

国際共同研究事業
国際化学研究協力事業（ICG プログラム）

事後評価 書面評価結果

所属機関・部局・職・氏名 京都大学・大学院理学研究科・教授・杉山弘

研究課題名：新規なテロメア構造の研究とヒトテロメラーゼへの影響

1. これまでの共同研究を通じて得られた成果

以下に示す評価資料の参照箇所をご参照のうえ、ポイントとなる観点から、**評点及びコメントをそれぞれ付してください。**

観 点	当該共同研究課題を実施したことによる成果の達成度。(研究計画を基準とし、それとの比較における達成度とする。) 学術的価値、相手国との共同研究の意義、社会的貢献、若手研究者養成への貢献、将来発展可能性等につき、どの程度成果があったかへの評価。
参照箇所	【実施計画書】 【共同研究報告書】 「6. 研究概要」、「7. 研究の成果」、「9. 研究発表」

該当する口に印を付してください。

評 価 (案)
<input checked="" type="checkbox"/> 想定以上の成果があった。 <input type="checkbox"/> 概ね成果があった。 <input type="checkbox"/> ある程度成果があった。 <input type="checkbox"/> 成果があったとは言えない。
コ メ ン ト
<p>・共同研究を通じて「学術的側面」・「若手研究者の養成」・「将来発展可能性」の観点から成果があったか。</p> <p>「学術的側面」 課題名にある「ヒトテロメラーゼへの影響」という観点からは、核酸構造とテロメラーゼ活性や遺伝子発現との相関など明らかにされていない部分も見受けられるが、光ピンセットや計算科学・AFMなどの手法を駆使してテロメアのDNA四重鎖のフォールディングを解析し、三重鎖中間体を經由するという世界で初めての知見が得られた点は評価できる。また、DNA四重鎖構造のG-quadruplexは、テロメアに限らず、生命活動の制御において極めて重要な役割を担っていると考えられており、その形成過程の一部が解明されたことは学術的に非常に大きな意味があると考えられ、本共同研究はこの分野を先導する素晴らしい業績が挙げられているといえる。</p> <p>「若手研究者の養成」 博士課程学生も実際に米国と日本の研究室に行き来して研究を行っており、論文としての成果を挙げている。また、修了生は大学や企業等に職を得ており、若手研究者の養成としての成果も充分得られていると考えられる。</p> <p>「将来発展性」 光ピンセットとAFMの組み合わせは単一分子の動力学的解析には、現状では最適であると考えられ、今後更なる研究の発展が期待できる。また、テロメアDNAに関する分子生物学的技術は世界最先端を行っており、将来発展する可能性は極めて高く、本共同研究において核酸の新規な動的構造を明らかにしたことは、将来の医薬品開発などの発展が期待できる。</p>

・共同研究の成果として優れた研究業績が発表されたか。

相手国との共著論文として、Nature Chemistry、J. Am. Soc. Chem.、Chem. Commun. といった IF(impact factor)の高い雑誌で学术论文が発表されており、それぞれ化学分野の最高峰の学術誌であることから、大いなる成果が得られたと言える。共著でない論文も核酸分野やナノテクノロジー分野で最高峰の学術誌に報告されており、優れた研究業績が発表されている。

・本事業により得られた成果の社会への還元があったか。

グアニン四重鎖構造は、現在核酸の異常構造の中で最も注目されているもので、その構造形成は直接生命活動の制御と関わっている可能性が高い。本共同研究は、その形成過程の解析方法を提供できる可能性が高く、実際にこの分野の最高峰の学術誌に成果を発表しているということからも、基礎段階ではあるが、重要な学術的知見とその解析ツール開発という意味で社会的にインパクトのある研究が達成されており、将来研究が進めば、染色体の高次構造制御による癌治療（抗癌剤）や老化防止などに役立つ可能性があり、社会への大きな貢献が期待できる。

・当初予期していなかった活動成果があったか。

現在単一分子の動作解析をする手法として、AFM と光ピンセットの2つしか方法はなく、この2つを繋げてグアニン四重鎖解析の構造を解析するというアイディアは秀逸である。また、細胞を分化誘導可能な薬剤の開発の可能性が示されており、成果があったと思われる。

2. 事業の実施状況

以下に示す評価資料の参照箇所をご参照のうえ、ポイントとなる観点から、評点及びコメントをそれぞれ付してください。

観 点	事業の日米両国参加者の実施体制や共同研究課題の設け方、実施にあたっての枠組みの適切性、研究者交流の位置付け及び実施内容の適切性、米国との協力の状況、経費の執行状況への評価。
参照箇所	【共同研究報告書】 「5. 研究組織」、「6. 研究概要」、「7. 研究の成果（2）米国との交流実績」、 「8. 派遣・受入実績」 【委託費支出報告書】

該当する口に印を付してください。

評 価 (案)
<input type="checkbox"/> 想定以上に効果的に実施された。 <input checked="" type="checkbox"/> 概ね効果的に実施された。 <input type="checkbox"/> ある程度効果的に実施された。 <input type="checkbox"/> 効果的に実施されたとはいえない。
コメント
<p>・事業の課題達成に向けて、「共同研究」「セミナー」「研究者交流」を適切に計画し、実施したか。</p> <p>共同研究及び研究者交流は概ね適切に計画・実施したと思われるが、博士課程学生だけでなく、助教・准教授などの若手教員の派遣などもあった方が良かったと思われる。</p> <p>セミナーについては特に計画がなく、共同研究における議論と実験の実施を中心に遂行されたと考えられるが、若手研究者育成の観点から、セミナーはいくつか実施したほうが良かったと思われる。また、事業の総括として最終年度にも行った方が良かったと思われる。</p> <p>・日米両国参加者間の共同研究実施体制・協力体制等は適切であったか。</p> <p>生物有機化学と生物物理化学という異分野融合の共同研究であり、国内メンバーと海外メンバーとがうまくマッチングされており、成果から判断しても互いに補いながら適切に実施したと思われる。ただ若手研究者の教育の視点から考えると、博士課程学生の派遣はもう少し回数を増やしても良かったと考えられ、1ヶ月から3ヶ月程度の派遣を行うことで、実際に米国で研究生活を体験してもらったほうが良かったのではないかと思う。尚、各研究参加者の役割と研究課題との関連については、計画の段階からより明確であることが望ましい。</p>

