

# 報 告 書

平成 1 8 年 6 月 2 8 日

科学技術・学術審議会

研究計画・評価分科会

ライフサイエンス委員会

タンパク質研究戦略推進作業部会

## 目 次

はじめに	3
第1章 タンパク質解析研究の動向と展開	4
1. ライフサイエンスにおけるタンパク質解析研究の重要性	4
2. タンパク質解析研究の世界的な現状	5
3. 我が国のタンパク質解析研究の現状	6
4. 新たな研究プロジェクトの必要性	8
第2章 研究の推進方策	9
1. 基本的な考え方	9
2. 研究の進め方	10
(1) プロジェクトの構成	10
(2) 新たな技術・研究開発	11
「生産」領域	11
「解析」領域	12
「制御」領域	14
「情報プラットフォーム」	16
(3) ターゲットとなるタンパク質	17
医学・薬学等への貢献	17
食品・環境等の産業応用	19
基本的な生命の解明	20
(4) プロジェクトの展開	21
3. プロジェクトの組織	22
(1) 研究体制	22
(2) 推進・管理・評価体制	24
4. 将来への展望	25
(1) タンパク質解析研究の推進	25
(2) 他分野・領域との連携	26
(3) 産業化への展望	27
タンパク質研究戦略推進作業部会委員名簿	29
タンパク質研究戦略推進作業部会における審議の過程	31

## はじめに

前世紀の半ば、DNA 二重らせん構造が発見されて以来、分子生物学を中心に生命科学は長足の進歩を遂げ、生命現象を分子で表現することまで可能にした。また、平成 15 (2003) 年のヒトゲノム解読完了等に象徴されるゲノム科学の急速な発展は、タンパク質や遺伝子レベルで生命に対する理解を著しく加速した。21 世紀は「生命の世紀」と呼ばれ、今や科学はヒトを始めとする動植物等の生物の複雑かつ精緻な生命現象の真髄に迫ろうとしている。

ヒトゲノム解読国際プロジェクト(ヒトゲノム計画)によるヒトゲノムの解読完了の結果、ヒトの遺伝子の数は当初の予想に較べてはるかに少ない 2 万余であるとの報告が出ている。しかし、生命機能を直接担う、遺伝子から作られるタンパク質は、RNA スプライシング、糖鎖、脂質、リン酸等による修飾、タンパク質プロセッシング等により多様化が促進され、その数は優に 100 万を超える種類があると言われている。それらの構造や機能を解析することができれば、生命の理解に必要な学術研究の発展に資するのみならず、その成果は人類の健康や福祉に貢献することは明らかであり、大いに期待されているところである。

平成 14 年 6 月には、科学技術・学術審議会の下にある研究計画・評価分科会・ライフサイエンス委員会において「ライフサイエンスに関する研究開発の推進方策について」がまとめられた。その中で、ポストゲノム研究の中核として「タンパク質の構造と機能の解析の推進」が謳われたことはまことに時宜を得た提言であったと言えよう。我が国は、それまで放射光や電子顕微鏡を使用したタンパク質構造の解析においては、世界の最先端を歩んではきたものの、研究全般においては国際的な貢献度は必ずしも高いとは言えなかった。こうした状況を踏まえ、同年に立ち上げられた文部科学省の「タンパク 3000 プロジェクト」は、タンパク質の構造の解析数、国際データベースの登録数を一気に増加させ、最新の解析用機器の整備とともに、我が国のタンパク質解析に係る研究環境を一変させつつある。

しかしながら、とりわけ疾病や障害の背景にあって、基本的な生命現象を司っている細胞膜中の脂溶性タンパク質、糖タンパク質、巨大複合体等は、それぞれの要因として重要な役割を果たしていることは明白でありその構造・機能の解明は必須であるが、過去 20 年近くにわたり多大な努力がなされてきたにもかかわらず、今なお解決困難な課題となっている。それらを解析するためには、これまでのタンパク質、糖質、脂質に関する構造解析の発展の上に立った、多岐にわたる知識や手法の結集、新しい技術や装置に通暁する研究者が必要である。

世界はゲノム構造の解析に続く新時代を迎え、先進諸国はこぞって、医療・創薬・健康・環境への需要に応じてゲノム機能、タンパク質の構造・機能の解析等国を挙げて取り組んでいる。現時点では我が国は新鋭機器の導入、研究費の投入により、解析数では優位に進めているものの、例えば米国においては、昨年 7 月から、これまで集中的に整備・構築した技術やインフラを利用し、巨額を投じた国家プロジェクト”Protein Structure Initiative-2”が本格始動している。またアジアでは中国科学院がタンパク質の集中解析に着手している。解析の成果として得られるタンパク質の機能は、そのまま知的財産として取り扱われ、国の将来に少なからず影響を与えるため、これらの動向は見過ごすことができない。

今こそライフサイエンス研究の全体にわたり、タンパク質解析の成果を活用できるような新たな戦略的な取組が求められている。近い将来、あらゆるライフサイエンスの領域において、タンパク質解析の成果に対するニーズは爆発的に増大することが予想され、解析の成果を提供できる体制はもとより高度な知的基盤を確立する必要があるが出てきている。また、国際戦略の上か

らも、医療や産業へのタンパク質にかかる知的財産の早期にかつ効果的な運用を可能にするような仕組の検討が重要である。

平成 18 年 3 月 28 日に閣議決定された「第 3 期科学技術基本計画」において、ライフサイエンスは重点推進 4 分野の一つに挙げられ、同日、総合科学技術会議から出された「分野別推進戦略」では、重要な研究開発課題として「ゲノム、RNA、タンパク質、糖鎖、代謝産物等の構造・機能とそれらの相互作用の解明」と「遺伝子・タンパク質等の分析・計測のための先端的技術開発」が選定されている。その中で戦略重点科学技術として「生命プログラム再現科学技術」(RNA、解析困難なタンパク質、糖鎖、代謝物質等の生命構成体の構造・機能解析による、生命のシステムの要素の相互関係を解明する研究)が取り上げられており、それらの実現は焦眉の急である。

我が国は、世界に先駆けて開発、実用化に取り組んできた X 線、NMR 等によるタンパク質基本構造の解析、電子顕微鏡を中心に進められてきた膜タンパク質の解析、質量分析による疾患関連タンパク質の解析等、我が国の強みを結集して、新たなタンパク質に取り組むことが何よりも重要であり、その努力によって厳しい国際競争を勝ち抜くことが可能となろう。

本作業部会では、科学技術基本計画の「国民への還元」という基本理念に立脚して、創薬や健康の維持、食糧、環境、エネルギー等にかかる問題の解決に向け、プロジェクトによるタンパク質研究の進め方等についてその方策を取りまとめ、ライフサイエンス委員会へ提言するものである。

## 第 1 章 タンパク質解析研究の動向と展開

### 1. ライフサイエンスにおけるタンパク質解析研究の重要性

20 世紀終盤から今世紀の初頭にかけては、ゲノム科学がライフサイエンス推進の主体となってきた。数多くの生物種のゲノムのシーケンシングが完了し、遺伝子からの転写物 (RNA) の総体であるトランスクリプトームの全貌が見えるにつれて、タンパク質をコードする遺伝子数も判明してきている。また同じ遺伝子に由来するタンパク質でも、RNA レベルでのオルタナティブスプライシングや、糖鎖、脂質、リン酸等による修飾、更にはプロセッシング等により多様な構造を有するものとなり、全く異なった機能を示す場合が多々存在することが明らかとなってきている。一方で近年の質量分析等の急速な進歩は、タンパク質の多様性や相互作用等の解析を可能にし、その結果、病態に関連するタンパク質解析も開始されるようになった。構造解析についても、大規模なプロジェクトにより、従来とは全く異なるスケールで、タンパク質やその複合体の立体構造が解析されている。バイオインフォマティクスの分野においては、配列データのみでなく立体構造や相互作用に関する研究が進展し、更にタンパク質の作り出す低分子量代謝物の全体であるメタボロームについても研究が展開しつつある。

