

文部科学省 キーテクノロジー研究開発の推進

「ターゲットタンパク研究プログラム」 事後評価報告書

平成 23 年 8 月

ターゲットタンパク研究プログラム評価委員会

※ 「Ⅱ. 事後評価結果 2. 課題評価」以降省略

目次

I. はじめに	1
II. 事後評価結果	3
1. プログラム全体 (PD・PO のマネジメント) の評価	5
2. 課題評価	11
～ターゲットタンパク研究 (個別研究課題) ～	
2-1 「基本的な生命の解明」分野	13
A1 細菌のタンパク質分泌装置と輸送基質タンパク質群の構造・機能解析 (代表機関: 大阪大学)	15
A2 巨大で複雑なタンパク分解装置の動態と作動機構 (代表機関: 東京都医学研究機構(A2-A), 分担機関: 京都大学(A2-B), 名古屋市立大学(A2-C), 兵庫県立大学(A2-D))	16
A3 オートファジーに必須な Atg タンパク質群の構造的基盤 (代表機関: 北海道大学(A3-A), 分担機関: 東京工業大学(A3-B), 名古屋大学(A3-C))	21
A4 クロマチン上での基本転写因子、転写制御因子、ヒストン修飾因子の構造生物学 (代表機関: 横浜市立大学(A4-A), 分担機関: 富山大学(A4-B))	25
A5 新規膜電位センサー蛋白群の構造と機能の解明 (代表機関: 大阪大学)	28
A6 小胞輸送を制御するタンパク質複合体の構造機能解析 (代表機関: 高エネルギー加速器研究機構(A6-A), 分担機関: 東京大学(A6-B, A6-D), 京都大学(A6-C))	29
A7 細胞接着装置構成タンパク質の構造生物学的研究 (代表機関: 神戸大学(A7-A), 分担機関: 大阪大学(A7-B), 理化学研究所(A7-C))	34
A8 直鎖状ポリユビキチン鎖による選択的NF- κ B活性化機構 (代表機関: 大阪大学)	38
B1 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 (代表機関: 東北大学(B1-A), 分担機関: 産業技術総合研究所(B1-B))	39

B2	ATP 生産関連膜蛋白質系の構造と機能解析……………	42
	(代表機関：大阪大学(B2-A), 分担機関：京都産業大学(B2-B), 北海道大学(B2-C), 兵庫県立大学(B2-D))	
B4	創薬に繋がる輸送体膜蛋白質の構造、機能の解明……………	47
	(代表機関：京都大学(B4-A), 分担機関：理化学研究所(B4-B), 静岡県立大学(B4-C), 京都大学(B4-E), 東京大学(B4-F), 京都産業大学(B4-G))	
B5	非翻訳 RNA による高次細胞機能発現機構の解明……………	54
	(代表機関：東京大学(B5-A), 分担機関：慶應義塾大学(B5-B), 東京大学(B5-C), 北海道大学(B5-D), 理化学研究所(B5-E))	
2-2 「医学・薬学等への貢献」分野……………		61
A1	自然免疫システムにおける病原体認識に関わる分子群の構造解析……………	63
	(代表機関：大阪大学)	
A2	タンパク質構造に立脚した DOCK2 シグナル伝達機構の解明と創薬への応用……………	64
	(代表機関：九州大学(A2-A), 分担機関：理化学研究所(A2-B), 東京大学(A2-C))	
A3	神経細胞死に關与する活性酸素発生源の解明と構造生物学的手法を駆使した阻害剤創成……………	69
	(代表機関：九州大学(A3-A), 分担機関：北海道大学(A3-B))	
A4	アルツハイマー病治療薬創出に向けた γ セクレターゼの構造解析と機能制御……………	73
	(代表機関：東京大学(A4-A), 分担機関：大阪大学(A4-B), 産業技術総合研究所(A4-C))	
A5	核酸およびレドックス調節パスウェイを標的とする抗トリパノソーマ薬の開発……………	78
	(代表機関：東京大学(A5-A), 分担機関：京都工芸繊維大学(A5-B), 順天堂大学(A5-C), 東京大学(A5-D), 理化学研究所(A5-E))	
A6	メタボリックシンドローム・糖尿病の鍵分子アディポネクチン受容体 AdipoR/AMPK /ACC タンパク群の構造解析とそれに基づく機能解明及び治療法開発……………	85
	(代表機関：東京大学(A6-A), 分担機関：理化学研究所(A6-B), 自然科学研究機構(A6-C))	
B1	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……………	89
	(代表機関：東京大学(B1-A), 分担機関：熊本大学(B1-B))	
B2	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……………	92

