

## ERATO 前田アクチンフィラメント動態プロジェクト事後評価報告書

【研究総括】 前田 雄一郎 (名古屋大学大学院理学研究科/教授)

【評価委員】(あいうえお順)

大岩 和弘 (情報通信研究機構神戸研究所長/所長)

片岡 幹雄 (奈良先端科学技術大学院大学物質創成科学研究科/教授)

木下 一彦 (早稲田大学理工学部/教授)

豊島 陽子 (東京大学大学院総合文化研究科/教授)

馬淵 一誠 (学習院大学理学部/教授)

### 評価の概要

真核細胞に広く存在する普遍的なタンパク質であるアクチンは多岐にわたる重要な細胞機能を担っている。筋細胞では、アクチンは重合してフィラメントを形成、これにトロポニン・トロポミオシオンが結合して安定な「細いフィラメント」を形成する。これは筋収縮の基本構造として機能して、細胞内カルシウム濃度変化に応じて筋収縮の調節を行なっている。一方、非筋細胞ではアクチンは細胞骨格として機能、フィラメント末端でのアクチンの重合と脱重合という動的特性が細胞形態のダイナミクスに大きな役割を果たしている。本プロジェクトは、アクチンが複合体形成やフィラメント構造ダイナミクスを介して様々な機能を発揮している点に着目して、高分解能構造と構造動態に関する研究を進めたものである。

生体物質の機能の分子レベルでの機構理解において、現在主流となっているものは「構造」から「機能」というパラダイムである。これに対して、ERATO 前田アクチンフィラメント動態プロジェクトでは個々のタンパク質の高分解能構造の解明にとどまらず、タンパク質複合体全体の高分解能構造を解明し、さらに「揺らぎ(動力学)」から「機能」の理解へという、構造動態からアクチンの多機能に迫る新しいパラダイムの構築を目指した。この目標は、戦略目標「遺伝子情報に基づくたんぱく質解析を通じた技術革新」を遥かに凌駕するものである。

本プロジェクトでは、アクチンの多彩な機能発現における各々のメカニズムを具体的に解明するための最も基礎となる課題、これは同時に挑戦的で困難な課題であった「高分解能でのアクチンフィラメントの分子構造解析」に正面から取り組み、これを成し遂げた。また、アクチンの動態を決定するアクチン末端の構造解析においては、その技術的困難を克服して、先駆的な成果を挙げた。これらの研究課題で成果を挙げることの困難さは、世界的に認められるところであり、ERATO 前田アクチンフィラメント動態プロジェクトはERATOの趣旨にもあった、歯ごたえのある課題に果敢に挑戦して、当該分野において世界を先導する優れた研究成果を挙げたといえる。これらは、個々の研究員が自由な発想で思う存分研究に打ち込める環境を構築した結果であろう。

一方で、ERATOを率いるリーダーにはプロジェクト指向のスタイル、すなわち、「夢」を打ち出して、そこに研究者を結集させることも重要であったのではないかと思われる。中間評価<sup>1</sup>においては、「アクチンフィラメント複合体の結晶構造の解析」というリーダーの「夢」に研究者を動員することの重要性も指摘した。しかし、その後も、参画した

<sup>1</sup> 中間評価会は、平成18年12月19日に開催された。評価の詳細は以下に公開済み。

<http://www.jst.go.jp/erato/evaluation/20070315-1/index.html>

研究者は限られ、本テーマの進捗は必ずしも良いものではなかった。この点は評価委員一同が残念に感じた点である。

基礎的研究としての特色を持ったプロジェクトについては、即効的な社会的、産業的なインパクトではなく、「如何に先進的な知見を得て、それが世界の今後の研究に如何に幅広く貢献するか」、あるいは「大きなパラダイムシフトを引起せるか」について評価すべきであろう。この点で、本プロジェクトの成果は、アクチンフィラメントの高分解能構造という今後長期にわたって多くの関連分野の研究者がデータ解析の拠り所とする基本的な知見を与えたものであり、大きなインパクトを研究分野に与えたといえる。また、プロジェクトの目標とした「構造動態から機能へ」という新しいパラダイム構築については、構造動態が平均構造からのずれという限定された解釈にとどまっており、本格的に展開するまでには至っていないが、そのさきがけということはでき、乗り越えるべき問題点を浮き彫りにすることには成功したといえる。

