

「I. ターゲットタンパク研究」の成果とその活用(波及効果)一覧(1/4)

13のターゲットタンパク質ネットワーク群の全てについて、構造・機能解析に成功。

13のターゲットタンパク質ネットワーク群		構造・機能を解析した高難度タンパク質の名称	成果	成果の活用
①	細胞膜と裏打ちタンパク質、細胞骨格(接着、物質輸送、シグナル伝達などを含む)	III型およびIV型分泌系構成蛋白質群、輸送基質蛋白質群	分泌機構や構造について、これまでの常識を覆す発見が得られた。	細菌の感染分泌機構の解明は、病原性菌のみを抑える新しいタイプの抗感染症薬の開発に活用。
		電位依存性ホスファターゼVSP,電位依存性プロトンチャネルVSOP	電位依存性ホスファターゼの基本的分子動作原理を明らかにした。	麻酔薬、免疫機能改善薬、避妊薬等の開発に活用。
		ネクチン、E-カドヘリン、ZO-1	がんや他の多くの疾患の原因となる細胞接着装置の構造と機能を明らかにした。	ドラッグデリバリーシステムの開発や、皮膚保護剤(保湿機能)、化粧品分野への応用に活用。
②	小胞輸送	Rab5-VPS9a-GDP-Ca ²⁺ 複合体、Arf6-MKLP1複合体、Arf1-Arfaptin1複合体、Arf1-Arfaptin2複合体	細胞分裂過程の調節と細胞のがん化が密接に関連する可能性を示唆した。	作物の耐塩性を向上させる技術開発につながる。また、抗ガン剤などのスクリーニングに活用。
③	細胞増殖の制御(レセプターから転写までのシグナル伝達、アポトーシスなどを含む)	HOIL-1L, HOIP	LUBACによる直鎖状ポリユビキチン鎖生成が、NF- κ B活性化機構において中核的役割を果たすことを世界で初めて明らかにした。	抗リウマチ・アレルギー疾患薬、抗がん剤の開発に活用。
④	タンパク質の合成・分解・品質管理-1	26Sプロテアソーム、プロテアソーム特異的シャペロン	超分子複合体であるプロテアソームの形成機構及び作動機構の全貌をほぼ明らかにした。これはタンパク質複合体研究の規範となる。	プロテアソーム阻害剤は多発性骨髄腫の治療薬であり、プロテアソームの構造情報は新規の阻害剤や活性化剤の開発に活用。
⑤	タンパク質の合成・分解・品質管理-2	オートファジー関連因子Atg蛋白質群	オートファジーは生命の基本的な現象であり、その理解は、生物がいかにして飢餓をしのいできたか等、生命現象の理解を深めることにつながる。	選択的オートファジーは神経変性疾患、感染症、免疫疾患、ガン化等に働いており、阻害剤、亢進剤は薬剤として期待できる。
⑥	クロマチン・複製・転写	TFIIIE, TFIIH, PAD4, ATF2, REST	天然変性領域の一部が転写因子間の結合に必要であることを構造的に解明した意義は大きい。	髄芽腫細胞増殖阻害剤、神経疼痛抑制剤等、創薬に向けて企業との共同研究に発展している。
		TLR9, TBK-1	RNA, DNAの自然免疫受容体による認識がどのように獲得免疫を制御しているかを明らかにした。	季節性インフルエンザワクチン等、複数の企業と共同研究を実施。
		DOCK2, ELMO	自己免疫疾患の発症に関与するDOCK2シグナルを特異的に阻害する化合物を同定に成功。	新たな免疫抑制剤の開発に活用。

「I. ターゲットタンパク研究」の成果とその活用(波及効果)一覽(2/4)

