からタンパク質の機能を解明し、生命現象を理解しようとするもので、このためには、多様な化合物を効果的に収集する必要があり、タンパク質の立体構造を考慮したインシリコの方法を含めた生体に対する化合物の影響を調べる技術を高度化する必要がある。研究対象タンパク質に阻害剤等の制御物質が利用できれば、医学・薬学・生物学・農学・環境科学分野の研究に広く有用である。

「制御」の重要性の一つは、タンパク質自体の生物学的な重要性の解明である。例えば、SwissProtのkeyword欄でGPCRまたはリン酸化酵素と記載されているものはそれぞれ約800または600種あるが、これらのうち阻害薬もしくは作動薬（以下これらを「リガンド」と記す）として、医薬品開発されているものは、わずかに、約160及び90種のみである。これら以外の多数の未知タンパク質について、リガンドを見出すことこそが、当該タンパク質の生体内での機能を解明することにつながり、タンパク質研究の新規ターゲットを発掘することになる。第二に、「制御」はタンパク質研究のツールとして重要性をもっている。例えば、研究対象のプロテアーゼに適切な阻害剤を見つけだすことができれば、タンパク質の安定化によって、生産・解析の各ステージの研究進捗を促進することができる。第三には、ターゲットタンパク質に対

して、親和性と特異性の高いリガンドである制御化合物そのものの発見である。タンパク質研究の成果を知的財産化するにあたって、制御化合物の発見が最も重要な成果になる。これら3つのステージにおける「制御」研究を進めるための研究の中心は、ケミカルバイオロジーとインシリコアプローチである。

まず、化合物については、アカデミアではこれまで医学・薬学・生物学・農学・環境科学分野の研究に利用可能な化合物の数・在庫が少なく、常に利用できる状態ではなかったため、質の高い低分子化合物のライブラリー、バンクをアカデミアが広く利用可能な形態で構築することが必須である。タンパク質立体構造解析の成果を効率良く利用するためには、結合部位のポケットを予測し、そこに結合するフラグメントを適当なリンカーで結合することにより、高い結合活性を有するリガンドをデザインするフラグメントベースドドラッグデザインを実施するためのフラグメント化合物ライブラリーと関連研究開発も重要である。また、我が国の強みを活かして、天然化合物を集積したバンクを作成し、新規の母核をもつ化合物を探索する技術、化合物の多様性を効率よく網羅するフォーカストライブラリーをデザイン及び合成する技術の開発も重要である。活性やタンパク質結合に基づき、体内動態や標的タンパク質との相互作用のスクリーニング、機能性蛍光プローブや化合物チップ等による大規模スクリーニングを行うシステムを整備する。これにより、ユニークで複雑なスクリーニングを行い、特徴ある生理活性をもつ化合物を見出すことが期待できる。

標的タンパク質の活性部位の立体構造にフィットする低分子化合物をインシリコでスクリーニングすることは既に可能はあるが、ケミカルバイオロジーとインシリコアプローチ等を組み合わせた基礎的な方法論からの開発が重要である。巨大複合体を標的とする制御物質の設計は、複合体の立体構造と動的性質に基づいて行う必要があり、新たな分子設計手法、合成手法の開発も必須である。機能性低分子化合物のこれらのタンパク質への結合や動的機能発現等に、分子動力学専用計算機の構築とシミュレーション等、コンピュータのハードウェア及びソフトウェアの両面からの開発が重要である。生体を、多くのタンパク質によって構成されるシステムとしてとらえ、モデル化してシミュレーションするとともに、制御物質を振動として用いて、より詳細なシステム解析に活かす。

