

# 「高品質蛋白質結晶化技術の宇宙科学研究拠点形成」の成果について

研究 開発 体制	主管研究機関 研究代表者名	筑波大学 教授 裏出良博	研究 開発 期間	平成26年度～ 平成28年度 (3年間)	研究 開発 規模	予算総額（契約額） 85百万円		
	共同研究機関	大阪大学、東京大学、（公財）神奈川科学技術アカデミー、兵庫県立大学、コンフォカールサイエンス				1年目	2年目	3年目
						24.0百万円	31.8百万円	28.8百万円

## 1. 研究開発の背景・全体目標

【背景】日本が独自に開発し、海外でも注目される宇宙科学実験の成功例として、「国際宇宙ステーションの微小重力環境を利用した高品質蛋白質結晶化技術開発」が挙げられる。一方で、国内では年間1～2回の宇宙実験の機会しかないため、実験技術の伝承および人材育成の環境整備が遅れている。

【全体目標】

- ① 世界最高レベルの分解能(部分構造0.5 Å)に迫るX線回折データが取得できる高品質蛋白質結晶を作製する。中性子線結晶解析に使用できる1 mm<sup>3</sup>以上の大型結晶の作製方法を開発する。
- ② 高品質蛋白質結晶化技術やX線結晶構造解析技術などをプラットフォーム化する。
- ③ 筑波大学、JAXA、大型放射光施設(SPring-8、PF)、J-PARC等と連携し、年2回程度、宇宙実験に関する技術講習会を開催し、次世代人材育成の環境を整備する。
- ④ 日本発の宇宙科学実験モデルを形成し、他の有望分野に展開・拡大させる。

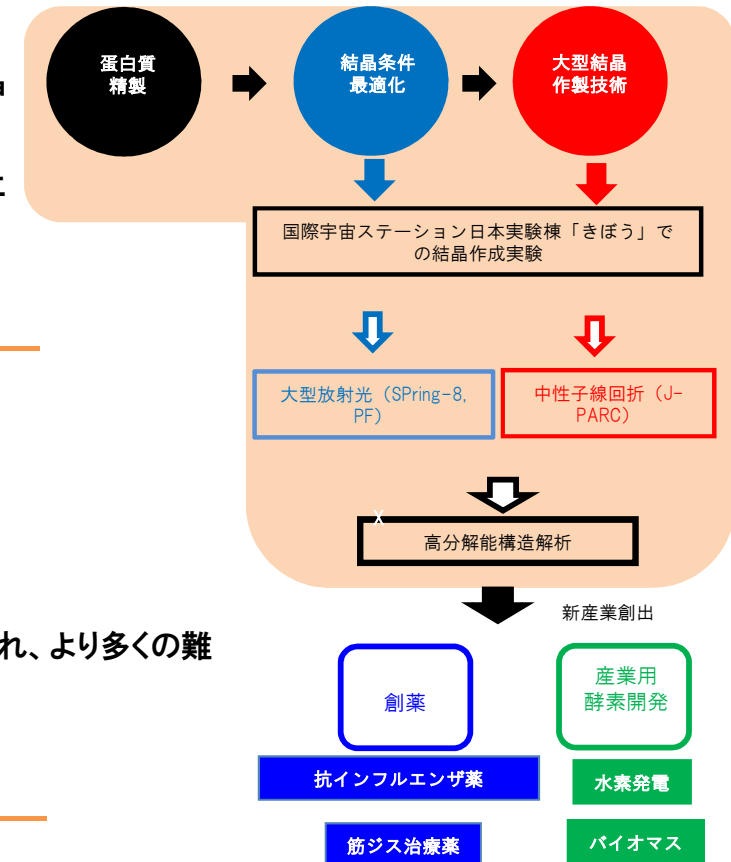
## 2. 研究開発の全体概要と期待される効果

【研究開発概要】

- ① 宇宙科学実験を通じて革新的な技術を開発する。
- ② 宇宙科学実験技術のプラットフォーム化と若手研究者の育成環境整備。
- ③ 国際ネットワークの深化。

【期待される効果】

- ① 日本は世界を牽引する宇宙航空科学技術のリーダーとしての地位を固める。
- ② 日本の宇宙航空産業の形成基礎を構築する。
- ③ 開発された高分解能蛋白質結晶化技術プラットフォームが国内企業の研究開発に積極的に取込まれ、より多くの難病に対応できる創薬開発に貢献し、我が国の創薬システムに技術的な革命を引き起こす。
- ④ 宇宙科学実験モデルの形成と他の分野への展開



## 3. 「国民との科学・技術対話」の推進に関する取組について（概要）

- ① 宇宙実験による筋ジストロフィー治療薬開発成果の国内広報：
  - ①-1 TBS「夢の扉」、2015年12月27日放映。
  - ①-2 NHK Eテレ、2016年8月31日再々放送、「Science View」～山崎直子が語るゼログラビティーの世界2～。
  - ①-3 健康食品新聞、2015年4月1日掲載。
  - ①-4 Medical Tribune誌 2017年6月1日掲載。
- ② 本事業のホームページ(<http://www.spaceprotein.com>):本事業のコンセプト、目標、研究成果、活動、成果発信を世界に向けて発信。

# 課題名「高品質蛋白質結晶化技術の宇宙科学研究拠点形成」代表者名：裏出良博

## 2.実施内容及び主な研究開発成果：定量的な成果：7機関から34機関に拡大した。

本事業では、「キックオフ会議」、「技術プラットフォーム形成研究会」、「若手研究者向け研究会」、「宇宙蛋白質結晶講習会」、「国際シンポジウム」、「国際ワークショップ」などの活動を経て、宇宙蛋白質結晶化コミュニティのメンバーが、事業開始当初の7機関から、事業終了時点では国内外を含め34機関に拡大した。

