

## ERATO 東原化学感覚シグナルプロジェクト事後評価（予備）報告書

【研究総括】東原 和成（東京大学大学院 農学生命科学研究科／教授）

【評価委員】（敬称略、五十音順）

柏柳 誠（旭川医科大学 医学部生理学講座／教授）

木村 毅（味の素株式会社／取締役常務執行役員）

小早川 令子（関西医科大学 附属生命医学研究所／学長特命教授）

阪井 康能（委員長；京都大学大学院 農学研究科／教授）

吉田 稔（理化学研究所 吉田化学遺伝学研究室／主任研究員）

## 評価の概要

ERATO 東原化学感覚シグナルプロジェクトの全体構想は、匂い、フェロモン、味物質などの化学感覚シグナルの受容から、中枢神経系を介した情動・行動発現までを網羅的に解明しようとする挑戦的なものであり、得られた知見のヒトへの展開を視野に入れたスコープの広いものである。同定される化学感覚シグナルも、情動・行動発現に至る分子・神経機構の解明という基礎科学上重要な課題のみならず、動物行動制御やヒトの QOL（Quality of life）改善、診断・治療法確立への貢献までも期待される。

プロジェクトの運営体制については、研究グループ毎に極めて挑戦的な目標が設定され、その目標の達成に向けて、最適な方法論が選択されているとともに、グループ間が有機的に連携するよう工夫がなされている。特に、化学感覚シグナルの重要性と広がりに応じた、化学と生物学を同時に行うことのできる学際的な研究体制の構築により、効果的な共同研究と高い研究水準を実現している。若手研究者の積極的な登用と活躍を促進しており、人材育成の点でも優れたプロジェクト運営が行われている。また、女性研究者の多い環境を円滑に運営する多くの工夫が見られる点も特に評価できる。

また、本プロジェクトは化合物から始まる神経科学・行動科学を展開している点で先行性と獨創性が際立ち、特に、鋤鼻器官における嗅覚受容機構の解明に関しては本プロジェクトの貢献が大きい。ただし、萌芽的な段階の研究も多く、残りの研究期間内でこれらの論文化に重点的に取り組む必要がある。さらに、今後の成果の発展や応用を考えると、主嗅覚系の化学感覚シグナル受容機構の解明に関するブレークスルーが不可欠であり、更なる研究の進展を期待する。

社会・経済への貢献については、現時点では匂い化合物の市場規模は大きくないものの、産業応用される可能性は十分高い。特に、研究総括は産業界との連携にも積極的であり、プロジェクト期間中から企業との連携を行うなど、様々なアプローチで産業へ働きかける姿勢も評価できる。さらに、本プロジェクトは一般社会へのアウトリーチに対しても積極的であり、「匂い」や嗅覚研究についての情報を広め、理解を深める努力は、大変高く評価できる。

以上を総合すると、本プロジェクトは全体的に順調な進捗にあり、戦略目標「多様な疾病の新治療・予防法開発、食品安全性向上、環境改善等の産業利用に資する次世代構造生命科学による生命反応・相互作用分子機構の解明と予測をする技術の創出」の達成に資する十分な成果が得られていると評価できる。

## 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

研究総括である東京大学大学院農学生命科学研究科教授の東原和成氏は、匂い・フェロモン・味物質とそれらの受容体の解明に優れた業績を有し、当該分野を先導する研究者として知られている。本プロジェクトにおいては、同氏が同定し機能を解明した哺乳類の情動や行動の発現に影響を与える鍵となる独創性の高い化合物を中心に、末梢での化学感覚受容から、それがどのように中枢神経系へと伝達され、情動や行動の発現に至るのか、その全貌の解明を目指している。プロジェクトの構想を達成するため、(1)遺伝子バイオインフォマティクス解析グループ（新村芳人グループリーダー。以下、グループリーダーを「GL」と表記）、(2)生化学代謝物質解析グループ（白須未香GL）、(3)受容シグナル情報伝達解析グループ（伊原さよ子GL）、(4)動物行動解析グループ（研究総括がGLを兼務）、(5)高次脳神経回路解析グループ（宮道和成GL）、(6)脳イメージンググループ（岡本雅子GL）、(7)昆虫・植物化学感覚解析グループ（江島亜樹GL）、(8)化学感覚統合的解析グループ（吉原良浩GL）の8つのグループを組織している。このような学際的なグループ編成は、哺乳類のみならず、線虫、魚類、植物、昆虫と多様な生物種を対象とするとともに、化学による化合物の分離・精製から、進化学、ゲノム科学、分子生物学、生化学、脳イメージング、神経科学、生理学、心理学、行動学、植物科学など幅広く、独創的なアプローチを可能にし、本プロジェクトの研究分野における優位性を高めている。これにより化学感覚シグナルの受容という分子レベルの現象から、個体・個体間コミュニケーションまでを網羅的に解明することが可能な、非常に挑戦的な構想になっている。