一方、多様な天然あるいは人工的な化合物の研究の成果をタンパク質機能の解析に活かす、すなわちこれらの化合物を用いて生命現象に迫るケミカルバイオロジーについても取組が進みつつある。また、個々のタンパク質を対象とする研究に加えて、多数のタンパク質の作り出すネットワーク、パスウェイ (分子間相互作用) に対する理解が進み、バイオインフォマティクスやコンピュータシミュレーションを有効に活用して生体をシステムとして理解するシステム

生物学が脚光を浴び始めている。このことは、ゲノム研究とともにタンパク質の横断的・統合的研究がライフサイエンスの進展の重要な担い手となっていることを示唆するものである。

我が国の第3期科学技術基本計画においては、タンパク質機能解析等を通じた生命現象の統合的理解が重点課題とされている。一方、米国の国立衛生研究所（NIH）が2003年にまとめた医学生物学に関するロードマップにおいては、ヒトゲノムの一次情報解読終了後の主要課題として、構造生物学や細胞内全タンパク質を対象とした発現情報・相互作用情報解析研究を重点施策として位置づけている。医学、生物学の重要な現象の理解には、構造解析という点で難度の高い膜タンパク質、修飾されたタンパク質、タンパク質複合体等を対象とした研究が推進されなければならない、そのためにはタンパク質の生産、タンパク質構造・機能解析において異分野にまたがる高度な技術の開発は必須である。

我が国のタンパク質研究分野では、タンパク 3000 プロジェクト等で培われた研究基盤に立って、タンパク質の全体像を視野に入れつつ、原子レベルの分解能で解析を行うことが可能となった。また、定量的な観点からライフサイエンスを推進するための基盤が整備されてきている。更にスクリーニング技術の進歩や立体構造に基づく医薬の分子設計の進展等により、医療、産業等への貢献も強く期待されているところである。今やまさに国家的な取組により世界に誇れる新たなタンパク質の構造・機能解析研究に挑戦する機は熟し、その推進が強く求められているとあって過言ではない。

## 2. タンパク質解析研究の世界的な現状

今日のタンパク質の主な解析手法は、X線結晶、NMR 溶液及び電子顕微鏡の構造解析に拠っている。X線結晶構造解析は、1960年初頭にミオグロビンとヘモグロビンの結晶構造解析が行われて以来、放射光利用、遺伝子工学によるタンパク質調製、コンピュータを利用した解析法の進歩によって、分子量限界を1000万以上に押し上げるだけでなく、多くの研究者が利用し易い構造決定法になっており、構造解析の支柱を担っている。しかし、大量の純度の高いタンパク質試料を必要とする結晶化は、依然として困難なボトルネックになっている。一方、NMR溶液構造解析は溶液状態のまま構造決定できるという特徴のほかに、有機化合物等との弱い相互作用する部位も決定することができるので、タンパク質機能の理解に有効な方法になっている。電子顕微鏡構造解析には、2次元結晶による高分解能構造解析、非結晶性の超分子を対象にした単粒子解析とオルガネラや細胞を対象にしたトモグラフィーがある。タンパク質から細胞まで構造を高い精度で俯瞰できる手法になっている。

こうした解析技術が発展する中で、米国のNIHは、2006年には、膜タンパク質プロジェクトや放射光ビームライン建設等を含む幅広い構造生物学分野に約6億ドルを投入して研究の振興を図っている。特に構造ゲノム科学については、NIHの下にある国立総合医学研究所（NIGMS）が、パイロット・フェーズとして、2000年にProtein Structure Initiative（PSI）を設立し、全米に7センター（翌年から2センターを追加）を起ち上げ、様々な大規模解析技術を開発し、試料調製から構造決定までを行えるパイプラインとして整備し、アミノ酸配列の同一性が30%以下の異なった構造を約1300決定した。またこの間に研究基盤となる大規模解析センター等の拠点の整備や放射光施設でのビームライン建設等も急ピッチで進められた。2005年からは、プロダクション・フェーズとして、全米10か所の研究拠点でPSI-2を開始し、2006年には6500万ドルの予算を計上している。PSI-2の主要な任務は引き続き新規の構造を

決定することとそのためハイスループット技術の開発を行うことにあるが、解析にかかるエフォートの30%は自ら選んだ膜タンパク質、真核生物タンパク質等に、15%は困難度の高い試料に、更に15%はタンパク質科学コミュニティからあがってきたターゲットに割り振ることになっている。このことは、PSI-1とは違った新しい動向である。

また、前出のNIHの「ロードマップ」で掲げられた膜タンパク質の構造解析については、カリフォルニア大学サンフランシスコ校(The University of California, San Francisco: UCSF)とスクリプス研究所(The Scripps Research Institute)の2グループのから成るコンソーシアムが採用され、研究が進められている。構造生物学以外の関連分野としては、ケミカルバイオロジーが強調され、100万種の化合物を集積するケミカルライブラリーの整備を進め、化学・生物学等の研究に提供するため、各地に化合物の大規模スクリーニングセンターを構築している。

一方、ヨーロッパでは、複合体をターゲットにしたStructural Proteomics in Europe 2 (SPINE-2)放射光X線結晶構造解析の高度化と標準化を目指すBIOXHIT、RNAウィルスに特化したVizier、酵素の複合体を網羅的に解析する3D-Repertoire、膜タンパク質をターゲットにしたEuropean Membrane Protein Consortium (E-MEP)等、規模は小さいながら、有力な構造生物学者がEUネットワークを展開している。更にイギリスではStructural Genomics Consortium (SGC)や、輸送体やチャネル等の膜タンパク質をターゲットにしたMembrane Protein Structure Initiative (MPSI)とタンパク質の生産とX線結晶構造解析の緊密な連携によるハイスループット化を目指すOxford Protein Production Facility (OPPF)等が進められている。全体として、困難であるが生物学、医学にとって重要なタンパク質をターゲットとする明確な方向性が出ている。英国及び他のヨーロッパの国では、こうした研究プロジェクトは、大半がgrant方式でなされており、委託研究はほとんどないようである。これは、個々の研究の質を第一に考える個人主義の反映や、予算規模が日本や米国のように大きくないことに起因するものと思われる。また、SGCでは、化合物との相互作用解析を進めているものの、こうしたプロジェクトではドラッグデザイン等の創薬への比重は軽く、また特許等も重点をおいていない。こうした研究は、製薬企業で進めれば良いという考えのようである。

一方、欧米諸国を猛追するアジア諸国でも、タンパク質構造研究、ケミカルバイオロジー研究が盛んに行われるようになってきており、例えば中国科学院、韓国科学技術院では既に研究に着手している。

米国と比べれば構造生物学予算が遙かに少ない我が国においては、困難であるが生物学、医学、産業応用に重要なタンパク質に焦点を絞って、必要な技術開発を鋭意進めながら、構造、機能解析を行い、厳しい国際競争が繰り広げられる中で主導権を取りつつ、貢献を果たしていく必要がある。

### 3. 我が国のタンパク質解析研究の現状

文部科学省は平成14年に「タンパク3000プロジェクト」をスタートさせた。ファミリー、ドメインという捉え方で、タンパク質の立体構造の全体像を理解しようとする国際構造ゲノム科学機構(ISGO)での合意を踏まえ、国際的に協調する形で、5年間で3000以上の基本構造を解析することによって、タンパク質の重要な機能に構造の視点から迫ろうとするものである。3年半を経た段階で構造解析数は既に2700を超え、期限内での目標達成の見込みは確実になっている。これはほぼ同時期にスタートした米国のプログラムを数量的には凌いでおり、プロ

プロジェクト開始時に我が国が解析したタンパク質の国際的な登録数がわずかに数十であったことを想起すれば隔世の感がある。また解析対象となったタンパク質を比較しても、真核生物由来のものの割合が米国に比し高い等、質的にも優れたものである。また、「Nature」や「Science」等の査読ある国際的な雑誌等に掲載された論文数は3006報に及び、特許申請も341を数える(平成17年10月末時点)。

しかし同プロジェクトは、数値指標である解析数等もさることながら、研究上重要な目標であった、我が国のタンパク質解析に関わる研究環境の基盤整備、構造生物学の発展に対して大きな貢献を行ったことは特筆すべきであろう。また一方で科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業によりタンパク質に関するプロジェクトが設けられ、同プロジェクトと相補的な関連を保ちつつ進めたこと、更に「さきがけ」においてもタンパク質構造解析に関するプロジェクトを起ち上げて若手研究者の育成に力を入れたこと等も相俟って、欧米先進諸国と比肩しうる実力を養った。