「制御」領域の科学は生命現象を分子レベルで捉える学問と言い換えることもできる。これを推進する上で、更に重要な点は人材の養成である。医学、薬学、農学上の重要な生命現象を化学的に解明する研究では、我が国はこれまで世界的にも優位を保ってきたが、インシリコアプローチまでも取り入れた新しい研究を推進するには、多岐にわたる技術を習得できる環境を備えた研究拠点での研究が望まれる。その上で、人材養成の必要性から、制御に関する実体的な研究を提案する。この際の研究ターゲットは、最終的には、しかるべき委員会等で決定されるべきであるが、本報告書では、第一パラグラフに提案した制御の3つの重要性に従って提案する。つまり、第一の重要なターゲット選択に関しては、そのタンパク質ファミリーの重要性に疑う余地のない、GPCRとリン酸化酵素等の生命現象の鍵を握るタンパク質を提案する。これにともない、これらのタンパク質制御にフォーカスした化合物ライブラリーが必要となる。第二のツールとしての重要性としては、「生産」領域や「解析」領域の研究者のニーズに応える形でターゲットを選定すべきである。第三のタンパク質の制御を産業化に繋げるための制御化合物探索の重要性を実証するターゲットとしては、まず、タンパク3000プロジェクトで実施している医学、薬学、農学研究者とタンパク質研究者の連携研究のターゲットタンパク質からこれを選定したい。更に、フォーカストライブラリーの観点から、リン酸化酵素以外の核酸

アナログ結合性タンパク質等も重要ターゲットとして考えられる。

しかしながら、上記の「制御」研究は、化合物最適化等によって高い特異性のあるリガンドを時間をかけて選択する必要があり、解析できるターゲット数に厳しい限界があることを書き添えたい。

ケミカルバイオロジー及びインシリコアプローチが医学・薬学・生物学・農学・環境科学とタンパク質の高次構造解析とのインターフェースになる。以上の観点から、制御分野で行う研究内容はケミカルバイオロジーそのものであり、そのための基盤整備が求められている。価値の高い基盤技術とするためには、生命科学の幅広い研究分野を包含するケミカルバイオロジーの先端研究を把握しておくことが肝要で、構築する化合物ライブラリー等のケミカルバイオロジーの基盤技術は、効率的な使用法が可能となるように常に革新的に改良しなければならない。このような先鋭的な基盤技術研究は Cheminformatics と呼ばれており、製薬企業においても現在最も多様な議論がなされているものである。これは、タンパク質、核酸、糖鎖、脂質等の生体成分を標的としたケミカルバイオロジー研究に基づいて行われるもので、この技術構築も制御領域のゴールの一つである。

現在は構造・機能情報の少ない GPCR やイオンチャネルのような立体構造解析が困難なタンパク質においても、ケミカルバイオロジーとインシリコアプローチにより、現象そのものの解明とともに、制御物質の作用点として最適なものが見出されたときには、新たな医薬品開発への道が開かれる、ということも近い将来に十分に期待できる。

#### ④ 「情報プラットフォーム」

タンパク質の構造と機能の解析研究を実施するにあたって、「情報プラットフォーム」は、「生産」、「解析」及び「制御」の 3 領域で生成される情報を標準的記述に基づき統合データベースとして管理・運用するとともに、そこから更なる統合的知見を生み出すための各種情報処理技術を開発する責務を有する。プラットフォームが果たす機能は、次の 3 項目である。

##### i) 横断的・統合的な LIMS (Laboratory Information Management System) の構築

プロジェクトとして最大限の成果を挙げるためには、「生産」、「解析」及び「制御」領域が効率的かつ有機的に連携して稼動することが必須であり、各々の実験工程は横断的・統合的に管理され、高度にシステム化されている必要がある。ここで開発する LIMS とは、固定的なマネージメントシステムを単純に連結させるイメージではなく、プロジェクト期間中に各分野で多種多様な方法論や実験プロトコールが検討され、確立されていく中で、こうした実験情報をリアルタイムで更新しつつ関連分野での随時参照や高機能検索を可能とする、フレキシビリティの高いアーキテクチャを基盤とするシステムでなければならない。