- (代表機関:筑波大学(B2-A), 分担機関:東京大学(B2-B), 岡山大学(B2-C), 慈恵大学(B2-D))
- B3 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.....98
(代表機関:東北大学(B3-A), 分担機関:東京大学(B3-B), 大阪大学(B3-C))
- B4 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.....103
(代表機関:大阪大学(B4-A), 分担機関:横浜市立大学(B4-B))
- 2-3 「食品・環境等の産業利用」分野.....107
- A1 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.....109
(代表機関:東京大学(A1-A), 分担機関:理化学研究所(A1-B))
- A2 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.....112
(代表機関:東京大学)
- A3 乾燥・高温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...113
(代表機関:東京大学)
- A4 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.....114
(代表機関:名古屋大学(A4-A), 分担機関:京都大学(A4-B))
- A5 多剤耐性化の克服を目指した薬剤排出トランスポート・マシーナリーの構造生物学...117
(代表機関:東京工業大学(A5-A), 分担機関:大阪大学(A5-B))
- A6 エネルギー代謝を制御する脱アセチル化酵素 SIRT3 のケミカルバイオロジー研究...121
(代表機関:理化学研究所(A6-A), 分担機関:東京大学(A6-B))
- B1 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.....124
(代表機関:熊本大学(B1-A), 分担機関:東京大学(B1-B))
- B3 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.....127
(代表機関:京都大学)
- B4 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.....128
(代表機関:京都大学(B4-A), 分担機関:立命館大学(B4-B))

B5 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……………132
(代表機関：京都学園大学(B5-A), 分担機関：東京大学(B5-B), 大阪府立大学(B5-C), 京都大学(B5-D))

B6 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……………137
(代表機関：奈良先端科学技術大学院大学(B6-A), 分担機関：東京大学(B6-B), 大阪大学(B6-C))

～技術開発研究課題（拠点）～

2-4 「生産」領域……………141

C1 タンパク質生産技術開発に基づく「タンパク質発現ライブラリー基盤」の構築……………143
(代表機関：理化学研究所(C1-A), 分担機関：東京大学(C1-B), 株式会社プロテイン・エクスプレス(C1-C), 株式会社セルフリースサイエンス(C1-D), 農業・食品産業技術総合研究機構(C1-E))

2-5 「解析」領域……………151

C1 高難度タンパク質をターゲットとした放射光 X 線結晶構造解析技術の開発……………153
(代表機関：高エネルギー加速器研究機構(C1-A), 分担機関：理化学研究所(C1-B), 北海道大学(C1-C), 京都大学(C1-D), 大阪大学(C1-E))

2-6 「制御」領域……………159

C1 化合物ライブラリーの基盤構築とタンパク質制御技術の開発……………161
(代表機関：東京大学(C1-A), 分担機関：理化学研究所(C1-B), 京都大学(C1-C), 株式会社ファルマデザイン(C1-D))

2-7 「情報プラットフォーム」領域……………169

C1 ターゲットタンパク研究情報プラットフォームの構築運用……………171
(代表機関：情報・システム研究機構(C1-A), 分担機関：大阪大学(C1-B), 東京大学(C1-C), お茶の水女子大学(C1-E), 長浜バイオ大学(C1-F), 産業技術総合研究所(C1-G))

