

「回折構造生物第169委員会」設置継続申請書

1. 委員会設置継続が必要な理由

本委員会は回折構造生物学・関連技術開発が21世紀における生命科学を基礎とするあらゆる分野の発展において必須であり、またこれを使って得られた生体高分子構造利用技術の開発は医学、薬学、農学、工学など多分野の基礎として極めて重要であるとの認識から、これらの回折構造生物学及びその関連分野を発展させるために関連技術開発を目的として平成12年1月1日に設立され活動を展開してきた。

その間世界的に進められてきたヒトゲノムの解読は終了し、ポストゲノム時代が到来し、今やDNAから蛋白質構造、更に構造から機能の時代が到来している。この中において本委員会は3本の柱である「X線、中性子線、電子線」等、それぞれの回折現象を駆使して構造生物学の基礎技術の発展に努めてきた。

本委員会が発展させるべき具体的な7テーマは

- 1) 試料調製法
- 2) 単離及び結晶化法
- 3) 光源、光学系、データ収集装置、及びソフトウェア等の開発
- 4) 時間分割法を含めた構造解析法
- 5) 解析結果の利用技術開発及びデータベースの構築
- 6) 構造解析センター及びベンチャービジネスの設立
- 7) インターネット技術を用いた情報交流

等である。後で述べる様に、第1期ではこれらのテーマを発展させるべく広い範囲で多くの研究を行った。特に1. 試料調製及び2. 単離及び結晶化法については大きな発展が見られ、その成果を平成16年に京都大学学術出版会より刊行する予定である。また、上記全てのテーマに関する研究を本委員会主催の国際シンポジウム（ISDSB2003）で発表し、討論するなど多大な成果を収めた。しかし、研究には終止符はなく、特に本委員会が掲げる分野は21世紀の国家プロジェクトに係わる代表的な研究分野の1つであり、上記全てのテーマに対し引き続き研究及び討論を行う必要がある。特に、第2期では上記3. 光源、光学系、データ収集装置、及びソフトウェア等の開発及び4. 時間分割法を含めた4次元構造解析法に力を入れて発展させる。利用技術の開発に長いリードタイムが必要であることを考えると、今この時期に十分な基礎研究、開発研究を進めることは我が国の国益にかなったものである。産学官の第1級の研究者が集まっている独立行政法人日本学術振興会産学協力研究委員会での継続がこの目的を達成するのに最適であると判断し、平成16年5月24日午前中に開催された第32回運営委員会で設置継続案が提案され、審議の末原案どおり可決された。同日午後から開催された委員総会において同案が提案され討議の後満場一致で原案どおり承認された。この決議に基づき、設置継続を申請するものである。

2. 第1期の研究活動の概要

(1) 先ず、上記7テーマに関する活動を概観する。

本委員会の設立趣意書に書かれている「1) 本研究会に属する多分野の研究者が一堂に会し、夫々の分野の言葉で話すのを理解するには時間的ゆとりが必要である。即ち、これまでの学会では果たし得なかったゆとりを持った研究会を定期的(年3回以上)に開催し研究発表及び討論を行う。」に従い、公開シンポジウムなど特別な場合を除き、1日の講演数を2~3に絞り、時間的な余裕を持った研究会を年3回の割合で開催した。また、通常の研究会は、3本の柱である、「X線、中性子線、電子線」が共有出来る技術を中心に発表及び討論を行ったが、各々の柱に固有のテーマもあるので、X線源に関しては第4回研究会を住友重機械工業で、更に第13回研究会を桐リガクの昭島工場で行った。中性子線に関しては第3回研究会を日本原子力研究所で、更に電子顕微鏡に関しては第5回研究会を日本電子(株)で開催した。何れの場所でも見学会を行い好評であった。