X線結晶構造解析では、播磨の大型放射光施設(SPring-8)と筑波のフォトンファクトリー(PF)等の大型のX線源が整備される一方で、大学等の研究機関には240台を超えるX線回折装置が設置され、実験室で取り扱えるレベルの装置も普及した。自動化装置の開発を中心に結晶化条件スクリーニング技術、微小結晶の解析技術、位相決定における多波長異常分散法、解析ソフトウェア等の開発が行われてきた。NMR法による構造解析では全国で大小100台を超える装置が導入あるいは整備され、超伝導磁石の高磁場化、新しい安定同位体標識法、多重共鳴多次元分光法、解析ソフトウェア等の重要な技術開発が行われた。電子線を利用した解析技術においても、2次元結晶解析、単粒子解析により、膜タンパク質の高分解能解析が可能になる等のめざましい進歩があった。これらの研究技術の開発については、我が国が独自に行ったものが多く、世界をリードしているものも少なくない。

構造解析の顕著な成果として、キサンチン酸化還元酵素、RNAポリメラーゼ/ppGpp複合体、プロスタグランディンD合成酵素、ペプチジルアルギニンデヒミナーゼ4、リポタンパク質局在化因子(LoIA、LoIB)、FGF23/中和抗体由来Fab受容体複合体、SARSプロテアーゼ(3CL-PRO)、トロポニンC/EGCg複合体、Brd2プロモドメインBD1/ヒストンH4テイル複合体、Keap1等が挙げられる。特に、2002年にSPring-8を用いてEGFの結合によりEGFRの細胞外領域に「アーム様構造」の形成を促し、これを介してEGFRが2量体化するというメカニズムが解明された。EGFRは癌で過剰発現や変異が見いだされる蛋白質であることから、EGFRの2量体化のメカニズムの解明は、新たな癌治療薬の開発にも道を開いた。

しかし、生命現象解明におけるタンパク質の捉え方が、1次構造(アミノ酸配列)から3次構造(立体構造)、更に4次構造(複合体構造)へと広がりを見せることとなった現在、同プロジェクトで開発した技術の利用による解析の効率化や普及を図るとともに、糖鎖等の修飾を含むヒト由来タンパク質や巨大な複合体等取り扱いの困難な対象に取り組むためのより高度な技術の開発が重要である。この目的のためには、同プロジェクトで整備された機器や施設を活用すると同時に、我が国で開発されたオリジナル技術を更に発展させ、我が国の優位性、独自性を高めるとともに、より多くの研究者が構造情報をベースとした研究を展開できるようにすることが必要である。また、標的タンパク質の選定から解明に至る機能解析研究者と構造解析研究者との間の密接な共同研究を促す研究システムを構築し、生命現象の解明から創薬等の出口を見据えた研究を推進することが必要となっている。

#### 4. 新たな研究プロジェクトの必要性

タンパク質研究は、日進月歩の勢いで急速な発展を続けている。またその結果が医学等を含むすべてのライフサイエンス研究に直結するようになったため、タンパク質の機能・構造解析の重要性に対する理解が国際的に深まりつつあり、研究における発見のみならず知的財産権の獲得に至るまで、世界的に激しい争奪戦が繰り広げられている。タンパク質は有限であり、手を拱いては、ポストゲノムシーケンス時代の厳しい国際競争に打ち勝つことはできない。解析で得られた成果を医学・薬学等のニーズに対応した応用開発研究につなげ、速やかに医療・産業への活用を目指す必要に迫られている。

そのためには、最先端の医学・薬学等の分野における応用研究のニーズと生物学の礎となるタンパク質研究の水準とを適切にマッチさせた研究の遂行が必要である。また、ケミカルバイオロジーの導入、計算機科学の応用等、異分野間の、あるいは新しい研究分野との協力も必須であり、今後はそれぞれの研究分野や領域を超えた連携はますます重要となる。

ライフサイエンスの様々な研究分野のニーズに応えるには、タンパク質研究の推進ための基盤・システムの構築が不可欠である。それには、幅広い研究者ネットワーク作り、研究技術者や専門家といった人材の集積、施設や拠点等の整備と併せて、現在の技術水準では解明が極めて困難なタンパク質(脂溶性タンパク質、糖タンパク質、巨大複合体等)(以下「高難度タンパク質」という。)を解析する革新的な研究手法・技術の開発、研究リソースとデータベースの整備、そしてそれらを効果的に運用するシステムが重要である。更に得られた研究の成果を創薬等に繋げる体制が大切である。そしてこれらの全体の組織や機能を統括し、支援する仕組みも必要である。

新たなタンパク質研究のためには、次世代の解析施設・設備をライフサイエンスの研究基盤として整備し、多くの研究者の利用に供することが急がれる。しかしながらその一方で、上記の先進的な基礎研究とタンパク質研究の連携や新たな研究領域の導入については、研究者数の量的なアンバランス等もあり現段階では十分に進んでいない。また、複雑な構造をとる重要なタンパク質の解明は今なお困難を極め、個々の研究者の試行錯誤に頼って来た。解析対象のタンパク質の選択も、各研究者・チームの好みによって決められて来た傾向が否めない。高度な設備・施設、解析技術を駆使する研究者等の専門家の養成には時間がかかる。

以上のような状況や必要性を踏まえ、解析の成果をいち早く出すには、集中的かつ効率的に研究開発を推進することが何よりも重要であり、個々の研究者の努力、従来の研究費の制度的な枠組みや規模では、その実現は不可能であることから、通常の組織を超えた国家的な規模でのプロジェクト体制を創生し、計画的な推進が望まれるところである。欧米のみならず中国においてもポストゲノム時代の国家プロジェクトとして、タンパク質構造解析に多額の投資が予定されていることを念頭におく必要がある。我が国で培ってきた英智を結集し、我が国の研究が先行している重要なタンパク質を中心とした解析に集中し、医療や産業へのタンパク質知的財産の早期かつ効果的な運用を可能にする新しい仕組みを作り出す必要がある。

すなわち、タンパク質研究を医学・薬学・生物学のニーズに応じて行った結果がどのように実際の医療や産業に活用されていくのか、基礎及び応用研究への貢献のために研究成果をどのような知的基盤として提供するのか、優れて先見性のある国家プロジェクトとしてのプランが必須である。我が国がこれまで行ってきた研究への投資をフルに活用するため、施設、拠点、人材等の強みを最大限に利用し、他方、不足する点は着実に補強することが必要である。



## 第2章 研究の推進方策

### 1. 基本的な考え方

タンパク質の構造・機能を解析する研究は、ライフサイエンス研究を支え基盤となるものである。国民の期待に応えうる成果を挙げるためには、オールジャパンのプロジェクトとして研究を推進してゆく必要があり、そのために真摯な検討と取組が望まれるところである。

基本構造の解明を通じてまず構造解析の基盤整備を図ったタンパク 3000 プロジェクトにおいては、その評価報告書で指摘されたように、解析そのものがより困難で複雑なもの、中でも医学・薬学・生物学等において重要な役割を果たすタンパク質への挑戦が今後の課題となっている。従って、本プロジェクトにおける解析のターゲットの選定にあたっては、個々の解析研究者の関心だけでなく、医学・薬学から食品・環境等の応用分野を含んだ幅広いライフサイエンスの研究に携わる研究者の視点から設定され、様々な科学的な見地から精選重点化が図られる必要がある。これはプロジェクトの入り口であると同時に、ゴールを明示することになる。

基本的な生命現象や疾患等に関わる高難度タンパク質をターゲットとして研究を飛躍的に進めるためには、新たな構造解析技術の組織的な開発と展開が不可欠であり、そのためには国家的規模の研究体制への計画的な投資が望まれる。国策としての大規模な資金投下によって整備された X 線、NMR、電子顕微鏡、質量分析計等の最新鋭の技術に支えられた近年のタンパク質研究の成果を見ても、エンジニアリング等の諸科学に支えられたテクノロジーの役割を看過することは決してできない。このような技術開発は構造解析のみならず、今まで隘路であった試料の「生産」技術や更に創薬につながるケミカルライブラリー構築に象徴されるような「制御」技術についても重要であり、それらの開発が着手されるべきである。