##### ii) 分類と体系化に基づくタンパク質統合データベースの構築及び構造バイオインフォマティクス研究

「生産」、「解析」及び「制御」領域で生成される成果情報及び実験関連情報が、相互に連携可能な標準化された形式で統合データベースに蓄積され共有化され、データの分野間相互関係が明確になる。情報解析技術の研究開発を推進することにより、本プロジェクトで蓄積される構造機能情報を PDBj 等の基盤データベースを基礎として、ヒトゲノムを基軸とする様々な情報（配列、立体構造、ネットワーク情報等）と有機的に関連付けて相互参照・マッピングし、個別の解析・解明研究だけでは得られない高度かつ有用な情報を新規に生み出す必要がある。一方、生体高分子の立体構造解析に基づいた情報科学・計算科学技術によってタンパク質の生

化学的及び生物学的機能の解明を目指す構造バイオインフォマティクスにより、進化における相同性と生体高分子のダイナミックな性質に焦点を当てて静的な構造情報を時間軸上に外挿し、生体ネットワークをタンパク質分子という物理的実体に基づいて理解する研究を進めることが強く求められている。更に、これら情報科学と計算機科学の融合は、特に「制御」領域との連携により、医薬学・産業へ直ちに利用可能なオリジナルな技術を生むことが期待され、その応用を推進する必要がある。

### iii) 医薬学・産業応用のための情報解析技術基盤の確立とデータ利用促進

本プロジェクトの成果情報はタイムリーに発信され、医療、健康、環境といった産業分野とも連携し、多様な研究成果を統合化する必要がある。創薬ターゲットの発見・バリデーション、ヒット化合物のスクリーニング、診断プローブの開発といった産業上のニーズに対し、本プロジェクトの関連情報リソースを総合的にマイニングして迅速に対応するための支援システムの開発が必要である。更に、このデータベース構築が標準化記述に基づいている有利性を生かせば、本プロジェクト終了後においても、データの追加・修正を含むデータベース管理が容易であり、また国内のタンパク質研究者がそれぞれのサイトにて日常的に利用可能なシステムとしても波及できるようになろう。

情報プラットフォームは、「生産」「解析」「制御」の3領域に加えて、第4の領域「情報」として、タンパク質の横断的・統合的研究を担うための技術開発を進める必要がある。更に情報プラットフォームは、その機能的性格として、本プロジェクトの全体像を俯瞰することができる性質を持つ。「生産」「解析」「制御」「情報」の4つの領域間を跨って展開される共同研究の推進や本プロジェクトの全体像を把握・提供するとともに、プロジェクトを担う研究者や若手研究者が密接な情報交換を行う場を設定する目的で、一定期間、集中的に研究会等を実効的に開催することを提案する。

### (3) ターゲットとなるタンパク質

現在、タンパク 3000 プロジェクトの下では、次期プロジェクトの策定に向けて、医学・薬学・生物学・農学・工学等の様々な分野の研究者の参加を得て、解析のターゲットとなる数千に及ぶタンパク質がリストアップされつつある。これらはいずれも人類の生命や生活にとって有用かつ重要なタンパク質である。選定され、プロファイリングされたターゲットタンパク質によって、技術開発や研究の目指す方向が決められることから、プロジェクトそのものの性格や将来を大きく左右することになる。このプロジェクトでは「出口」を見据えて、3つのプログラムを設けて研究の推進を図ることとしている。医療や創薬に結びつく「医学・薬学への貢献」、主に農学・工学等が関連する「食品や環境等への産業応用」のほかに、生物の生命活動に重要不可欠で極めて解析の難しいタンパク質を対象とする「基本的な生命の解明」を設定した。

#### ①医学・薬学等への貢献

最近の医学・薬学・生物学等の研究の急速な進歩によって種々の重要な疾患（がん、脳神経疾患、生活習慣病、感染症、免疫疾患等）の診断法・予防法・治療法が開発され実用化されているが、なおこれらの疾患を克服するには至らず、今後更に一層強力にトランスレーショナルリサーチを推し進めが必要である。医学研究におけるトランスレーショナルリサーチでは、まず疾患の原因遺伝子の同定と発症に至る分子機構を解明し、これらの成果に基づく診断法と治療法の開発が行われる。最近のゲノム研究やタンパク質の機能解析からいくつかの重要