1) 試料調製法、及び 2) 単離及び結晶化法について

回折構造生物学の基礎として最も重要でしかも緊急を要する蛋白質の結晶化の研究には今期の委員会が最も力を入れ、試料調製及び結晶化に関する研究会も数多く開催された。特に平成15年9月19, 20日に京都大学で開催された公開講演会は大変意義深い研究会であった。微小重力場(宇宙実験)における結晶成長、高磁場と低磁場の境界領域における結晶成長等、興味深い結果が得られた。これらと平行して文部科学省によるタンパク3000、NEDOが進めている「生体高分子立体構造情報解析」等の研究に委員の多くの方々が参加され、相補的に研究が進み多くの実績が上がっている。これらの成果の集大成として「タンパク質の結晶化」と題する単行本を平成16年11月に京都大学学術出版会よりA4版300頁の本として刊行する。本書は第1部:これから結晶化を学ぶ人のために、第2部:良い結晶をつくるために、及び第3部:結晶を評価する、からなり、付録として、カラーによる結晶の写真、結晶化条件及び結晶化に関するデータベースを含むCD-ROMから構成されている。教科書としても使用できるが、結晶生成に関する様々な原理と実際を網羅しているので、実験室で現場の研究者が結晶生成実験で技術的困難に遭遇した際に的確な問題解決の一助となることを目指している。

産業界委員の機関・企業では、蒸気拡散法に比べ様々な特長があるカウンターディフュージョン法を簡単に実験できる Gel-Tube 法を開発し、キットを製品化している。

3) 光源、光学系、データ収集装置、及びソフトウェア等の開発について

これに関する研究会は第3回、第4回及び第7回の3回行われた。本委員会の前身は結晶加工と評価技術第145委員会のD分科会(生体高分子結晶)であり、高良和武委員長の下で森田雄平京大食糧科学研究所長を主査として、昭和60年11月1日に設立された。平成8年度にD分科会から未来開拓学術研究推進研究に提案された「放射光による生体高分子結晶構造解析用高速高精度高分解能自動データ収集システムの開発」(プロジェクトリーダー:

坂部知平)が採択され、その最終報告会を第7回研究会として行った。この研究で開発されたデータ収集装置(愛称 Galaxy)はPFのBL6Cに設置された。Galaxyを用い、2重鉛 insulin 結晶で分解能 0.8Å のデータ収集が行われ、世界に先駆けてタンパク質結晶中に存在する金属の d 電子がリガンドにより再配置された電子雲を見ることに成功した。この他、単結晶が幾つも付いた固まり状の結晶しか得られない条件の悪い結晶が持ち込まれ、それでも最終的には構造解析可能なデータが得られたケースが幾度もあった。Galaxy は高分解能領域までデータ収集可能な装置であるため、実験室レベルでは測定できない低分子化合物の小さな結晶も持ち込まれ常に直説法で解を得られるデータが収集された。なお、Galaxy は無料で 169 委員会委員が属する企業に解放されている。

Galaxy は本委員会の学界及び産業界委員が協力し、より高度なデータ収集システム(愛称 Super Galaxy)の開発用テスト機としても使用されている。その結果、1日100サンプルのタンパク質結晶のデータ収集能力のある Super Galaxy が考案された。その他通常の実験室に設置できる小型SR、及び第2世代の偏向電磁石から得られる放射光並のX線発生装置を開発するためのシミュレーションによる研究も進められた。

なお、データ処理プログラムとして「PROCESS AUTO」が開発された。

4) 時間分割法を含めた構造解析法について

従来の構造解析法は多くの研究会で分散的に発表されているが、時間分割法については平成15年12月19日に開催された第12回研究発表会で集約的に10人の研究発表が行われた。各自の工夫で、興味深い研究結果の発表がなされた。単色X線による時分割実験を行うためには本格的な装置が必要であるが、未だその開発はされていない。今後これに関する装置の開発が必要である。

5) 解析結果の利用技術開発及びデータベースの構築について

本委員会として積極的に取り組む事は出来なかったが、独自に結晶化データベースの開発を進めている産業界委員が属する企業がある。また、同じく産業界委員が属する宇宙実験関連機関では、放射光実験に必要な凍結条件について、更に、中性子線のグループでは独自のデータベースの構築を行っている。

6) 構造解析センター及びベンチャービジネスの設立について

本委員会に属する複数の企業が、cDNA 発現から構造解析・医薬設計を行う、或いは蛋白質結晶化からシンクロトン測定・構造解析を行うビジネスを興し、発展中である。

7) インターネット技術を用いた情報交流

第169委員会のホームページ <http://www.sbsp.jp/sbdt/> を開設した。その他国際シンポジウム ISDSB2003 のホームページの開設 <http://www.sbsp.jp/ISDSB2003/> 及びメールによる運営委員会、編集委員会、プログラム委員会を頻繁に開催した。これは費用のみでなく

