

ERATO「山本環境応答プロジェクト」追跡評価報告書

総合所見

生体の環境応答は生命の根幹をなすものであり、その全貌を明らかにすることは極めてチャレンジングなテーマである。遺伝子の転写制御に関する分子生物学的研究は、近年の生命科学において最も躍進した分野の一つであるが、山本環境応答プロジェクトでは生体の環境応答、特に生体の酸素ストレスと食餌性異物・毒物(親電子性物質)への応答機構に焦点をあて、転写制御の観点から切り込んだ。Keap1-Nrf2系が酸化ストレス応答の中心を担っているとする新理論を提唱し、それを試験管内の解析にとどまらず、発生工学的手法を駆使して生理学的あるいは病理学的に実証したことは本プロジェクトの特筆すべき成果である。5年間の期間中に大きな成果をあげたことは異論の無いところである。

プロジェクト終了後も研究グループは次々と新しい知見を生み出している。まず Keap1 タンパク質量の制御における新しい細胞機能(オートファジー)の関与を明らかにした。さらに、Nrf2が酸化ストレス応答のみならず、がんの増殖シグナルを正に制御する代謝調節という新たな機能を発見した。また、腎臓特異的な EPO(erythropoietin)産生能を失った腎性貧血モデルマウスを作製し、EPO産生細胞を特定した。論文発表の引用件数の勢いは高いレベルに維持されていて、国内外の研究に大きなインパクトを与え続けている。環境応答機構研究というフロンティア分野を創出したと言える。これら成果により、プロジェクト終了後も多くの競争的研究資金を獲得している。研究総括・山本雅之の目覚ましい活躍に加え、グループリーダーが途中交代も含めて3人大学教授に就任し、他の若手2名も大学で独立ポジションを得ている。それぞれ大型予算を獲得して独自の研究を進めている。メンバー全体としてもキャリアアップは著しく、本プロジェクトがいかに優れた人材を集め、目覚ましい研究成果をあげたかがうかがわれる。創薬への展開として、Keap1-Nrf2系にかかわる医薬品の開発は、大きな期待がもたれ、抗酸化ストレス剤としてNrf2の活性化剤の開発が海外企業を中心に行われている。未だ、プロジェクト研究成果が十分に反映された応用研究成果に至っていないものの、今後の展開が期待される。

1. 研究成果の発展状況や活用状況

本プロジェクト研究により、食餌性異物、活性酸素種、低酸素などに対する生体の環境応答の包括的な理解が深まり、個体の環境への適応・応答機構を一つの研究分野として確立した功績は大きい。プロジェクト終了後も次々と新しい知見が生み出されている。Nrf2がKeap1をセンサーとしてユビキチン・プロテアソーム系で分解されるのに対し、Keap1がオートファジーを介して分解されることを遺伝子改変マウスを用いて示した。さらに、がんでは抗酸化システムが高度に活性化しており、高いNrf2活性が観察される。p62とNrf2はKeap1の結合で競合することから、Nrf2の蓄積はオートファジーの不活化あるいはp62遺伝子発現の増大によるものであることを示した。さらにNrf2は酸化ストレス応答のみならず、核酸合成経路やグルタミン代謝経路など代謝酵素の誘導に関与しており、増殖シグナルを正に制御するという新たな機能を発見した。また、

腎臓特異的な EPO 産生能を失った腎性貧血モデルマウスを作製し、EPO 産生細胞を特定した。論文発表の勢いは維持されていて、引用はむしろ加速している。これら成果により多くの競争的研究資金を獲得している。A-STEP など実用化を目指すプログラムにも多く採択されており、応用開発へのトレンドがうかがわれる。実際に、がんや腎臓病を始めとした各種疾患に対する新規治療薬開発が米国企業を中心に進められている。将来、本プロジェクトの成果をヒントに新しいメカニズムの治療薬が開発されるであろう。

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

本プロジェクトでは、環境ストレスに対する生体応答という研究領域にフロンティアを形成した。本プロジェクトでは生体の環境応答に転写制御の観点から切り込んだ。酸化ストレス応答における Keap1-Nrf2 系による遺伝子制御に関しては、細胞培養系を用いた分子生物学的解析を行い、さらにそこで明らかになった素反応の生体レベルでの検証を、発生工学的手法を縦横無尽に駆使して実施するという極めて規模の大きな研究を行った。Keap1-Nrf2 系が酸化ストレス応答の中心を担っているとする新理論を提唱し実証したことは本プロジェクトの特筆すべき成果である。発表論文数、引用回数とも疑いなく世界トップレベルである。酸化ストレス、フリーラジカル、あるいは機能性食品に関連した国際学会における他研究者の発表にも、Keap1 や Nrf2 などの関連用語が頻出する。本プロジェクトは、ERATO の「研究の新しい潮流をつくる」という目的に十分沿ったものであったと思われる。

プロジェクトの中でも最もチャレンジングであったのはゼブラフィッシュを用いた順方向遺伝学的アプローチで、まさに生体の環境応答からその遺伝子制御に迫ろうとするものであり、ここでも一定の成果が得られている。本プロジェクトでストレス応答機構の重要な要素 (Keap1-Nrf2 系による転写制御) が明らかにされたが、同時に環境応答機構は極めて複雑であることも明確に示した。今後 Keap1-Nrf2 系による転写制御を軸として、酸化ストレスに対する環境応答の全体像に迫る研究に発展していくことが期待される。