### 1-2. プロジェクトの目標・計画

本プロジェクトでは、動物の社会行動発現につながるフェロモン分子やヒト疾患特異的な匂い分子、ストレスや不安・安心感につながる匂い分子など、生物学的に有用な化学感覚シグナルの探索・同定を進めることにより、受容、中枢神経回路での情報処理、情動・行動発現に至る分子・神経機構の全貌と、ヒト体臭の生理的意義の解明につなげている。

同定される化学感覚シグナルは、動物やヒトの特異的行動を惹起する分子・神経機構の解明の点で基礎科学上の独自性、重要性が高いだけではない。動物の行動発現制御、特にヒトの代謝化合物が人間社会でのコミュニケーションに寄与する可能性から、ストレス・不安軽減などのヒトのQOL改善や疾患診断のためのバイオマーカーなど、診断・治療法確立に貢献する可能性があり、産業化の点でも評価できる。

### 1-3. プロジェクトの運営

本プロジェクトでは、8つの研究グループがそれぞれに極めて挑戦的な目標を有し、その達成のために最適な方法論を選択し、研究を進めている。特に、非常にグループ数が多いにも関わらず、グループの枠を越えた有機的な連携による共同研究が進んでおり、全体が一体となって化学感覚シグナルによる行動・情動発現の制御機構とその意義の解明、それによる化合物ベースの神経科学という新たな科学の潮流を生み出すことに貢献している。

特に、フェロモンなど活性をもつ匂い成分や受容体の同定から、神経回路解析、心理学的解析やヒト脳波解析など、幅広い研究を推進するために複数グループを設置したことは妥当であり、専門分野の異なるGLらの相補的で密な連携による、学際的な研究体制を構築した点は評価できる。GLの専門性と自律性に任せた運営も高く評価でき、長谷川香料や理化学研究所との共同研究による専門性の確保も、真に学際的なプロジェクト運営と高い研究水準の達成に貢献している。

さらに、導入した大型機器については、微量化合物の同定・構造決定や機能解析、さらには生理活性物質のアッセイ系開発などの技術開発のためにどれも必要なものであり、実際に稼働率も極めて高く、適正な導入と判断できる。成果の一部は企業との共同開発に発展しており、国内外

の研究者や産業界等とも効果的な連携がなされていると評価できる。ただし、産業化の観点では、ヒト主嗅覚系における化学感覚シグナルに関する研究の重要性が高く、残りの研究期間に重点的に取り組むことで、論文化に留まらず、更なる産業界との連携や知的財産の権利化を期待する。

また、結集した若手研究者がその能力を十分に発揮しており、人材育成という観点においても優れたプロジェクト運営がなされていると評価できる。とりわけ大きな特徴は、女性研究者の比率が極めて高いことであり、研究総括以外のGL7人のうち4人は女性研究者である。また、通常のERATOプロジェクトでは研究総括補佐は1名であるが、本プロジェクトでは2名の女性研究者に研究総括補佐の役割を分担することで、ワークバランスの充実を図るなど、女性の多い研究環境を円滑に運営する工夫が多く見られる点は特に評価できる。一方で、海外の優秀な研究員を結集して研究分野の国際化を進めるといった点や国際シンポジウム主催などにより、研究プロジェクト内の分野連携・学際的活動を学内に波及させるといった観点については、やや消極的であったと思われる。