一方で、これら技術開発・革新の成果をフルに活かして所期の目的を達成するためには、「生産」「解析」「制御」の領域における技術の開発・革新がシナジーを持ってタンパク質研究に貢献できるような研究体制の構築が不可欠である。そのためには、個々のタンパク質を土台としたライフサイエンスとその応用からのニーズを適時的確に反映し、迅速に応えられるシステムを構築しなければならない。本プロジェクトにおいては技術開発に関わる上記の三者が三位一体となって緊密に連携し一つの研究プログラムに同期化されることではじめて、医学・薬学、食品・環境等から要請される高難度かつ多様なターゲットに挑戦して人類に貢献する成果が期待できるものとなる。

三位一体の高難度タンパク質解析のためのプラットフォームを整備するとともに技術開発と革新を図り、更に新たに生み出された技術の成果を真に有効に活用するために、国際的にみても先端的な研究を展開している一流の研究者の参加を得る必要があり、競争プログラムを積極的に取り入れるべきである。それにより、研究者個々人が持つ優れた独創性を引き出すことが可能になり、本プロジェクトの成功に繋げることができる。加えてプロジェクトの効率的な運営やその成果をより確かなものとするためには、情報や工程を管理し、三者をサポートするプラットフォーム整備が特に重要であり、またプロジェクトに参加する研究者すべてに産出された情報や知見を共有するための開かれた場を作ることが求められる。これらの企画、調整に当たり、プロジェクトをサポートする強力な推進システム等のプロジェクトフォーメーションを構築することが必須である。

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、個人から国の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、国の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な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、ハイスループット化を図り、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

### 「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なリソース・ファシリティを提供する。

#### ) 「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 ライブラリ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 ライブラリーを構築し、また微生物 (高度好熱菌、有用微生物等) の発現ライブラリ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リーの対象としては、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リー」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。

#### ) 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。

#### ) 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、糖鎖プロセッ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、多回膜貫通型膜タンパク質等、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。

#### ）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な手法を組み合わせ、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。

#### 「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、構造解析の支柱を担う。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々あり、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い、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、それら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。

#### ) 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逐することで、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。

#### ) 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。

#### ）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。

#### 「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。

- ・化合物ライブラリーの基盤整備
- ・スクリーニングシステムの基盤整備
- ・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は医学・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ではあるが、ケミカルバイオロジーや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、制御物質を摂動として用いて、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、制御に関しての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るべきである。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。

#### 「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。

##### ）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。

##### ）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。

）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る。

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。

#### 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ることが必要である。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

な疾患の鍵分子が同定され、近い将来その数は急速に増加することが予想される。しかし、この疾患鍵分子の遺伝子情報や個々の機能情報のみでは、疾患の分子機構の全面的解明や分子創薬に至るのが困難な場合の多いことも明らかとなってきた。そこで、疾患の本態解明にも効率的・効果的な分子創薬のためにも、これら疾患鍵タンパク質の精密な立体構造を含むタンパク質研究がどうしても必要になる。

タンパク質研究の展開により、高難度タンパク質を含む疾患関連タンパク質の高次構造情報が得られると、薬の論理的分子設計において、画期的な進展をもたらす。重要なタンパク質の活性を制御すること、あるいはタンパク質の活性を捉える分子プローブを創製することは細胞内ネットワーク解析に必要不可欠であり、理論的創薬研究への道を切り開く。タンパク質の相互作用を解析する分子プローブの分子設計においても同様の議論ができる。種々の重要な疾患では、受容体やチャンネル、トランスポーター等のタンパク質が原因になっていることが多く、また既に使用されている多くの薬剤は、これらの細胞膜に依拠するタンパク質に作用していることが知られている。また、これらのタンパク質の多くは様々な翻訳後修飾を受け、しばしば複合体を形成してより高次の立体構造を形成する。そこで、タンパク 3000 プロジェクトの基盤的な成果をフルに活用しつつ、リソースを集中して技術的ブレークスルーを実現することにより、これらのより高度の解析技術を要する疾患鍵分子や創薬鍵分子の立体構造を解明していかなばならない。

立体構造解析の成果をリアルタイムに分子プローブの創製や分子創薬に結びつける上で、化合物ライブラリーの構築が極めて重要である。標的タンパク質に結合する分子プローブの創製は標的タンパク質自身の構造のより深いレベルでの解明や標的タンパク質の機能解析の強力なツールとなり、タンパク質研究の質的な飛躍につながりうる。分子創薬のきっかけとなるヒット化合物の創出には化合物ライブラリーの構築が極めて重要であり、構築できた暁には高価値の知的財産となる。ヒット化合物から創薬のリード化合物の開発が可能となり、立体構造解析に立脚した新しい創薬のパラダイムの構築を実現することができる。

疾患の詳細な解析や分子創薬の対象の選定にあたっては、医療・健康等の分野において、研究成果の国際的優位性の高いもの、実用化、産業化において重要な意義を有するものを優先する。我が国の限られた人的資源、予算等を有効に活用するためには、研究実績、リソース、技術等において強みや優位性を発揮できる分野、又は必ずしも優位性はなくても優先度が高く実施すべきである分野に集中した研究が必要であると考えられる。我が国で世界に誇る実績があり、世界をリードする医薬等の応用研究が進められている分野は、がん、生活習慣病、脳神経疾患、感染症、免疫の分野である。タンパク質の構造・機能解析、創薬等のトランスレーショナルリサーチ、テーラーメイド医療等の成果を積極的に活用し、生命科学研究全体とリンクし、それらを相互に関連づけ、構造と機能の連関として集大成していくような、広い意味でのライフサイエンス研究のプラットフォームを構築することが肝要であり、米国をはじめとする世界の研究の潮流もこのような方向へ向かっていると考えられる。

タンパク質の解析の新たな技術開発と医薬等の医療・健康に向けての応用研究トランスレーショナルリサーチの連携は、遺伝子と生命現象の関係とそのメカニズム解明に直結するものであり、ここで創出される体系的かつ精度の高いデータは、各々の生命現象の研究にとって重要な基盤となる。また、そうした試みは、生命科学の新しい枠組みを生み出すばかりでなく、ひいては国民の健康の増進、医療・福祉の向上等に大きく寄与することが期待されている。具体的には、病気の原因遺伝子から発症に至る分子機構の解明、それに基づいた新しい治療法の開

発、及び有用性が高く、副作用の無い、かつ効率的な薬効を有する創薬の開発に直結する。最終的には、これらの成果は、特許等の知的財産権の獲得につながり、我が国における生命科学をベースにした 21 世紀の新産業創出において、確固とした基盤を築き上げるものと信ずる。

#### 食品・環境等の産業応用

人類は歴史の中で「衣」「食」「住」の質を向上させる努力を続けてきた。その過程で、今や我々は、自然環境の劣化、資源不足・食糧問題といった種々の全地球的規模の課題に直面している。さて、この間に、我が国は世界でトップクラスの生活水準を実現しているが、その一方で、食料自給率の極端な低下に直面し、またメタボリックシンドロームや有害物質による健康被害・アレルギー性疾患の増大、生活環境汚染等の問題が深刻化している。そこで、食品・環境等の分野におけるタンパク質研究を推進することにより、生産性と安全性を兼ね備えた新技術を創出し、上記諸問題の解決に取り組むことは急務であり、学術研究の社会貢献という見地からも特に意義のある課題である。

食品分野におけるタンパク質研究への期待として、食品に起源をもつ新規生理活性物質の開発や食品の安全性の確保等が挙げられる。食品に含まれるタンパク質には、抗ウイルス・抗菌・抗酸化・抗老化・貧血防止・血圧低下・精神安定等の活性を有し、人々の健康増進に寄与していると考えられているものがある。食品由来の機能性成分から、疾病症状を緩和する新規成分のスクリーニングや疾病予防・治療薬のシード化合物の開拓を行い、標的タンパク質分子の立体構造に基づいた機能発現メカニズムの解析を進めることにより、新たな生理活性物質や機能性食品の開発に結びつくと期待される。一方で、食品タンパク質には、感染性プリオンやアミロイド形成タンパク質、毒性タンパク質等、人々の健康を脅かすものも存在するため、これらのタンパク質の立体構造解析から感染や毒性発現のメカニズムを解明し、解毒法や鋭敏な検出法を開発して食の安全を確保することも極めて重要な課題である。また有用酵素を利用して新しい加工・保存技術を開発することによって、より美味しくかつ健康に良い安全な食品を提供し、社会に貢献することが可能になる。このような食品タンパク質研究の推進により、国民の健康増進や医療費削減を実現し、更なる生活の質の向上へつながるものと期待される。

