

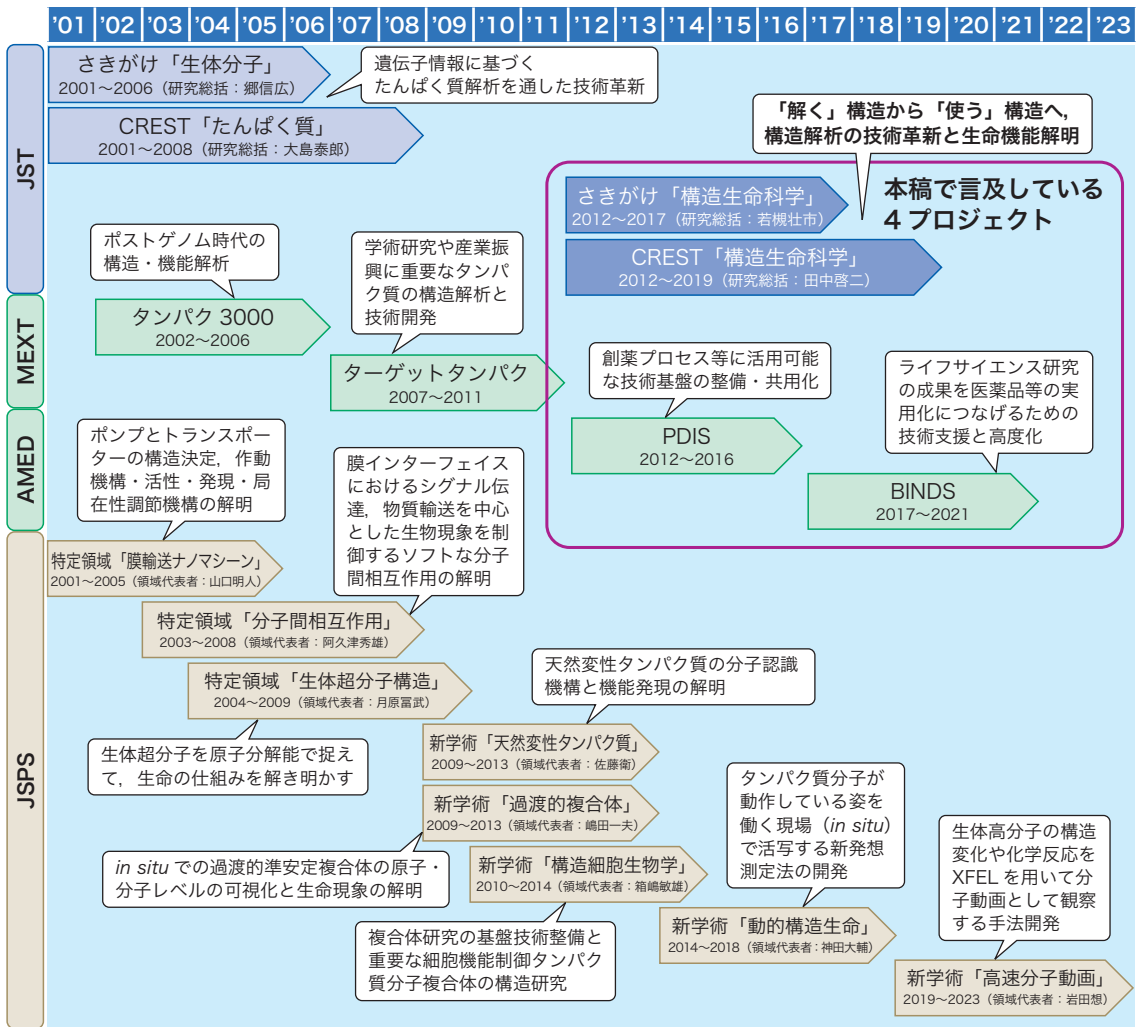
構造生物学から構造生命科学，そして 構造イメージング時代のトランススケール計測へ