ERATO 前田アクチンフィラメント動態プロジェクトは、関連分野へのインパクトの大きい卓越した研究成果を発信し、次世代を担う研究者を輩出したことなど、その研究活動を総合的に評価し、評価委員の総意として、戦略目標「遺伝子情報に基づくたんぱく質解析を通じた技術革新」に資する成果が得られたと評価する。

## 1. 研究プロジェクトの設定および運営

### 1-1. プロジェクトの全体構想

本研究プロジェクトの研究テーマ・研究課題の一部は、前駆的存在である（株）松下電器産業・国際研究所（1993-1999年）および科学技術振興調整費総合研究「アクチンフィラメントの構造と動態の解析による筋収縮・調節機構の解明（1999-2003年）」（いずれも前田総括がリーダー的存在）から、問題意識や研究スタイルに進捗にあわせて修正を加えながら、発展・深化させたものである。これまでの研究の単純な延長ではなく、むしろ深化した結果、細胞生物学的および生物物理学的に重要性が高まり、目指す目標は、個々のタンパク質の高分解能構造の解明にとどまらず、複合体の高分解能構造を解明と構造動態の解明として、戦略目標を凌駕する高いものとなった。各研究課題における成果を統合・融合して、アクチンの総合的理解につなげようとする構想は大変魅力的、かつ挑戦的であり、大きな技術発展や生命科学分野の研究テーマとしての発展が期待できるものであった。ERATO という国内有数の大型研究開発投資と拘束の少ない研究環境によってはじめて徹底して取り組むことができる挑戦的課題でもあり、ERATO プロジェクトの課題としてふさわしいものであった。

### 1-2. プロジェクトの枠組みや研究体制、および研究活動の状況

プロジェクトは、「蛋白質動態グループ」、「動態解析グループ」、「調節と動態グループ」の3グループから始まり、1年半後には「アクチンフィラメントの構造と動態グループ」と「カルシウム調節のメカニズムグループ」に再編、これらは前田総括の本務地であった理化学研究所播磨研究所におかれ、相互に有機的に結びつきながら運営されてきた。次いで、「細胞内アクチン制御システムの構造と機能グループ」を名古屋大学に立ち上げた。また、名古屋大学には NMR3 基を移設して、「カルシウム調節のメカニズムグループ」の第2グループが設置された。このグループの中で研究成果に示す4つの研究課題が実施された。

研究総括は個々の研究者の自主性や自発性、やる気を重んじて、自由な発想で研究に打ち込むことができる環境を整備する方針を採った。分業体制ではなく、各研究員が困難な課題に正面から取り組み、個々の研究課題を最初から最後まで責任を持って実施する方針の中、研究員は互いに議論を展開して、様々な情報を共有し、活気にあふれた研究を実施していた。総括の方針に応じて、参画した研究者がプロジェクト遂行のために、試料調製法や解析技術等、何らかの新たな研究手法の開発を行い、ブレークスルーを成し遂げ、様々な分野への波及効果の大きい成果を挙げていることは特に評価すべき点である。研究者の自発的なアイデアを尊重し、課題について終始一貫した責任を持たせたことは次世代を担う有力な若手の研究リーダーを複数名育成することに繋がっている。この方針は次世代を担う人材育成に有効に機能していて、方針とその維持に払った努力とに敬意を表するものである。

