

(独)科学技術振興機構
戦略的創造研究推進事業
チーム型研究(CREST)
追跡評価用資料

研究領域「ゲノムの構造と機能」
(1998-2005)

研究総括 大石 道夫

2012. 3. 27

目次

第1章 調査概要	3
本調査概要	3
1. 追跡調査(研究領域全体).....	3
1.1 調査の目的	3
1.2 調査の方法	4
2. アウトプット概要.....	4
2.1 論文数から見た研究成果.....	4
2.2 大型研究助成金から見た研究の発展状況.....	5
2.3 特許からみた研究成果.....	5
3. アウトカム概要	10
3.1 受賞	10
3.2 学会・研究会等への貢献.....	11
第2章 研究領域及び各研究課題の成果・進展の概要	12
1. 研究領域概要	12
1.1 戦略目標	12
1.2 領域概要	12
1.3 研究総括	12
1.4 領域アドバイザー.....	13
1.5 研究課題および研究代表者.....	13
2. 各研究課題の成果・進展.....	15
2.1 平成10年採択研究課題.....	15
2.2 平成11年度採択研究課題.....	17
2.3 平成12年度採択研究課題.....	21
第3章 詳細調査	25
1. 研究課題 「哺乳類特異的ゲノム機能」	25

1.1	研究期間中における状況.....	25
1.2	研究終了後の基礎研究としての継続・発展状況.....	27
1.3	研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用および波及効果.....	28
1.4	研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用および波及効果.....	29
1.5	その他.....	30
2.	研究課題 「アポトーシスにおけるゲノム構造変化の分子機構」.....	32
2.1	研究期間中における状況.....	32
2.2	研究終了後の基礎研究としての継続・発展状況.....	33
2.3	研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用および波及効果.....	35
2.4	研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用および波及効果.....	37
2.5	その他.....	38
3.	研究課題 「p53によるゲノム防御機構」.....	40
3.1	研究期間中における状況.....	40
3.2	研究終了後の基礎研究としての継続・発展状況.....	41
3.3	研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用および波及効果.....	43
3.4	研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用および波及効果.....	45
3.5	その他.....	45
4.	研究課題 「ナノチップテクノロジーの創製とゲノム解析への応用」.....	47
4.1	研究期間中における状況.....	47
4.2	研究終了後の基礎研究としての継続・発展状況.....	48
4.3	研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用および波及効果.....	49
4.4	研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用および波及効果.....	51
4.5	その他.....	54

第 1 章 調査概要

本調査概要

本資料は、戦略的創造研究推進事業のチーム型研究(CREST)(以下、CREST)の研究領域「ゲノムの構造と機能」(1998-2005年)において、研究終了後一定期間を経過した後、副次的効果を含めて研究成果の発展状況や活用状況等を明らかにし、独立行政法人科学技術振興機構(JST)事業及び事業運営の改善等に資する追跡調査をし、追跡評価のためにまとめたものである。

第 1 章では、参加研究代表者全員に対して、論文、特許、研究助成金、受賞などに関するデータベース調査を実施し、領域全体の成果をまとめた。論文発表件数では、CREST 期間中から調査時点までと、CREST 終了後から調査時点までの論文数の比率を算出し、比較的若手の研究代表者が、CREST 終了後の論文数が全体の 50%を上回り、CREST 終了後に、大きく仕事が進展していること等を示した。

研究助成金については、研究代表者のその後の研究課題を調査し、研究代表者の研究展開の指標とした。特許に関しては、研究代表者が発明人となっている特許を検索し、その中から、JST が出願人として出願した特許が登録されたものについてまとめた。

第 2 章では、研究領域の概要を記した。「ゲノムの構造と機能」は、発足当時、急速に発展しつつある各種生物のゲノムの構造とその機能に関する研究を対象とするもので、具体的には、種々のゲノムの構造解析、ゲノム解析技術、ゲノム機能の分子生物学的研究、ゲノム研究に関連した遺伝子やタンパク質の研究、それらの研究成果に基づく細胞の機能発現に関する研究等が含まれている。