Ⅲ. おわりに ……………183

Ⅳ. 参考資料……………185

1. 「ターゲットタンパク研究プログラム」課題評価委員会委員名簿 ……………187

2. 成果報告（平成23年5月末日現在） ……………189

I. はじめに

ターゲットタンパク研究プログラム（以下、「本プログラム」という。）は、タンパク 3000 プロジェクト等の我が国のプロジェクト等により得られた成果や基盤等を活用しつつ、学術研究や産業振興に重要な難解析性のタンパク質をターゲットとし、それらの構造・機能解析に必要な技術開発と研究を行うことを目的として、平成 19 年度から 5 ヶ年計画で開始された。

本プログラムは、「ターゲットタンパク研究（個別課題）」と「技術開発研究」の 2 つの柱から構成されている。「ターゲットタンパク研究」は、ターゲットとなるタンパク質の構造と機能の解明を目指す「基本的な生命の解明」、「医学・薬学等への貢献」、「食品・環境等の産業応用」の 3 つの分野を対象としており、「技術開発研究」は、本プログラム開始当時の技術水準では解明が極めて困難なタンパク質の解析を可能とするため、タンパク質の試料を作る「生産」、タンパク質の構造を解く「解析」、タンパク質の機能を知る「制御」、「生産」・「解析」・「制御」の情報を共有化させる「情報プラットフォーム」の 4 つの領域から構成されている。

平成 22 年 6 月に閣議決定された「新成長戦略」において、「安全性が高く優れた日本発の革新的な医薬品、医療・介護技術の研究開発を推進する」こと等が明記されている。また、「新成長戦略」工程表の中で、早期の実施事項として「新技術開発や新分野開拓を創出する基盤の整備（創薬・医療技術支援基盤）」が掲げられており、世界をリードするライフイノベーションの成果創出を目指し、実行していくことが求められている。

新成長戦略や有識者等からの意見を踏まえ、平成 23 年度に限り、「技術開発研究（拠点）」については、技術開発を行う委託事業から外部開放を本来業務とする補助事業へ移行することにより、本プログラムにて開発された創薬等に活用可能な最先端の研究基盤を、我が国全体として研究者等が広く利用できるよう、支援体制の整備を進めることとした。

本年度は、本プログラムの最終年度にあたるため、文部科学省に外部有識者からなる評価委員会が設置され、本事業で実施されている全プログラムの実施機関を対象として平成 23 年 5 月末までの実績について事後評価を行った。

評価にあたっては、実施機関等から提出された成果報告書による書面審査及び一部の実施機関等を対象として行われたヒアリング審査に基づき、本プログラムの実施状況、成果の見込み等の観点から、①プログラム全体（PD・PO のマネジメント）評価、②代表機関のマネジメント評価、③各機関の評価について、7 回に渡って審議を重ね、公正かつ適正に評価を行った。本評価報告書は、その結果をとりまとめて作成されたものである。

II. 事後評估結果

1. プログラム全体 (PD・PO のマネジメント) の評価

PDの氏名： 江口吾朗（平成19～20年度） 別府輝彦（平成21年度～現在）

POの氏名： 月原富武、米田悦啓、植田弘師、中島春紫

（PD（プログラム・ディレクター）、PO（プログラム・オフィサー））

1. 総評

本プログラムは、「タンパク3000プロジェクト」などから達成された成果を活用し、現在の技術水準では構造解明がきわめて難しく、かつ学術研究や産業振興に重要なターゲットタンパク質を選定して、これら高難度タンパク質の構造と機能解析のための技術開発と構造・機能解析を一体として行うことを目的として、構造研究者と機能研究者が連携して取り組むべき国家プロジェクトとして開始された。