2.2 応用に向けての発展

本プロジェクトの成果に基づき、環境応答の重要性に関する認識が高まると共に、環境応答と疾患の関連性に着目した取り組みが注目を浴びるようになった。研究総括らがリードしている本研究分野が世界的な潮流の一端を担っていることは明らかである。一方、科学研究が短期間で目に見える社会的、経済的インパクトをもたらすことは容易ではない。本プロジェクトでは、医学研究における診断治療への応用、より広い応用としては食品など生活の安全性の向上であろう。診断治療に関しては、創薬への展開として、Keap1-Nrf2 系にかかわる医薬品の開発は、大きな期待がもたれている。本プロジェクトの参加者も A-STEP などへの展開を図っているが、いずれも探索レベルに留まっており、今後の展開に期待したい。世界的には、抗酸化炎症モジュレーターとして Nrf2 活性化剤の開発とその臨床試験が米国企業で進められた。Dimethyl fumarate (BG-12)

は多発性硬化症に対して米国 FDA で認可されたが、リード化合物 Bardoxolone methyl の開発は有害事象の発生で中止となった。Keap1-Nrf2 系が抗酸化環境応答の真の中心を担っているとすれば、その中心を操作することは生体の本質に関わるため、微妙な調整が求められる。事実、多くの生活習慣病で Nrf2 活性化が臓器保護的に働くのに対し、がんにおいては Nrf2 活性化が毒物による変異の発生を防止する一方でがん細胞の増殖と生存を促進する。また、動脈硬化では血管の恒常性と心臓の保護に関与する一方で、動脈硬化性プラークの形成を促進するなど二面性を示す場合もある。Keap1-Nrf2 系を中心に据えた研究から、標的化が容易な部分を見出すことが必要なのかもしれない。がんに対する Nrf2 活性阻害剤の開発にも同様のことがいえる。

2.3 参加研究者の活動状況

本プロジェクトの特筆すべき特徴の一つは、プロジェクト期間及び終了後の参加研究者の活躍である。研究総括・山本雅之の活躍は目覚ましい。プロジェクト終了後、医学部長、副学長等を歴任、現在は東北大学東北メディカル・メガバンク機構の機構長として活躍している。また、日本生化学会、分子生物学会など関係学会の重責を担っている。引き続き競争的研究資金を得ており、2011 年度からは、CREST 研究領域「炎症の慢性化機構の解明と制御にむけた基盤技術の創出」の研究代表者として、環境応答の破綻がもたらす炎症の慢性化機構の解明と治療戦略の探索に挑んでいる。また、同じく 2011 年から CREST 研究領域「エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」の研究総括に就任し、医学に根ざしたエピゲノム研究の発展の指導的役割を担っている。

本プロジェクトのグループリーダーは途中交代も含めて 3 人大学教授に就任し、他の若手 2 名も大学で独立ポジションを得ていること、それぞれ大型予算を獲得して独自の研究を進めていることは素晴らしい。また、教授の一人は女性であり、男女共同参画にも貢献している。メンバー全体としてもキャリアアップは著しく、本プロジェクトが優れた人材を集め、目覚ましい研究成果をあげたことの証左と考えられる。今後グループリーダーをさらに越えて独創的な研究を展開する人材が育っていくことを期待する。

3. その他

山本研究総括らは、1997 年に解毒・抗酸化における転写因子 Nrf2 の関与を見だし、さらに 1999 年にその制御タンパク質として Keap1 を発見し、本プロジェクトの根幹となる Keap1-Nrf2 制御系の基盤を確立した。つまり、本プロジェクトの独創性の根幹は、プロジェクト開始時には既にある程度確立しており、本プロジェクトはそれを実証、発展させるプロセスであったと言える。本プロジェクトにより、世界的に評価の高い基盤研究成果が得られたことは、ERATO の重要性を示すものであり、意義深い。一方、本プロジェクトで育った若手研究者が、本プロジェクトをきっかけにしていかに独創的研究を発展させるかが今後の重要課題である。代謝研究など形を現し始めているものもあり、今後の発展に期待したい。

Keap1-Nrf2 制御系に関わる化合物や素材の社会への浸透を考えれば、それらの最も重要な感知

機構である Keap1-Nrf2 制御系を基軸にした応用研究(創薬、機能性食品など)へのさらなる展開が必要である。農学との共同研究など JST は新技術シーズの創出から応用への流れを促進する方策を模索すべきである。また、ERATO プロジェクト期間中あるいは終了後に得られた成果を知的財産としてどのように蓄積すべきか、応用展開のためにどのような活動が行われたかを調査することが重要と考える。実用化を目指したプロジェクトとして、A-STEP が活用されているのは重要と考えるが、さらなる具体化が期待される。さらに、先行性のある本研究に関わったプロジェクトメンバーの中から、より応用に興味を示す研究者を輩出する、特許出願等を行う、あるいは、基礎成果に興味を示す企業等との関係を更に緊密にする仕組み作りなども考慮していくべき事項である。

本プロジェクトで樹立した 16 系統の遺伝子改変マウスは、本プロジェクトの成果であるとともに、貴重な研究資源であるので、樹立された遺伝子改変マウス、および表現型の再現性が確認されたゼブラフィッシュ 10 系統の活用状況や保存状況などの情報を提供すべきであろう。

以 上