田中啓二，若槻壮市

近年，ライフサイエンス研究分野における構造生物学は「構造を解く」から「構造を使う」にまで発展してきている。そのような時代背景を受けて，2012年度より発足した科学技術振興機構（JST）の戦略的創造研究推進事業CREST・さががけ「ライフサイエンスの革新を目指した構造生命科学と先端の基盤技術（略称：構造生命科学）」領域では，複数の観察手法をシームレスにつなげて相関をとり，生命現象解明にアプローチを行う「相関構造解析法」を用いた「構造生命科学」を推進することを目標として推進し，同時期に発足した文部科学省の創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業とも連携しながら大きな成果をあげてきた。また，この間，X線自由電子レーザー（XFEL）やクライオ電子顕微鏡，高速原子間力顕微鏡（高速AFM）などの技術革新によって，原子，分子から巨大複合体の「構造生命科学」が実現されてきたが，これらの知見をもとに，今後は構造解析を1つのイメージングモダリティにとらえ，対象をオルガネラや細胞にまで広げてダイナミクス解明をめざす「トランススケール計測」への発展が求められている。

1. わが国の「構造生物学と創薬」支援事業の動向

これまでわが国ではタンパク質構造研究を支援する大型のプロジェクトがさまざまな競争的研究資金（JST, MEXT, AMED, JSPS）で推進されてきた（[図](#)）。各々のプロジェクトの詳細は解説しないが，それらのポイントは図の“吹き出し”を参照されたい。さて創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業（PDIS：2012～'16）は，文部科学省が大型の国家予算を投じて支援してきたライフサイエンス研究支援基盤事業であるタンパク3000プロジェクト（2002～'06）・ターゲットタンパク質研究プログラム（2007～'11）の後継事業として，2012年に発足した。この事業は，構造生物学や情報科学を基盤としたタンパク質の基礎研究の拡充を図るとともに，創薬に資する化合物スクリーニングなどアカデミア創薬への技術の革新と普及を狙った野心的な取り組みであった。当初，文部科学省ライフサイエンス研究支援事業として出発したPDISは，2017年に発足した日本医療研究開発機構（AMED）に収斂された後に，後継の創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム事業（BINDS：2017～'21）に継承されてさらに磨きをかけ，現在，順調に進捗している。両事業は，医療分野の研究開発の基礎から実用化までを一貫して推進す



21世紀以降のタンパク質構造研究・大型プロジェクトの変遷

文部科学省 (文科省), 科学技術振興機構 (JST) のCREST/ さきがけ事業, 日本医療研究開発機構 (AMED), 日本学術振興会 (JSPS) の特定領域・新学術研究領域を抽出。数字は年度を示す。作成: 蔡 慧玲, 若槻壮市, 田中啓二。

るAMED事業においても他にはみられない異色のプログラムである。この「支援」と「高度化」の二本柱から構成されたユニークな取り組みは、わが国におけるタンパク質の構造学や情報学の基盤技術の底上げに加えて、アカデミア創薬研究に資する大量の化合物ライブラリーの提供とスクリーニング技術のノウハウの伝授をめざして創成された。これまで個々の研究者には敷居が高く実施が困難であった構造解析や創薬スクリーニング

に、専門性の高い支援を受けながら自在に取り組むことができるようになり、結果、これらの研究が日本の隅々まで深く浸透、身近な研究として定着する波及効果を示した。

一方、科学技術振興機構（JST）の戦略的創造研究推進事業における CREST ならびに さきがけ「ライフサイエンスの革新を目指した構造生命科学と先端的基盤技術」領域〔CREST「構造生命科学」（2012～'19：研究総括 田中啓二）・さきがけ「構造生命科学」（2012～'17：研究総括 若槻壮市）〕は、PDIS 事業開始と同時に発足した。この JST「構造生命科学」と PDIS の当初数年間は、両組織の代表や運営委員会委員などが重複することもあって、互いに密接に連携、合同会議や合同シンポジウムなども企画されてきた。しかし PDIS の後半から BINDS に移行するに従い、この事業は基礎研究から創薬に軸足を置いた研究に傾斜しつつある。しかし BINDS は、今後、先端的な創薬の取り組みを模索しながらも、事業の基盤が基礎研究であることを堅持することが重要である。基礎研究が「役に立つこと」を前提としない科学であるとする、創薬研究は「役に立つこと」を前提とした科学であるといえるが、この境界は曖昧である。思わぬ偶然により基礎研究から出色の薬が誕生することがある一方、創薬研究であるからといって珠玉の薬が必然的に創成できる保証はないからである。創薬を企図することは重要であるが、生命科学の謎に挑み続ける幅広い基礎研究からヒントを得て創薬へ飛躍するようなシナリオを期待したい。実際、創薬など眼中になかった一見「役に立ちそうにない基礎研究」が突然「役に立つ研究」に変貌して白眉の薬が開発される例は、科学史を繙けば枚挙に暇はない。この意味からも基礎研究の充実を図ることが、科学技術立国としての日本の研究基盤を堅持する生命線であると言える。