### 1. 参画大学が平成26年度の4大学から19大学に拡大した。

それは①筑波大学、②東京大学、③大阪大学、④兵庫県立大学から、⑤横浜市立大学、⑥東北大学、⑦茨城大学、⑧京都大学、⑨広島大学、⑩徳島大学、⑪東京農工大学、⑫名城大学、⑬香川大学、⑭熊本大学、⑮近畿大学、⑯岩手医科大学、⑰Univ. of Houston (U.S.A.)、⑱Alabama Univ. (U.S.A.)、⑲Uppsala Univ. (Sweden)に拡大したことである。

### 2. 参画機関が1機関から8機関に拡大した。

それは最初の①神奈川科学技術アカデミーから、②JAXA(日本)、③J-PARC(日本)、④SPring-8(日本)、⑤SACLA(日本)、⑥Russian Academy of Science, Inst. of Crystallography (Russia)、⑦Max Planck Inst. (Germany)、⑧HWM Res.Inst.(U.S.A)に拡大したことである。

### 3. 参画企業が2企業から7企業に拡大した。

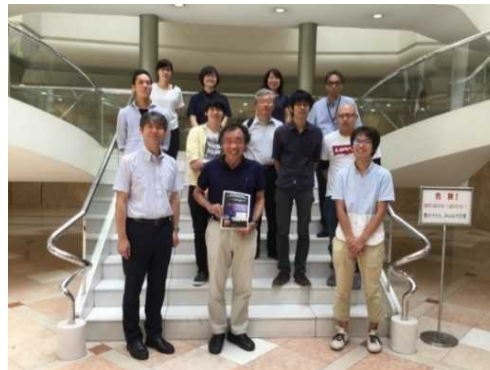
それは①コンフォーカルサイエンス、②丸和栄養食品から、③インタープロテイン、④第一三共RDノバーレ、⑤天野エンザイム、⑥帝人ファーマ、⑦Ipxpress Genes (U.S.A.)に拡大したことである。

### 4. 述べ百数十名の若手研究者が育成され、国際宇宙科学研究の基礎が築かれた。

彼らが国際宇宙ステーションや米国スペース・エックス社の宇宙飛行船を用いた宇宙実験に参加する能力を持つようになった。



宇宙蛋白質結晶講習会写真



技術プラットフォーム研究会写真  
(平成28年度関東チーム)



技術プラットフォーム研究会写真  
(平成28年度関西チーム)

# 課題名「高品質蛋白質結晶化技術の宇宙科学研究拠点形成」代表者名：裏出良博

## 3. 実施内容及び主な研究開発成果：定性的な成果—最高分解能の蛋白質構造解析がギネス世界記録となった。

きのこの一種である担子菌 *Phaenerochaete chrysosporium* がセルロース分解時に生産するGHファミリー45に属するセルラーゼ(PcCel45A)に関して、蒸気拡散法による大型単結晶の作成に成功し、高分解能X線結晶構造解析と中性子線結晶構造解析を行った結果、

- 世界最高分解能(0.64 Å 分解能)の蛋白質構造データの決定に成功し、ギネス記録としての認定を受けた(図1)。
- 酵素の活性中心アミノ酸がイミド型の特別な構造をとることを証明した(図2)。
- 中性子線構造解析により、本酵素の水素原子の位置を正確に同定して、酵素反応に伴う水素の移動経路を同定した(図3)。
- 国際的な科学雑誌「Science Advances」に掲載された。
- 茨城県県庁が記者会見を行い、大型結晶研究の環境整備を、今後一層強化していく方針を発表した。