・共同研究の実施にあたり、適切に経費が執行されたか。

経費の項目はすべて共同研究の内容に合致しており、共同研究の実施内容にあった予算計画と支出がなされていると考えられ、適切に経費は執行されたと評価できる。

3. 今後の共同研究実施

以下に示す評価資料の参照箇所をご参照のうえ、ポイントとなる観点から、評点及びコメントをそれぞれ付してください。

観 点	・ 事業終了後も継続的な研究交流活動の実施が期待できるか。
参照箇所	【共同研究報告書】 「5. 研究組織」、「6. 研究概要」、「7. 研究成果 (5) 将来発展可能性」

該当する口に印を付してください。

評 価 (案)
<input checked="" type="checkbox"/> 想定以上の成果が期待できる。 <input type="checkbox"/> 概ね成果が期待できる。 <input type="checkbox"/> ある程度成果が期待できる。 <input type="checkbox"/> 成果が期待できない。
コ メ ン ト
<p>・ 事業終了後も当該分野における世界的水準の継続的な研究交流活動の実施が期待できるか。</p> <p>本共同研究において研究対象としている G-quadruplex は、生体内での役割が大いに注目されており、その構造形成の解明は、様々な生命活動における信号伝達や挙動制御の機構解明につながる事が期待されている。DNA 塩基配列や DNA 高次構造をターゲットとする創薬研究、特に後者は、本共同研究代表者らによって新たに提案されたものであり、現在治療不可能とされた遺伝子疾患の治療薬として、核酸の新規な動的構造を明らかにしたことで、将来の医薬品開発などの発展が期待できる。</p> <p>また、単一分子の動作を直接観察できる手法は現在のところ、AFM と光ピンセットのみであり、この手法を用いることによりそれぞれ異なる現象の観察を可能にすることから、同一の分子をこの2つの手法で観察し、解析することは学術的に非常に意義深いものである。この AFM と光ピンセットのそれぞれについて、その手法論を用いて生体分子の観察を行っている研究者は世界的に見てもあまり数は多くなく、そのような分野の研究者が協力して特定の生体分子の挙動を観察・解析するという研究体制は非常にユニークであり、今後もこの分野を先導する位置で研究が継続できることが期待される。</p> <p>さらに本事業においては生物物理学と生物有機化学の異なる研究領域間でのシナジー効果が見られており両グループにおいても継続して成果を挙げていることから、これまでの成果をもとに密な共同研究体制のもと研究を継続し、現時点では明らかになっていない、核酸構造とテロメラーゼ活性や遺伝子発現との相関について今後の研究に期待したい。また、三重鎖中間体を經由して四重鎖構造を形成することの物理化学的・生化学的意義も今後明らかにされていくと思われる。</p>

4. 総合的評価（書面評価）

該当するアルファベットを○で囲んでください。

評 価（案）

- A 当初設定された研究計画は想定以上に達成された。
 B 当初設定された研究計画は概ね達成された。
 C 当初設定された研究計画はある程度達成された。
 D 当初設定された研究計画はほとんど達成されなかった。

コメント

本共同研究は、テロメアの DNA 四重鎖構造について、生物有機化学と生物物理化学という異分野融合により国際共同研究を実施しており、光ピンセットや計算科学・AFM などの手法に加え、蛍光プローブ分子の開拓などの多角的な研究を展開し、成果として、共著論文が化学分野の最高峰とされる学術誌(Nature Chemistry, J. Am. Soc. Chem., Chem. Commun.)において発表され、学術的に極めて意義深い成果が得られており、大いに学术界に貢献したと評価できる。特に、DNA 四重鎖のフォールディングの際に、三重鎖中間体を經由することを世界で初めて見出した点は高く評価できる。また、テロメア DNA 構造に関しては癌と関連しているが、本共同研究は生物物理や生物有機の観点からメスを入れたものであり、世界最先端の成果を挙げていると評価できる。

一方、課題名にもある「ヒトテロメラーゼへの影響」については、明らかにされていない面もあるが、本共同研究において観察対象としている、G-quadruplex(グアニン四重鎖)は、現在核酸の異常構造として最も注目されており、特に出口として期待される DNA 高次構造を標的とした薬剤開発は抗癌剤や iPS 分野誘導において将来性が期待されていることから、現在の密な共同研究体制を維持し、継続的な国際共同研究によって、今後、社会に貢献できるような研究に発展できる可能性を有していると思われる。

教職員や学生の海外交流や共同研究も活発に行われ多くの成果を挙げていることから、共同研究としての成果は十分に得られている。若手研究者の育成の観点からは、もう少し頻繁に、1ヶ月以上程度の海外派遣を計画・実施したほうがよかったのではないかと考えるが、若手研究者の養成や日米両国参加者間の協力体制は概ね評価できる。一方、この共同研究体制は発想自体が秀逸であると言えることから、この研究に参加できた若手研究者は世界的にもユニークな協力体制の中での研究遂行を経験しており、また、研究に関与した学生は大学研究者や企業の研究所で最先端を担っていることから、人材育成についても達成できたと思われる。

今後も本事業において構築された共同研究体制は是非とも継続され、世界的水準の先導的研究が遂行されることを期待する。