

【研究領域名】 「過渡的複合体が関わる生命現象の統合的理解—生理的準安定状態を捉える新技術—」

【研究期間】 平成21年度～平成25年度

【領域代表者】 嶋田 ^{しまだ} 一夫 ^{いちお}（東京大学・大学院薬学系研究科・教授）

【領域代表者からの報告】

（1）研究領域の目的及び意義

タンパク質の立体構造の視点に基づく構造生物学研究は、生物学研究の基盤技術として生命現象の理解に大きく貢献している。しかしながら、従来の構造生物学研究の方法論および技術的制約から、決定された立体構造の多くは、インタクトのタンパク質から機能ドメインを切り出すなどの処置を施した対象に限られ、必ずしもin situの状態を反映しているわけではない。さらに、同様の制約のため、複合体の構造解析も、多くは高親和性のリガンドとその標的タンパク質に限られている。一方、実際の生命現象発動の場においては、分子、細胞レベルなど様々な階層において、不安定で過渡的な複合体の存在およびその重要性が指摘されている。したがって、どのようにしてin situな状態における性状解析を行うか？そして、どのようにして過渡的な複合体の機能を原子レベルで解析するか？について真剣に考察することが重要と考えた。

本領域では、構造生物学、分子生物学、ケミカルバイオロジー、1分子計測学および免疫学の研究者の相互協力により、in situにおける過渡的準安定複合体を原子・分子レベルの精度で可視化する方法論を確立し、開発された手法を個別の系に適用することにより実証する。そして、従来の構造生物学的研究アプローチと合わせて過渡的準安定複合体が関わる生命現象の解明を行うことを目的とする。

（2）研究成果の概要

本領域では大きく3項目の研究テーマ、1. 準安定的に形成される生体分子複合体の構造とその機能発現機構、2. 準安定状態の動態を分子レベルで可視化する1分子観測技術の開発、および3. 生理的準安定状態が引き金となって起こる高次生命現象の解析で研究、を推進している。現時点で、項目1ではNMR、X線結晶構造解析法により過渡的複合体を解析する戦略が構築された。また、項目2では、X, Y, Z軸方向分解能がそれぞれ、30, 30, 60nmと回折限界を超えた分解能を有する超高解像度1分子蛍光顕微鏡が作成され、さらに1分子計測に不可欠な蛍光プローブの新規導入法などが開発された。加えてトロンボポエチン受容体 Mpl の多量体形成機構や GPCR の internalization の可視化などの実証研究が進んでいる。項目3に関しては、生細胞内の安定同位体標識を施したタンパク質由来のNMR観測(in-cell NMR)の開発に成功し、本手法を用いて細胞内にタンパク質・リガンド相互作用の観測が可能となった。また、細胞内や膜に形成するタンパク質高次複合体の形成や立体構造に関する情報を得ることを目標とした、ダイヤモンド微粒子中に存在する窒素・格子欠陥(NVC)を使った新規磁気センサーの開発も進行している。さらに、特定のケモカインの刺激がリンパ球生体内動態だけでなく、ヒト癌細胞のリンパ節転移にも関与する可能性を示し、上記開発された可視化手法により、さらなる解明を行っている。

【審査部会における評価結果及び所見】

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

立体構造をもとに生体分子の機能を解明しようとする構造生物学は、生命科学の進展に大きく貢献してきたものの、1) 機能ドメインを切り出したものを研究対象としているため、実際の細胞内や細胞表層での現象を正しく反映していないこと、2) 安定複合体の構造解析に限局され、重要な役割を果たしている過渡的複合体は置き去りにされてきたこと、3) 得られた立体構造はスナップショットであり、動的な構造記述が欠如してきたことなどが制約となっており、その改善が望まれている。この点で本研究領域は、動的複合体の準安定状態を過渡的複合体と位

置づけ、種々基盤技術の開発や理工系・生物系といった枠組みを超えた共同研究等により、これらの問題を解決し、実際の細胞で起こっている動的複合体が関わる生命現象を新しい切り口から解明することを目指している。総括的・総合的にみると、領域代表のリーダーシップも認められ、研究進捗や技術開発、業績などの点で期待以上の成果も認められている。即ち、新興・融合領域の創成に関して、機能している蛋白質の形や相互作用を生きたまま見ることにチャレンジしているなど、力強さが感じられ、新しい成果が数多く得られている。新視点・手法の共同研究に関しても、様々な確度から問題解決に共同で取り組むなど、順調に進捗しており、今後に期待される。また、今後のますますの研究の発展や、さらなる若手研究者の育成・輩出とアウトリーチ活動にも期待したい。

(2) 評価に当たっての着目点ごとの所見

(a) 研究の進展状況

生命現象の理解のため、準安定状態（遷移状態）としての過渡的複合体に着目し、新しい発想のもとで研究が進められており、工学的なツール開発と構造生物学の融合により、着実に進展している。今後、原子レベル-分子レベル-細胞レベルでの研究やその技術の融合への取組が期待される。

(b) 研究成果

数多くの新技術が開発されると共に、インパクトの高い論文が多数発表されており、精力的な研究活動の成果が得られている。また一方で、計算科学のさらなる導入や生命現象の定量化、プローブ感度の向上など、複合領域として、理工系と生物系のさらなる融合を期待したいとの意見が多数あった。

(c) 研究組織

領域内共同研究の活性化の観点から、全体班会議等の機会をうまく活用しており、計画班-計画班、計画班-公募研究、公募研究-公募研究の間で、数多くの共同研究が活発に行われている。また、領域研究の妥当性を自己評価しつつ、外部評価委員の検証を受けており、領域内での共同研究も活発に行われており、研究組織や領域運営が円滑であると高く評価できる。

(d) 研究費の使用

研究費の有効活用の観点から、備品の有効利用や総括班の支出効率化に努めており、特に問題点を指摘する意見はなかった。

(e) 今後の研究領域の推進方策

アウトリーチ活動や若手研究者育成が精力的に行われている。また現状でも、複合領域研究として重要であり、研究の進捗状況・研究成果・研究業績とも十分ではあるものの、さらに一段高いレベルでの理工系・生物系での研究融合を、今後に期待したいとの意見があった。なお、当該領域の発足以前の成果を明確に切り分けるなど、研究業績の取り扱いにも配慮が必要との指摘もあった。