「タンパク3000プロジェクト」実施結果の反省に立って導入されたPD・POの制度であり、その役割は極めて重い。本プログラムは、幅広い分野を統合して進めるといった困難さを内含しているが、PDとPOは、その力を傾注して、これらの困難を適切に克服・調整して、我が国の創薬基盤や産業応用への基盤整備を進めた。その成果は極めてレベルの高いものであり、国家プロジェクトとして期待された役割を十分に果たしたものと評価する。今後は、我が国における優れたPD・PO制度の確立のために今回の成功が活かされるような取り組みが必要である。

同じく「タンパク3000プロジェクト」の教訓から、本プログラムで初めて実現した情報プラットフォームの設置の意義は大きい。タンパク質研究において、ウェット・ドライ協調スタイルは、国際的には、すでに実現されているにもかかわらず、我が国では実現が遅れていた。PDとPOには情報分野の専門家が含まれていないため、調整における困難さも見受けられるが、分野を越えた連携の視点から、本プログラムの取り組みを高く評価する。

本プログラムでは技術開発研究とターゲットタンパク（の構造・機能解析）研究の2本の柱が立てられた。研究の特筆すべき結果として、技術開発研究については、第一に、微小結晶構造解析に最適化した二本の相補的なマイクロビームラインの開発が進んだことである。具体的には、理研によるマイクロオーダーの微小結晶に最適化した超高輝度マイクロビームラインの開発により、従来のビームラインの測定が困難な結晶から回折データ収集に成功し、サブミクロンのアミロイド関連タンパク質微小結晶から回折点を確認できたことである。技術開発研究の第二は、高エネルギー加速器研究機構により、軽原子の異常分散を利用する構造決定に最適化した低エネルギー高輝度マイクロビームラインの構築である。具体的には、分子量6000のタンパク質での構造解析による実用性の確認、構造解析が行き詰っていた分子量4万のタンパク質の構造解析に成功し、今後はユーザーフレンドリーなルーチン構造解析用ビームラインとして期待できる。

さらに、研究の特筆すべき結果として、ターゲットタンパク研究については、第一に、本プログラム内の共同研究により得られた成果として、東北大学、東京大学、大阪大学のチームによる、がん、動脈硬化、肺線維症、神経因性疼痛などに関与するタンパク質の構造解析を行い、基質切断の分子メカニズムを解明、さらに、化合物ライブラリーでの阻害剤検索の結果、大手製薬企業と治療薬開発のための共同研究契約の締結に至った(Nat. Struct. Mol. Biol. 2011)。第二に、大阪大学グループにより細胞間情報伝達に関わるタンパク質の構造解析に成功し、アレルギー治療剤開発で大手製薬企業と共同研究契約の締結に至っている(Nature 2010, Nature Immunol. 2010)。第三に、構造解析が困難である膜タンパク質について、京都大学のチームにより花粉症・アレルギーの発症因子GPCRの立体構造が解明され

(Nature 2011)、副作用を抑えた抗ヒスタミン薬の探索・設計への期待が高まっている。さらに、膜輸送に関わる膜タンパク質の研究成果として、東京大学チームによる巨大分子を透過させる Sec トランスロコンを構成する膜タンパク質の複合体構造の解明 (Nature 2008, 2011)、や京都大学チームによるアミノ酸の前駆体の取り込みに係る膜タンパク質の構造解明など、顕著な成果が得られている (Science 2011)。第四に、超分子構造構築に関して、大阪大学チームによる鞭毛の構造形成の解明 (Nature 2011, PNAS 2011) や 東京都医学研究機構のチームによる 20S プロテアソームの構造形成の解明 (Nature Struct. Mol. Biol. 2008) がある。第五に、タンパク 3000 プロジェクトからの研究継続による成果がある。東京大学、大阪大学、理化学研究所、慶応義塾大学のチームによる、非翻訳 RNA による高次細胞機能発現機構の解明につながる数種類のタンパク質の構造機能解析の成功 (Nature 2009, Nature 2009, Nature Structural and Molecular Biology 2009, Mol. Cell 2010, NAR 2010, Nature 2010) や高エネルギー加速器研究機構のチームは、直鎖状に連結したポリユビキチンが結合した NEMO (NF- κ B Essential modulator) タンパク質の結晶化に成功して、その結合の仕組みを解明している。がんや免疫不全などに係る転写因子 NF- κ B の活性化には、NEMO-ユビキチン結合が重要な役割を担うことから、創薬基盤の研究として評価できる。東京大学のチームは RNA ポリメラーゼを阻害する転写因子 Gfh1 と RNA ポリメラーゼ複合体の巨大立体構造の解析に成功し、動的な構造変化を見出している (Nature 2010)。さらに、東京大学と名古屋大学のチームは、2 件の植物ホルモンと受容体複合体の構造を決定し (Nature 2008, 2009)、東京大学チームによるアブシジン酸とその受容体との複合体構造の成果は、Science 誌の 2009 年の 10 大科学発見に選ばれている。