一方、環境分野におけるタンパク質研究への期待として、酵素を利用した環境浄化、新規クリーンエネルギー源の創出等が挙げられる。生活廃水や産業排水・排気等の浄化を目的として、汚染物質分解酵素を有する微生物の利用が一部で既に実現しているが、酵素そのものを利用することが可能になれば、それは、安定で制御しやすく、場所もとらず二次汚染の心配がないといった複数の利点がある。酵素は化学触媒と比較しても、立体選択性に優れ、毒性がなく、しかもそれ自身が汚染源にならないため、環境保全化学、いわゆるグリーンケミストリーの実践に極めて有用である。有用酵素の立体構造情報が得られれば、比活性・安定性・基質特異性といった酵素機能の論理的手法による向上や、構造改変による新機能酵素の開発等が可能となり、バイオプロセスによる有用物質生産や廃棄物処理の効率化に大いに役立ち、新産業創出につながると期待される。

ところで、植物の光合成により地球上で大量に生産されているバイオマスの大部分はそのままでは利用できないが、化石エネルギー資源の枯渇、地球規模の環境問題等を考慮するとき、膨大な量の未利用バイオマスの活用技術の開発は、きわめて重要な研究課題である。未利用バイオマスの多くは、酵素反応によってデンプンやエタノール等の人類が利用可能な資材やエネルギー源に変換可能になると期待される。将来予想される食糧不足や化石燃料の枯渇に備え、

木質（セルロース・ヘミセルロース・リグニン等）の分解酵素やクリーンエネルギー源を産生する酵素の立体構造に基づく論理的な高機能化や高度利用研究が急務である。極限環境生物やメタゲノム等の遺伝子資源を広く活用した有用酵素のタンパク質構造研究の成果が、環境汚染や資源問題の解決の技術的基盤を提供し、人類を始めとする地球上の生物の持続的共存に貢献するものと期待される。

以上のようなタンパク質の高度利用を図るために、タンパク質の生産、解析、制御の各分野における技術革新が望まれる。特に、タンパク質の高度利用のためには、その機能の基盤となる立体構造情報を明らかにすることが重要である。新しく開発される X 線や NMR 等の革新的な解析技術を用いることにより、従来では解析困難であったタンパク質やその複合体の立体構造も高精度に決定できるようになる。その結果、重要タンパク質の安定性や酵素活性・結合活性・分子認識特異性の構造基盤の解明が進み、タンパク質機能の論理的な制御・改変による高機能化や高度利用が実現可能となるであろう。

これまでも、タンパク質の構造・機能研究は行われてきたが、個別的で、基礎と応用の間に隔たりがあった。膨大な立体構造情報と機能情報からのデータマイニングを可能にするために、共同研究や受託研究を通じて大学と企業の連携を推し進め、包括的な解析を行えるような研究体制が不可欠である。プロジェクトの推進によってこれらを実現すれば、基礎研究データの充実が図られ、ライフサイエンスの発展や、研究成果の産業化を促進することができ、国民の健康や生活の質の向上に大きく貢献するものと確信している。

#### 基本的な生命の解明

あらゆるタンパク質が生命の維持に関与しているが、このプログラムで解析の対象となるタンパク質は、ヒトや哺乳動物あるいは従来の研究においてそれら以外であっても、生物の生命機能や活動を根本的に支えるものとして同定されているにもかかわらず、その解析が困難とされているものを対象とする。このタンパク質の解析に成功すれば、学術上の業績はもとより、生命の基本原理の示す事実は、医療等の出口においてもその波及効果は計り知れない。基本的な生命の解明に関わるターゲットとなるタンパク質の解析については、世界的に激しい競争の中にあり、研究者や研究グループの独創性が求められる。

このような解析の困難なターゲットを研究する場合、例えばバクテリア由来の膜タンパク質の構造研究で著名な Douglas C. Rees 等の成功例に見られるように、解明したいと思う機能を持った様々な細胞種由来のタンパク質を発現・精製して、結晶化を試みるのが有効である。しかし同じ機能を有するタンパク質でもアミノ酸配列が 1 つ変わるだけで結晶性が大きく変化することもある一方で、同じファミリーのタンパク質でも発現・精製、結晶化のそれぞれの容易さが全く異なることがあることから、絶えざる試行錯誤が必要であり、これに参画する研究者は豊富な経験と卓越した技量が要求される。

基本的な生命の解明上、重要であることが明らかであるにもかかわらず、残された困難な研究分野としては、膜を介するシグナル伝達機構が挙げられる。その中でも G タンパク質共役型受容体のファミリーは、基礎から応用までにわたる重要なターゲットである。また、タンパク質修飾機能を担うタンパク質、例えば、リン酸化酵素、脱リン酸化酵素ファミリーの重要性は特筆に値する。タンパク質分解の調節によるシグナル伝達に関わるタンパク質群（例えば、Notch や Frizzled 受容体、hedgehog タンパク質、NF- $\kappa$ B 等を始めとするシグナル伝達機構等）は、構造研究が必要な対象であろう。神経細胞を始めとする細胞のシグナル伝達機構の解

明にはチャンネルを無視することはできない。イオントロピック受容体を含む非常に多様なチャンネルが存在することからも、重要なターゲットである。

シグナル伝達にも関わるが、より広く細胞のエネルギー関連タンパク質群も重要なターゲットであり、比較的研究が進んでいる電子伝達系のタンパク質や能動輸送に関わるタンパク質(ポンプ、トランスポーター等)そしてモーター等研究すべき重要課題は多い。この分野においては日本の研究者が活躍しているので、研究成果が期待される。

細胞骨格に関わるタンパク質群も構造研究が進展している部分もあるが、残された課題も多数存在する。これらの課題は、細胞分裂から神経系にわたる広い生物学的課題と関わっている。病気との関連も多く知られているので、重要な研究ターゲットとして強調したい。

細胞周期と細胞死に関わるタンパク質群も欠かせない研究課題である。これらに関わるタンパク質ファミリーは、上記のシグナル伝達や細胞骨格、モーターに関わるタンパク質と切り離すことができないものが多い。転写制御等のタンパク質の構造研究は良く進んでいるが、複雑で動的に変化する複合体の構造研究も、取り組むべきターゲットであろう。

細胞間接着に関わるタンパク質群にはカドヘリンや、コネキシン、インテグリン、ネクチン、クローディン等を始め基本的な生命の解明上欠かすことが出来ない重要なファミリーが知られている。しかも、この分野では我が国の研究者が重要な発見を成し遂げているという意味で、これらも研究のターゲットとする価値があると考ええる。

以上のように、生命現象の解明について重要性が明らかなタンパク質については、多種多様で、国際的な先陣争いの中にあるが、このプログラムではそうした領域において最も価値あるものを幾つか選んで解析に取り組み、世界のタンパク質研究に新たな突破口を切り拓くことを目的としている。

#### (4) プロジェクトの展開

先陣を争うタンパク質研究をめぐる国際競争の厳しさ、解析に携わる研究者や機器・施設の維持の難しさ等に鑑みると、ヒトゲノム解析と同様に、現行のタンパク 3000 プロジェクトから途断することなく、その勢いや優位性を活かして、重要なタンパク質の機能・構造解析に取り組むことが緊要である。「解析」領域のみならず、「制御」領域の研究は現時点では国家プロジェクトとしては立ち遅れていることや、「生産」領域についてはタンパク質解明の入り口で研究全体のボトルネックとなっていることについて、特に留意が必要である。また、限られた資源を選択的に集中させるという観点から、システムに参画しようとする研究機関や研究室は、質・量ともに優れた設備、技術、人材を、また技術開発はもとより研究ニーズに即応する意欲と能力を保有、あるいは潜在的に有し、国際的な優位性を具備していることが重要である。