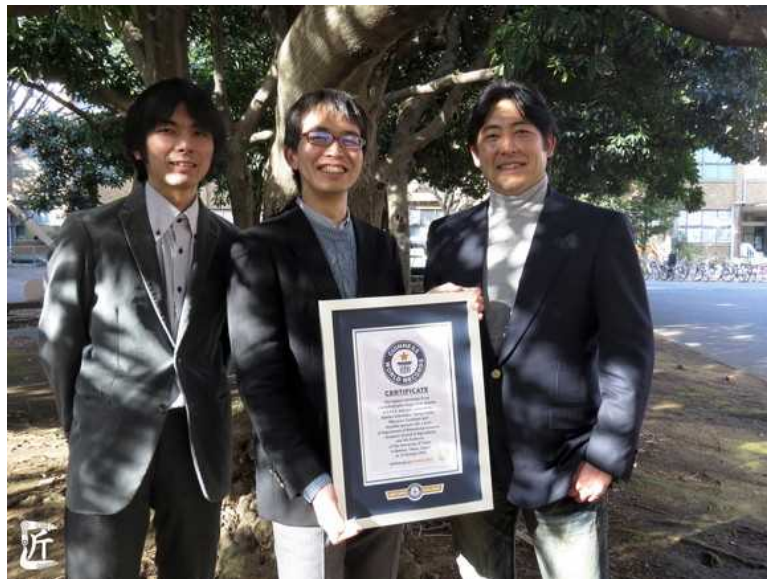


図1. 世界最高分解能の蛋白質構造に関するギネス記録

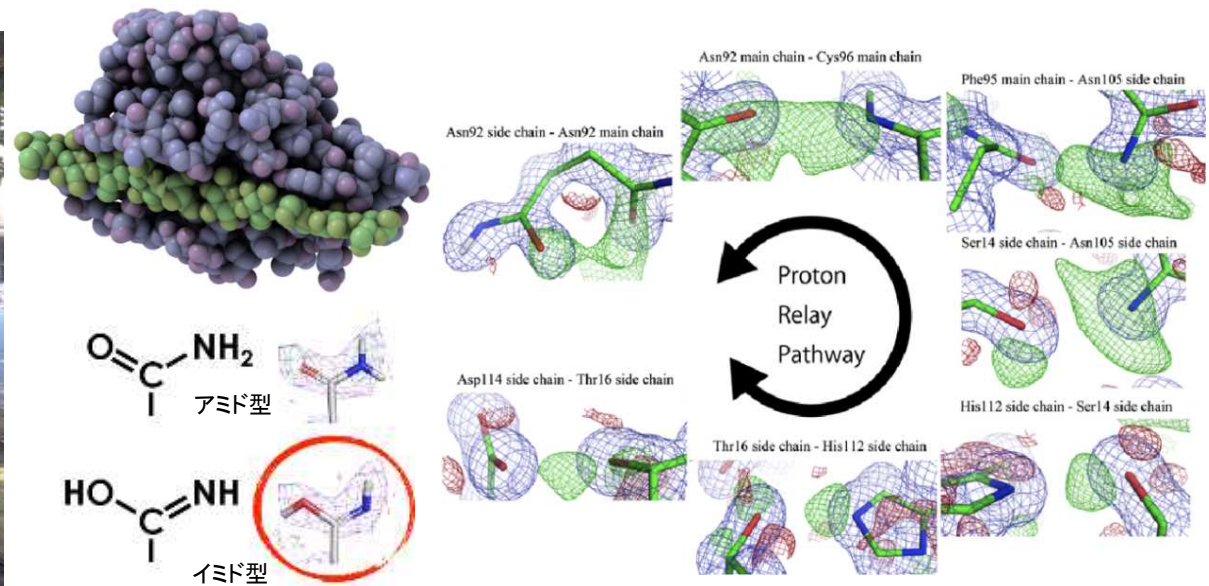


図2. PcCel45Aの立体構造(上)と結晶中心のイミド型アミノ酸(下)

図3. 酵素反応中の水素原子の移動経路の模式図

# 課題名「高品質蛋白質結晶化技術の宇宙科学研究拠点形成」代表者名：裏出良博

## 4. 実施内容及び主な研究開発成果：定性的な成果

### 述べ百数十名の若手研究者の育成、及び、宇宙蛋白質結晶実験環境の画期的変化

	7回の「技術プラットフォーム形成研究会」と4回の「宇宙蛋白質結晶講習会」の開催
2016/6/2	第1回「技術プラットフォーム形成研究会」
2016/9/24-25	第2回「技術プラットフォーム形成研究会」及び「第1回宇宙蛋白質結晶講習会」
2016/10/28-29	第3回「技術プラットフォーム形成研究会」 Terese Maureen Bergfors/Sweden Uppsala University/Senior Research Engineer 著名な蛋白質結晶専門家による第2回「宇宙蛋白質結晶講習会」
2017/2/22日	第4回「技術プラットフォーム形成研究会」& 第3回「宇宙蛋白質結晶講習会」
2017/5/28	第5回「技術プラットフォーム形成研究会」
2017/9/20-21	第6回「技術プラットフォーム形成研究会」& ポスター発表
2017/11/28-29	第7回「技術プラットフォーム形成研究会」& 第4回「宇宙蛋白質結晶講習会」

スウェーデン・ウプサラ大学のBergfors博士(下の2図)は、東京大学や京都大学の多くの蛋白質結晶化専門家を指導してきた。ヨーロッパ・ユニオンの蛋白質結晶化の講師として、ヨーロッパで定期的開催されている講義と講習会のプログラムを2016/10/28-29に、本事業で日本に始めて導入し、多くの若手研究者を育成した。



#### 「技術プラットフォーム形成研究会」と「宇宙蛋白質結晶講習会」の特徴

1. 国内の若手研究者に、海外の著名な専門家から直接学ぶ、世界的な蛋白質結晶教育の機会を与えた。
2. 若手研究者の蛋白質結晶サンプルを用いて、事例研究、コメント、指導を行った。
3. 講習会で得た知識やノウハウを活かして再実験を行い、次回の講習会で発表させて実験と演習を繰返した。
4. 構成メンバーの専門家がこれまでの経験を体系的に整理し、若手研究者に伝承した。
5. 第2回と第7回の「宇宙蛋白質結晶講習会」は合宿で行い、宇宙高品質蛋白質コミュニティーを深化させた。

講習会に参加した若手研究者からの感動的な反響(感想文の抜粋)

これまで所屬以外の研究員や、結晶化に取組んでいるメンバーと会う機会も少なく、ディスカッションや勉強会に参加していたが、結晶化について話すことの大切さや研究の楽しさなどに出会ったこと、今後の研究について大きなプラスに感じました。

普段は各自実験する事が多く、色々なノウハウを共有できる場は大変勉強になりました。同じような部分で悩んでいる、逆にノウハウは自分なりに様々な問題点があったりと、4サンプルの検証とは思えないほど新しい発見がありました。

生化学レベルの精製と結晶化に必要なレベルの精製の違いを学べた事は非常に有意義な経験でした。また他研究室の精製ノウハウを知る機会もめったにないのでその点でも大変貴重な経験です。自身のサンプルの問題点が複数見えてきたので早速実験してみたいと思いました。