また、第 1 章の調査結果をもとに、研究代表者ごとに、①プロジェクト期間中の主な研究成果ならびに②主な継続状況を記載した。

第 3 章では、研究総括と相談の上、代表事例を抽出し、抽出された研究者 4 名に対して、科学技術的、社会的および経済的な波及効果について、インタビュー調査を行った。

詳細インタビュー調査からは、CREST 期間中に確立した研究基盤を、さらに大きく発展させて、基礎研究分野であるいは応用研究分野で世界の研究の進展に大きく貢献していることが窺える。

1. 追跡調査(研究領域全体)

1.1 調査の目的

戦略的創造研究推進事業において、研究終了後一定期間を経過した後、副次的効果を含めて研究成果の発展状況や活用状況を明らかにし、JST 事業及び事業運営の改善等に資するために追跡調査を行う。

1.2 調査の方法

研究代表者全員に対して、論文、研究助成金、特許、受賞などに関するデータベース調査を実施し、その結果を2.アウトプット概要として、2.1 論文数から見た研究成果、2.2 大型研究助成金からみた研究の発展状況、2.3 特許からみた研究成果としてまとめた。また、3 アウトカム概要として、3.1 受賞、3.2 学会・研究会等への貢献をまとめた。さらに、2-5 各研究課題のプロジェクト期間中の主な成果と継続状況として、各研究代表者について、終了報告書や事後評価に上記データを加えて、概略を記載した。

2. アウトプット概要

2.1 論文数から見た研究成果

論文発表件数の推移は研究者の研究活動を示す一つの指標であると考えられるため、CESRT 開始時からの論文数と終了後の論文数を比較した。

表 2-1 は論文データベース Scopus(エルゼビア社)の著者名検索を用いて、研究者名を特定し、その論文リストから、プロジェクト開始時から調査時点までならびにプロジェクト終了時から調査時点までの原著論文及び総説の論文数を求めたものである。プロジェクト終了後の研究代表者の研究発展状況を知る指標として、プロジェクト終了時からの論文数のプロジェクト開始時からの論文数の割合を算出して示した。

表 2-1 プロジェクト期間からとプロジェクト終了後の論文数

番号	研究課題	研究 代表者名	①PJ 開始時		②PJ 終了後の		% ②/①
			からの論文数		論文数		
H10-1	哺乳類特異的ゲノム機能	石野 史敏	1998～	61	2004～	37	60.7%
H10-2	アポトーシスにおけるゲノム構造変化の分子機構	長田 重一	1998～	124	2004～	48	38.7%
H10-3	組換えを介したゲノム動態制御	柴田 武彦	1998～	112	2004～	57	50.9%
H10-4	器官形成に関わるゲノム情報の解読	松原 謙一	1998～	62	2004～	32	51.6%
H10-5	大腸菌におけるゲノム機能の体系的解析	森 浩禎	1998～	97	2004～	64	66.0%
H11-1	p53 によるゲノム防御機構	田矢 洋一	1999～	81	2005～	25	30.9%
H11-2	ゲノム情報維持の分子メカニズム	花岡 文雄	1999～	185	2005～	80	43.2%
H11-3	ナノチップテクノロジーの創製とゲノム解析への応用	馬場 嘉信	1999～	212	2005～	134	63.2%
H11-4	ゲノムの安定保持を保證する細胞核構造の解明	平岡 泰	1999～	107	2005～	52	48.6%
H11-5	核内因子の局在と修飾に関する化学遺伝学的研究	吉田 稔*	1999～	105	2005～	54	51.4%
H12-1	高等真核細胞で標的組み換えの効率を上昇させる方法の開発	武田 俊一	2000～	124	2006～	79	63.7%
H12-2	klotho マウスをモデルとしたゲノム機能の体系的研究	鍋島 陽一	2000～	107	2006～	36	33.6%
H12-3	染色体転座・微細欠失からの疾病遺伝子の単離と解析	新川 詔夫	2000～	153	2006～	52	34.0%
H12-4	クラスター型カドヘリンのゲノム構造・機能の解析	八木 健	2000～	100	2006～	39	39.0%