重要なタンパク質の解明を可能にするために、「生産」、「解析」及び「制御」の各領域で開発されるべき新技術については、一体として開発する必要性が極めて高く、一連のものとして円滑に稼動するだけでなく、医学・薬学・生物学等の諸分野からの需要を反映して、どのステップからも対応することが可能になるように配慮すべきである。

プロジェクトでは、ターゲットに選定されたタンパク質を体系化し、「生産」、「解析」及び「制御」に係る新規技術の開発計画に反映して開発の目標や順序の明確化を図る必要がある。まずは重要かつ速やかに解析できるタンパク質から着手し、システム側の技術開発の展開を踏まえつつ、終了年度に向けて随時難度の高いものに移行していくようにするとともに、常時ターゲ

ットをアップデートして、常に最適化を図る必要がある。プロジェクトの期間が5年と仮定すれば、例えば新プロジェクト起ち上げ当初の数期間は新技術の開発とこれまでの成果を活用したタンパク質の構造・機能解析を並行して実施し、後半は当初の段階で開発・整備した機材や施設や蓄積された情報をタンパク質研究に投入し、研究の一層の高度化を図るような方策が考えられる。

また、高難度タンパク質を対象とし、その機能・構造の解析を進めるためには、技術の開発やシステムの整備だけでは不十分であり、基礎科学から発した応用的な側面を持つような、生命現象にとって重要なタンパク質に挑む研究の推進が不可欠である。そのためにはシステムの開発に関わる研究者と我が国の第一線のタンパク質構造・機能研究者や医薬等応用研究者との協力・連携体制を緊密なものとするのが極めて重要であり、双方のインターフェースとなる場を設け、強固な連携を実現することが不可欠である。システムで順次開発される新規技術も取り入れながら研究を効果的に展開する段階的なアプローチが重要であることは言うまでもないが、特に高難度タンパク質については、これまでに蓄積された技術、研究基盤を活用しつつ、それぞれのタンパク質固有の性質に合わせた技術開発を進めながらも、一方ではシステムでは革新的技術開発を集中的に行い、その成果を個々の高難度タンパク質の取組に反映させることとしたい。

### 3. プロジェクトの組織

構造解析をコアにした現行のタンパク 3000 プロジェクトは、3000 種のタンパク構造解析を達成目標として、自立性の高い計9つの研究グループ、推進委員会とその傘下にある5つのワーキンググループ、外部研究者を主とする評価委員会及び事務局によって構成され、運営されてきた。しかしながら、新たな研究事業においては、社会や科学者集団のニーズを反映し、構造と機能の両面からインパクトの強いタンパク質を解明するために、その目的に沿った高度の解析技術の開発、医学薬学系を含めた異分野との共同研究の推進、またそれらを強力に支援する基盤づくりが必要であり、それらを一体として有機的かつ円滑に推進させる体制が不可欠である。

また、このプロジェクトを有効に機能させるためには、我が国の関連分野の研究者の総力を結集し、事業の透明性、公平性を確保することが重要である。従って、プロジェクトは明確な目標設定型の戦略研究ではあるが、原則として公募によって選考された研究者・研究機関で組織される。

#### (1) 研究体制

##### 開発研究の拠点

解析の効率を飛躍的に高めることが期待される技術開発や研究・技術手法の開発は、最終的にターゲットとなるタンパクの解析を可能にすることを目指して実施する。プロジェクトの前半で所期の開発が終了することを前提に、「生産」「解析」「制御」領域ともに、競争によって選定された拠点で開発研究を実施する。とりわけ機材開発で高額な経費がかかり、また大型施設の利用が必要な場合は、バックとなる研究機関の協力や支援があること、開発された機材やそれを運用する施設が稼動する時点で、研究支援のための拠点となって、それらをプロジェクト

に参加する研究者に広く供用されることが「開発研究拠点」の条件となる。開発が終了するまでは開発拠点として機能する。また、開発された研究・技術手法については原則として公開し、普及する義務を負う。

#### 共同研究と研究グループ

共同研究については、一般の競争的な研究資金とは異なり、目的指向型のトップダウンプロジェクト研究の主旨を遺憾なく発揮できるようにすることが重要である。共同研究は、プロジェクトから予め提示された個々のタンパク質あるいはタンパク質群を対象にして、研究者あるいは研究室規模の、構造・機能の双方の研究者からなるチームによって推進される。研究の促進を図るために、共同研究者同士だけでなく、取り組んでいるタンパク質の属性や解析手段等の違いによってグループを形成し、共通の課題を議論する検討組織を設けるほか、プロジェクトの参画者が全員参加して研究交流が行える機会を定期的に設け出席を義務づける等、プロジェクトの推進や一体性を高めるような運営体制を構築する。なお、外部から関係の専門家を招いて評価を行い、適切な時期に個々の研究の進捗状況について点検を行い、その成果を後年度の研究事業に反映させる。

共同研究事業はプロジェクトの設立と同時に速やかに着手する。そのためにターゲットとしたタンパク質については予めプロファイリングし公開の上、公募する。選考に当たっては公開したターゲットに含まれないタンパク質解析の提案、同種のタンパク質であっても解析手法が異なる提案については排除しないこととする。採択された研究課題については、研究対象・研究期間及び上記の研究・技術開発を考慮して研究費の配分を決定する。研究成果は国際的な取り極めに従いすべて公開とする。

#### 研究支援の拠点

現在行われているようなテクノロジーを駆使した近代的な解析手法による研究の歴史は、我が国を含め国際的にもそれほど長くはない。しかしながら先進諸国の多くでは、機能解析、構造解析、バイオインフォマティクス等の研究が、研究室や研究機関ごとに一体となって行われており、組織づくりにおいては欧米諸国に一日の長がある。また新たなプロジェクトでは、構造と機能の研究を組み合わせ、世界に先駆けてプロジェクトとして組織的に推進することとしているが、編成されたチームがそれぞれに解析に見合った手段を有しているとは限らないのが現状である。一方では、我が国にはcDNAのコレクションと並んでタンパク 3000 プロジェクトで構築された数々の研究基盤、すなわち様々なタンパク質の解析のために開発された多くの研究手法や技術、巨額の費用が投じられて整備された施設や機材、そしてプロジェクトの発展とともに育まれた人材や豊富なデータがある。これらはいわば我が国の強みであり、国際的に激しい競争を強いられている中で、これを活用することは極めて重要である。

タンパク 3000 プロジェクトは平成 18 年度末をもって終了することになっており、日本の各地には、同プロジェクトで整備された、新しい事業での使用に耐える十分な大型、高機能の解析資材が集積し、それを運用するノウハウや人材が揃っており、今回提案されている共同研究の利便に供することができる可能性が高い。従って平成 19 年度に新しいプロジェクトが立ち上がると同時に、そのような資材を抱える研究機関に対して、新しい事業にそれらの資材や施設をオープンにすること、その代償として供用に必要な維持・開発経費を負担することを条件に公募を行い、審査で適格と認められた機関を新たな「研究支援拠点」と認証し、全国に展開

する。なお、同様の条件で資材を提供できる研究機関であれば、タンパク 3000 プロジェクトに関係なく申請は排除しない。これらの支援拠点は、技術開発が終了し新たに支援拠点として整備される際に見なおしを行い再編成する。

### 情報プラットフォーム

新プロジェクトを構成する「生産」「解析」「制御」の各領域の密接な連携や研究と技術の交流が、プロジェクトを成功に導く鍵となっている。「情報プラットフォーム」は、新技術開発の拠点である開発拠点や研究支援を行う支援拠点における情報交流、「生産」「解析」「制御」の各領域で展開される共同研究の進捗管理、研究成果を収集し内外に提供するデータベースの運営、様々な側面から支援を行うバイオインフォマティクスの投入等、それらを一体として連動させる機能をもつことから、その果たす役割は大きい。タンパク質解析に関するプロジェクト研究は、ライフサイエンス研究の基盤（インフラストラクチャー）づくりの一翼を担っているが、同様な地位にあるゲノムネットワークプロジェクトやナショナルバイオリソースプロジェクトでは、研究情報の取り扱いには計画段階より多くの資源が投入され、少なからず成功を収めてきた。殊に新たな事業においては、組織内部では「生産」「解析」「制御」を束ねる難しさがあるほか、社会のニーズに応えるタンパク質の解析をターゲットにしていることから、外部に向かってその科学的な成果を正しく伝える必要がある。従って「情報プラットフォーム」については単なる技術開発やハードの整備に終わるのではなくして、情報を介した研究事業の紐帯として更に広報等の業務も含めて、持続的な支援やサービスが保証されるようにすることが重要である。