13のターゲットタンパク質ネットワーク群		構造・機能を解析した高難度タンパク質の名称	成果	成果の活用
⑦	エネルギー燃焼系に注目したメタボリックシンドロームの鍵分子に立脚したパスウェイの構造・機能解析と治療法開発	AdipoR1/2, AMPK, CaMKK, ACC	立体構造解析が極めて困難なAdipoRを世界で初めて成功したことにより、創薬分子設計を可能にした。	画期的な生活習慣病薬の創出に活用。
⑧	神経細胞死のパスウェイの構造・機能解析による神経変性疾患の原因の解明と治療法開発	Nox2, Nox5	神経変性疾患の病態進展に関与するNoxの構造機能解析結果は、分子病態解明に大きく寄与する。	アルツハイマー病やパーキンソン病など神経変性疾患の予防法および治療法の開発に活用。
		Presenilin, Nicastrin, SPP	新しい酵素活性を示すプロテアーゼの活性を制御する様々な化合物や交代の作出に成功し、その標的領域も明らかにした。	アルツハイマー病に対する先制医療、抗ガン剤、感染症治療薬の開発に活用。
⑨	感染性生命体の代謝パスウェイの構造・機能解析に基づく感染症関連疾患の画期的な治療法開発	DHOD, GK, SQR, TAO	立体構造解析に基づく分子創薬を実現したことは、他の分野の創薬研究への波及効果が大きい。	従来よりもはるかに少ない使用量で済む安全性の高い抗線虫薬の開発に活用。
⑩	抗生物質やその他の有用物質生産に利用可能な鍵酵素の構造・機能解析	AdpA, CUS, CURS, ArcC	二次代謝制御因子の機能解明に役立つ構造情報が得られた。また、テルペン環化酵素等、新規性の高い有用な酵素を見出した。	微生物を用いた有用物質の生産に応用することができる。
		OprM-MexA-MexB	2枚の膜を貫通する巨大な超高分子複合体の結晶構造解析の今後の可能性につながる成果が得られた。	多剤耐性菌による感染症に対する創薬につながる。
⑪	害虫の繁殖抑制に応用可能なリガンドと受容体膜タンパク質の構造・機能解析	PBANR, pgFAR, pgdesat1	発現コンストラクトの改善とバキュロウイルスの純化により、ターゲットタンパク質の発現量を100倍以上向上させることに成功。他のGPCRの高発現化に応用可能。	従来の農薬と違い、抵抗性ができにくく、また標的以外の生物に影響がない新しい農薬としての実用化につながる。
⑫	抗老化作用を有する機能性食品開発に重要なヒストン脱アセチル化酵素の構造・機能解析	SIRT3	エネルギー代謝を制御する酵素(SIRT3)と阻害剤の共結晶構造解析に世界で初めて成功した。強力で特異的な阻害剤開発につながる。	糖尿病、がん治療法の確立のための有効なツールになり得る。
⑬	環境ストレス耐性作物の開発に役立つ転写制御タンパク質の構造・機能解析	AREB1, PYL1, ABI1	植物の乾燥・高温ストレスによる遺伝子発現で最も重要な機能を果たす転写因子の制御を明らかにした。	ストレス耐性の高い作物の開発に活用。
		GID1, DELLA, GID2	植物科学全体の観点から重要な、植物が生長に導く最初の反応を明らかにした。	イネの生長を制御する分子育種に活用。

「I. ターゲットタンパク研究」の成果とその活用(波及効果)一覽(3/4)