各委員の時間的制約がなくなり、極めて有効である。

(2) その他の活動

1) 国際シンポジウム

本委員会が発足して間もなく、本委員会が関係する全ての分野に対し世界から第一級の研究者を招待し討論の場を設けるため国際シンポジウムを開催しようと言う機運が高まり、国際シンポジウム開催費を繰越金として用意し始めた。平成13年7月21日に開始されたE-mailによる第13回運営委員会で神谷信夫委員を実行委員長とする国際シンポジウム実行委員会が発議され、平成13年9月11日に開催された委員総会において原案どおり可決された。第1回実行委員会は平成14年1月25日に東京四谷の主婦会館で開催され、会議の名称を回折構造生物国際シンポジウム2003 (International Symposium on Diffraction Structural Biology 2003) と命名し、国際諮問委員会の設置 (米国5名、英国2名、フランス1名、日本1名：合計9名)、セッションの取りまとめ役の確定 (9セッション)、1stサーキュラーの準備担当者、Web サイトとプロシーディング出版担当者等を決定した。その後計5回の実行委員会を行った。平成14年11月7日に開催された委員総会において募金委員会を発足することが決定された。平成15年度に回折構造生物国際シンポジウム (ISDSB2003) を世界に先駆けて平成15年5月28日～31日につくば国際会議場 (Epochal Tsukuba) にて開催し国際的に高い評価を受けた。会議の後、数人の国際諮問委員から、「回折構造生物学としてまとまった国際会議はこれまでに無く、会議の質も高く大変良い会議だったので、今後必ず続けるように、必要なら国際的な持ち回りも検討する価値がある」というコメントを頂いた。本会議の参加者は253名で、そのうち国外からの参加者は47名であった。招待講演者は31名で、米国17名、日本4名、英国3名、スイス2名、カナダ、オランダ、スウェーデン、フランス、及びドイツより各々1名であった。ドイツからはノーベル賞受賞者の Hartmut Michel 教授を招待しノーベル講演をお願いした。招待講演を含む口頭発表は37件、ポスター発表は109件であった。このうち33件を厳選し、放射光関係では唯一の国際誌 (国際結晶学会機関誌) にプロシーディングとして発行することを交渉し、Journal of Synchrotron Radiation 11. 1-127(2004) が発行された。その他、外国学生援助も行った。会議のまとめとして、回折構造生物国際シンポジウム2003 報告書 (A4版、106頁、日本語) を刊行 (非売品) した。

2) 特許出願

結晶化法、結晶化容器・装置及びホット関係13件、結晶品質評価1件、全自動時分割回折計 (Super Galaxy) 1件、X線発生装置1件、3次元座標と医薬設計2件、中性子発生装置を用いた検査分析装置1件、放射線画像読取装置1件、物質特許1件、計21件。これらは各委員の能力によるものであるが、何れの特許も本委員会が振興すべく努力してきたもので、その成果でもある。

3) 海外派遣援助金に関するルールを設けた

- ① 援助金:海外派遣援助金の上限を原則として1人1回当たりたり25万円とする。なお、年齢制限は無いが、海外派遣の精神としては若手研究者の育成にある。
- ② 申請資格:169委員会委員(企業委員を含む)に限るが、渡航者は委員或いは委員が推薦する人で本委員会の目的に合致した目的により渡航する人。

なお、詳細は上記ホームページ参照。第一期は2件、2名の派遣を行った。

4) 見学会

研究会が大学、研究所、工場などの場合は毎回見学会も行った。

運営委員会は既に34回に達しており、1回の運営委員会は2~3週間開催する。初回は委員長が議題及びその説明を書き、次に回答が容易なようにアンケート形式で要点をまとめ、必要に応じ意見欄をもうけたメールを発信する。委員長は集まったアンケート及び意見をまとめ、必要に応じアンケートや意見を聞くための第2回メールを打つ。自由な意見が求められるよう意見は全てA氏、B氏と匿名で配布する。このサイクルを数回行えば多くの場合結論が得られる。数回行っても結論が出ない場合は研究会の前に行われる運営委員会で結論を出す。その様な場合でも予めメールで議論しているので短時間で結論が出る。回答も自動的に全員にメール出来る方法も用意したが、通常は上記の方法で行っている。