### (2) 推進・管理・評価体制

タンパク質研究の領域はライフサイエンスのあらゆる分野に及んでおり、プロジェクトを円滑に推進するためには、解析を専門とする研究者のみならず、医学・薬学・生物学・農学等に造詣の深い有識者からなる組織を設置して、事業の総括・調整・評価等を適切に実施する必要がある。

具体的なイメージとしては、卓越したリーダーの下に、有識者や各プログラムの責任者を集めて、事業計画の企画・立案や全体的な調整等の事業の統括や管理を行う「推進委員会」をプロジェクトに置く。推進委員会はプロジェクトの最高機関として、内外の研究動向を把握しつつ、他のプロジェクトとの連携、調整も含め、我が国として最適の実施計画を立案し指導を行う。またプロジェクトの遂行に当たって生ずる具体的な事項、推進委員会から託された課題等を検討、処理するために、プロジェクトに実際に参画する者を中心とした、様々な専門分野の研究者や技術に精通した専門家からなる「実施委員会」を推進委員会の下に設ける。更にプロジェクト内の個々の利害に関わる、あるいは非常に専門的な議論を要する場合、例えば課題の選考、知的財産の検討、ターゲットタンパクの選定等について、特別の「専門委員会」を設け審議ができるようにする。

これらのプロジェクトの運営にあたる委員会組織を実務的に支援するほか、研究者や研究機関との間の事務連絡、諸調査等を行うために「事務局」を設置する。また事務局は「情報プラットフォーム」と緊密な連携を保ち、必要に応じて同プラットフォームの事業を支援する。

このほかにプロジェクト全体の在り方及び実施している事業を常に客観的に評価し、その結果をプロジェクトの運営に反映するために、主として外部の研究者からなる「評価委員会」を



毎年度開催する。評価委員会には推進委員会に対して勧告を行う権限を付与する。

#### 4. 将来への展望

##### (1) タンパク質解析研究の推進

今回提唱する新プロジェクトの大きな特色は、まず第一に国家プロジェクトとして個々の研究レベルではできないスケールで多くの要素をまとめて研究を推進することであり、特に先導的で革新的な大型の研究技術開発等はその好例であろう。第二は解析のターゲットとなるタンパク質を予めモデルとして選定し、これに基づきアグレッシブな技術開発や異分野の研究者との共同研究を進めることであり、そこで得られた研究成果や知見を、アカデミアの応用研究を通じて産業界の開発研究に橋渡しすることにより国民や社会への還元を図ることとしている点である。第三は従来のタンパク質解析研究の概念を打ち破り「生産」「解析」に「制御」の分野を導入したことで、これにより医療や創薬への道が拓かれたといっても過言ではないであろう。第四は現在国家レベルで実施されているタンパク質解析関係のプロジェクト等が産出した優れた成果や構築した大規模な基盤を利用でき、そのモメンタムを活かせることである。第五は情報プラットフォームの構築は、基礎生物学のみならず、医学・薬学等の幅広い分野の研究者が、このプロジェクトがもたらす知見を、それぞれの状況に応じて必要な情報の提供を得ることができるようになる。

タンパク質 3000 プロジェクトでは、構造解析に必要な施設や機器の整備が全国的なレベルで行われて構造解析に必要な基盤技術の開発が培われた。また人材の育成が図られて多くの若手構造生物学の研究者が育ってきている。このような成果を挙げることができたのは、大規模な国家的プロジェクトとして進められたことによるものである。タンパク質の構造・機能解析は、生物学の基礎研究の基盤であり、タンパク質 3000 プロジェクトが生み出した現在の高い水準を維持、発展させていくことが必要である。更に基盤的成果の医療、産業等への応用開発にとっても、タンパク質の構造・機能解析の果たす役割はより重要となってきた。欧米におけるタンパク質研究の成果も急伸してきており、生命に関する研究スタイルが全く違った状況になってきている。例えば、分子遺伝学や生化学の手法でタンパク質機能を明らかにしてきたが、最近ではタンパク質に対する低分子リガンド（化合物）を用いるケミカルバイオロジー研究が盛んになってきた。ケミカルバイオロジーの手法を駆使した制御技術の確立は本プロジェクトの成果を医療や産業へ橋渡しする上でも重要である。すなわち、タンパク質の精製から立体構造、基本的性質を決める作業はもはや、研究のゴールではなく、スタートにすぎない。逆に、複雑な生命現象の解明もタンパク質の解析なしにはあり得ない時代となった。

この状況を受けて、我が国のタンパク質科学の発展、生命科学の基盤研究にとって、引き続きX線自由電子レーザー等次世代の放射光施設等の研究基盤の開発整備、タンパク質解析の完全自動化等新たな研究手法の開発、タンパク質の医療・産業応用分野との密接な連携及びバイオインフォマティクス等の本格的な参画、ヒトやイネ等の高等生物由来のタンパク質解析の専門家の養成等人材開発に引き続き力点を置くことが必要不可欠な条件であり、その事業の規模や構想を実現するためには国家的な取り組みが必要であると考えられる。

今後のタンパク質研究は、学術研究や産業応用に資する重要なタンパク質をターゲットに選定し、これまで整備された基盤を活用しつつ、その解明に必要な技術開発と構造・機能解析の共同研究を通じて、成果を社会へ還元することを念頭におくべきである。将来は、構造・機能解析の分野を含め、我が国が世界のタンパク質研究の分野で欧米等に対抗しうるにふさわしい

研究環境の整備を目指すべきであろう。

## (2) 他分野・領域との連携

タンパク質の解析研究は医学・薬学・農学等広大な学問領域に関係するが、新プロジェクトを起ち上げることになれば、その進行の過程で、そのほかにも様々な他の現行のプロジェクト、新興の研究分野、旬を迎えている研究課題等と交流する必要がある可能性があり、その連携に留意する必要がある。新プロジェクトを推進する上で以下のような他分野との連携が望まれる。

### ゲノム研究やシステムバイオロジーとの連携

20世紀後半からの分子生物学を基礎とする生命科学の進展は、生命現象の設計図がゲノム上に描かれており、また生命現象の実質的担い手が主としてゲノム遺伝子によってコードされるタンパク質であることを明らかにしてきた。つまり、ゲノム-タンパク質-生命体というつながりが実体として明らかになってきた。このことはとりもなおさず、タンパク質研究がゲノム研究と連動したものでなければならないことを意味している。また、タンパク質研究やゲノム研究によって生み出される膨大な情報がバイオインフォマティクスと連携してシステムバイオロジー研究に発展することにより、ようやく生命を理解することができることをも意味している。それゆえに、現在文部科学省が進めているゲノムネットワークプロジェクトとの相互乗り入れが可能となるような研究展開が期待される。同時にタンパク質解析にあたっては個々の生命の理解に向けたシステムバイオロジー研究を強く意識した研究展開が必須である。

### トランスレーショナルリサーチを見据えた連携

基礎医学の成果をいち早く臨床の場に持っていくためのトランスレーショナルリサーチの推進が国内外で喫緊の課題となっている。現代の基礎医学においては疾病の成り立ちを遺伝子やタンパク質等の物質のレベルで理解することが重要となっており、トランスレーショナルリサーチ遂行はタンパク質研究の主要な出口の一つである。従って、トランスレーショナルリサーチを推進する医師、研究者等の医療従事者との連携は欠かせない。

### プラントサイエンスとの連携

農学とりわけ植物科学の進展は、環境問題、食糧問題の解決に大きく貢献するものである。光合成や生長、環境適応、多様な代謝機能等の植物独自の生産力に関わる生理機能を解明し、それらの制御のメカニズムを明らかにすることが、食料、エネルギーや環境等の地球規模での諸問題を解決する上で期待されている。この分野においてもシステムとしての植物を理解することは重要であり、システムバイオロジーにおけるタンパク質研究の役割に鑑み、プラントサイエンスにおける新プロジェクトの貢献は明白である。