一方で、ERATO のプロジェクトを率いる研究総括には、大学型の研究とは異なるプロジェクト指向のスタイル、すなわち、積極的に「夢」を打ち出してそこに研究者の結集を望み、洞察力や指導力を発揮して、研究者の成長（成果）を望む姿勢があるべきという考え方もある。「不可能を可能にする」という挑戦的姿勢を研究総括が示し続けることが極めて重要である。これは、本プロジェクトに限定したコメントではなく、ERATO プロジェクトを任された研究総括に課せられた使命である。我々5名の評価委員のうち3名は、

本プロジェクトの中間評価（2007年2月実施）にも携わった。その際我々は、その時点で得られていた各グループ・ユニットでの重要な成果を評価しつつも、ERATOプロジェクトとしての真の価値を生み出すべく、研究総括の夢である「アクチンフィラメント複合体の結晶構造」という困難かつ重要なテーマに迫るべく、必要に応じた研究成果の選択と集中への期待を提言した。プロジェクトに参画する大学生・大学院生の中から、研究総括の「夢」に共鳴する若者が大勢出てくることを期待したのである。彼らにとっても、研究者としての階段を上る際の貴重な糧となることも期待した。しかし、研究総括の掲げたチャレンジに参画した研究者は限定的であり、進展は必ずしも良いものではなかった。実施の困難さは認めるものの、このことは評価委員全員が残念に感じた点である。

生体物質の機能の分子機構を理解するにおいて、今日大きなパラダイムシフトが起こりつつある。天然変性蛋白質の発見などによって、現在の主流である「構造」から「機能」というパラダイムが、「揺らぎ（動力学）」から「機能」という新しいパラダイムに移りつつあるからである。ERATO前田プロジェクトは、アクチンフィラメント動態からアクチンの多機能に迫るという点で正に時宜を得た提案であった。しかし、一方で“アクチンフィラメント動態”というテーマの内容は曖昧さを含んでおり、到達目標が一般に見えにくいという難点もあった。プロジェクト構成はアクチン重合体の構造と重合、トレッドミリング（方向性のある解離会合）、分子内の揺らぎと、階層的に捉えているが、個別の成果を精査すると「揺らぎ」が結晶構造解析によって決定される平均構造からのずれという捉え方に限定されているように見える点である。

構造に階層性があるように、動態（動力学、揺らぎ）にも、アミノ酸レベル、ドメインレベル、分子全体、タンパク質間のゆらぎのような階層性がある。さらに、生理機能として現れるときに、筋肉であれば発生する力のゆらぎ、細胞や器官レベルでのゆらぎにも反映されるであろう。個々のレベルのゆらぎの研究も重要であるが、下位階層の動力学が上位階層の構造や動力学を制御する機構、上位階層の動力学が下位階層の動力学に与える影響など、階層間の動態の相関の理解がますます求められている。研究総括は、挑戦的で困難な個々のテーマにおいて先鋭的な成果を挙げたが、それらを束ねて新しい潮流を生み出す、あるいは共通の大きな研究目標を達成させるという視点が不足したため、個々の成果の充実度やレベルの高さに比べるとプロジェクト全体にトップクラスの迫力を感じさせることが出来なかった。

本プロジェクトによって明らかになった成果に基づき、動態から機能へという大きな潮流ができていくか、あるいはその展望が開けていくか、という点については、このプロジェクトで育成され成長した若手研究者が、将来的に大きな流れを創り出すことに期待したい。本プロジェクトのように基礎研究的性質の強いプロジェクトの評価においては、短期的な社会的成果よりも、研究者が次期のリーダーとして継続的に育つことや、新たな科学の基点となっていくことを見なければならぬ。このプロジェクトで成長した研究者が中長期的な観点での次なる研究課題を世の中に打ち出していくことを期待したい。

最後に、成果は単に論文の量で評価すべきではないことを十分理解している上で、なお、公表論文の数や学会発表が必ずしも多くないことは指摘しておかねばならない。今後1-2年の間の論文発表に期待したい。

