

(事後評価)

## 微生物由来細胞認識・破壊タンパク質の 作用機構解明と応用に関する研究

(研究期間：平成12年度～14年度)

研究代表者：水城 英一（福岡県工業技術センター 生物食品研究所 専門研究員）

### 研究課題の概要

Bacillus thuringiensis (以下 BT) は我が国で初めてカイコの病原微生物として発見された。それ以来、BT については殺虫能力を持つタンパク質を生産する細菌として、有害昆虫を駆除する目的のため、多くの研究が進められてきた。一方、九州大学を中心とした研究によって、BT は自然界に幅広く分布していること、その多くは殺虫活性を持たないことが明らかにされてきた。しかし、これらのBT由来タンパク質の働きについては長い間謎であった。福岡県工業技術センター及び九州大学は1996年、世界に先駆けて、これら非殺虫性タンパク質の中に、哺乳類の細胞を選択的に認識し破壊するタンパク質 (MCRCタンパク質) が存在することを明らかにした。これまでの研究で、MCRCタンパク質は、ガン細胞と正常細胞の識別能力、ガン細胞破壊能力等の活性を持つことが明らかになっている。そのため、診断薬、医薬、研究試薬等の幅広い分野への展開が期待されている。そこで、本研究はMCRCタンパク質に関する基礎的な知見を得、菌株、タンパク質の遺伝子特許、および診断薬に関する特許等を含む基本特許を独占的に押さえることを目標としている。

### (1) 総評

多くのBT菌株からMCRC菌株の探索を行い、ライブラリーを充実させ、そこから得られたMCRCタンパク質をスクリーニングすることにより、強いガン細胞破壊活性を有する新たなMCRCタンパク質を得て、遺伝子特許の出願まで進めたこと等、着実に基礎研究の成果を蓄積したことは評価できる。一方、この研究の応用展開として、ガンの治療薬、診断薬につながる研究では、新規のメカニズムによりガン細胞を破壊していることの確認、ガン細胞検出原理の確立というところまで到達したが、実用化につながる研究にどうつながっていくか今後の研究に待たねばならない。

<総合評価：b>

### (2) 評価結果

#### 目標達成度

遺伝子関連の特許出願や、新規MCRCタンパク質を見出し、それに関する基礎的知見を着実に蓄積したことは高く評価できる。ただし、実際の臨床応用の点ではまだ課題が残る。

#### 研究成果

今回得られたBTライブラリーは独自のものであり、独創性が高く十分な科学的価値が

ある。また、M C R Cタンパク質のガン細胞に対する作用機構の推定まで行われていることも評価できる。原著論文、口頭発表と活発な情報発信もなされており、目標と研究成果、特許との関連が明白で評価できる。今後、本研究の成果の普及が大きく期待される。

見出された新規M C R Cタンパク質が発揮することが期待される機能（細胞の癌特異的識別能力、破壊能力）の解析が充分でないと思われる。細胞外から内へCaが急速に流入することによる細胞破壊のメカニズムを示したことは科学的には充分評価できるが、本研究で使用されたM C R Cタンパク質が何故ガン細胞の破壊を生じるのか、それがCa<sup>2+</sup>チャンネル開口によらずに正常細胞に何故効かないのか、等の基礎的データが少ない。ガン細胞と正常細胞の選択性は、臨床応用における必須要件であるため、そのメカニズムは臨床応用のために是非解明することが望まれる。応用まで持っていくことができれば効果は大きいと考えられるが、現時点では不明であるので今後の展開が期待される。しかし、特許を積極的に取得するなど臨床への応用を図ろうとする強い意気込みを感じることができるので、その点は評価できる。全般的には基礎研究としては着実な成果がみられ、癌診断薬としての実用化が期待されるが、臨床試験での研究を今後深めることが望まれる。その他高く評価できる研究成果があるが、特許出願等の関係で本文での公表を差し控える。

#### 研究計画

研究計画はターゲットが絞られていて、明確かつ首尾一貫したものであり、予算配分も適切であると思われる。計画自体もほぼ達成され評価できる。

#### 研究体制

研究者の指導性についてはよく発揮されているので高く評価できる。今後さらに指導力を発揮して応用性を求められることを望む。また、各テーマの研究はユニークなものであり、テーマどうしのチームワークは十分に発揮され、多くの研究成果がでていいることも高く評価できる。

#### 中間評価の反映

中間評価は実施されていないので未記載。

#### 国民生活（又は地域社会）への波及効果

現段階では大きな波及効果はないと思われるが、BT菌株を生物農薬以外の医学、薬学分野へ応用、展開する可能性を示したことが評価できる。また本プログラム終了後に、（独）科学技術振興機構の研究成果活用プラザ福岡におけるプラザ育成研究調査事業、文部科学省の都市エリア産学官連携促進事業への参加等、実用化に向けて様々な展開を図っていることから、地域経済活性化のための種を撒こうとする強い意識が感じられるので評価できる。

### （3）評価結果

総合評価	目標達成度	研究成果			研究計画	研究体制		中間評価の反映	波及効果
		科学的・技術的価値	科学的・技術的効果	情報発信		代表者の指導性	連携・整合性		
b	b	a	b	b	b	a	a	-	b