調査は 2011 年 10 月実施、*は 2011 年 9 月実施

2.2 大型研究助成金から見た研究の発展状況

研究の展開を大枠で把握するために、表 2-2 に大型研究助成金の取得状況を纏めて示した。研究代表者のほとんどはプロジェクト期間中あるいは終了後、文部科学省の科研費 特定領域研究、学術創成研究費、基盤研究 (A) (B) (S)、JST/CREST からの発展研究(SORST)の研究補助金を得て、研究をさらに展開していることが窺える。

2.3 特許からみた研究成果

特許の出願件数ならびに登録件数は基礎研究から産業への貢献を分析する一つの指標であると考えられるため、本研究領域から JST が出願人となり、出願し、登録された特許を表 2-3 にまとめた。

石野史敏は出願件数 3 件のうち 2 件が、長田重一は 5 件のうち 4 件が、柴田武彦は 8 件中 3 件が、森 浩禎は 3 件のうち 2 件が登録されている。花岡文雄は 1 件を出願し、登録されている。馬場嘉信は 6 件を出願し、そのうち 3 件が登録されている。また、吉田 稔、鍋島陽一、八木 健はそれぞれ 4 件、2 件、3 件の特許出願を行い、2 件が登録されている。

その他、研究代表者が企業と共同で出願した特許については、次章（第 2 章）第 2 節に個別に記載した。

表 2-2 大型研究補助金の取得状況

研究 代表者	N °	事業名	機関名	テーマ	期間
石野 史敏	1	特定領域研究 代表	文部科学省	「個体発生における生殖細胞系列と体細胞系列のエピジェネティクス」	2003 ～2007 年度
	2	三菱財団自然科学研究	公益財団法人 三菱財団	「獲得遺伝子による哺乳類の新規ゲノム機能」	2005 年度
	3	学術創成研究費 代表	文部科学省	「ゲノム刷込みに関連する哺乳類特異的遺伝子群の 個体発生・系統発生における役割」	2006～ 2010 年度
長田 重一	1	科研費 特定領域研究 代表	文部科学省	「細胞死の分子機構とその生理作用の解析」	2000～ 2004 年度
	2	SORST	科学技術振興 機構	「アポトーシスと食食の分子機構とその生理作用」	2003～ 2008 年度
	3	科研費 特別推進研究 代表	文部科学省	「細胞死の分子機構とその生理作用」	2005～ 2009 年度
	4	CREST	科学技術振興 機構	「アポトーシス細胞の食食・分解とその異常」	2008～ 2012 年度
柴田 武彦	1	科研費 基盤研究(B) 代表	文部科学省	「相同 DNA 対合蛋白質の相同組換え開始機能と DNA 複製開始機能の基礎」	2005～ 2006 年度
	2	科研費 基盤研究(B) 代表	文部科学省	「DNA 組換えにおける、相同性識別忠実度を支配 する分子機構」	2007～ 2009 年度
	3	科研費 新学術領域研究 (研究領域提案型) 代表	文部科学省	「組換え酵素における天然変性領域の機能」	2009～ 2011 年度
	4	科研費 基盤研究(A) 代表	文部科学省	「相同 DNA 組換え開始自在制御による新規ゲノム 多様化機構の検証と標的組換えの実現」	2010～ 2011 年度
森 浩禎	1	科研費 基盤研究(A) 代表	文部科学省	「大腸菌 genetic network の解明」	2006～ 2008 年度
	2	名古屋大学グローバル COE プログラム		「生命科学における open source への取り組み- デ ータベース等リソース開発及びその提供 -」	2007 年度
	3	基盤研究(A)代表	文部科学省	「バクテリア細胞定常状態における細胞死に機能す る遺伝子ネットワーク解析」	2010～ 2011 年度
田矢 洋一	1	科研費 特定領域研究 (C)→特定領域研究代表	文部科学省	「RB 経路と p53 経路の相関性の解析」	2000～ 2004 年度
	2	SORST	科学技術振興 機構	「p53 と RB 蛋白質によるアポトーシスと細胞老化 の制御」	2004 年度～ 2007 年度
	3	科研費 特定領域研究 代表	文部科学省	「クラスリン重鎖による p53 の転写活性化能制御の 機構の研究」	2005～ 2008 年度
	4	Research Center of Excellence (RCE)	シンガポール 国家研究基金	「The Functions and Applications of the Tumour Suppressor p53 and Retinoblastoma (RB) Proteins」	2008 年度～
花岡 文雄	1	科研費 基盤研究(A) 代表	文部科学省	「DNA 修復に関わる新しい制御機構の解明」	2001～ 2003 年度
	2	科研費 基盤研究(A) 代表	文部科学省	「DNA 修復におけるクロマチン構造変換とその制 御機構」	2004～ 2006 年度
	3	SORST	科学技術振興 機構	ゲノムの修復機構を基盤とした癌化・老化の制御	2004～ 2008 年度
	4	科研費 特定領域研究 代表	文部科学省	「損傷乗の越え複製の分子機構と発がんへの関与」	2005～ 2009 年度
	5	科研費基盤研究(A)代表	文部科学省	「DNA 損傷による複製フォークの進行阻害に対す る細胞応答」	2007～ 2009 年度