【研究プロジェクトの設定及び運営】 b（やや不的確・非効果的な部分が認められる）

【研究活動の状況】 a（良好な研究展開を示した）

## 2. 研究成果

### 2-1. アクチン重合体の高分解能構造とアクチン発現系

このテーマでは、機能研究の基礎となるアクチンフィラメントの高分解能構造の解明と、アクチンの人工変異タンパク質の作成に取り組んだ。また、バクテリア由来のアクチン類似タンパク質である ParM の構造解析にも取り組んでいる。このテーマにおける特記すべき成果は、プロジェクト全体の解析の基本となるアクチンフィラメントの高分解能構造を与えたというものである。

アクチンフィラメントの高分解能原子モデルの構築はその生体内での多彩な役割と重要性から、多くの研究者が待ち望んでいたものである。G-アクチンの結晶構造を単純にフィラメント構造へ当てはめて作られた Holmes らの構造モデルが、アクチンフィラメントのモデルとしてこれまで使われてきたが、これは研究開発における過渡的なものにすぎない。フィラメント丸ごとの結晶構造解析が成功すれば画期的なことであるが、テーマ3で実施されている長さの揃ったミニフィラメントの調製は困難を極めていること、結晶化の取り組みは世界中で行なわれているもの、その成果は乏しい現状から判断して、アクチンフィラメントの結晶構造解析の実現は遠い。このような状況において、グループリーダーは独創的な構造解析法を編み出して、結晶構造なしで高分解能構造を得ることに成功した。その方法とは、超伝導マグネットを用いて高濃度のアクチンフィラメントをガラス細管中に配向させ、これの X 線繊維回折像を得る。一方、クライオ電子顕微鏡を用いてアクチンフィラメントの高分解能電子密度マップを得て、この両者のデータに G-アクチンの結晶構造データを分子動力学計算を駆使して当てはめを行なうものである。この結果、既存データに整合性のあるアクチンフィラメントの構造モデルが得られた。この構造モデルによって、フィラメントを構成するアクチン分子は G-アクチンの結晶解析で得られた構造よりも平坦な構造を取っていることが示された。X 線繊維回折はあくまでも「当てはめ」であるが、分解能が向上すればその解の一意性、信頼性は向上する。この点で分解能 3.3 オングストロームのこの構造モデルは、「この構造は F-アクチンの結晶構造が得られるまで、すべての研究者が頼りにするべき構造であり続ける」と Holmes をして言わしめ、トップクラスの国際誌にも掲載、本プロジェクトの誇る成果の一つとなっている。この成果は間違いなく長期にわたって広い分野の多くの研究者に引用されるものとなるであろう。また、磁場による配向制御という試料調製法、解析法の工夫等、繊維状構造体への展開が期待できる技術開発があり、関連研究分野への波及効果も大きいと評価できる。

また、困難とされた高等生物アクチンの大量発現系の構築に成功、変異アクチンの精製を可能とした。これに基づき、今後アクチンの多機能性の研究が進展することが期待される。骨格筋、心筋及び細胞骨格の理解にもつながるため、医学を含めて、この技術開発の波及効果は大きいと考えられる。この系で発現したアクチンを用いてフィラメントの高分解能構造解析を進めることで、本プロジェクトで得られた高分解能構造の妥当性が検証され、構造モデルが確立することを期待する。

本研究テーマの中で行なわれたもうひとつの課題は、アクチンのホモログであるバクテリア由来の ParM タンパク質の構造解析である。これについては、ParM の発現、精製を可能として、さらに重合体の構造解析にまで進展している。配向ゲルの X 線繊維回折法によって得られた結果は、このフィラメントがアクチンフィラメントと反対の左巻き二重螺旋であるというものであった。今後、分子のどの部分が螺旋の巻き方を決定するのか、左巻き二重螺旋の生物学的意味は何かという問題の解決に発展することを期待する。