## 2. 研究の達成状況および得られた研究成果

### 2-1. 遺伝子パイオインフォマティクスグループ

本グループは、比較ゲノムや分子進化の視点に基づき、フェロモン遺伝子や受容体遺伝子の予測や進化解析を行っている。具体的には、機能遺伝子と偽遺伝子の区別や重複・欠失の多い受容体遺伝子の共通祖先を同定するためのオーソログス遺伝子グループの探索など、化学感覚シグナル受容機能に関する遺伝子進化を考察するというユニークな研究を実施している。

実際、アフリカゾウの嗅覚受容体数が他の動物種と比較して突出して多いことを見いだした成果は、メディアに大きく取り上げられている。また、相同性の少ない嗅覚受容体遺伝子を進化の観点から分類することにより、霊長目の進化の過程で起こった、嗅覚受容体遺伝子の消失と嗅覚・視覚のトレードオフの関係、さらには進化の過程におけるマウス鋤鼻受容体リガンドESP（マウス性フェロモン的一种；Exocrine gland-secreting peptide）出現と鋤鼻受容体遺伝子数の変化との関連についても明らかにしている。いずれも多様な生物種における化学感覚受容機構を考察した進化・系統分類学上の重要な発見であり、化学感覚受容機構という観点から見た新しい生物の進化像を提示している。今後、進化的起源の考察とゲノム解析の成果が期待される。哺乳類ゲノムに基づく嗅覚受容体OR（olfactory receptor）、V1R/V2R（共に鋤鼻受容体的一种）、ESPの分子進化の網羅的解析と同時に、他グループへの情報学的サポートを含む情報交換、情報提供も円滑に行われ、プロジェクト全体の方向性を決めるにあたり、重要な役割を果たしている。また、真獣類間で進化的に高度に保存された少数の嗅覚受容体や、インフォマティクスより明らかにした特徴的受容体やフェロモンリガンドを、今後他グループとの連携により機能解析に発展させることが期待される。リガンドと受容体の関係、神経科学的なメカニズム解明による捕食者・被食者の化学信号の共進化の解明も必要と考えられ、複合化学信号系の解明に関しては、本プロジェクトは優位なポジションにある。本グループの成果は、単にリガンドと受容体、さらには中枢神経系に至る信号伝達といった分子生物学・神経生理学の側面だけにとどまらず、より広い視野で生物学への貢献を果たす極めて重要な位置づけにあると高く評価する。今後、進化的起源についての考察やゲノム解析の成果を基に、論文化や膨大な情報のデータベース化、これらの研究のさらなる発展、適切なアウトリーチ活動に期待する。

### 2-2. 生化学代謝物質解析グループ

本グループは、本プロジェクトで最も中核をなし、生物由来の体臭を化学感覚シグナルと捉え、疾患など生理状態の変化に伴う体臭成分の同定と、匂いのコミュニケーションなどにおける生物学的意義の解明を目指している。嗅覚を中心とする化学感覚シグナルの多くの研究グループは、

主に分子生物学・神経科学をバックグラウンドとするため、生化学や化学のバックグラウンドを生かした化学感覚シグナルの同定が可能という点で、本グループは本プロジェクトの国際的優位性向上に大きく貢献しているものと評価できる。ただし、研究総括は本プロジェクト開始以前に生物間コミュニケーションに関わる化学シグナルを同定し、シグナル因子の同定手法を既に確立していたことから、本グループによるフェロモン分子同定については研究総括の既存研究の拡張という印象も残る。

本プロジェクト開始前より、乳幼児・母親間の個体識別における匂いを利用したコミュニケーションについて報告されていたが、本グループでは、乳幼児期に特有の匂い成分がある可能性を初めて示唆した。生殖、乳がん、精神疾患に関連する体臭成分の解析についても、新規の興味深い知見が得られつつあり、がん浸潤時における常在微生物代謝の関与の解明、さらには精神疾患患者由来の体臭成分の同定から、個体レベルに至る総合的解析を行い、着実に高い成果を出しつつある点について、その独創性が高く評価できる。応用的な観点から、残りの研究期間には主嗅覚系に作用する化学感覚シグナルの同定や疾患診断や治療に役立つ可能性のある癌・精神疾患特異的な化学感覚シグナルの解析に重点的に取り組むことが期待される。同時に、化学感覚シグナルの活用による優位性を意識し、予防・治療への展開に向けた具体的な出口戦略をもって進めることが重要である。さらにムスコ受容体の同定については、本プロジェクト全体の中でも独創性が高く、今後の発展を期待させる大きな成果である。ムスコ系香料の開発のみならず、他の香料・受容体研究にも展開出来ると考えられ、香料開発の有用なツールなど産業応用としての可能性がある。