普通は研究者の成功した例について発表を聞くが、

普段、他大学、他研究室のラボ訪問機会が限られているので、交流の機会が非常に貴重で、有意義な時間でした。2日間、濃密な時間でありました。

各グループがサンプルを持ち寄り、結晶化についてなぜうまくいかないのか、どうすればいいのかについて自由に議論できた点が大変良い。



丸和栄養食品(株)での講習会

# 課題名「高品質蛋白質結晶化技術の宇宙科学研究拠点形成」代表者名：裏出良博

## 5. 実施内容及び主な研究開発成果一定性的な成果－革新的な技術開発

構成メンバーは事業期間中に実施された3回の国際宇宙ステーション・日本実験棟「きぼう」での蛋白質結晶化実験に参加した。

- ①筋ジス治療薬が第2相臨床試験に進み、国内の患者への投薬試験が進んでいる。
- ②セルロース分解酵素のX線結晶構造解析は最高分解能のギネス世界記録を取得し、企業との研究開発が進んでいる。
- ③インフルエンザウイルスRNAポリメラーゼの構造解析に基づく抗インフルエンザ薬開発は企業と共同研究し、特許出願中である。

### 1. 革新的な技術開発 1 - 筋ジス治療薬開発のための酵素・阻害剤複合体の結晶構造解析

- ①: 現在臨床試験が行われているTAS205を結合したヒトHPGDSの構造を過去最高分解能(1.57 Å)で決定した。
- ②: 従来の阻害剤とは異なる結合様式を持つ新規阻害剤との複合体の構造を分解能1.39 Åで決定した
- ③: HPGDSのY8F及びグルタチオン変異体との複合体の構造を分解能1.45 Åで決定した。

### 2. 革新的な技術開発 2 - 立体反転型セルロース分解酵素Ce16Aの触媒メカニズム解析

セルロース分解酵素の微小重力下における結晶化実験の結果、

- ①: 宇宙実験で得られた結晶は、地上で得られた結晶と比較して、非常に大きな結晶が得られた。
- ②: これまでの地上研究で得られていない高分解能のX線回折データが取得できた(解像度0.85 Å)。

### 3. 革新的な技術開発 3 - 高分解能構造解析モデル蛋白質H-Proteinと超分子複合体モデル蛋白質PfVを用いた技術開発

- ①: 微小重力環境下でクラスター化を抑制し単結晶を得ることに成功した。
- ②: 高分解能・高精度データ収集のために、Spring-8の蛋白研ビームライン(BL44XU)を高度化した。
- ③: 超分子複合体のモデル蛋白質として技術開発を行っている超好熱菌 *Pyrococcus furiosus* 由来ウイルス様粒子(PfV)について、高分解能回折データを得るための試料調製法の最適化を行い、結晶化に適したサンプル調製に成功した。
- ④: データ収集条件の最適化により3.2 Å分解能のフルデータ収集に成功した。

### 4. 革新的な技術開発4-インフルエンザウイルスRNAポリメラーゼ創薬

宇宙環境下で生成した結晶は、地上で生成した結晶と比較した結果

- ①: モザイク性の低下や完全性(Completeness)などの回折パラメーターが改善され結晶の品質が向上した。
- ②: 分解能向上に伴い、蛋白質構造の電子密度マップがより明瞭になった。

### 5. 革新的な技術開発5-高品質蛋白質結晶化技術開発(リゾチーム結晶化の相図作成)

- ①: タンパク質濃度が高い程、結晶は出来易く、早く出始める(核形成が速い)。
- ②: PEG4000濃度が高い程、低濃度のNaClで同様の効果が見られる(効果は相乗的である)。
- ③: PEG4000濃度が高くなると(15%以上)、結晶は出来難く、結晶開始も遅くなる(核形成が抑制される)。
- ④: 結晶の最高分解能は、PEG4000濃度が高いほうが良い傾向にある。

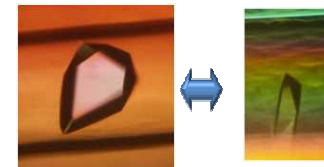
- 1) 平成26年度、第47回市村学術賞貢献賞、3) 波紋President Choice賞(中性子科学会)、
- 2) 平成27年度、第12回日本学術振興会賞、4) 平成28年度 日本木材学会優秀女子学生賞

デュシェンヌ型筋ジストロフィーの進行に關与する蛋白質の結晶画像  
<http://iss.jaxa.jp/kiboexp/news/>



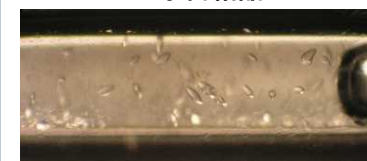
宇宙結晶 (©筑波/JAXA) 地上結晶 (比較対象実験) (©筑波大/JAXA)  
裏出良博教授  
平成29年・第2相臨床試験進行中  
NASA、ポインティング、NHK Eテレ、TBS[夢の扉]、JAXA

ギネス記録認定  
世界最高分解能のX線結晶構造 (0.64 Å)  
セルロース分解酵素の結晶画像  
<http://iss.jaxa.jp/kiboexp/news/>



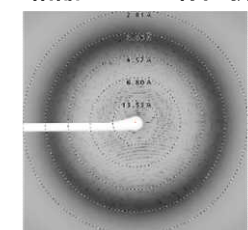
宇宙結晶 (©東京大/JAXA) 地上結晶 (比較対象実験) (©東京大/JAXA)  
五十嵐准教授