## 2-2. トレッドミリングなど細胞運動を担うアクチンフィラメントおよび類似の構造

このテーマでは、クライオ電子顕微鏡による巨大タンパク質複合体の構造解析手法を新たに開発して、これをアクチンフィラメント末端の構造解析やダイナクチン複合体の構造解析へ応用した。特に、アクチンフィラメント動態のトレッドミリングでは一方の端で重合、他方で脱重合が起きる。B 端は P 端に比べて重合の臨界濃度が数分の 1 で重合速度も 1 桁速い。これらの性質の違いをアクチンフィラメント末端の構造解析から明らかにすることが目的であった。プロジェクト全体の研究方針に沿ったテーマ設定とみることができる。

クライオ電子顕微鏡観察でアクチンフィラメント末端の構造解析を行なう場合、アクチンフィラメント末端は信号強度が弱いために、従来の単粒子解析手法は有効に機能しない。そこで、グループリーダーは、アクチンフィラメントの構造モデルを参照モデルとすることでアクチンフィラメント末端を決定して、単粒子解析を行なう方法を開発した。この方法を用いることで B 末端側のアクチン-キャッピングタンパク質 (CP) 複合体の構造を 23 Å 程度の分解能で決定することに成功している。これは、解析の困難さと重要性を考えれば高く評価できる。この構造解析に加えて、変異体解析によってキャッピングタンパク質の活性調節機構を解析している。研究そのものは、通常タンパク質機能研究と大きく変わるところはないが、トレッドミリングの主要要素であり、アクチンフィラメントの動態解明というプロジェクトテーマに直接に沿った重要な研究と位置づけられ、その成果も評価できる。

一方で P 端の構造については、現在も解析中であり結果はまだ出ていない。そのため「アクチンフィラメントのトレッドミリング」という動態の説明には至っていないが、P 端に見られたブリッジの存在と役割が明確になると、本プロジェクトの大きな成果の一つとなると期待でき、今後の研究の進展を待ちたい。本テーマにおいては、アクチンフィラメント末端の構造解析の結果を如何にして動態の研究に結び付けていくかについての明確な方針は見られなかった。動態解析についてのアプローチも見られなかったことから、トレッドミルの構造的基盤に真に迫るまでには至らなかった。アクチンフィラメント動態解明という最終目標から考えると、明らかになった構造から重合や脱重合がどのように制御されているのかに関する議論や研究の展望が示されることが望まれよう。なお 細胞内では、キャッピングタンパク質は秒オーダーでターンオーバーしていることが最近明らかになっている。このようなダイナミックな性質が、今回明らかにされた構造データから説明可能かについては、今後の研究の進展で明らかにすることが望まれる。

また、巨大タンパク質複合体として、ダイナクチン複合体の構造解析を行なっている。この解析の成否を決定するのは試料の品質であるとして、均一な試料を調製できるよう様々な工夫を凝らした。この結果、35Å 程の低分解能ではあるがクライオ電子顕微鏡によって 3 次元構造を明らかにした。このアプローチは数少ない一流の結晶構造研究者のグループならではのものと評価し、その努力を高く評価するものである。この解析法は、対象性の低い巨大分子複合体の構造解析に応用できると期待できる。

このテーマでは、様々なタンパク質複合体 (アクチン-CP 複合体、ダイナクチン複合体、ダイニン-微小管複合体) の構造解析を通して、新たな解析手法が開発された。それらは多くの繊維状物質の構造解析に応用できると考えられるため、関連分野への波及効果は大きい。本プロジェクト全体の発表論文のうち 1/3 近くがこのテーマに係るものであり、その研究活動の質の高さと生産性を高く評価する。

### 2-3. 筋のカルシウム調節のメカニズムの研究

このテーマは、アクチンフィラメントに結合してカルシウム調節を担うトロポニン、トロポミオシンを対象として、高分解能構造解析と、動態の階層構造のうちの構成タンパク質の揺らぎを明らかにしようとするものである。タンパク質自身の構造揺らぎの研究は、今後構造生物学分野でも重要な地位を占める研究であると考えられ、本テーマで扱った拡張性心筋症の病因理解に繋がる構造揺らぎの重要性を提案したものとなっている。