本プログラムでは、構造解析の対象として、スタート時において発現や構造解析に困難が伴うとされた 13 のターゲットタンパク質群が選ばれている、合計 34 の課題 (課題 A と課題 B) が設定されている。平成 23 年 5 月現在で、構造解析がまだ成功していない課題については、残された 10 か月間における進展を期待する。

しかしながら、解析が困難であるがゆえに、技術開発を並行して行っても、なお、高難度なタンパク質の構造決定において 100% の成功は期待できないであろう。立体構造の解析が高難度なタンパク質の構造を計算によって推定する手法を適用することによって、構造予測が可能となり、創薬や産業基盤としての活用が待たれている。本プログラムの技術開発研究として情報プラットフォームが置かれていることから、ホモロジーモデリングによる立体構造予測の結果、13 ターゲットグループの内、1 グループ以外は、すべて立体構造が解明またはモデリングできた成果には、計算構造生物学の寄与が無視できない。本プログラムの構成に、計算機実験研究の課題を取り込んであったこと、実験とタンパク質構造情報学の共同研究の成果を初めて示すことになったことを評価したい。今後のライフサイエンスにおいて、分野を越えての共同研究のスタイルを実現したことの意義は大きい。

今後は、ここで開発された基盤技術がより広く研究者に利用され、我が国の構造生物学の発展への一層の貢献が期待される。タンパク質の結晶化にはタンパク質の種類による特異性が存在するが、本研究プログラムで開発した技術を、本プログラム終了後も、高い技術を獲得した研究者だけでなく広く技術者 (技術支援者) に継承して、我が国の構造生物学のインフラストラクチャーとして活かしていく取り組みが必要である。

基礎技術の応用技術への展開という視点での展開を眼中に活動を続ければ、我が国独自の科学・技術の発展が期待される。舞台は技術開発のインフラストラクチャー

一の長期的な整備と、このプログラムで進められた技術開発の成果を、今後どのように有効活用していくかの流れを構築できるか否かに移ったといえる。

これらの内容を踏まえれば、PD・POの運営に関する取り組みは、大変優れていると評価できる。

2. PD、POの主な役割に対する取組状況等のターゲットタンパク研究プログラムの運営に関する事項について

本プログラムは、「技術・開発研究」を基盤にして、「基本的な生命の解明」「医学・薬学等への貢献」「食品・環境等の産業利用」の3分野からなるターゲットタンパク研究を構造・機能解析を一本化して進めるのが目標である。

プログラムの進捗管理については、POの職務分担を決めてPDが総括し、各研究分野の進捗状況を把握・管理した。また、プログラムの運営方針については、毎年度の内部評価に基づき、研究課題見直し原案や、研究実施者の要望に基づく提言等を文部科学省に提示するなど、適切な助言・提言を行った。

課題内における連携のための調整はPD・POの最も重要な役割である。実施者への指導・助言、研究現場への視察の他、機能研究と構造研究の連携、隣接する研究課題の連携、困難を伴う技術開発への激励、放射光施設利用支援などを強力に指導している。放射光ビームラインの完成、SAIL法によるNMR構造解析の推進など、きめ細かく、かつ大局的な判断と行動を示した。