	6	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型) 代表	文部科学省	「ゲノム複製・修復・転写のカップリングと普遍的なクロマチン構造変換機構」	2010～2011 年度
	7	新学術領域研究(研究領域提案型)代表	文部科学省	「複製と修復をカップリングする損傷乗り越え複製の普遍性」	2010～2011 年度
	8	基盤研究(A)代表	文部科学省	「遺伝子改変マウスを利用した損傷乗り越え型 DNA ポリメラーゼの機能解析」	2010～2011 年度
馬場嘉信	1	NEDO	経済産業省	先進ナノバイオデバイスプロジェクト	2003～2006 年度
	2	先端研究施設共用イノベーション創出事業ナノテクノロジー・ネットワーク	文部科学省	中部地区ナノテク総合支援；「ナノ材料創製加工と先端危機分析」	2007～2012 年度
	3	科研費 基盤研究(A) 代表	文部科学省	「エピジェネティクス解析のための 1 分子ゲノム DNA メチル化検出デバイスの開発」	2008～2011 年度
平岡泰	1	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型) 代表	文部科学省	「遺伝情報収納・発現・継承の時空間場」	2008～2011 年度
	2	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型) 代表	文部科学省	「遺伝情報継承のメカニズム」	2008～2011 年度
	3	科研費 基盤研究(A) 代表	文部科学省	「non-coding RNA タンパク質複合体の相同染色体認識における役割の解明」	2011 年度
吉田稔	1	科研費基盤研究(A) 代表	文部科学省	「生命機能を制御する鍵反応タンパク質アセチル化に関する化学遺伝学的研究」	2003～2005 年度
	2	科研費 特定領域研究 代表	文部科学省	「クロマチンの構造と機能の制御に基づく分子創薬」	2005～2009 年度
	3	CREST	科学技術振興機構	「代謝調節機構解析に基づく細胞機能の制御基盤技術」	2005～2010 年度
	4	科研費 基盤研究(S) 代表	文部科学省	「スプライシング因子の新機能に関する化学遺伝学研究」	2009～2011 年度
	5	CREST	科学技術振興機構	「人工多能性幹細胞(iPS 細胞)作製・制御等の医療基盤技術」	2010～2015 年度
武田俊一	1	科研費 基盤研究(B) 代表	文部科学省	「標的組換え効率が高いニワトリ B リンパ細胞株、DT40 が効率の高い原因の解明」	2005～2006 年度
	2	科研費 特定領域研究 代表	文部科学省	「DNA 修復機構の、逆遺伝学的手法(ニワトリ細胞株とメダカ)による機能解析」	2005～2009 年度
	3	科研費 基盤研究(A) 代表	文部科学省	「ニワトリ細胞株 DT40 の遺伝子破壊による、DNA 損傷への応答機構の網羅的解析」	2008～2010 年度
	4	科研費 基盤研究(S) 代表	文部科学省	「遺伝子破壊細胞を使った、化学物質の生物効果をハイスループットに解析するシステム」	2011 年度
鍋島陽一	1	科研費 基盤研究(S) 代表	文部科学省	「Klotho・Nat/K+ATPase 複合体が制御する生体応答システムの研究」	2005～2009 年度
	2	CREST	科学技術振興機構	「代謝調節機構解析に基づく細胞機能の制御基盤技術」	2006～2011 年度
	3	科研費 基盤研究(S) 代表	文部科学省	「クロトーフファミリーの分子機能解明を基盤とした代謝の臓器相関に関する研究」	2010～2011 年度
新川詔夫	1	科研費 基盤研究(S) 代表	文部科学省	「コンソーシアムによる単一遺伝子病の連鎖解析と疾患遺伝子同定」	2001～2005 年度
	2	SORST	科学技術振興機構	「染色体構造異常を基盤とした疾病遺伝子の単離と解析」	2005～2008 年度
	3	科研費 特定領域研究 代表	文部科学省	「多発家系を基盤にした単・少・多因子疾患関連遺伝子の探索」	2005～2009 年度