インフルエンザRNAポリメラーゼの宇宙結晶



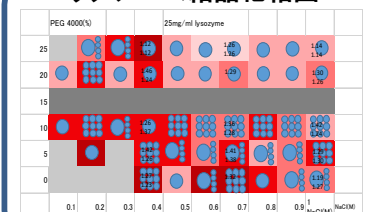
朴三用教授

PfV結晶からのX線回折像



3.2 Å分解能データ取得に成功  
中川敦史教授

リゾチーム結晶化相図



田仲広明社長

# 課題名「高品質蛋白質結晶化技術の宇宙科学研究拠点形成」代表者名：裏出良博

## 6. 実施内容及び主な研究開発成果—一定性的な成果—産業・国際ネットワーク深化と伝承

### 1. 産業・国際ネットワーク深化の目的

国際宇宙ステーションはロシアとアメリカを中心とした多くの国により運営されている。宇宙実験に参加する若手研究者を国際的な環境の中で育成することを目的として、国際ネットワークを伝承した。また、研究成果の最終的な目的は、産業に革命的なインパクトを与えることなので、本事業ではキックオフ会議から積極的に企業を招聘し発表を行った。

### 2. 産業との深化

#### 2-1:キックオフ会議

宇宙蛋白質結晶実験は、日本が独自に開発し世界的に高い評価を得た技術である。これまで蓄積された高品質蛋白質結晶技術のノウハウを体系的に若手に伝承し、他分野での萌芽研究の創出を促すため、2015年3月5日に、キックオフシンポジウムを開催した。シニア研究者と若手研究者の発表に加えて、需要サイドの視点から企業も発表を行なった。インタープロテイン社から「21世紀の創薬に果たす宇宙実験の役割」、天野エンザイム社から「蛋白質結晶技術の発展が拓く産業用酵素開発への道」の発表が行われた。

2-2:第1回国際シンポジウム:パネルディスカッションにおいて、アメリカxpress Genes社、コンフォカール社、帝人ファーマが「産業と研究融合」について発表と議論を行った。

2-3:第2回国際シンポジウム:海外からの招聘者に加え、国内から山崎元宇宙飛行士、JAXAのJEM担当部門、第1三共ノバーレが参加して、「産業と研究融合」について議論した。

キックオフシンポジウムの参加者写真と企業発表者



### 3. 第1回国際シンポジウムと国際ワークショップ開催の成果

2015年10月26-27日、右の国内外講師を招聘して開催した成果として、

- ①日本の宇宙科学実験の水準の高さを国際的に認識させ、本事業を世界に紹介した。
- ②若手研究者が国内外の専門家との交流を深め共同研究に結びついた。
- ③シニア研究者が育ててきた国際ネットワークを若手研究者に伝承した。
- ④国内外で蓄積されてきた経験と知見を若手研究者に伝えた。



第1回国際シンポジウム参加者写真と招聘された国内外の主要講演者

Panel discussion



### 4. 第2回国際シンポジウムと国際ワークショップ開催の成果

2016年10月20-21日、右の国内外の講師を招聘して第2回国際シンポジウムと国際ワークショップを開催した成果として、

- ①参画大学が平成26年度の3大学から、海外の3大学を含め、19大学に拡大した。
  - ②参画機関が1機関から、ロシア、ドイツ、アメリカを含め、8機関に拡大した。
  - ③参画企業が2企業から、アメリカを含め、7企業に拡大した。
- 参画した産学官の研究機関がともに拡大した。



第2回国際シンポジウム参加者写真と招聘された国内外の主要講演者



# 課題名「高品質蛋白質結晶化技術の宇宙科学研究拠点形成」代表者名：裏出良博

これまで得られた成果 (特許出願や論文発表数等)	特許出願	査読付き 投稿論文	その他研究発表	実用化事業	プレスリリー ス・取材対応	展示会展
	国内：1 国際：0	国内：12 国際：13	国内：47 国際：21	国内：0 国際：0	国内：4 国際：2	国内：0 国際：0
受賞・表彰リスト			1) 平成26年度、第47回市村学術賞貢献賞、3) 波紋President Choice賞(中性子科学会)、 2) 平成27年度、第12回日本学術振興会賞、4) 平成28年度 日本木材学会優秀女子学生賞			

## 7. その他の研究開発成果

### ①大学・研究機関の一般公開での研究成果(国内)

実施日	講演題目	発表した場所(学会名等)	種類
平成26年度 (7編)	「宇宙から届いた筋ジス治療薬の話」、「立体反転型セルラーゼのユニークで予想外な活性中心」、「蛋白質の精密X線結晶構造解析」、「インフルエンザウイルスRNAポリメラーゼの構造情報に基づく薬剤設計」など	障害者対策事業成果発表会 日本薬学会第135回年会、「高品質蛋白質結晶化技術の宇宙科学研究拠点形成」プログラム キックオフシンポジウム	講演など
平成27年度 (18編)	「中性子構造で明らかになる立体反転型セルラーゼの反応機構」、「Orphan drug development for Duchenne muscular dystrophy by protein crystallization in space」、「Estimation of the kinetic constant of protein crystal growth in mimicked microgravity environment」など	日本筋ジストロフィー協会茨城県支部・創立40周年記念大会・記念講演会、 第15回日本蛋白質科学会年会、第29回セルラーゼ研究会、金沢大学(第53回日本生物物理学会)、ビタミン学会第67回大会特別講演、新潟大学医学部生理学講義など	講演など
平成28年度 (24編)	「水素原子可視化を目指したセロビオヒドロラーゼCel6AのX線結晶構造解析」、「担子菌Phanerochaete Chrysosporium由来菌体外加水分解酵素の結晶化」	第30回セルラーゼ研究会、第1回水和ナノ構造研究会、第1回水和ナノ構造研究会など	講演など

