

「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(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)

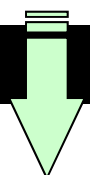
13ターゲット以外のターゲットタンパク質	構造・機能を解析した高難度タンパク質の名称	成果	成果の活用
がんや様々な疾病に関与するNPPファミリータンパク質の機能構造解析から創薬まで	NPP2, NPP6	がん浸潤・転移、骨形成、ミエリン形成等に関与するNPPタンパク質の構造・機能解析に大きな成果。NPP1、NPP2は世界に先駆けて構造を報告。	大手製薬会社と共同研究契約を締結し、新規メカニズムによる、がん、繊維症、糖尿病、骨石灰化に関する効果的な薬剤開発を推進。
セマフォリンおよびセマフォリン受容体分子群をターゲットにした構造・機能解析と治療法開発	Semapholin3A, PlexinA2	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						
技術開発 共通性・汎用性の高い	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