	4	科研費 代表	基盤研究(B)	文部科学省	「正常多様性形質の分子遺伝学的研究」	2010 ～2011 年度
八木 健	1	科研費 代表	基盤研究(S)	文部科学省	「神経回路形成・再編成における CNR ファミリーの生体内機能の解析」	2002 ～2006 年度
	2	科研費 代表	特定領域研究	文部科学省	「CNR/プロトカドヘリン分子群を用いた脳システム形成と制御の解析」	2005 ～2009 年度
	3	科研費 代表	基盤研究(S)	文部科学省	「神経細胞多様化と神経回路組織化をもたらす分子メカニズムの解析」	2007 ～2011 年度

表 2-3 登録特許リスト

研究 代表 者	出願 番号	公開 番号	特許番号	発明者/ 考案者	出願人/ 権利者	発明の名称	国際出願番号
石野 史敏	特願 H09- 236208	特開 H11- 075844	特許 003420032 号 (2003.04.18)	石野 史敏	科学技術振興事業団	発ガン抑制遺伝子	-
	特願 H11- 298273	特開 2001- 112373	特許 004447705 号 (2010.01.29)	石野 史敏, 三吉 直樹, 石野 知子, 横山 峯介, 若菜 茂晴	(独)科学技術振興機構, 三菱化学株式会社	糖尿病発症モデル哺乳動物	WO0128321 (A1) 2001.04.26 (US7271311 (B2) 2007.09.18 EP1240822 (B1) 2006.05.03)
長田 重一	特願 2001- 116050	特開 2002- 306022	特許 004409785 号 (2009.11.20)	長田 重一	(独)科学技術振興機構	DNA se I I 遺伝子機能欠 損貧血症モデル非ヒト動物	-
	特願 2001- 354282	特開 2003- 155251	特許 004160292 号 (2008.07.25)	長田 重一	(独)科学技術振興機構	生体内のアポトーシス細胞の 除去促進剤及び除去阻害剤	-
	特願 2003- 16334 6	特開 2004- 357652	特許 004230284 号 (2008.12.12)	長田 重一	(独)科学技術振興機構	白内障モデル動物	-
	特願 2003- 394623	特開 2005- 151867	特許 004368668 号 (2009.09.04)	長田 重一	(独)科学技術振興機構	自己免疫疾患モデル動物	-
柴田 武彦	特願 2004- 007614	特開 2005- 198548	特許 004235908 号 (2008.12.26)	太田 邦史, 水野 健一, 柴田 武彦	(独)理化学研究所, (独)科学技術振興機構	クロマチン再編成因子の機能 変化による相同組換えの制御 方法	-
	特願 2004- 338029	特開 2006- 141322	特許 004158920 号 (2008.07.25)	太田 邦史, 瀬尾 秀宗, 廣田 耕志, 柴田 武彦	(独)理化学研究所, (独)科学技術振興機構	耐熱性多頻度 DNA 切断酵素 の細胞内活性化によるゲノム 再編成の誘発方法	WO2006054766 (A1) 2006.05.26
	特願 2004- 524174		特許 004214234 号 (2008.11.14)	太田 邦史, 瀬尾 秀宗, 柴田 武彦	(独)理化学研究所, (独)科学技術振興機構	体細胞相同組換えの促進方法 及び特異的抗体の作製方法	WO2004011644 (A1) 2004.02.05 (US7776599 (B2) 2010.08.17 EP1536004 (B1) 2010.12.01 CN100379862 (C) 2008.04.09)