3. 第2期5年間の活動方針

第1期に蓄積された成果及び委員会での慎重な審議を踏まえて第2期は以下の点に配慮して活動を展開する。

(1) 研究テーマ

研究内容は基本的には第1期と同様以下の7テーマについて取り組む。

- 1) 試料調製法
- 2) 単離及び結晶化法
- 3) 光源、光学系、データ収集装置、及びソフトウェア等の開発
- 4) 時間分割法を含めた構造解析法
- 5) 解析結果の利用技術開発及びデータベースの構築
- 6) 構造解析センター及びベンチャービジネスの設立
- 7) インターネット技術と情報交流

但し内容に関しては単なる継続とせず、特に重要と思われる点を重点的に取り上げ集中的に議論する。具体的には

- ① 膜タンパク質の結晶化
- ② 高品質結晶の調製法
- ③ 回転対陰極X線としては実現されていないScの特性X線を含む超高輝度ラボ光源及びそれにたいする光学系
- ④ SPring-8のアンジュレーター光源の輝度をフルに生かした高速自動データ収集処理システム

⑤単色時間分割構造解析法

⑥水素のパラメーターを含む解析結果の利用技術開発及びデータベースの構築

⑦大半のタンパク質の構造と機能が解明された時これらの情報利用はどのようにすべきか等について多面的な討論会を開催する。

⑧電子構造解析と動的機能研究

近い将来に効果が期待される ①②③④ と長期的視野から現時点での準備が必要と考えられる ⑤⑥⑦⑧ とでは自ずと位置づけが異なるが、いずれも回折構造生物学関連技術開発にとって必須なものであるといえる。ここで特に忘れてならないことは、「装置開発は利用よりも少なくとも5年から10年前にスタートしないと、それを使った学問において世界の最先端に出ることは出来ない」ということである。例え姑息な手段を使って1つやり遂げることが出来たとしても、次には装置開発からはじめた集団による大波の中に消えていってしまうことが多い。世界の、特に次世代の最先端回折構造生物学関連技術が本委員会の活動から生まれることを期待している。

(2) 柔軟かつ的確な研究会企画と運営

委員会活動を活発に展開するため、研究会にたいする委員の要望を的確に把握して研究会の立案に反映できるような体制を強化することにした。また、年間を通じて研究内容をバランス良く調整するため、第1期と同様アンケートと調査を委員に対して行いそれに基づいて年度当初に年次計画を立てる。研究会は討論を重視し、産学官の共同体制が特に有効に働くような形で徹底的な討論を行う。それには、研究会に続けて見学会を行うことがこれまでの結果から有効であると認められたので本期もこの形式を採用する。必要と認められた場合には他の委員会との合同研究会を実施する。

(3) 外部への積極的な情報発信と国際的な科学進展の動態認識

次世代の回折構造生物学関連技術開発を積極的に推進し、しかも開発した技術を国際標準にするには世界1級の研究者から最新の情報を聞きしかも討論の場を設けることにより科学進展の動態認識を正確に行い、しかも関連する分野の研究者に常にできるだけ新しい情報を提供するようにする。具体的には第1期と同様国際シンポジウムを開催し、ホームページを活用した情報公開を積極的に進めるとともに結果を出版物としてまとめる。

(4) フィージビリティースタディー

研究を重点的に推進することが認められた場合には必要に応じ各種小委員会を発足させ、必要と認められた場合には予算をつけ小委員会活動の活性化を図る。本年度宇宙実験に関する小委員会が認められており継続が考えられる。

(5) 国際交流の拡充

本委員会が3本の柱としているX線、中性子線、電子線はこの分野の研究において世界共

通に広く利用されている線源である。したがって関連技術開発も世界規模で進んでいる。これらの情報交換の場としては第1期同様に本委員会が主催する国際シンポジウム等の開催を計画している。

また、特に第3世代の強力な放射光X線源や蛋白質結晶構造解析に利用できる中性子線源などを所有する国は、今のところアジアでは日本しかない。従ってこれらの線源を利用することなしでは行えない関連技術開発を必要とする研究（例えばX線では時分割蛋白質結晶学）もあるので、それらについての情報交換を広くアジアの研究者に流すとともに討論の場を作ることも計画している。具体的には日本東アジア生物物理学会等に委員を派遣することを考えている。

（6）若手研究者及び技術者の育成

海外派遣を奨励する目的で第1期に設けた援助制度を継続する。若手研究者の育成に努める。研究会で若手研究者及び技術者にも研究発表の機会を与え、討論に参加できるようにする。国際シンポジウムで運営及び発表等にも参加の機会を与えると共に海外の若手研究者との間で交流出来るよう国際会議に対し推薦を行う。