第一に、巨大繊維分子であるトロポミオシンのC端100残基程度の結晶構造解析に成功した。これはトロポニンの結合部位を含む最も重要な断片であり、結晶化方法を工夫することで構造解析に耐える結晶(1.8Å-2.0Å 分解能)を得たことが大きなブレイクスルーであり、評価すべき点である。また、コイルドコイルを明確に証明したことは大きな成果である。さらに、構造解析の結果、疎水性ホールに水分子が存在していることを明らかにして、コイルドコイルを安定化させる疎水性相互作用がこの水分子の存在によって分断されていることから、トロポミオシンの柔軟性の構造的要因として考察を行なっている。トロポミオシンの二つの異なる結晶には、それぞれ異なる構造のトロポミオシン分子が見出されている。これをタンパク質の揺らぎの観点から見たとき、この構造間で揺らいでいる可能性は検討に値すると思われる。

第二に、拡張性心筋症の原因となるトロポニン変異体の構造と揺らぎの研究を進展させて病因理解に繋がる重要な成果を挙げている。ここでは、研究対象選択の着眼点のよさが感じられる。特記すべきは、構造ゆらぎが重要な役割を果たすという極めて新しい提案を行なっていることである。この仮説が検証されれば、揺らぎを抑えるという新しい観点での創薬が可能になると期待でき、タンパク質機能における揺らぎの重要性を問いかけたこの研究の社会的波及効果は大きいと云える。

トロポニンTでの変異は、Ca<sup>2+</sup>感受性には影響がなく、ATPase 活性や張力を亢進させる。野生型の結晶構造解析に基づき、この原因を構造揺らぎに求めている。今後、この揺らぎを検証する実験が行われることが望まれる。また、トロポニンIでの変異は、Ca<sup>2+</sup>感受性に大きく影響する。これは、アクチン、トロポミオシン、トロポニンCとの結合に影響を与えるためであるが、ここでも揺らぎが重要であることを示している。揺らぎがどのように結合やCa<sup>2+</sup>調節に影響しているのかについて、実験的検証が行なわれることを期待したい。なお、トロポニンIの研究ではNMR法を用いているが、これまでNMR測定を阻んできたものが試料の会合体形成であることを明確にして、この問題解決に正面から取り組み、可溶化を部分的に実現して測定可能な試料調製に成功したことは、良質の試料を追及する一流の結晶構造学グループで取り組んでこそ可能であったもので、評価されるべき点である。今後、SAIL法で標識したタンパク質を用いた計測を進展させることで、心筋トロポニンの構造動態研究が発展することが期待できる。

第三に、長さのそろった短いアクチンフィラメント複合体を作製し、結晶構造解析を行うという野心的な研究を展開している。結果として、長さ分布の広がり小さい複合体の作製には成功しているが、結晶化にはいたっていない。枠を作ってその中にアクチンを重合させるという戦略はユニークであるが、本当に成り立つのか今後の研究が待たれる。この複合体ミニフィラメントの調製は、挑戦的テーマでもあり、研究統括の夢を反映した研究テーマであっただけに、リーダーシップをもっと発揮して研究員や大学院生を充てて様々なアプローチで推進してもよかったのではないかとというのが、評価委員全員の感想である。

