

ERATO「柳沢オーファン受容体プロジェクト」追跡評価報告書

総合所見

本プロジェクトは、細胞間の情報伝達に重要な役割を果たすと共に、病気の大きな原因とも関連している7回膜貫通型受容体であるGPCR（Gタンパク質共役受容体）のうちオーファン受容体について、その内因性リガンドを同定すると共に、オレキシンを含めてGPCR/リガンドを介する細胞間シグナル伝達の解明を目的としたものである。

本プロジェクトの一番の成果は、おそらく人類の歴史が始まって以来極めて身近な謎の現象であった睡眠・覚醒について、オレキシンの発見とその機能解析によって、分子レベル、遺伝子レベルでメカニズムが解明されたことと言える。本グループの一連の研究によって、オレキシンが難病のナルコレプシーの原因物質であり、また摂食と睡眠・覚醒とをリンクする生理活性ペプチドであることが明らかにされた。さらに本プロジェクト終了後に、オレキシン受容体アゴニストがナルコレプシー治療薬として、またオレキシン受容体アンタゴニストが不眠症の治療薬として臨床応用が試みられている。最近、米国の企業によりオレキシン拮抗薬が、不眠症を対象としたPhase III試験で良好な結果が得られたと報告されている。今後、安全性確認や拮抗薬、作動薬の薬効拡大の臨床研究の中で、柳沢・桜井グループで蓄積されたオレキシンの詳細な生理学的な知見がますます重要性を増すものと考えられる。

プロジェクトでは、オレキシン研究の継続と共にオーファンGPCRの内因性リガンド探索により、新たにGPR7/8、GPR103、GPR41、およびGPR109Bのリガンドが、他のグループとほぼ同時期に発見された。オーファンGPCR研究の中で、オレキシン、グレリン、GPR40など、臨床開発が進んでいるテーマに継ぐものとして、低分子化合物などの応用研究は進められているものの臨床開発にまでいたっていないGPCR群があるが、GPR7はその中の一例と考えられる。プロジェクト終了後、柳沢・桜井グループで継続されたGPR7遺伝子欠損マウスの行動解析や、SNP(Single Nucleotide Polymorphism)と表情認識との関係を調べた成果は、GPR7の生理機能と今後の応用研究の方向性を示すものとして注目される。このように、本グループのこれまでの研究は、物質の発見からその機能解析、病態との関連、治療応用と、基礎的な研究から応用研究までをカバーする画期的なものである。

これまで、国からの大型研究費の支援を受けて疾患の治療応用を目指すとされた研究が数多くあるが、実際には疾患治療などはほど遠く、候補物質の検討ですら満足いく結果を出していないのが実情である。そのような中で、本研究グループが発見から臨床応用にまで進展させたことは、非常に素晴らしいことである。このように新しい生理活性物質を探索する研究は、発見に至るリスクは非常に大きいですが、うまく進展した場合には新しい研究分野の展開をもたらし、また疾患の診断・治療など幅広い応用にも至る。

以上のように、本プロジェクト終了後においても研究は着実に成果を上げていると言える。

1. 研究成果の発展状況や活用状況

柳沢総括のもとで、常に世界をリードでしてきたオレキシン研究に関しては、プロジェクト終了後も桜井グループを中心に大きく進展した。オレキシン作動性ニューロンの入出力系を明らかにした一連の研究はレベルが高く、またグリシンや GABA などの神経伝達物質、グルコースやグレリン、レプチンなどの摂食やエネルギー代謝に関連した物質などがオレキシンニューロンに作用して、睡眠と覚醒のバランスを調節していることを明らかにしている。

オレキシンはオーファン受容体研究の中で創薬開発が最も進んでいる GPCR リガンドであり、最近、Merck 社は、オレキシン受容体、OX1R/OX2R dual antagonist、Suvorexant が不眠症を対象とした Phase III 試験で良好な結果が得られたことを報告した（2012年6月）。オレキシン拮抗薬はベンゾジアゼピン系の従来型不眠症治療薬の副作用を回避できると期待される一方で、新規メカニズムに伴う副作用についても慎重な評価が進められている。

一方、オーファン GPCR の機能・生理作用に関する研究に関しては、プロジェクト終了後も特に GPR7 (NPB, NPW の受容体) の研究について、注目すべき知見が得られている。柳沢・桜井らのグループは、GPR7 欠損マウスが他のマウスとの接触に対する社会性に異常があること、恐怖条件付け期間中のフリージング割合が著しく短いなど、GPR7 が物理的、社会的なストレスに対する扁桃体の機能制御に関わっていることを明らかにしている。また、ヒトにおける GPR7 の遺伝子多型を見出しており、1 アミノ酸置換によって受容体の感受性が低下した被験者に於いて、GPR7 がヒトの表情認知と扁桃体の活動との間に重要な役割を果たしていることを明らかにしている。最近 Merck 社から、高親和性の低分子 GPR7 拮抗薬が報告され (Bioorg. Med. Chem Lett. 22, 1014, 2012)、GPR7 シグナルの摂食・肥満に対する影響を調べるツールとなることが記載されている。

