

事後評価票

(平成 23 年 9 月)

1. 課題名 ターゲットタンパク研究プログラム

2. 評価結果

(1) 課題の達成状況

【事業の概要】

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 カ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。

【プログラム運営体制】

「タンパク 3000 プロジェクト」の反省に基づき、プログラムの進捗管理を行うため、プログラムディレクター（PD）及びプログラムオフィサー（PO）制度を導入した。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。

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・助言する一方、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から今後良き人材育成が課題である。

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。

【プログラム全体に対する評価】

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。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一層貢献することが期待される。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。

（２）成果

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ビームラインの構築である。具体的には、分子量 6,000 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。また、東京大学による機能性小分子化合物を探索する基盤となる化合物ライブラリーの構築及び各種スクリーニング技術の開発も挙げられる。当該スクリーニング技術を活用した結果、キナーゼ阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、タンパク質相互作用阻害剤など nM（ナノモラー）オーダーでの活性化合物を多数見出すことに成功した。

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 (Nature SMB 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 SMB 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 SMB 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による、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の成功と、その結合の仕組みの解明がある。がんや全炎症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。

(3) 今後の展望

「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。