### ②大学・研究機関の一般公開での研究成果の講演(海外)

実施日	講演(発表)題目	発表した場所(学会名等)	種類
平成26年度	Space Protein Research: my past and future research	国立台湾大学	講演
平成27年度 (10編)	「Orphan drug development for Duchenne muscular dystrophy by protein crystallization in space」、「Protein discovery and engineering for advanced utilization of cellulosic biomass: from deep sea to space」など	ISS R & D Conference 2015, International congress on Neuroimmunology and Therapeutics 2015, ECM2015 (Rovinj, Croatia), The 30th European Crystallographic Meetingなど	講演
平成28年度 (10編)	「Structural basis for photoactivation of a light-regulated adenylate cyclase from the photosynthetic cyanobacterium Oscillatoria acuminata」、「Orphan drug development for Duchenne muscular dystrophy by protein crystallization in space」など	The 30th European Crystallographic Meeting, 67th International Astronautical Congress, 48th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics and 21st Latin American Congress of Pharmacologyなど	講演

### ③インターネット、新聞、テレビ等での研究成果の継続的な発信

- ③-1 米国の航空会社Boeing社(2件)「国際宇宙ステーションでの研究成果: 日人科学者の筋ジストロフィー治療薬の研究」、「ISS Discovery: Fighting Duchenne's Muscular Dystrophy」
- ③-2 アメリカ航空宇宙局NASA(5件)「Duchenne's Muscular Dystrophy」
- ③-3 宇宙航空研究機構(JAXA)のホームページ(3件):「超高分解能構造解析に基づく新規オーファンドラッグの開発」のタイトルで本事業の研究成果を紹介。
- ③-4 TBSテレビ「夢の扉」2015年12月放送。宇宙実験での筋ジス薬開発を紹介。
- ③-5 NHK Eテレ2016/8/31再々放送、「Science View」～山崎直子が語るゼログラビティーの世界2～)、宇宙実験での筋ジス薬開発を紹介。
- ③-6 Medical Tribune誌 2017年6月1日掲載、「宇宙実験で新規筋ジス治療薬を開発」宇宙実験を利用した筋ジス治療薬の開発を紹介。
- ③-7 食品化学新聞2015年4月1日付け、トップページ「宇宙実験で筋ジス薬開発」を紹介。
- ③-8 Bio International Convention 2015 (2015, 7/6-9, Philadelphia, USA) (<http://convention.bio.org.2015>), NASAブースのトップニュースとして本事業の成果を紹介。
- ③-9 本事業のホームページ(<http://www.spaceprotein.com>): 本事業のコンセプト、目標、研究成果、活動、成果発信を世界に向けて発信。

# 事後評価票

平成29年3月末現在

1. 課題名 高品質蛋白質結晶化技術の宇宙科学研究拠点形成
2. 主管実施機関・研究代表者 筑波大学・裏出良博
3. 再委託機関 東京大学、大阪大学、(公財)神奈川県科学技術アカデミー、 (株)コンフォーカルサイエンス、兵庫県立大学
4. 事業期間 平成26年度～平成28年度
5. 総事業費 85百万円
6. 課題の実施結果
(1) 課題の達成状況
「所期の目標に対する達成度」
<b>課題目標：</b>
1. 世界最高レベルの分解能（部分構造 0.5Å）に迫るX線回折データが取得できる高品質蛋白質結晶を作製する。中性子線結晶解析に使用できる1mm <sup>3</sup> 以上の大型結晶の作製方法を開発する。
2. 高品質蛋白質結晶化技術やX線結晶構造解析技術などをプラットフォーム化する。
3. 筑波大学、JAXA、大型放射光施設（Spring-8、PF）、J-PARC等と連携し、年2回程度、宇宙実験に関する技術講習会を開催し、次世代人材育成の環境を整備する。
4. 日本発の宇宙科学実験モデルを形成し、他の有望分野に展開・拡大させる。
上記の達成目標に対して、本課題においては、1)革新的技術開発、2)技術のプラットフォーム化と若手人材育成環境整備、3)国際ネットワークの深化に取り組むことで、ほぼ目標通りのよい成果が得られたと考える。具体的には以下の通りである。
<u>1. 革新的技術開発</u>
・セルロース系バイオマスの酵素分解における分子機構の解明に向けた研究開発において、世界最高レベルの中性子線回折構造解析、0.64Å分解能の高品質蛋白質X線結晶構造解析の研究成果を得た。
・蛋白質分子中の水分子や水素原子の位置の同定に優れた中性子線結晶解析に使用できる1mm <sup>3</sup> 以上の大型結晶を安定的に作製する方法を開発した。
・宇宙実験を成功させるための試料調製法や結晶化条件の最適化、高分解能結晶化技術開発のプロトコールを作成できた。



また、本課題が構築した高品質蛋白質結晶化技術や構造解析技術は、筋ジストロフィー治療薬に係る研究開発の第2相臨床実験への進展や、インフルエンザRNAポリメラーゼPA-PBI複合体の阻害剤開発に貢献した。