推進委員会傘下にPD・POと研究実施者の一部から構成される運営委員会を設置し、推進委員会の指示・監督の下、研究成果の発信、知的財産取得への指導、一般社会・産業界・学会へのアウトリーチング活動、科学コミュニケーションに関する指導・助言なども適切に行われている。毎年公開シンポジウムの開催、産学懇談会の実施、ホームページ設置による広報活動、ターゲットタンパク研究プログラムのパンフレットの作成・配布など、十分な効果をあげた。公開シンポジウムの開催等は丁寧によく管理され、本プログラムの遂行がスムーズに展開する原動力となっている。

一方、個別研究事業である課題Bについては、研究開発拠点整備事業である課題Aにおける研究を補完する要素的研究や関連技術の開発を推進することとなっている。しかしながら、課題Bの選考に課題Aの代表機関の代表研究者が加わっておらず、今後、このような補完する要素的研究や関連技術の開発を推進する課題Bを選定する際には、課題Aの代表機関の代表研究者が課題Bの選考に加わるよう考慮が必要であろう。

中間評価に基づく課題の統廃合の実施については、進捗状況が悪かったことを理由にして、廃止の決断を評価する一方、目標の達成が見込めない課題の扱いに関しては、もっとリーダーシップを発揮して欲しかった。また、PDが途中交代したことに加え、4人のPOが専門分野以外の領域にも積極的に関わられたかなど運営上の問題点が残る。

本領域を支える次世代の人材育成の取組に関しては、若手研究者を共同研究に積極的に参加させるとともに、最新技術を紹介する研究セミナーを開催するよう、適切に指導・助言した。本研究プログラムの若手研究実施者から日本学術振興会による「最先端・次世代研究開発支援プログラム」に14名が採択されていることを評価したい。一方、一部課題で学生やポスドクによる研究が行われていないものがあったことは非常に残念である。アカデミアの使命は人材育成が第一と考えて欲しい。

良き人材育成の結果は今後の問題であり、若手のキャリアアップなどのデータ表も示して欲しいところである。

以上を総合すれば、PD・POは、ターゲットタンパク研究プログラムの運営に関して、十分に適切な役割を果たしていると判断できる。

3. 今後の展望について

「タンパク3000プロジェクト」から「ターゲットタンパク研究プログラム」へ展開されてきた流れを更に発展させるものとして、今後は、技術開発のインフラストラクチャーの長期的な整備と、このプログラムで進められた技術開発の成果を、どのように有効活用していくか、その流れを構築することが重要である。高難度タンパク質の構造解析における技術開発において、特に、高分子量タンパク質のNMR技術等の解析技術は、まだ確立されたとは言えず、長期的見地に立った安定的支援が必要である。これらの国家プロジェクトにより育成された若手研究者が、その能力を一層発揮できるような環境整備も人材養成の重要課題である。

成果が出るまでにはタイムラグがあるのでそれを見極める必要がある。従って、本プログラムの追跡調査が必要であるが、これを予告しておくべきである。今後、より優れた成果が見込まれる課題研究もあるが、しりつぼみになってしまう課題研究も予見される。まだ半年以上残されているので、なお一層の努力を促すようPDとPOの指導、助言をお願いしたい。

今後の同様のプロジェクトにおける研究実施者の選考については、より客観的でオープンなやり方を考えるべきである。さらに、今後の科学の展開を予想する中で、どのように新提案を位置づけ、目標を設定するのかを、当事者外の意見も広く用いて論じて欲しい。

産業・社会からかなりの距離感があるので、国民から見てわかり易い成果にブラッシュアップして行って頂きたい。特に、「個別成果を俯瞰した時、全く新しい世界が見えてくる筈」との指摘もあった。基礎と応用の間のいわゆる「死の谷」をどう越えるかを意識した研究も奨励する必要がある。

4. その他特記事項

特になし。