

平成27年度 新学術領域研究（研究領域提案型）事後評価結果（所見）

研究領域名

細胞シグナリング複合体によるシグナル検知・伝達・応答の構造的基礎

研究期間

平成22年度～26年度

領域代表者

箱嶋 敏雄（奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科・教授）

研究領域の概要

タンパク質の三次元構造解析法の革新を背景に、構造生物学は生物学・医学等に大きく貢献している。しかし、タンパク質が機能する現場を分子複合体（細胞シグナリング複合体）としてとらえる解析は、詳細な構造情報が得られる最重要課題でありながら、種々の困難から成功例に限られる。本申請では、複合体研究の基盤技術と戦略を整備するとともに、我が国の優れた構造解析技術を駆使して、重要な細胞機能の制御タンパク質群の形成する分子複合体に焦点を絞った構造研究領域を推進する。これにより、相互作用の特異性と分子機能の制御機構を原子分解能で解明して、構造的側面から、分子に立脚した生命科学の水準を世界トップレベルへと底上げする。

領域代表者からの報告

1. 研究領域の目的及び意義

タンパク質の三次元構造解析法の革新を背景に構造生物学は生物学・医学等に大きく貢献している。しかし、タンパク質が機能する現場を分子複合体（細胞シグナリング複合体）としてとらえる解析は、詳細な構造情報が得られる最重要課題でありながら、種々の困難から成功例に限られる。本申請では、複合体研究の基盤技術と戦略を整備するとともに、我が国の優れた構造解析技術を駆使して、重要な細胞機能の制御タンパク質群の形成する分子複合体に焦点を絞った構造研究領域を推進する。これにより、相互作用の特異性と分子機能の制御機構を原子分解能で解明して、構造的側面から分子に立脚した生命科学の水準を世界トップレベルへと底上げする。特に、マルチドメインタンパク質や複数のサブユニットから形成される複雑で不安定な複合体の構造解析や、このために必須な試料調製の技術や戦略を整備するとともに、新しい手法の開発も奨励する。本領域を通して、構造生物学の「第三の波」を牽引するとともに、次世代の構造生物学を担う若手研究者を育成する。具体的には、以下の3つの方向（研究項目）で研究を推進する。A01 細胞内シグナルの検知と伝達の構造生物学、A02 核内シグナルの認識と応答の構造生物学、A03 医学上重要な分子複合体研究の構造生物学。

2. 研究の進展状況及び成果の概要

本領域では、8課題の計画研究に81課題の公募研究を加えて、3つの研究項目を縦糸に、また、計画研究を中心とする研究基盤や手法の専門家と公募研究の研究者との連携を横糸として複合体の構造研究を進めた結果、細胞骨格制御、シナプス形成、脱ユビキチン化、セントロメア、CRISPR、サイトカイン受容体、細

菌感染、免疫受容体等の生物学や医学上重要な複合体の構造決定や機能解析により、特異性や機能メカニズムを解明する高いインパクトをもつ成果を上げた。また、シンクロトロン放射 X 線を用いた微小結晶からの回折データ収集、電子顕微鏡像解析の高度化、NMR による動的解析、流体力学的な解析等のみならず、タンパク質の発現・調製、複合体の調製と結晶化等の方法論の底上げに貢献した。更に、様々な生物学領域の研究者と多彩な手法をもつ構造生物学の専門家とが、問題解決に繋がる情報交換や新しい協同研究が生まれる生産的な「研究コミュニティ」を形成できた。その中で、多くの若手研究者の参画を得て人材育成が進んだ。研究期間を通して、より困難でチャレンジングな多成分からなるトランジェント複合体研究の推進も継続してきた結果、今後の展開に繋がる成果も上がっており、更なる飛躍の基礎ができた。

審査部会における所見

Aー (研究領域の設定目的に照らして、概ね期待どおりの成果があったが、一部に遅れが認められた)

1. 総合所見

本研究領域は、基礎生物学分野の幅広い研究分野における重要な研究領域で展開しており、成果のレベルが異なる事例は見受けられるものの、着実な成果を上げており、高く評価できる。また、計画研究だけでなく、公募研究においても高く評価できる成果が出されている。

一方、採択審査の所見で当初から懸念する意見があった「計画研究で予定されている大気圧 SEM 解析を有効に活用できるか」については、「発展めざましい各種光学顕微鏡システムより大気圧 SEM が優れているという点」や「この装置で結晶化が特に進むという理由」が、十分示されておらず、対応が不十分であったと評価せざるを得ない。

2. 評価の着目点ごとの所見

(1)研究領域の設定目的の達成度

細胞内シグナル伝達系の分子間相互作用、植物ホルモンシグナリング、小胞輸送、ヒストンシャペロン、ウイルスタンパク質認識機構などの点で特に優れた構造解析研究を行い、着実な成果を上げたと認められる。研究領域全体の目標設定は、「困難な“細胞シグナリング複合体の構造解析”を推進し、精度の高い構造情報を得ることで機能制御のメカニズムを原子分解能で解明する」というものであったため、この目的の達成は十分に果たせたと評価できる。

一方、研究領域名が想起させるような、細胞シグナリングの根源的な姿を数多く、高精細に提示するような例があったかという、より要求度の高い観点からすれば必ずしも十分とは言えない。

(2)研究成果

個々の研究者が極めてレベルが高い業績を上げていることは、高く評価できる。

一方、新たな共同研究への展開や、他の研究分野への波及効果、また新しい研究領域の創設の可能性という観点からは、今後の成果を期待したい。

(3)研究組織

基盤となる構造解析技術を共有しながらも、それぞれ特異な技術とノウハウを有する研究者から成り立っている研究領域であるため、互いの連携と共同研究はスムーズに進んだことは想像に難くない。多くの研究

テーマにおいて、研究領域内の共同研究が活発に行われている一方、それぞれが基本的には技術的な面での協力にとどまったように見受けられ、異分野の研究者が共同作業の上に、新たな知見を見出すような例が望まれた。

(4)研究費の使用

多くの設備を導入しており、ほとんどは個々の計画研究の中で導入・使用したものと思われるが、いずれも本研究領域の推進に必要なものであり、問題はない。ただし、主な購入物品（設備・備品等）の約半分程度が特定の大学に導入されているなど、また最終年度にも高額な機器が購入されているなど、一部偏った使用が見受けられるため、今後更に効率的に活用していくことが望まれる。

(5)当該学問分野、関連学問分野への貢献度

多数の公募研究を採択して、特定の疾患や生物現象に縛られず広く研究を展開したことは、目的指向・トップダウン型の大型構造生物学プロジェクトとは異なり、基礎的研究とそれを行う人材の育成に大きく貢献した点で高く評価できる。

(6)若手研究者育成への貢献度

若手研究者の昇任、キャリアアップには一定の貢献があったと評価できるが、若手研究者の育成に対する具体的な配慮や方法について、より明確にすべきであった。