## 2. 技術のプラットフォーム化と若手人材育成環境整備

本課題実施期間において開催した、本課題のキックオフ会議、技術プラットフォーム形成研究会（7回）、宇宙蛋白質結晶講習会（3回）、若手研究者向け研究会、国際シンポジウム（2回）及び国際ワークショップ（2回）を通して、述べ百数十名の若手研究者を育成し、若手研究者における宇宙蛋白質結晶実験の環境を画期的に変化させた。彼らは、今後、アメリカのスペースX社の宇宙飛行船を用いた宇宙実験や、ヨーロッパやアメリカの中性子線結晶構造解析施設を用いた国際共同研究への参加が期待される。本研究拠点により培われた国際ネットワークは彼らの将来の国際宇宙科学研究の礎として期待される。

## 3. 国際ネットワーク

本課題の実施機関の拡大：国際シンポジウム等を開催するとともに、アメリカ、ロシア、ドイツ、スウェーデンから6名の高品質蛋白質結晶化実験の専門家を招聘し、国際的なネットワークの拡大を図った。その結果、課題開始時点（平成26年度）は7機関（4大学、1研究機関、2企業）であった参画機関が、国内外含め34機関（19大学、8研究機関、7企業）にまで拡大した。

また、海外の学会における講演の実施やポスター発表、テレビやインターネットを通じた本課題の紹介等、国際的な広報活動も積極的に実施した。

なお、課題終了時点で他分野への展開はまだ十分ではないと考えられる。

### 「必要性」

微少重力環境では密度差対流がほとんど起きないという特徴を利用し、国際宇宙ステーション内で高品質蛋白質結晶化を行い、それに大型放射光施設の強力なX線を照射して高分解能のX線回折データを収集することで蛋白質の詳細な立体構造が決定できる。

標的蛋白質の詳細な構造解析は、より強力で副作用の少ない薬の開発に資するものである。多数のサブユニットで構成される超分子複合体や膜たんぱく質等の取扱いが難しいとされる試料も、宇宙での蛋白質結晶化により高分解能の蛋白質構造データを獲得できる可能性に強い期待が寄せられている。蛋白質の立体構造に基づいた医薬品の開発需要がますます高まっている中で、薬剤と蛋白質の結合様式を高分解能で明らかにすることは非常に重要である。

大型蛋白質結晶作製技術及び高分解能蛋白質結晶構造解析技術の活用により、本課題の研究代表者が開発した造血器型PGD2合成酵素（hematopoietic PGD2 synthase, H-PGDS）に対する阻害剤は、現在も治療法の無い難病であるデュシェンヌ型筋ジストロフィーの筋委縮に対する医薬品として、日本国内で第2相臨床試験に入っている。

蛋白質の詳細な構造解析は、医薬品開発だけでなく、バイオマスを再生可能エネルギーの原料や有用物質の生産原料として有効利用する上でより触媒効率の高い酵素の作製にも資することが期待される。

また、高分解能蛋白質結晶構造解析技術は、産業用酵素の開発にも資するものである。産業用酵素の

利用分野には食品、工業、医薬原体、デバイス素材などがあり、その市場は、2020年には世界的に120億ドル規模に達すると予測されている。中間所得層の拡大につれ、食品加工用酵素の需要増加、医療ケアへのアクセス機会の増加による診断用酵素の需要拡大が見込まれる。稀少病用医療開発の優遇政策による酵素代替薬開発の機運も高まっていることから、必要性の高い技術と考えられる。

さらに、本課題では宇宙蛋白質結晶化実験に関する人材育成の環境整備を行った。人材の育成により、難病患者のための新薬開発の創出や、産業用酵素開発を加速することが期待できる。

以上より、本課題は必要性和意義を持つと考えられる。

#### 「有効性」

本課題においては、3年間に合計百数十名の若手研究者を育成した。これらの若手研究者が本課題のキックオフ会議、技術プラットフォーム形成研究会、宇宙蛋白質結晶講習会、若手研究者向け研究会、国際シンポジウム及び国際ワークショップなどへの参加を通じて、宇宙蛋白質結晶実験の流れを把握する等、宇宙蛋白質結晶実験に関する技術を体系的に獲得した。

「宇宙蛋白質結晶講習会」では、若手研究者が自ら研究している蛋白質を用いて講習会に参加した。ベテラン研究者が、若手研究者が作成した蛋白質の結晶化を再現し、問題点を確認したうえで、事例研究として参加者に紹介した。こうした活動により、若手研究者が問題点と今後の改善方向を把握することができた。

若手研究者に対して体系的に技術を伝承したことにより、これまで宇宙蛋白質結晶技術に係る知識がなかった若手研究者も、宇宙蛋白質結晶実験に参加し、継続的に新規蛋白質の構造解析と酵素開発に従事することができる能力を持つようになった。若手研究者は、今後自立的に高品質蛋白質結晶化、高分解能構造解析、新規蛋白質や酵素の開発、ひいては、創薬研究に従事することが期待される。以上から、本課題における人材育成は有効であったと考えられる。

#### 「効率性」

計画と実施体制は、応募の際に提出した計画と研究体制通りに行われた。毎年の活動は最終目標を念頭に置きながら、目標を達成するためのプロジェクト管理を行った。

本課題を遂行するに当たり、本課題のキックオフ会議、技術プラットフォーム形成研究会、宇宙蛋白質結晶講習会、若手研究者向け研究会、国際シンポジウム及び国際ワークショップが何れも共同研究機関の全員参加型で行われた。

国際シンポジウムの開催に当たり、国際専門家、企業研究者及び元宇宙飛行士を招聘した。招聘者の人選については、共同研究機関メンバーによる推薦の後共同で決議した上で、有力な共同研究機関より選出する形で行われた。

