

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：14603

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22121001

研究課題名（和文）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

研究課題名（英文）Structural basis of cell-signaling complexes mediating signal perception, transduction and responses.

研究代表者

箱嶋 敏雄（Hakoshima, Toshio）

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

研究者番号：00164773

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 38,100,000円

研究成果の概要（和文）：細胞シグナリング複合体によるシグナル検知・伝達・応答の構造的基礎の確立を目指して、タンパク質が機能する時に形成する分子複合体の構造研究を推進した。先ず、インターネット上にホームページを立ち上げて、研究班員間の情報交換や研究成果の社会へ発信で成果を上げた。また、ニュースレターを毎月発行して、最新の研究成果の共有等で研究班員間の円滑な情報交換の利便を図った。更に、年1回の研究会議、年複数回の公開シンポジウムで、当該研究領域での活発な議論の場を提供するとともに、共同研究の促進や、学会・社会への発信で成果を上げた。

研究成果の概要（英文）：We successfully accelerated the progress of all scientific researches in our 5-year project, "Structural basis of cell-signaling complexes mediating signal perception, transduction and responses". We created the home page of our project on the internet, which dispatched the latest results of our researches to the society and provided a platform for informational exchanges among our project members. Our monthly Newsletters also accelerated informational exchanges and sharing the latest useful results. Our annual meetings and a couple of open symposia/workshops in every year effectively stimulated scientific discussion and accelerated collaborations between the members. The open meetings also sent our results to the society and the world.

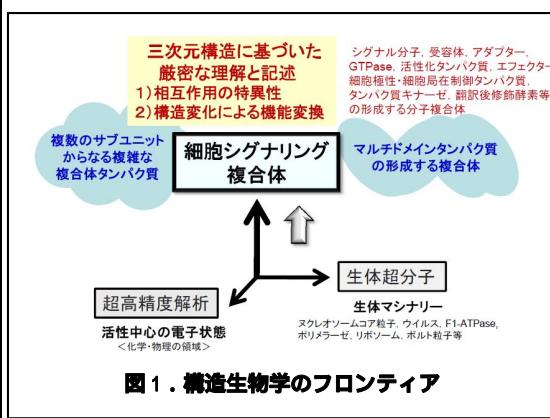
研究分野：生物科学

キーワード：構造生物学 X線結晶学 NMR 電子顕微鏡 タンパク質 複合体 シグナル伝達 細胞生物学

1. 研究開始当初の背景

生命科学には、タンパク質の三次元構造に基づいたが議論が決定的な意味をもつ局面がある。それ故、英国 Max Perutz (1962 年 Nobel 賞受賞)らが十数年もかけてヘモグロビンの X 線結晶構造解析に成功して以来、本年 (2009 年) の Steitz 等を含めて、実に 16 人の構造生物学者に Nobel 賞が授与されている。この間に、構造生物学は構造解析の迅速化と標的の拡大に邁進してきたが、これには大別して、3 つの方向がある (図 1)。我が国では、Spring-8 等の世界に冠たるシンクロトロン放射光施設を背景に、大きな構造体の解析では、分子質量メガダルトンオーダーにも及ぶ「生体超分子」の構造決定にも成功しており、世界のトップレベルに達している。

構造生物学の躍進は、**分子生物学**の基本超分子 (ポリマーゼやリボゾーム) や**生化学**研究の進んだ重要酵素類 (ATPase 等) の構造研究として開花した。一方、爆発的な発展を遂げている**分子細胞生物学**やその周辺領域では、複雑なシグナル伝達経路において、複数のタンパク質群が複合体を形成して、細胞シグナルの検出・伝達・応答を制御しているが、この「**細胞シグナリング複合体**」の構造解析は、タンパク質-タンパク質、タンパク質-リガンド相互作用についての詳細な情報を獲得できる最重要課題でありながら、種々の困難から、成功例は限られている。現在、構造解析が待たれている細胞シグナリング複合体は山積している。このような背景のもとに、タンパク質複合体の構造研究で実績のある研究者が中心となって、高次な生命現象の理解に繋がる重要なタンパク質群の特異的な分子間相互作用の詳細を、細胞シグナリング複合体の精密な三次元構造に基づいて、実証的に解明する研究領域を提案した。総括班である本研究課題では、この提案した研究プロジェクトが円滑に進むように種々の企画・立案を進めた。



ここで得られる研究成果は、分子レベルで展開する生物学や医学や植物学等の周辺領域に、突出したインパクトを与えると考えている。

2. 研究の目的

細胞シグナルの検出・伝達・応答といったシグナル伝達経路の重要なステップでは複数のタンパク質が複雑な分子間相互作用を通して複合体を形成する。これらの分子複合体の構造決定は構造生物学の最重要課題であるが、種々の困難から成功例が限られてきた。本領域ではタンパク質が機能している現場を「細胞シグナリング複合体」として捉えて、原子分解能で構造決定をすることにより、相互作用の特異性と分子機能制御のメカニズムを厳密に記述する研究領域を構築することを目的とする。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な複合体が念頭にある。複合体研究の種々の困難を克服するために、X線結晶解析等の物理化学的手段やタンパク質試料調製等の基盤技術と戦略を整備する。具体的には次の3項目についての構造生物学研究を進めることとして、これらの項目の研究促進と、全体としての研究総括を目的として以下の方法で活動した。