### 2-3. 受容シグナル情報伝達解析グループ

本グループは、化学感覚シグナルの受容機構の解明を目指し、フェロモン受容体の同定とそのリガンド探索に向けた方法論の構築、同定された受容体の機能に関する研究を行っており、線虫の耐性幼虫化や雄誘因に関わる線虫フェロモンである C6、C9、C3などを対象に、ゲノム上の GPCR 受容体候補から受容体の特定に取り組んでいる。具体的には、受容体候補遺伝子をヒト培養細胞 HEK293T 細胞に導入し、リガンド依存的な cAMP (cyclic adenosine monophosphate) の減少とカルシウムイオンの上昇を指標とするフェロモン受容体活性を検出する系を構築し、忌避フェロモン C9 の受容体の同定に成功したほか、C3 については Gi ファミリー GPA の同定に成功するなど、GPCR (G タンパク質共役型受容体) と共役する三量体 G タンパク質を明らかにしつつある。また、鋤鼻受容体 V2R については、各神経細胞が単一種の受容体を発現することから、V2R プローブと神経活動マーカーの hybridization により、リガンドと受容体を対応づける系を構築し、その系を用いることで雄マウス尿中因子の受容体を同定している。このように本グループは本プロジェクトにおいて最も基盤となる技術開発を達成した点で高く評価できる。

線虫については、遺伝学的手法を用いた受容体の活性解析が比較的容易であるため、フェロモン受容体をヒト培養細胞に再構成し、解析する意義はやや不明確である。今後の展開に必要な知見は得られつつあるが、一方で、まとまった成果を得るまでには至っていない。また、鋤鼻受容体 V1R や V2R の解析については、本グループによる貢献が大きく、独創性も高いが、活性解析の系の構築が難しいことから、既に確立した最初期遺伝子 c-fos との double ISH (in situ hybridization) を用いた系を活用し、リガンドと受容体の解析に取り組むことが期待される。新規分子の同定や情報伝達機構の解明につなげることを目標に、成果の論文化を進めることを期待する。

### 2-4. 動物行動解析グループ

マウスの社会行動は主嗅覚系と鋤鼻系の統合によって制御される。本グループは、マウスの養育行動と仔殺し行動はそれぞれ主嗅覚系と鋤鼻系によって制御されることから、それぞれの行動

を制御する化学感覚シグナルや受容体の解明を目指した研究を行っている。主嗅覚系を介した行動は複数の匂い分子の混合物により制御を受けるが、行動を誘発する化合物は同定されておらず、養育行動を制御する化合物の同定はプロジェクトの大きな課題といえる。

養育行動に関しては、独自の行動解析系や、仔特異的匂い分子を捕集する系など、特異的な活性成分を同定するシステムを構築したことは評価できる。残りの研究期間には、養育行動を誘発する化合物の同定を期待する。仔殺し行動に関しては、最初期遺伝子の発現を指標に、攻撃行動時に活性化した鋤鼻受容体として、2個のV1Rと1個のV2Rを同定している。興味深い成果が得られつつあり、特に鋤鼻系のV1RとV2Rについて、さらなる詳細な研究展開が本プロジェクト全体の独自性を高めることにつながると考えられる。残りの研究期間内に、ノックアウトマウスを用いた機能解析やこれら候補遺伝子のリガンドの同定を行うことで、論文化が期待される。また、雄マウス涙腺由来のESP1が雌の生殖行動に加え、雄マウスでは攻撃行動を惹起すること、さらに自らの攻撃性を亢進させることを見いだしたことは特筆に値する。同じ化合物が雌雄の違いにより異なる行動を惹起することは、大変興味深い成果である。

