

平成24年度「新学術領域研究（研究領域提案型）」中間評価に係る公表用所見

1. 研究領域名：(3212) 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
2. 研究期間：平成22年度～平成26年度
3. 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）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

2000年代に入ってから始まった「構造生物学の第三の波」では、様々な生命現象を制御する重要なタンパク質群が形成する分子複合体の構造解析が挑戦可能となってきた。そこで、本研究領域では、細胞シグナルの複雑な伝達経路でシグナルの検出・伝達・応答を担うタンパク質が機能する現場で形成する分子複合体を「細胞シグナリング複合体」と定義して、複合体の構造研究で実績のある研究者が中心となって、これらの複合体の高分解能の三次元構造を決定する。得られた構造に基づいて、高次の生命現象を支える重要なタンパク質群の分子間・分子内相互作用の特異性や複合体の構築原理、ならびに機能制御のメカニズムの詳細を原子レベルの分解能で解明する。また、複合体の構造研究の基盤技術と戦略を整備するとともに、次世代の構造生物学を担う人材を育成する。これらの成果により、三次元の分子構造に立脚した細胞生物学や分子医学・植物学等の生命科学全般の水準を世界トップレベルへと底上げするとともに、創薬や有用タンパク質設計の基礎を提供する。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

本領域では、7課題の計画研究に38課題の公募研究を加えて、3つの研究項目、細胞内シグナルの検知と伝達の構造生物学（研究項目A01）、核内シグナルの認識と応答の構造生物学（A02）、医学上重要な分子複合体研究の構造生物学（A03）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ている。構造解析は予定以上に進んでおり、また、公募と計画班員との共同研究も進展している。構造決定に基づいたインパクトの高い成果も既に出版されたものもある。更に、有望な複合体結晶がいくつも得られており、これらの中には構造解析がかなり進んでいる複合体もある。厳しい国際的な競合下にあるが、チャレンジングな研究も推進されており、今後の展開に期待がもてる。構造生物学は専門性の比較的高い研究領域ではあるが、領域内では、様々な生物学領域の研究者と構造生物学の専門家が生産的な「研究コミュニティ」を形成している。その中で、多くの若手研究者の参画を得て、人材育成が進んでいる。

5. 審査部会における所見

A+（研究領域の設定目的に照らして、期待以上の進展が認められる）

1. 総合所見

本領域研究は、細胞内の複雑な伝達経路において、シグナルの検出、伝達、応答を担うタンパク質が機能している現場で形成される複合体の3次元高次構造を、高分解能で決定することを目指すものである。公募により様々な分野からの研究者が採択され、計画研究代表者が中心となり多様な共同研究が展開されている。既にインパクトの高い原著論文も発表され、領域代表者の強いリーダーシップにより順調に研究が推進されており、当初の研究領域の設定目的に照らして、期待以上の進展が認められる。若手研究者の参画や、HPでの各研究代表者の発表成果を解説付きで共有できるようにするなど、人材育成や成果の公開においても工夫がみられ、評価できる。

構造生物学は日本の貢献度の高い分野であり、その代表として後半における本領域研究の一層の発展を期待したい。

2. 評価の着目点毎の所見

(1) 研究の進展状況

「異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、当該研究領域の発展を目指すもの」としては、計画研究代表者及び公募研究代表者がインパクトの高い多くの原著論文を発表しており、計画通りに進展していると判断された。また、「多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの」としては、多様な研究手法を取り入れて活用し、研究者間での共同研究やアドバイスが実践されているという点が評価できる。「当該領域の研究の発展が他の研究領域の研究の発展に大きな波及効果をもたらすもの」としては、複合体の構造解析を基盤とする分子機能の解明により分子スイッチ機構の理解が進み、ゲノム創薬などに影響を与えつつあり、他分野にも広く周知・認識されつつあると判断された。

(2) 研究成果

「異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、当該研究領域の発展を目指すもの」としては、件数は多くないものの、細菌学との共同研究のように成功しているものもある。共同研究の件数が少ないのはタンパク質複合体の構造解析という研究の性格上、時間がかかり、簡単な共同研究が成立しづらいことによると考えられるが、構造解析の専門家が領域内の研究者の相談に応じ、共同研究へと発展させている点は高く評価できる。

「多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの」としては、様々な方法を活用することで複合体の構造と機能を解き明かそうとしており、研究を進展させる大きな駆動力となりつつある。また、天然変性領域をもつタンパク質についても、複合体形成時には明確な構造を形成する点に着目し、困難な課題にも取り組み成果を挙げている点も評価できる。今後、領域内の共同研究により「機能している現場」である複合体が構造を基盤として見えてくると、新しい疑問や課題の抽出が可能となって新しい視点へとつながると期待される。「当該領域の研究の発展が他の研究領域の研究の発展に大きな波及効果をもたらすもの」としては、生理的な入力シグナルに応じた出力に関わる構造的分子機構を解明しつつある。この成果は、ゲノム創薬の薬物設計にも反映されるほか、基礎生物学全般に新しい概念をもたらす可能性が高いと期待できる。

(3) 研究組織

公募研究は、裾野の拡大を意識した様々な分野から採択され、計画研究代表者が中心となり多様な共同研究が展開されている。研究者の間での共通認識も醸成されつつあり、本領域研究の目的が達成されるつつあると評価された。また、公募研究代表者として多くの若手研究者を採択し、そのうちの何名かが研究期間中に昇進するなど、人材育成の実績においても成果を上げている。引き続き、息の長い支援も視野に入れた領域代表者のリーダーシップを期待したい。

(4) 研究費の使用

特に問題点はなかった。

(5) 今後の研究領域の推進方策

HP では各班員の発表成果を解説付きで共有できるように工夫されている。今後は、この領域での世界的な他の研究グループの研究成果の紹介記事も加えれば、分野に幅のある班員の共通理解の向上につながると期待できる。構造生物学は日本の貢献度の高い分野であり、その代表グループとしてより一層の発展を期待したい。