しかし、生理活性ペプチドの多くは脳室内に直接投与すると摂食に影響を及ぼすため、GPR7 シグナルによる摂食制御というのは創薬の入り口という意味合いが強く、本格的な創薬のためには病態生理学的な情報がいまだ不十分である。そうした中で、エンドセリンやオレキシン研究で卓越した研究成果を残してきた柳沢・桜井グループが、GPR7 の機能・生理作用について詳細な研究を継続していることから、今後さらに発展していくと思われる。

GPR103 についても中枢で高発現する受容体であり、ノックアウトマウスの論文の公開が待たれる。GPR41 や GPR109B については、本プロジェクトにおいて末梢作用が検討されてきた。しかし、柳沢・桜井グループは、特に中枢における生理作用の解析力に

優れており、今後もオーファン受容体の中枢での役割解明の研究成果が期待される。

酒井グループの代謝調節に関する研究からは、核内の転写調節因子である PPAR γ が直接転写を調節する conventional なメカニズム以外に、ヒストン修飾酵素遺伝子の発現制御を介してエピゲノムの観点からも転写を調節することが報告されている。この2つの調節メカニズムが PPAR γ の細胞や組織選択的な作用の発現にどのように関与しているのか興味を持たれる。さらに、日内や季節といった時間軸、あるいは、成長や老化、疾患の発症・進展といった時間軸の中で2つの調節メカニズムがどのような役割を果たしているのか、今後の研究が待たれる。

上記のように、本プロジェクトの研究者の各研究テーマは、プロジェクト終了後も大きく展開している

2. 研究成果から生み出された科学技術的、社会的及び経済的な効果・効用及び波及効果

2.1 科学技術の進歩への貢献

柳沢・桜井グループの研究から、オレキシンシグナルが情動やエネルギーバランスに応じて、睡眠・覚醒、報酬系および摂食を統合的に制御するシステムであることが明らかにされてきた。睡眠や摂食といった生物の根源的な営みを、分子レベルの知見をもとに統合的に理解することはライフサイエンスがこれまで目指してきた方向である。オレキシン研究はそうした潮流の中心にあるテーマということもできる。即ち、積み上げられた基礎科学的な研究成果をもとに応用研究が進められた結果、個人の幸福に資するという、ライフサイエンスの最終的な目標が現実のものになろうとしている。柳沢・桜井グループは、そうしたオレキシン研究を常にリードし、世界のトップレベルの研究を展開してきた。中でも難病中の難病であるナルコレプシーの原因がオレキシン産生異常によるものであることを分子レベル、遺伝子レベルで初めて明らかにし、治療応用へと繋げた研究は特筆すべき成果である。

一方、本プロジェクトの中心課題であったオーファン GPCR の新規リガンド探索からは GPR7/8、GPR103、GPR41、および GPR109B のリガンドが見出された。プロジェクトの開始時期が遅く、立ち上げの準備期間を差し引いた実質的な活動期間がかなり制限されていた中での成果である。しかし、多くのオーファン GPCR のリガンドが複数のグループによりほぼ同時期に発見されていることを考慮すると、科学技術的な波及効果については、発見そのものよりもその後の生理機能の解明から応用にいたる研究過程に見るべきポイントがあると言える。GPR7 および NPW/NPB の局在に関する組織学的解析や遺伝子改変動物の行動解析の成績をもとに、SNP 研究を表情識別というヒトにおける高度な認知機能に展開する研究力は卓越している。非臨床研究を背景にヒトへ展開し、興味深い知見を導き出すことは容易に模倣できるものではないが、

今後の中枢領域の SNP 研究に対する一つの指針として波及効果は大きいと言える。

上記のように、本グループの研究は医学生物学研究に大きく貢献するものであり、もちろん世界トップレベルの研究であると言える。

ただ一点気になるのは、プロジェクト期間中及び終了後を通じて、本研究からの特許等の知財に関する出願件数が極めて少ないことである。本プロジェクトでは多くの新規ペプチドが見出され、その機能解明、臨床応用の可能性など数多くの世界トップレベルの研究をあげていることを考えると、我が国の科学技術イノベーションに繋がる知財の確保に努めるべきではなかったかと思われる。論文発表と特許出願は異質なものであり、知財確保のための JST の支援体制があるはずであるにも関わらず、十分に機能しなかったのではないかとの疑問が残る。

2.2 応用に向けての発展

柳沢らが発見し、その機能解明を行ったオレキシンは、ナルコレプシーの原因物質として、脊髄液中の測定が疾患の診断に応用され、またそのアゴニストがナルコレプシーの治療薬としての臨床試験が行われている。またオレキシン受容体アンタゴニストは不眠症治療薬として Merck 社等によって開発されており、良好な結果が出ている。