## 2-5. 高次脳神経回路解析グループ

本グループでは、化学感覚シグナル受容を介した情動・行動発現の変化がどのような神経回路を介しているかの解明を目指している。

行動発現に雌雄差が見られるESP1については、単純ヘルペスウイルス変異体を用いた順行性トレーシングやDREADD (designer receptors exclusively activated by designer drug) 法、catFISH (cellular compartment analysis of temporal activity by fluorescent in situ hybridization) 法、Arc-CreERを用いた神経回路の機能解析法などの最新の解析方法から、雌雄特異的な神経回路を明らかにした。具体的には、ESP1受容体を発現する細胞の情報が、雌雄を問わずに扁桃体内側核(MeA)と後内側扁桃体皮質核(PMCo)に伝えられ、さらに、腹内側核(VMH)と内側視索前野(MPA)に伝えられることを示した。雌マウスの性行動は、PMCoを抑制しても影響は受けないが、MeAを抑制すると消失した。さらに、MeAからは投射される雌のVMHの神経はESP1で興奮することやVMHを破壊すると受け入れ率が低下することから、ESP1による性行動の発現は、MeAからVMHに至る経路が関与していることを明らかにした。化学感覚受容から情動・行動発現に至る神経回路の全貌を明らかにすることは非常に困難であり、ESP1の受容からの一連の神経回路の解明は国際的にも高い水準の研究成果といえる。

今後は、ESP1に対する雌雄特異的な機能的回路が発生過程でどのように形成されるか、VMHにおけるESP1特異的回路と天敵シグナル(ヘビのシグナル)特異的回路がどのような機構で分離されるかなど、発生生物学的に重要な問題を明らかにすることが期待される。また、マウス幼若フェロモンESP22やラット涙中の鋤鼻活性因子に対する機能的受容体や神経回路に関する解析を進めており、残りの研究期間内にこれらのフェロモンに対する行動発現を制御する神経回路を明らかにし、論文化することが期待される。

## 2-6. 脳イメージンググループ

本グループは、脳波計やfNIRS (functional near-infrared spectroscopy) を用いた匂いの中樞神経系への影響をヒトで解析するとともに、悪臭や育児における乳幼児由来の体臭などの影響の解明を目的としている。方法論を心理学にまで拡張し、脳イメージングと合わせた独創的な研究を展開し、特に自閉症における嗅覚特性の評価や、育児における乳幼児由来の体臭の役割解明など、興味深い成果が得られつつある。ただし、現時点では、予備的な段階のものも多く、残りの研究期間で飛躍的な研究の進展が期待される。

脳波計およびfNIRSを用いた脳イメージングにおいて、嗅覚に関する体系的な評価法が確立できれば香料等の評価法の開発に繋がり、食品の味や匂い、質感と美味しさの関係などに関する食

品開発の重要な評価法になりうる。また乳幼児由来の体臭に関するアンケート調査を用いた心理統計学研究では、乳幼児の部位別体臭の差や父母の反応の差などが見られ、父母は衛生と愛着の双方の理由で我が子の体臭を嗅いでいることを明らかにした点は画期的であり、今後更なる新知見が期待出来る。これらの成果は、医薬分野以外における匂い成分の有用性を示すことが期待される。さらに乳幼児の体臭、特に頭部由来の体臭に対する母親の愛着に関しては、動物行動解析グループが行う仔マウスの匂いに基づく養育行動（回収行動）での神経回路との比較解析を行うとともに、頭部由来の体臭成分の同定を残りの研究期間内で進め、論文化することが期待される。自閉症患者の診断に関しても、発達過程での早期診断が求められており、乳児期での嗅覚特性計測に取り組むことを検討してほしい。

本グループは医療や産業界への応用を視野に入れた研究を実施しており、匂いと言葉の一致を指標とする官能検査と匂いの意味記憶を示したこと、自閉症スペクトラム障害における嗅覚特性を評価するなど、極めて挑戦的な課題に取り組んでいることは高く評価できる。

## 2-7. 昆虫・植物化学感覚解析グループ

昆虫の様々な行動発現を規定・制御するフェロモン、あるいは植物傷害における揮発性化合物による個体間コミュニケーションなどは、古くから研究が進められているが、近年においても重要な研究課題である。多くの研究グループが昆虫嗅覚系やフェロモン受容機構に関する研究に取り組むが、本プロジェクトの優位性は新規リガンドの探索にある。