森 浩禎	特願 2002- 055017	特開 2003- 256407	特許 003983569 号 (2007.07.13)	金谷 重彦, 森 浩禎, 大島 拓, 増田 泰	(独)科学技術振興機構	多変量解析システム、発現プロファイル解析方法、コンピュータプログラム、コンピュータ読み取り可能な記憶媒体	-
	特願 2006- 331081	特開 2007- 157163	特許 004255970 号 (2009.02.06)	金谷 重彦, 森 浩禎, 大島 拓, 増田 泰	(独)科学技術振興機構	多変量解析システム、コンピュータプログラム、コンピュータ読み取り可能な記憶媒体	-
花岡 文雄	特願 2002- 344279	特開 2004- 173599	特許 004402349 号 (2009.11.06)	菅澤 薫, 花岡 文雄, 清水 祐一郎	(独)科学技術振興機構, (独)理化学研究所	DNA 損傷修復剤とスクリーニング方法	-
馬場 嘉信	特願 2002- 344191	特開 2004- 173595	特許 004173357 号 (2008.08.22)	田淵 眞理, 馬場 嘉信	(独)科学技術振興機構	組織培養、蛋白質抽出並びに蛋白質濃縮用デバイス	-
	特願 2003- 500551		特許 003977327 号 (2007.06.29)	田淵 眞理, 馬場 嘉信	(独)科学技術振興機構	電気泳動法	WO02097421 (A1)2002.12.05 JP3977327 (B2)2007.09.19 US7410559 (B2)2008.08.12 CA2448728 (C)2009.08.18
	特願 2004- 116467	特開 2005- 300333	特許 004411390 号 (2009.11.27)	大家 利彦, 馬場 嘉信, 篠原 康雄	(独)産業技術総合研究所	マイクロ液流制御方法及び制御装置	-
吉田 稔	特願 2001- 074263	特開 2002- 272457	特許 004583638 号 (2010.09.10)	小松 靖彦, 吉田 稔	(独)科学技術振興機構	アセチルリジン認識モノクローナル抗体及びその製造方法	WO02074962 (A1)2002.09.26 (US7204984 (B2)2007.04.17 EP1380646 (B1)2008.09.17 CA2441187 (C)2009.02.10)
	特願 2002- 081360	特開 2003- 274958	特許 004049364 号 (2007.12.07)	吉田 稔, 松山 晃久	(独)科学技術振興機構	多コピー型・ゲノム挿入型の選択両用ベクター	-
鍋島 陽一	特願 2004- 135457	特開 2005- 006647	特許 004402511 号 (2009.11.06)	鍋島 陽一, 遠山 治	(独)科学技術振興機構	クロソ蛋白質の酵素活性の測定法及びその利用	-
	特願 2006- 235245	特開 2008- 054578	特許 004684189 号 (2011.02.18)	曾根 雅紀, 鍋島 陽一	(独)科学技術振興機構	アルツハイマー病発症機構に関わる遺伝子	-
八木 健	特願 2003- 284446	特開 2005- 055227	特許 004143498 号 (2008.06.20)	八木 健, 服部 功太郎, 福迫 博	(独)科学技術振興機構	統合失調症の判定方法	-
	特願 2005- 077327	特開 2006- 254804	特許 004548662 号 (2010.07.16)	八木 健, 長田 智治	(独)科学技術振興機構	核移植技術による胚性幹細胞	-

3. アウトカム概要

3.1 受賞

本プロジェクト終了後、数名の研究代表者は研究成果が評価され、表 3-1 に示すような賞を受賞している。本研究領域は日本薬学会、日本化学会、日本遺伝学会等の学会への貢献していることが窺えるとともに、文化功労者等を輩出し、わが国の文化にも貢献していることがわかる。