国際専門家の招聘は、日本における最先端の研究を世界に発信する絶好の機会である。企業研究者の招聘は、革新技术開発がいかに産業と学術を融合させるかという観点を得ることができる。また、現役や元宇宙飛行士の招聘は、若手研究者に宇宙実験の実態を理解することができる。

本課題の実施期間において、JAXAは国際宇宙ステーションの日本実験棟「きぼう」を利用する宇宙蛋白質結晶実験に係る公募を3回実施したが、本課題の構成員全員がすべての実験に参加することがで

き、効率的な研究開発につながった。

## (2) 成果

### 「アウトプット」

6. (1) 「所期の目標に対する達成度」に示すように、優れた成果が得られている。

国際的な成果としては、宇宙蛋白質結晶化実験により決定されたセルロース分解酵素の結晶構造解析が、世界最高分解能（全体構造 0.64 Å 分解能）記録としてギネスに認証されたことに加え、関連論文が Science Advance 誌に掲載された。また、筋ジストロフィー治療薬の研究成果が米国の NASA や Boeing 社により世界に広報された。

また、国内における成果としては、参加した若手研究者が以下の受賞や表彰を受け、記者会見を行った。

- 1) 平成 26 年度、第 47 回市村学術賞貢献賞
- 2) 平成 27 年度、第 12 回日本学術振興会賞
- 3) 波紋 President Choice 賞（中性子科学会）
- 4) 茨城県県庁での記者会見
- 5) 平成 28 年度 日本木材学会優秀女子学生賞

### 「アウトカム」 (平成 29 年 6 月末時点)

本課題の実施により、若手研究者における「宇宙蛋白質結晶化実験」の環境が画期的に変化する効果をもたらした。

具体的には、本課題において、若手研究者が体系的に宇宙蛋白質実験に必要な知識、技術、研究の流れを学習するとともに、専門家から直接の議論と指導を受けることにより、若手研究者が宇宙蛋白質結晶実験にいかに参加するか、なぜ失敗したか、その原因を誰と相談するか等、これらの問題の解決策を得ることができ、宇宙実験や蛋白質結晶化実験に対する参入障壁が大きく低下した。

宇宙での結晶実験が地上より高品質蛋白質結晶を得やすいというメリットを理解したうえで、若手研究者が宇宙実験に積極的に参加するようになった。これらの環境変化により、宇宙実験の利用率及び宇宙での結晶実験の成功率を上げることが期待される。

また、本課題を実施した結果、以下のような波及効果を得た。

- ・ 日本の宇宙科学技術の世界と人類への貢献を、より多くの国に知らせることができた。
- ・ 新規酵素開発と新規医薬品開発に必要な蛋白質の高分解能構造解析の基礎を構築したことで、新規酵素開発と創薬分野に大きく貢献することが期待できる。
- ・ 日本の宇宙蛋白質実験の歴史は 20 年を有しているが、本課題によって、関連する専門家が初めて一堂に会して議論することができた。本課題により、宇宙蛋白質結晶化技術のコミュニティーが初めて形成された。今後、このコミュニティーの土台のもとで、人材育成の整備により、コミュニティーが持続的に拡大し、宇宙蛋白質結晶技術がますます発展して新規産業の創出に貢献することが期待できる。

### (3) 今後の展望

#### 1. 革新技術開発成果：

構成メンバーのみならず、「技術プラットフォーム形成研究会」、「宇宙蛋白質結晶講習会」などに参加した若手研究者も、継続的にそれぞれの分野における高分解能構造解析、高品質蛋白質結晶作製を行い、新規阻害剤や酵素の開発を進めていく。

#### 2. 宇宙プラットフォーム技術形成及び若手人材育成環境整備の成果：

JAXA が主催する年 2 回の宇宙蛋白質結晶実験が継続される限り、本課題の構成メンバー及び協力メンバーを中心として、宇宙蛋白質実験の最適条件化の技術開発を続け、宇宙実験に参加する若手研究者に伝承していく。若手人材育成については、新しい研究資金を導入して関連学会と連携し、より多くの若手研究者に育成して宇宙利用率を上げる。同時に、宇宙蛋白質結晶実験の成功率を上げることを目指していく。

#### 3. 国際ネットワークの深化

本課題により構築・拡張してきた国際ネットワークは、ベテラン研究者により、今後も維持され、宇宙蛋白質結晶技術コミュニティを通じて若手研究者に継続的に伝承される。

### 評価点

A

評価を以下の 5 段階評価とする。

S) 優れた成果を挙げ、宇宙航空利用の促進に著しく貢献した。

A) 相応の成果を挙げ、宇宙航空利用の促進に貢献した。

B) 相応の成果を挙げ、宇宙航空利用の促進に貢献しているが、一部の成果は得られておらず、その合理的な理由が説明されていない。

C) 一部の成果を挙げているが、宇宙航空利用の明確な促進につながっていない。

D) 成果はほとんど得られていない。

### 評価理由

本課題においては、高品質蛋白質結晶化技術の確立をはじめとした学術的に優れた研究成果を挙げ、同時に、若手研究者の人材育成環境を整備し、優れた成果を挙げている。

以上より、本課題は相応の成果を挙げ、宇宙航空利用の促進に貢献している。

一方、所期の目標として掲げていた形成した、宇宙科学実験モデルの他の有望分野への展開に関してはまだ十分ではなく、今後の課題と考えられる。今後の新薬開発や酵素開発による産業への発展効果については期待できると考えられ、企業との更なる連携強化が望まれる。また、継続的な拠点としての活動においてはコアになるコンサルタントの存在が重要と考えられ、今後の持続的な活動に向けて更なる工夫が望まれる。