このようにこれまでに有効な治療法が無かった疾患の治療薬としてオレキシン系が対象となっているが、それもオレキシンの発見がすべての始まりであると言える。新しい生理活性ペプチドを発見することは発展性のある大きな研究テーマであるが、必ず見つかるという保障はないので、極めてリスクが高く難しい研究である。しかし本研究グループは果敢にこの新規ペプチドの探索活動を続けており、本プロジェクト研究期間中にもいくつかの生理活性ペプチドを発見している。これらは今後、生体内での新たな生理機能が明らかになり学術的な進展のみならず、病態との関連から疾患の治療応用などへと大きく展開していくと考えられる。

これまでの ERATO や他の大型研究費によって、実際に臨床応用まで進んだプロジェクトはいったいいくつかあるだろうか考えた時、柳沢らのオレキシンの研究はその発見から機能解明、そして病態との関連、治療応用と、これまでの多くのプロジェクトが目指したものを真に実現したものだと思われる。

オレキシン拮抗薬が不眠症治療薬として Phase III にあり、有望視されていることは既に述べた。その他の応用領域として、薬物依存症についてその動向が注目される。また、睡眠障害やサーカディアンリズムの乱れは Alzheimer 病の特徴的な症状の一つであり、疾患の進展にも関わっている可能性がある。睡眠改善薬のオレキシン拮抗薬が A β の蓄積を抑制するという報告とも合わせ、将来的に同薬剤の Alzheimer 病治療薬への適用拡大を検討することは自然な流れに思える。さらに、治療のみならず予防医学的にも重要な体内時計のテーマに対してもオレキシンは興味深い研究対象にな

っている。このように、本プロジェクトから継続された柳沢・桜井グループのオレキシン研究成果の実用的な波及効果は大きい。

2. 参加研究者の活動状況

総括責任者の柳沢は、総合科学技術会議の「FIRST 最先端研究開発支援プログラム」に「高次精神活動の分子基盤解明とその制御法の開発」の課題名で採択され、筑波大学を拠点として睡眠・覚醒に関連する遺伝子の大規模スクリーニングを行っている。このFIRSTは日本を代表する30名の著名研究者が中心となって行う研究プロジェクトで、柳沢代表はその一人に選ばれた。今後の研究展開に大いに期待する。

桜井は、金沢大学医学部分子神経科学・統合生理研究室の教授となり、「最先端・次世代研究開発支援プログラム」に「覚醒制御システムのコネクトミクス：睡眠・覚醒制御系の全解明」の課題名で採択された。この「最先端・次世代研究開発支援プログラム」は次世代の日本を代表する研究者がライフ・イノベーション分野で188名選ばれたものである。

また酒井は、東京大学先端科学技術センター・代謝医学分野の教授となっている。

山中章弘研究員は、生理学研究所の准教授を経て、平成24年4月より名古屋大学環境医学研究所教授に就任した。

柳田素子研究員は、京都大学次世代研究者育成センター「白眉プロジェクト」の特任准教授を経て、平成23年10月に京都大学医学研究科教授になった。

このように本プロジェクトに参加した研究者は、プロジェクト終了後にも大いに活躍している。

3. その他

優れた個人のリーダーシップでプロジェクトを進めるという ERATO の研究制度は有意義と思う。ただ、現在、世界的に大型新薬の承認が減少する創薬分野で具体的な経済効果を ERATO のプロジェクトに求めることは困難である。今回のテーマがオーファン GPCR プロジェクトであることからとって、その科学的、社会的な波及効果をオーファン GPCR の広範囲な研究全般に求める必要はない。柳沢総括が指揮した本プロジェクトは、オレキシンや GPR7 の中枢機能の解明を介して、オーファン GPCR が関与する可能性がある精神疾患の病態生理の理解に資すると期待されることから、その点に絞っても本プロジェクト意義は十分に深いものとする。

しかしその一方、ERATOの制度を考えると、相対的に大きい研究予算に相応しい成果が期待される中、特に、医学生物系などで必ずしもそれを有効に活かすことができなかったのではないと思われるケースも見受けられる。また、プロジェクト終了後に研究費が

少なくなったときに、大きくなった研究グループをどのようにするのかなどの問題が残る。

これまでに、ERATOに選ばれた研究者は、選ばれた時点ですでに優れた業績をあげているものがほとんどで、そのような選考が行われることはERATOの規模から考えても仕方のないことであろうが、大きなプロジェクトが終了した時に、その研究者にとっての研究成果が、選ばれた時点での業績を越える新たな展開していることが望ましいと考える。

優れた業績をあげた研究者にERATOのような大型研究費を与えることがあってもよいが、本当にこれからの大きな発見を支援していくには、まだほとんど無名の研究者への抜擢も必要だと思う。JSTの研究制度の中では「さきがけ」がある程度この役割を果たしているが、将来的に大きな発見をなしていく可能性のある無名の研究者を見出すことは極めて困難であり、研究費は少なくとも採択する人数を多くするなどして、このような目的を達成する新しい制度も考える必要があるのではないかと。