ショウジョウバエ嗅覚系に関する現在までの解析から、嗅覚受容体 OR とヘテロ複合体を形成する共役因子 ORCO (OR co-receptor) の N 末端領域が機能に重要な役割をもつ新規ドメインであること、ショウジョウバエ雄由来の求愛意欲抑制フェロモンに対する馴化作用には GABA (Gamma-aminobutyric acid) が関わること、雄を誘引する雌フェロモンの作用に関与する嗅覚受容体を明らかにしている。またカイコ味覚受容については、桑抽出物中の複数の物質が摂食促進因子として働くことを明らかにするとともに、そのうちの一つであるフルクトースに応答する味覚受容体 BmGr9 (Bombyx mori gustatory receptor-9) の応答特性を明らかにした。さらに食害時に植物が放出し、防御応答遺伝子 Osmotin の発現を誘導する化合物としてカリオフィレン化合物群を同定している。そしてその受容機構を明らかにするため、カリオフィレン固定化ビーズを作製してプルダウンアッセイを行い、化学受容体候補因子を同定している。カイコにおいて、桑が誘引し、クヌギが忌避される分子基盤や、摂食を制御する成分の同定、さらに、植物が低濃度の揮発性化合物をどのように受容しているのかについて、成果が得られつつあり、その分子機構が明らかになれば農業への応用が期待される。ただし実際の農業応用に向けて、環境における安全性など克服すべき問題点の提示も含めて、より具体的な出口戦略が必要である。生化学物質代謝グループとの連携により、新たな機能リガンドを同定し、受容後の分子・神経機構を明らかにすることで、残りの研究期間内での論文化を期待する。なお、昆虫・植物における化学感覚受容の分子機構で、生物種を越えた共通性やシグナル伝達に関する新規分子システムを提唱できれば独創性は高い。その意味で植物の化学受容体の同定は興味深い。これらの成果は未だ予備的ではあるものの、さらなる展開が期待されるものであり、研究進捗は順調であると評価できる。

ただし、昆虫における順応機構や受容体電位整流特性は、脊椎動物とは異なる嗅覚特性を示すこと、また植物は神経系を持たず、情動・行動発現を化学感覚受容のアウトプットとして扱うことが出来ないことから、拡張した概念の提唱などにより、本プロジェクトにおける位置づけを明確にしてほしい。

## 2-8. 化学感覚統合的解析グループ

本グループは、主にゼブラフィッシュを用いた匂い分子と嗅覚神経系の関係解明を目指しており、求愛行動を惹起するプロスタグランジン F2 $\alpha$  の受容体同定や哺乳動物の嗅毛形成に関わる

遺伝子の同定、忌避行動と生殖行動を惹起する嗅覚由来の神経経路を明らかにするなど優れた成果をあげている。特にゼブラフィッシュ皮膚抽出物に特異的に応答する嗅球の3つの糸球体に注目したことで、忌避行動の発現が嗅覚依存的であること、同定した皮膚抽出物中の2種類の化合物がそれぞれ異なる神経系を活性化し忌避行動発現を制御することを明らかにした点は評価できる。化合物が拡散しやすい水中において、行動発現制御に関わる化合物を同定し、活性化する脳領域を特定した点は高く評価できる。ただし皮膚抽出物に由来する活性成分に対する受容体の実体、その受容体（あるいは糸球体）の忌避行動発現における役割、c-fosを指標とすることで明らかとなった、皮膚抽出物由来の活性化成分を感知し忌避行動を惹起する脳領域について、その機能が未解明である。残りの研究期間で、これらを解明し、論文化を目指すとともに、マウスやヒトとゼブラフィッシュの神経回路の比較から、忌避行動発現の分子・神経機構の進化プロセスを明らかにすることが期待される。

## 2-9. プロジェクト全体

匂いや味などの化学感覚は、数百～数千に及ぶ嗅覚受容体を通じた入力から、中枢神経系を経て感知されるが、これらは通常、複数の受容体による複合的な感覚として認識される。この分野における多くの研究は、多様な化合物への応答と多様な嗅覚受容体-神経回路の解析を目指しているのに対し、本プロジェクトでは、情動・行動発現を規定する化合物を絞って、化合物から始まる神経科学・行動科学を展開している点で、本プロジェクトの先行性と独創性が際立つ。