13のターゲットタンパク質以外の創造的なテーマについても、科学的な水準が高く、また、実用化につながる多くの成果を得た。


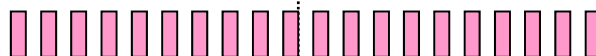
13ターゲット以外のターゲットタンパク質	構造・機能を解析した高難度タンパク質の名称	成果	成果の活用
発癌性物質や酸化ストレスに応答する生体防御系センサーの構造基盤	Keap1-p62複合体、Maf-DNA複合体	転写因子によるストレス応答の詳細なメカニズムを明らかにした。	Nrf2阻害剤は画期的ながん治療薬(抗がん剤の効果を高める薬剤)の開発につながる。Nrf2の誘導剤は慢性胃炎、多発性硬化症の治療薬の開発に活用。
ATP生産関連膜蛋白質系の構造と機能解析	H ⁺ -ATP合成酵素サブユニットcリング	疾患に関係するサブユニットcリングの不正規構造を解析し、アミロイド様構造を有することを明らかにした。	高純度ペプチド性医薬品の生産の技術開発に活用できる。
ミトコンドリア呼吸の作用機序の全容の解明を目指す高分解能立体構造解析と機能解析	ミトコンドリアチロクローム酸化酵素、F0F1ATP合成酵素	ミトコンドリア呼吸鎖酵素の反応機構を化学反応として(電子の挙動レベルで)解明した。	チロクローム酸化酵素は創薬の有力なターゲットとなり得る。
創薬に繋がる輸送体膜蛋白質の構造、機能の解明	V-ATPase, SLCファミリー膜輸送体群、ヒスタミンH1 receptor	創薬標的として重要な膜輸送体等の複数の膜タンパク質の構造機能解析に成功し、それらに対する低分子阻害剤を見いだした。	見いだした阻害剤は各種医薬品の開発につながる。また膜タンパク質の機能性抗体作成技術は合理的な抗体医薬創出を可能にする。
非翻訳RNAによる高次細胞機能発現機構の解明	TiIS-tRNAIle2複合体、PyIRS-tRNA複合体、Trm5-tRNA複合体、PSTK-tRNA複合体、GatCAB-tRNAGln-GluRS3複合体	遺伝暗号の正確な翻訳に働く非翻訳RNA(tRNA, rRNA)について、その修飾や協同して働くタンパクについての構造・機能解析に成功した。	がん幹細胞特異的なエピゲノム修飾による発現抑制を可能とする技術開発につながる。また、抗生物質の候補が得られている。
ケモカイン・ケモカイン受容体・シグナル制御分子フロントファミリーの構造・機能ネットワーク解析からの免疫システムの解明および創薬開発	CCR2/5, FROUNT	ケモカイン受容体シグナル制御分子フロントタンパク質の構造・機能解析に大きな成果。慢性炎症疾患における重要性を示すとともに、制御化合物の新たな適応疾患を見いだした。	多数の抗炎症効果を示す候補化合物を獲得しており、今後、製薬企業への導出を計画。
核内レセプターの新規機能解析と構造情報に基づいた線維化疾患治療法の開発	PPAR γ , VDR	核内受容体のジェノミック機能とノンジェノミック機能による化合物によって切り分けることが出来た初めての例。	繊維化が原因となる糸球体硬化症、肝硬変、肺繊維症などの繊維化疾患に対して、更に副作用の少ない治療薬の創出につながる。製薬企業と共同研究開始予定。

「I. ターゲットタンパク研究」の成果とその活用(波及効果)一覽(4/4)

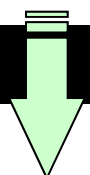
13ターゲット以外のターゲットタンパク質	構造・機能を解析した高難度タンパク質の名称	成果	成果の活用
がんや様々な疾病に関与するNPPファミリータンパク質の機能構造解析から創薬まで	NPP2, NPP6	がん浸潤・転移、骨形成、ミエリン形成等に関与するNPPタンパク質の構造・機能解析に大きな成果。NPP1、NPP2は世界に先駆けて構造を報告。	大手製薬会社と共同研究契約を締結し、新規メカニズムによる、がん、繊維症、糖尿病、骨石灰化に関する効果的な薬剤開発を推進。
セマフォリンおよびセマフォリン受容体分子群をターゲットにした構造・機能解析と治療法開発	Semapholin3A, PlexinA2	神経再生、血管新生・脈管形成、がんの進行、骨代謝疾患、免疫疾患に関与するセマフォリンの構造・機能解析に成功。制御化合物も取得。	アトピー性皮膚炎に対する新規治療法として皮膚投与実験を開始済み。そのた自己免疫疾患に対する治療法の開発も進めている。製薬企業と共同研究を進めている。
齧歯類ペプチド性フェロモンファミリーの構造と機能の解明:ネズミの環境問題の解決に向けて	EPS1, V2Rp5	ペプチド性フェロモンESP1とその受容体の構造・機能解析に成功。また、フェロモンと受容体との結合を阻害する制御化合物も取得した。	繁殖効率の向上・抑制を制御する技術として実用化に向けて検討している。繁殖効率の向上については、特許出願済み。制御化合物についても知財化予定。
多糖の輸送・分解に関わる細菌由来超分子の構造生物学とその食品・環境分野への応用	AlgM1-AlgM2/AlgS-AlgS	多糖の認識、濃縮、取り込み、分解に関わるタンパク質の構造・機能解析に成功。従来は、輸送機構の知見は低分子物質に限られていたが、ABCインポーターの構造解明により、高分子物質の取り込み機構の理解につながった。	得られた知見は触媒効率の向上や基質特異性の改変に活用可能であり、効率的な糖化技術の開発につながる。これは、バイオ燃料の実用生産技術に応用できる。
新規炭酸固定系を構成する酵素群の構造機能解析と機能改良	Type III Rubisco, AMP phosphorylase, Ribose 1,5-bisphosphate isomerase	新規炭酸固定経路に関与するタンパク質の構造・機能解析に成功。構造情報を活用して、Rubiscoの常温での高活性化に成功。	炭酸固定能、増殖速度の向上した植物の育種につながる可能性がある。
キラル化合物の産業生産に有用な酵素の触媒反応機構の解明と高機能化	旧黄色酵素、スレオニナルドラーゼ、カルボニル還元酵素	炭素二重結合不斉水素添加酵素の構造・機能解析により、最大43.8倍高活性化する変異型酵素を取得。分子力学的解析を活用した酵素改変により、カルボニル還元酵素の高機能化に成功。	実用レベルで利用できる多数の高機能化酵素を取得。また、疾患治療薬となる水酸化アミノ酸化合物を生産する変異酵素も創出。これらの実用化に向け、産業界との共同研究を進めている。
バイオマス植物の開発および食糧増産に役立つ植物環境応答タンパク質の構造・機能解析	Hd3a-GF14-OsFD1	フロリゲンと相互作用する因子が複合体を形成することを発見し、その構造・機能解析に成功。それにより、複合体相互作用部位の改変や複合体形成を制御する低分子化合物の探索が可能となった。	フロリゲンは全ての高等植物に保存されていると考えられており、その活性を調節できれば、広範囲の農作物の収量向上等につながる。出願した特許について企業からの問い合わせを受けるなど、実用化に向けて検討中。