表 3-1 受賞リスト

研究者名	受賞名	年度
長田重一	International Cell Death Prize (2004 年)	2004 年度(平成 16 年度)
	文化功労者顕彰	2001 年度(平成 13 年度)
	恩賜賞・学士院賞	2000 年度(平成 12 年度)
松原謙一	瑞宝重光章	2009 年度(平成 21 年度)
	文化功労者	2006 年度(平成 18 年度)
森浩禎	公益財団法人 長瀬科学技術振興財団 生化学	2010 年度(平成 22 年度)
田矢洋一	トムソンサイエンティフィック・リサーチフロン ト・アワード (米国トムソンサイエンティフィック社)	2004 年度(平成 16 年度)
	高松宮妃癌研究基金学術賞	2002 年度(平成 14 年度)
花岡文雄	文部科学大臣表彰科学技術賞	2011 年度(平成 23 年度)
	日本薬学会賞(ゲノム情報維持の分子機構に関する研究)	2009 年度(平成 21 年度)
	内藤記念科学振興賞(高発がん性遺伝病細胞を用いた遺伝情報維持機構の解明)	2008 年度(平成 20 年度)
馬場嘉信	日本化学会学術賞	2007 年度(平成 19 年度)
吉田稔	科学技術分野の文部科学大臣表彰 科学技術賞 研究部門	2010 年度
武田俊一	日本遺伝学会奨励賞	2001 年度(平成 13 年度)
	紫綬褒章	2010 年度(平成 22 年度)
	文部科学大臣表彰科学技術賞受賞	2009 年度(平成 21 年度)
鍋島陽一	岡本国際賞受賞	2009 年度(平成 21 年度)
	武田医学賞受賞	2007 年度(平成 19 年度)
	上原賞受賞	2006 年度(平成 18 年度)
新川詔夫	日本人類遺伝学会 学会賞	2008 年度

3.2 学会・研究会等への貢献

表 3-2 に学会等に貢献した研究者を示した。石野史敏は医薬基盤研究所に実験動物研究資源バンクの創設に尽力し、病態モデルとして重要な自然発症疾患モデルマウスや治療法の開発研究に不可欠の難病モデル動物の収集や提供などを軌道に乗せた。柴田武彦はよこはまバイオマス研究会を発足させ、森 浩禎は日本ゲノム微生物学会を設立した。吉田 稔は日本エピジェネティクス研究会の幹事を務め、それぞれに学会や研究会の創設に貢献している。

表 3-2 学会等に貢献した研究者

研究者名	学会・研究会名	創設・貢献	年代
石野史敏	独立行政法人 医薬基盤研究所 実験動物研究資源バンク	樹立者	2005 年～
柴田武彦	よこはまバイオマス研究会	発起人	2008 年度
森 浩禎	情報処理学会 バイオ情報学研究会	提案者	2005 年度
森 浩禎	日本ゲノム微生物学会	設立発起人	2007 年度
吉田 稔	日本エピジェネティクス研究会	幹事	2006 年設立

第 2 章 研究領域及び各研究課題の成果・進展の概要

1. 研究領域概要

1.1 戦略目標

「分子レベルの新機能発現を通じた技術革新」

我が国が、長引く景気の停滞や国内産業の空洞化を克服し、活力ある社会を維持・発展させていくためには、既存の概念にとらわれず、新たな分野・領域を開拓し、独創的・革新的な技術の創生を通じて、新技術・新産業を創出していかなければならない。また、新しい革新技术の波が分子レベルでの新機能発現により誕生していることを考慮し、重点的にこの分野を推進し、社会の活性化を図っていくことが重要である。

このため、分子レベルでの機能発現の視点から、世界レベルの大きな成果が期待できる新機能デバイス等の開発、新たな物性や機能を有する新材料の開発、ゲノムの構造・機能の解明や遺伝子機能の特定・制御技術の開発を目指す研究等を進めることが不可欠である。