## 2-4. その他のアクチンが関与する分子メカニズムの解明

アクチンが関与する細胞現象は多々あり、これだけで大きなプロジェクトを組むことができるほどのテーマであるので、アクチンの分子構造と実際の細胞内での動態・機能を結び付けて議論を進めるためには、細胞内のアクチンの動態に直接迫るテーマの選択と、これに集中して研究を進める体制が必要であった。しかし、ここで設定されたテーマは G-アクチンによる転写因子の核移行に関するものであった。細胞骨格・細胞接着関連遺伝子群の転写を調節するMALの輸送や転写活性可能をアクチンが制御しており、この機構を解明するための生化学的研究を進めている。アクチンとMALとの関係が明らかになり、それ自体は興味深い現象ではある。しかし、アクチンのダイナミクスとは直接の関係を見出すことは難しい。プロジェクトの後半から立ち上げたテーマであり、かつ主たる研究拠点を名古屋大学に置いていたこの研究テーマは、理研播磨を拠点としていた他のテーマ 1,2,3 との関連も弱く、他のテーマの研究者との間に有機的な結びつきも希薄であった。その成果は未だ断片的なものであり、プロジェクト実施期間では他と十分に融合した成果発信には至らなかった。生物物理学的視点から細胞生物学視点へ展開していく試みとして、構造解析や構造動態の研究課題との相互の波及効果を十分に意識した研究推進を今後の活動の中に期待したい。

上記に加えて実施されたアクチンとミオシンの相互作用に関する研究は、これまで様々なグループで行われてきている筋収縮のメカニズムの研究の一翼を担うものである。独創的な点は、ミオシンの変異体を利用する点であり、ミオシンの遺伝子操作系を開発、この研究に進展があったことは評価できる。しかし、本テーマでも、アクチン動態という本プロジェクトのメインテーマとの有機的なつながりは希薄であった。

【研究成果（科学技術的側面）】 a（成果として良好である）

【研究成果（産業・社会的側面）】 a（成果として良好である）



### 3. 総合評価

前田アクチンフィラメント動態プロジェクトでは、戦略目標「遺伝子情報に基づくたんぱく質解析を通じた技術革新」のもと、アクチンが複合体形成やフィラメント構造ダイナミクスを介して様々な生理機能を発揮している点に着目して、高分解能構造と構造動態に迫るべく課題を遂行した。個々のタンパク質の高分解能構造の解明にとどまらず、タンパク質複合体全体の高分解能構造の解明に加え、さらに「揺らぎ（動力学）」から「機能」の理解へという、構造動態からアクチンの多機能に迫る新しいパラダイムの構築を目指した。

研究員の自由な発想で、思う存分研究に取り組ませるとした研究総括の方針のもと、研究員は相互の研究を理解、連携を行ない、個々の専門分野だけでは為し得ない独自性の高い優れた成果を挙げたと評価できる。高品質のタンパク質試料の調製法の確立など、一流の結晶学グループならではの成果も評価したい。特に秀逸な成果が見られるのは、アクチンフィラメントの高分解能構造の解析やフィラメント末端の構造解析などのフィラメント状態合体の構造解析を扱ったテーマにおいてである。構造解析の結果にとどまらず、ここで開発された構造解析の新たな手法は、他の超分子複合体解析への応用などの大きな波及効果が期待できる。トロポニン変異体の構造と揺らぎの研究からは、構造ゆらぎが拡張性心筋症の要因として重要な役割を果たすという提案を行なっている。この仮説の検証は、新しい観点での創薬に繋がる可能性があり、タンパク質機能における揺らぎの重要性を問いかけたこの研究の社会的波及効果についても評価できる。分子科学や生物物理学の分野において、揺らぎから機能へという新たなパラダイムの構築という取り組みがなされるようになってきている。本プロジェクトが挑戦したタンパク質の構造動態の解明はまだ限定的ではあるが、この取り組みのさきがけとも言うことができ、今後の研究課題を浮き彫りにすることには成功したといえよう。アクチンフィラメントについては、このグループが、構造から動態（動力学）そして機能へというタンパク質機能の本質を理解する道筋をつけられんことを期待するものである。

以上、研究および研究者人材育成の面を総合的に評価し、ERATO 前田アクチン動態プロジェクトは、戦略目標「遺伝子情報に基づくたんぱく質解析を通じた技術革新」に資する良好な成果を挙げたと判断する。

〔総合評価〕 A（戦略目標の達成に資する成果が得られた）