2. 構造生命科学の普及の先に

CREST・さきがけ「構造生命科学」は、戦略目標に掲げられているように、先端的ライフサイエンス領域と構造生物学との融合によりライフサイエンスの革新につながる構造生命科学と先端基盤技術を創出することであった。具体的には、X線結晶解析、X線自由電子レーザー（XFEL）、核磁気共鳴（NMR）、電子顕微鏡（EM）、溶液散乱、高速原子間力顕微鏡（高速 AFM）、質量分析（MS）、分子イメージング、計算科学、バイオインフォマティクスなど複数の構造解析の要素技術をシームレスに連結して生命現象の解明に挑む“相関構造解析法”の創出をめざした。相関構造解析は、構造生命科学研究の核心であり、約8年が経過した今日でも、この手法は色褪せることなく発展し、現在も多くの研究者が多用している。この JST「構造生命科学」領域には、多数の卓越したアドバイザーが参画して、個々の実施者に適切なアドバイスをするとともに先鋭的な議論を続けて事業の発展に大きく貢献した。この CREST・さきがけ「構造生命科学」の発足を記念して、

実験医学増刊『構造生命科学で何がわかるのか、何ができるのか～最先端のタンパク質解析技術から構造情報の活用事例，創薬展開まで』（田中啓二，若槻壮市／編，2014年）を羊土社から刊行した。

さきがけ「構造生命科学」は2018年3月に終了し，CREST「構造生命科学」が2020年3月に終了するが，これまでに領域内外で多くの共同研究が実施され，比類のない成果が集積し，多くの優れた論文として発表された．現在，飛躍的に向上したイメージング技術は時代の寵児となりつつあり，構造生命科学研究においてもその活用は拡大の一途をたどっている．そこで「構造生命科学」研究の成果を照覧していただくとともに，今後の構造生命科学の将来の展開を図る際の手引きとなることをめざして，実験医学2020年3月増刊号として『イメージング時代の構造生命科学～細胞の動態，膜のないオルガネラ，分子の構造変化をトランススケールに観る』（田中啓二，若槻壮市／編）の発行を企画した．

本書では，まず第1章で最近の技術革新を俯瞰しそれらを用いることで解明された生命科学課題と成果についてまとめ，第2章ではこれらの技術開発と研究成果から生まれてきた新たな研究ターゲット，特に膜を介さない相分離や，ゲノム編集，細胞内・細胞間コミュニケーションなどの研究で解決すべき問題とそれを可能にするために必要な新たな技術開発の必要性などをまとめ，今後の方向性を示す．そして第3章では構造生命科学からトランススケール計測への国内外の動向，国際協力と競争的な環境のなかでの大型共同実験施設の進展，第4章では新たな研究展開を支えていくための研究インフラ，特にデータベースやプラットフォームについて紹介することで，将来の方向性を議論する礎にできるよう希望している．

本増刊号が「構造生命科学」研究の今後の進むべき方向性を多面的に考察するためのヒントになること，そして同時に近未来に「構造生命科学」研究に参画することを望む若い研究者たちの“道しるべ”になることを期待する．

<著者プロフィール>

田中啓二：徳島大学大学院博士課程中退後（1976年），徳島大学酵素研究所助手，助教授を経て，'96年，東京都医学総合研究所（旧・臨床研）分子腫瘍学研究部門部長に就任．この間，'81年から'83年まで米国ハーバード大学医学部へ留学．2002年からは同研究所の副所長，所長代行，所長を経て，'18年から理事長．CREST「構造生命科学」領域の研究総括，PDISのProgram Supervisor，朝日賞・日本学士院賞・慶應医学賞などを受賞．文化功労者．

若槻壮市：スタンフォード大学化学科Ph.D.課程修了（1990年），'90年オックスフォード大学ポスドク，'94年European Synchrotron Radiation Facility（ESRF）ビームラインサイエンティスト，グループリーダー，2000年から高エネルギー加速器研究機構 物質構造科学研究所教授，構造生物学研究センター長，放射光研究施設長，物質構造化学研究所副所長を経て，'13年からスタンフォード大学医学部構造生物学科教授，SLAC国立加速器研究所光科学教授，'12年～'18年さきがけ「構造生命科学」領域の研究総括，PDIS解析拠点代表．