- A01 細胞内シグナルの検知と伝達
- A02 核内シグナルの認識と応答
- A03 医学上重要な分子複合体研究

3. 研究の方法

総括班では、複眼的な観点から、計画研究

や公募研究の進捗状況や連携状況を常に把握して、本領域が目指した方向に正しく向かっていることを評価しながら、時には軌道修正の有無を含めて指導的立場で各研究の支援活動を行った。また、新しい研究領域を作ろうとする試みなので、若手育成は極めて重要である。このことを意識して、3つの研究項目の幹事も若手にした。この3人には各研究項目全体の把握と情報交換等の交流の世話をしてもらうとともに、領域代表者を加えて4人で幹事会をつくり、領域運営に若い研究者の意見を反映させるとともに、機動的な運営を目指した。

既に述べたように、分子複合体の構造研究には様々な困難がある。これに対する簡便な対処法はないが、実績のある研究者が中心となって、各状況に応じた方法・技術の情報交換や新たな研究上の連携や共同研究を促進することに力を置いた支援活動をする。

具体的な企画は、総括班会議、方法論連絡会、公開シンポジウムや、分析機器メーカーとの技術交流会の開催、領域のホームページ（HP）の立上げ、定期出版物の発刊を行い、広報活動を充実させた。また、国際シンポジウムの共催によって、海外での国際的な研究をつぶさに理解するとともに、発信することも、研究支援活動の一環として積極的に行なった。

4. 研究成果

早い段階でのHPの立ち上げ、月毎のニュースレター発行、年一回の研究班全体での成果報告会と企画会議、年に複数回のシンポジウムやワークショップ開催等で、研究の速い立ち上げと、迅速な研究の展開を促進した結果、中間評価ではA+評価を得た。総じて、本領域研究の「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」目的は達成された。

公募では、様々な分野からの研究者が採択されて、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るとともに、インパクトの高い原著論文も発表した。また、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という評価を得た。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も評価された。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という総評も獲得した。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

本研究は研究促進や支援等が目的の総括班なので、雑誌論文等の具体的研究成果は、総括班としてはない。

〔その他〕

ホームページでは、ニュース、研究（概要、研究推進図、研究の目的と意義、計画研究と公募研究）、成果（一覧）、組織（計画研究と公募研究の名簿）、シンポジウム・領域会議、研究者紹介、論文紹介、研究相談・問い合わせの各項目で利便を図った。

<http://convallaria.pharm.hokudai.ac.jp/scb/>

全体会議（総括班会議と研究成果報告会）

第1回総括班会議・領域全体会議

議題：今後の予定について

開催日：2010年12月10日（金）12:00-14:00

会場：神戸ポートピアホテル南館 16F「シルビア」（兵庫県神戸市）

第2回総括班会議・領域全体会議

「構造生物学：シグナリング複合体の地平線」

日時：2011年7月6日（水）-8日（金）

会場：ホテル日航奈良（奈良県奈良市）

第3回総括班会議・領域全体会議

「構造生物学：シグナリング複合体の展開」
日時：2012年6月13日(水) - 15日(金)
会場：湯本富士屋ホテル(神奈川県足柄下郡)

第4回総括班会議・領域全体会議

「構造生物学：シグナリング複合体の展開」
日時：2013年6月05日(水) - 07日(金)
会場：清里の清泉寮(山梨県北杜市)

第5回総括班会議・領域全体会議

「構造生物学：シグナリング複合体の展開」
日時：2014年6月14日(土) - 07日(月)
会場：ルスツリゾート(北海道虻田郡)

公開シンポジウム/ワークショップ

第1回公開シンポジウム

BMB2010 ワークショップ 4W16
「構造細胞生物学の新展開：New frontier of structural cell biology」

(オーガナイザー：箱嶋敏雄，深井周也)
開催日：2010年12月10日(金)9:00-11:30，
会場：神戸国際会議場 502 (兵庫県神戸市)

第2回公開シンポジウム(第1回方法論連絡会)

第11回蛋白質科学会ワークショップ
「タンパク質複合体研究のひと工夫」
(オーガナイザー：箱嶋敏雄，稲垣冬彦)
日時：2011年6月9日(木) 15:45-18:15
会場：大阪サンパレス(大阪府吹田市)

第3回公開シンポジウム(第2回方法論連絡会)

第12回蛋白質科学会ワークショップ
「先端的タンパク質研究のための実験技術」
(オーガナイザー：千田俊哉，前仲勝実)
日時：2012年6月20日(水) 15:45-18:15
会場：名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

シンポジウム支援

第85回分子生物学会(福岡 12/11-14：阿形清

和・京大院理)