### ナノテクノロジーとの連携

遺伝子複製、シグナル伝達、転写、翻訳、核輸送等、生体の基本的な機能は、大きさが1-100nmの分子装置の働きに依存する。これらの分子装置の作用機構は、タンパク質複合体の動き、形の変化、分布の変化等として理解できることが多く、このナノバイオロジーの世界を形態学的

に解析するうえで、走査プローブ顕微鏡、新しい光学技術、マイクロ操作技術の発展が必要であった。また原子間力顕微鏡や操作トンネル顕微鏡の汎用性を増すためのナノテクノロジー研究や更にはカーボンナノチューブ、量子ドットを生体の理解につなげるための研究はナノバイオロジーの世界を広げるものである。新プロジェクトの成果が生命現象の理解により良く役立つためには、この分野との連携を意識することは重要である。

その他

X線を用いたタンパク質の構造解析はNMRや電子顕微鏡を用いた解析とともに極めて有用であり、新プロジェクトでも中核の技術となることが予想される。一方でJ-PARC(大強度陽子加速器)計画での中性子を用いた構造生物学研究との連携も視野に入れておく必要がある。

### (3) 産業化への展望

製薬企業はそれぞれの得意とする疾患領域があるため、基盤としては、タンパク質の立体構造情報を中心とした創薬に有用な情報を提供することが重要である。個別疾患については、共同研究や受託研究等を通じて個々の研究室で行われている応用研究と個別の企業との連携により、焦点を絞った研究を進めることが期待される。既存薬物の標的となるタンパク質の半分以上は細胞膜に依拠するタンパク質であり、現在進行中の創薬プロセスにおいてもこれらのタンパク質の構造・機能解析は重要なテーマである。克服すべき課題は多いが、プロジェクトにおいて途中経過を含め成果が公表されれば、独自に研究を進める企業にも有益な情報として活用できるようプロジェクトの効用を明確にすべきである。

創薬の成功確率を高める一案として、これまで医薬品となった標的タンパク質と類似した結合部位を有するタンパク質ファミリーを標的とすることが有効である。既に標的タンパク質と薬物分子の相互作用が明らかになっている場合には、標的タンパク質とファミリーを形成しているタンパク質をゲノムワイドに整理することが適切である。これまでタンパク質の立体構造が分からなかったために薬物分子との相互作用が特定できなかったものについては、その相互作用の解析を行うことが有効である。

一方、製薬企業が標的とするヒト由来タンパク質の結晶作成等は、技術的にも経費的にも困難な場合が多く、構造情報を得るまでには相当の時間と労力が必要である。そこで、化合物バンクの構築を前提としたケミカルバイオロジーの導入等により、産学官に開かれた場となるシステムにおいて革新的な技術を開発し、構造解析・機能解析の高速化、高精密度を目指し、産業化の道を開くことが必要である。またタンパク質発現技術を含め、施設・設備を企業がタイムリーに利用できる運用体制を検討することが肝要である。

先進国においては、肥満・疲労・老化等への問題意識の高まりに由来して、今日、多くの健康食品が市場に出回っているが、いわゆる保健・健康食品の「証拠に基づく事業展開」の根拠となるEBN(Evidence Based Nutrition)の本質的実現が求められている。また、BSE問題に代表される食の安全・安心のゆらぎを打開し、心身ともに健康で文化的な生活を保障する必要がある。これらの実現には言うまでもなくタンパク質の解析が重要な役割を果たすため、創薬と変わらないレベルでその構造・機能研究を強力に推進することが必須である。

一方、遺伝子組換え食品や生活を取り巻く人工物質(環境ホルモン)の安全性の評価研究も緊急の課題であるが、その研究基盤として動物と植物双方のタンパク質研究推進が必須である。

更に、種々の酵素の能力を利用した有用物質生産や廃棄物処理を推進するために、耐熱性や耐酸性に優れた極限環境生物由来酵素の構造機能研究も極めて重要である。天然に存在する酵素の能力を格段に高めたスーパー酵素の創製のためにも、タンパク質の立体構造と機能及び産業利用可能性とを結びつけたデータの蓄積と集約が期待される。食品や環境に関連する分野では、タンパク質研究は国民の日常生活に密着している。そのため、食品・環境分野におけるタンパク質の産業利用の可能性は広範多岐にわたり、市場が広大で経済的な効果大きい。大学の研究室と企業の開発窓口の距離は近く、しかも医薬品開発に較べて実用化・企業化が短期間で達成できる利点もある。科学の力を活かし新たなタンパク質利用技術を数多く開発して、日本発の知的財産を活かすための体制づくりが一日も早く望まれる。

## タンパク質研究戦略推進作業部会委員名簿

(敬称略：五十音順)

委員名	所属等
大島 泰郎	共和化工株式会社環境微生物学研究所・所長
小川 智也	理化学研究所横浜研究所・所長
桐野 豊	徳島文理大学・学長
郷 通子	お茶の水女子大学・学長
笹月 健彦	国立国際医療センター・総長
鈴木 昭憲	東京大学・名誉教授
鈴木 紘一	東レ株式会社先端融合研究所・所長
高井 義美	大阪大学大学院医学系研究科・教授
月原 富武	大阪大学蛋白質研究所・所長
豊島 久真男	理化学研究所・研究顧問
中西 重忠	大阪バイオサイエンス研究所・所長
垣生 園子	東海大学医学部・教授
藤吉 好則	京都大学大学院理学研究科・教授
別府 輝彦	日本大学総合科学研究科・教授
松澤 佑次	財団法人住友病院・院長

は主査、 は主査代理

## 協 力 者

(敬称略：五十音順)

氏 名	所属・役職
稲垣 冬彦	北海道大学大学院薬学研究科・教授
岩柳 隆夫	(株)日立製作所ライフサイエンス推進事業部・CTO
上田 卓也	東京大学大学院新領域創成科学研究科・教授
長田 裕之	理化学研究所抗生物質研究室・主任研究員
堅田 利明	東京大学大学院薬学系研究科・教授
門脇 孝	東京大学大学院医学系研究科・教授
五條堀 孝	国立遺伝学研究所生命情報・DDBJ 研究センター・センター長
高木 淳一	大阪大学蛋白質研究所・教授
高橋 良輔	京都大学大学院医学研究科・教授
高柳 輝夫	日本製薬工業協会研究開発委員会・副委員長
田仲 昭子	理化学研究所タンパク質構造・機能研究グループ・チームリーダー
田之倉 優	東京大学大学院農学研究科・教授
豊島 近	東京大学分子細胞生物学研究所・教授
長野 哲雄	東京大学大学院薬学系研究科・教授・副研究科長
中村 春木	大阪大学蛋白質研究所・教授
西島 和三	持田製薬株式会社 研究開発本部・主事 (前蛋白質構造解析コンソーシアム・幹事長)
姫野 龍太郎	理化学研究所情報基盤センター・センター長
平野 久	横浜市立大学大学院国際総合科学研究科・教授
古谷 利夫	(株)ファルマデザイン・代表取締役社長
山本 雅	東京大学医科学研究所・所長
横山 茂之	東京大学大学院理学系研究科・教授 (理化学研究所ゲノム科学総合研究センター・PD)
若槻 壮市	高エネルギー加速器研究機構・教授

## タンパク質研究戦略推進作業部会における審議の過程

第1回（平成18年3月13日）

- ・我が国のタンパク質解析研究の現状
- ・検討事項や取りまとめ方法等について審議

第2回（平成18年4月14日）

- ・検討事項についてヒアリング
- ・報告書の骨子について審議

第3回（平成18年4月27日）

- ・報告書の作成方針、各作業分担の割付

第4回（平成18年5月11日）

- ・報告書（たたき台）の検討

第5回（平成18年5月29日）

- ・報告書（ドラフト）の審議、とりまとめ

（注）タンパク質研究戦略推進作業部会の正式発足は平成18年5月29日であるが、実質的な検討をタンパク質研究戦略推進委員会において進めており、ここでは全体の経緯をまとめて示している。