匂いや味に関する化学感覚受容の包括的な理解を目指し、分子進化から心理学までを含めた分野横断的な研究組織の構築、それらのグループ間連携により、動物の情動・行動発現に関わるリガンドと受容体の同定から、疾患に伴う悪臭や乳幼児の体臭まで、人間生活に深く関わる匂いの成分の同定や、一部では香料開発につながる知的財産の確保など、幅広い成果が挙げられている。具体的にはESP1を端緒に、ESP22/Z5-14-OHなどのリガンドや、さらに対応する受容体V2Rp4、V2Roなどの発見、情動・行動発現につながる神経回路の同定など、様々な生物学的現象にかかわる新規の化学感覚シグナルが同定され、さらに、これらに対応する受容体・神経メカニズムが明らかになりつつあるという点は評価できる。また、ムスコ受容体の構造解析（理化学研究所との共同研究）については、膜タンパク質GPCR型であるために最も困難な対象の1つであるが、プロジェクト終了までに成果が挙がることを期待する。

現時点で公表されている論文はそれほど多くはないが、鋤鼻系の一連の研究は非常に独創性の高いものであり、プロジェクトの目標達成に向けた成果を順調に出している事から、全体として高く評価できる。ただし、解析対象を多くしたことにより、現時点で萌芽的な段階の研究も多い。社会的価値の創出にはヒト嗅覚研究の更なる推進が必要であり、本プロジェクトが構築した学際的な研究体制を活かした研究のさらなる加速が求められる。残りの研究期間内でこれまで得られた成果の論文化に重点的に取り組む必要がある。

## 3. 研究成果の科学技術、社会・経済への貢献

### 3-1. 科学技術への貢献

匂いや味に関する化学感覚受容は、健康、医療、快適さなど、人間生活に欠かせない機能の1つであるにも関わらず、その解析の困難さから不明な点が多く残されてきた。多くの研究グループは分子生物学や神経科学をバックグラウンドとするが、研究総括のグループは生化学や化学をバックグラウンドとし、生物学的に重要な化学感覚シグナルの同定手法の確立から、分子・神経機構の解明までを可能にした点で国際的に高い優位性を有している。

本プロジェクトは、フェロモンなどに基づく種々の行動について、様々な化学感覚シグナルの同定から、受容体同定、情動・行動発現に関与する神経回路の同定までを行い、その包括的理解

を深めたことは、学術上極めて大きな貢献である。特に鋤鼻系の化学感覚受容機構に関する貢献は非常に大きい。ただし、これまで重点的に取り組んできた鋤鼻系は生物学的に非常に興味深い系ではあるが、ヒトには存在しないという面も持つ。リガンドと受容体の対応が1対1に近い関係で成り立つ鋤鼻系と比較し、主嗅覚系はリガンドと受容体の対応が複数対複数で成り立つ。また特異的行動を惹起する強力な化学感覚シグナルが自然界から同定された例はないという点でハードルが高いが、今後の発展や応用を考えると、残りの研究期間においては主嗅覚系の化学感覚シグナル受容の分子・神経機構に関するブレークスルーが得られることを期待する。

研究手法についても、超微量の匂い成分の分離・精製や構造解析、生化学、細胞、組織、個体レベルを縦横無尽に駆使した生理活性アッセイ系の構築など、いずれも匂い成分の同定において非常に独創性の高い技術を開発し、その成果を支えている。これらの高度な技術は、未解明な行動発現機構を解明する規範となると同時に、香料開発にとどまらず、医療現場、神経科学など、多くの局面への展開が期待できる点でも、科学技術への貢献は大きいと評価できる。

### 3-2. 社会・経済への貢献

これまで研究総括のグループによる化学感覚シグナルの同定手法の確立が基礎研究の水準を高め、本プロジェクトでの極めて困難な課題に対する果敢な挑戦を通じ、社会・経済への貢献が期待される重要な研究成果が得られつつあり、将来のイノベーションへの期待も高まっている。また本プロジェクトからは、研究分野を先導する研究成果の創出に留まらず、「匂いの科学」の社会への発信、特に、メディアによる紹介なども増え、匂いへの認知度が高まってきている。「匂いの科学」の普及を通じた新産業創出というロングスパンの貢献もありうる。