「植物ホルモン受容体とシグナリングの分子レベルの生物学」

(オーガナイザー：箱嶋敏雄，経塚淳子)
日時：2012年12月12日(水) 15:45-18:15
会場：福岡国際会議場(福岡県福岡市)

シンポジウム支援

第85回生化学会シンポジウム

「深化する構造生物学」
(オーガナイザー：神田大輔・稲垣冬彦)
日時 2012年12月14日(金)15:45-18:15
会場：福岡国際会議場(福岡県福岡市)

国際シンポジウム支援

ICSG2013「Structural life science」
(オーガナイザー：前仲勝実 他)
日時：2013年7月29日(月) - 8月1日(木)
会場：札幌京王プラザホテル(北海道札幌市)

第4回公開シンポジウム(第3回方法論連絡会)

平成25年度日本結晶学会年会 学会シンポジウム(共催)

「モアベターなタンパク結晶データ収集ノウハウ(当たり前を比べてみると?)」
(オーガナイザー：千田俊哉(KEK)・平田邦生(理研))

日時：2013年10月13日(日) 9:00-11:30
会場：熊本大学黒髪キャンパス(熊本県熊本市)

第5回公開シンポジウム

第51回生物物理学会(京都 10/28-30:京大・七田芳則)学会シンポジウム(共催)

「構造細胞生物学の生物物理学的ところ」
(2SEA)

(オーガナイザー：箱嶋敏雄・深井周也)
日時：2013年10月29日(火) 8:45-11:15
会場：京都国際会議場(京都府京都市)

第6回公開シンポジウム(第4回方法論連絡会)

第14回蛋白質科学会ワークショップ(共催)

「限定されたデータからの構造情報の抽出」

(オーガナイザー: 深井周也・稲垣冬彦)

日時: 2014年6月27日(金) 15:00-17:30

会場: ワークピア横浜(神奈川県横浜市)

第7回公開シンポジウム

第52回生物物理学会シンポジウム(共催)

「シグナル伝達機構における構造細胞生物学の新展開」

(オーガナイザー: 石森浩一郎, 前仲勝実)

日時: 2014年9月26日(金) 16:15-18:45

会場: 札幌コンベンションセンター(北海道札幌市)

第8回公開シンポジウム

第87回生化学会シンポジウム(共催)

「構造細胞生物学の新展開: イノベーションの起爆剤としての構造」

Structural cell biology: a trigger for innovation

(オーガナイザー: 箱嶋敏雄・月原富武)

日時: 2014年10月16日(木) 16:15-18:45

会場: 京都国際会議場(京都府京都市)

第9回公開シンポジウム

第37回日本分子生物学会ワークショップ 2W9

「免疫受容体による細胞間コミュニケーションの新しい地平線」

(オーガナイザー: 深井周也, 前仲勝実)

日時: 2014年11月26日(水) 13:15-15:45

会場: 横浜国際会議場(神奈川県横浜市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

箱嶋 敏雄 (HAKOSHIMA, Toshio)

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

研究者番号: 00164773

(2) 研究分担者

山下 栄樹 (YAMASHITA, Eiki)

大阪大学・たんぱく質研究所・助教

研究者番号: 00294132

佐藤 主税 (SATO, Chikara)

独立行政法人産業技術総合研究所・バイオ

メディカル研究部門・研究員

研究者番号: 00357146

前仲 勝実 (MAENAKA, Katsumi)

北海道大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号: 10322752

深井 周也 (FUKAI, Shuya)

東京大学・放射光連携研究機構・准教授

研究者番号: 10361792

千田 俊哉 (SENDA, Toshiya)

大学共同利用機関法人高エネルギー加速器

研究機構・物質構造科学研究所・教授

研究者番号: 30272868

稲垣 冬彦 (INAGAKI, Fuyuhiko)

北海道大学・先端生命科学研究所(研究

院)・教授

研究者番号: 70011757

三島 正規 (MISHIMA, Masaki)

首都大学東京・理工学研究科・准教授

研究者番号: 70346310

(3) 連携研究者

月原 富武 (TSUKIHARA, Tomitake)

兵庫県立大学大学院・生命理学研究科・特

任教授 / 大阪大学・蛋白質研究所・名誉教授、客員教授

研究者番号: 00032277

甲斐荘 正恒 (KAINOSHIO, Masatsune)

首都大学東京・戦略研究センター・特任教

授 / 名古屋大学・GCOE特別招聘教授

研究者番号: 20137029

吉田 賢右 (YOSHIDA, Masasuke)

京都産業大学・総合生命科学部・生命シス

テム学科・教授

研究者番号：90049073

田中 啓二 (TANAKA, Keiji)

公益財団法人東京都医学総合研究所・所長

研究者番号：10108871

貝淵 弘三 (KAIBUCHI, Kozo)

名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)・教

授

研究者番号：00169377

磯貝 彰 (ISOGAI, Akira)

奈良先端科学技術大学院大学・名誉教授

研究者番号：20011992