ターゲットタンパク研究プログラムの5年間の計画

5年間の計画に基づき、年次ことの詳細な計画を策定し、着実に事業を推進した。
また、内部評価、成果発表会、PD・POによる報告等を踏まえてPDCAを実行し、それに基づく柔軟な計画、資源配分の見直しを行った。

年度(平成)		19年度	20年度	21年度	22年度	23年度
技術開発研究						
共通性・汎用性の高い 技術開発	生産	タンパク質発現ライブラリーの基盤の構築				
					プロジェクト支援	
		無細胞タンパク質合成技術の開発など26種以上のタンパク質生産要素技術開発				
	解析	マイクロビームラインの開発			プロジェクト利用、ビームラインR&D	
	制御	化合物ライブラリー基盤整備			プロジェクト支援	
		スクリーニング基盤整備・技術開発			プロジェクト支援	
	情報PF	研究情報・研究成果DBの開発			プロジェクト利用、DB拡充	
		アミノ酸配列情報、構造情報、ネットワーク情報などに関して外部情報の収集・体系化				
	革新的技術開発		NMR解析法の技術開発、バイオインフォマティクス技術開発			
ターゲットタンパク研究						
プログラム指定テーマ		ターゲットタンパク質群の構造・機能解析			特に高難度なタンパク質を中心に研究	
創造的研究		ターゲットタンパク質群の構造・機能解析				

速やかにターゲットタンパク研究に提供



参考：予算の推移（内訳）

I. 技術開発研究

						(億円)
	H19	H20	H21	H22	H23	総計
生産	10.6	9.9	9.6	7.4		37.5
解析	6.8	6.6	6.4	4.2		24.0
制御	15.0	14.3	13.3	10.0		52.6
情報PL	4.1	3.5	3.4	2.7		13.7
小計	36.6	34.2	32.6	24.3		127.7

II. ターゲットタンパク研究

						(億円)
	H19	H20	H21	H22	H23	総計
生命	7.0	6.7	6.5	7.6	5.8	33.6
医薬	6.5	6.1	5.8	5.6	4.0	27.9
食環	5.1	5.0	5.0	4.4	2.6	22.0
小計	18.6	17.7	17.3	17.6	12.4	83.5

事業全体 (I + II)

						(億円)
	H19	H20	H21	H22	H23	総計
I. 技術開発	36.6	34.2	32.6	24.3		127.7
II. ターゲットタンパク研究	18.6	17.7	17.3	17.6	12.4	83.5
合計	55.1	51.9	49.9	42.0	12.4	211.3

※ その他、支援業務委託費等として5年間で約1.6億円