現時点では個々の「匂い」化合物は市場規模の大きなものでなく、すぐに産業として大きく発展させることは難しいが、個々の化合物が産業応用される可能性は十分に高い。特に研究総括は、香料会社など産業界との連携には積極的であり、本プロジェクト期間内も高校生への実験協力を通じて消臭剤開発に貢献するなど、様々なアプローチで産業へ働きかける姿勢も高く評価できる。個人、あるいは集団規模の嗜好にあわせたフレーバー開発など、食品企業との連携など具体的な戦略をもって進めることが重要である。さらに、ヒト主嗅覚系の化学感覚シグナルやこれらを受容する分子・神経機構が明らかになれば、ヒトの行動発現を制御する機能的な香料の開発や、ヒト疾患を化学感覚シグナルから診断する系の開発など、様々な応用・発展が考えられ、今後の展開に期待したい。

## 4. その他特記すべき事項

### 4-1. 若手研究者支援

本プロジェクトは、バックグラウンドの異なる若手GLを多数抜擢し、彼らの密な連携により学際的研究システムを構築することができた。それぞれのバックグラウンドや専門性に合わせることで、若手研究者の活躍が際立ったことは、若手育成という観点から成功であったと評価する。また、研究総括を除くGL7人のうち4人に女性研究者を登用し、男女共同参画の研究社会実現に多大な寄与をしている。通常、研究総括補佐は1名であるが、本プロジェクトでは女性2人を指名してワークバランスの実現を図るなど、女性の多い研究環境を円滑に運営するための多くの工夫が見られる点は特に評価できる。

一方で、近年は、一部の大学・研究機関で教員の新規採用を凍結するなど、厳しい状況が続いている。現在、それぞれのGLも成果の論文化に向け全力で取り組んでいるが、国内の激しい教員ポスト競争を考えれば、早く転出・栄転の努力を始める必要がある。ERATOプロジェクトでは、若手研究者の転出後もプロジェクト研究の継続が可能であり、残りの研究期間では、GLの行うプロジェクトの論文化の指導とともに、GLや若手研究者の研究キャリア形成を積極的に支援し、



ERATO プロジェクトの終了を見据えた円滑な移行に向けた取り組みが必要である。

#### 4-2. アウトリーチ活動

本プロジェクトは「匂い科学」への注目度もあり、企業、マスコミなどからの取材もかなり多く、ERATO の中でも注目度が高い。研究総括は一般社会へのアウトリーチに対しても積極的であり、アウトリーチ活動として「匂い」や嗅覚研究についての情報を広め、理解を深める努力は、大変高く評価できる。

#### 5. 総合評価

総合的な学術研究として国際的に見ても高い水準にあり、これまで研究総括が確立した業績に関連するテーマを確実にかつ飛躍的に発展させている。化学感覚シグナルの同定を可能とする研究グループは非常に少なく、本プロジェクトの優位性が認められるという点で評価は高い。様々な生物学的現象にかかわる化学感覚シグナルを同定しつつあり、また、これらの分子・神経機構に関しても多くの知見が得られつつある状況で、世界トップクラスの成果を含む、十分な成果が得られてきている。一方で、幅広い生物種・生物学的現象を対象としたために、予備評価の段階では萌芽的な段階の研究も多く、多くの成果が未発表である。残りの研究期間に本プロジェクトで得られた知見の論文文化に重点的に取り組むことが期待される。特に、鋤鼻系と比較して、その受容機構が明らかになっていない主嗅覚系の化学感覚シグナル受容機構に関しては、より挑戦的で、社会貢献度の高いテーマでもあり、ブレークスルーが得られることを期待している。また、本プロジェクトは、ヒトを対象とした分野に研究を展開していることから、動物実験での知見や手法などがどれほどヒトを対象とした研究に応用できるかが重要となる。

以上を総合すると、本プロジェクトは独創的な構想であり、挑戦的な目標達成に向けた学際的研究体制を構築し、高い研究水準につなげたと評価でき、ERATO 制度の特徴を最大限に発揮したものであると評価する。さらに本プロジェクトは全体的に順調な進捗にあり、戦略目標「多様な疾病の新治療・予防法開発、食品安全性向上、環境改善等の産業利用に資する次世代構造生命科学による生命反応・相互作用分子機構の解明と予測をする技術の創出」の達成に資する十分な成果が得られていると評価できる。

以上