したがって、戦略目標を、知的資産を拡大するとともに、新技術・新産業の創出を目指す「分子レベルの新機能発現を通じた技術革新」とする。

1.2 領域概要

現在急速に発展しつつある各種生物のゲノムの構造とその機能に関する研究を対象とするものである。具体的には、種々のゲノムの構造解析、ゲノム解析技術、ゲノム機能の分子生物学的研究、ゲノム研究に関連した遺伝子やタンパク質の研究、それらの研究成果に基づく細胞の機能発現に関する研究等が含まれる。

1.3 研究総括

大石 道夫 (財)かずさ DNA 研究所 所長

総括の意見(当時を振り返って)

発足当時(1998 年度)、ゲノムは分子生物学の中心課題であったため、広い範囲で募集を行い、基礎生物学の展開を試みた。サイエンスは 3-5 年と区切って終わるものではないので、途切れずに拓げてゆきたいと考えていた。

CREST の一般論としては、1995 年から 15 年近く続いており、最近の科学情勢の中では、画期的なシステムであり、資金に柔軟な対応が出来き、多くの研究者が応募して、成果が

上がったと思う。分野は基礎から応用へと及んでいるが、応用は評価しやすいという風潮を是正しなければならない。当時、ヒトゲノムの塩基配列も分かっていなかったので、生命科学の方向性を見出し、本邦の若手研究者や他分野に刺激を与えた点で意義ある。参加した14名の研究代表者の全てが良いとは言えないが、独創性のある仕事や基礎研究分野を開拓した者も多い。

1.4 領域アドバイザー

表 1-4 領域アドバイザー

領域 アドバイザー	所属	役職	任期
磯野 克己	(独)製品評価技術基盤機構 バイオテクノロジー本部	特別顧問	平成10年12月 ～平成18年3月
岩淵 雅樹	岡山県生物科学総合研究所	所長	平成10年12月 ～平成18年3月
大木 操	国立がんセンター研究所	客員研究員	平成10年12月 ～平成18年3月
小原 雄治	国立遺伝学研究所	所長	平成10年12月 ～平成18年3月
高浪 満	京都大学	名誉教授	平成10年12月 ～平成18年3月
中村 祐輔	東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター	ヒトゲノム解析センター長	平成10年12月 ～平成18年3月
柳田 充弘	京都大学大学院生命科学研究科	特任教授	平成10年12月 ～平成18年3月

1.5 研究課題および研究代表者

研究課題(研究者)の公募は平成10年度から3年間、3期にわたり、総計14件の研究課題を採択した。表1-5に各期の研究課題、研究代表者、採択当時の所属機関と役職ならびに現在の所属と役職を示した。

表 1-5 研究課題と研究者所属

番号	研究課題	研究者名	所属(PJ 時)	現所属
H10-1	哺乳類特異的ゲノム機能	石野 史敏	東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授	東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授
H10-2	アポトーシスにおけるゲノム構造変化の分子機構	長田 重一	大阪大学大学院生命機能研究科 教授	京都大学医学(系)研究科(研究院) 教授
H10-3	組換えを介したゲノム動態制御	柴田 武彦	(独)理化学研究所遺伝生化学研究室 主任研究員	(独)理化学研究所基幹研究所遺伝制御科学特別研究ユニット ユニットリーダー
H10-4	器官形成に関わるゲノム情報の解読	松原 謙一	(財)国際高等研究所 学術参与	(株)DNA チップ研究所 社長
H10-5	大腸菌におけるゲノム機能の体系的解析	森 浩禎	奈良先端科学技術大学院大学	奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科 教授
H11-1	p53 によるゲノム防御機構	田矢 洋一	国立がんセンター研究所放射線研究部 部長	シンガポール国立大学癌研究所 教授
H11-2	ゲノム情報維持の分子メカニズム	花岡 文雄	(独)理化学研究所細胞生理学研究室 主任研究員	学習院大学理学部 教授
H11-3	ナノチップテクノロジーの創製とゲノム解析への応用	馬場 嘉信	名古屋大学大学院工学研究科 教授	名古屋大学大学院工学研究科 教授
H11-4	ゲノムの安定保持を保証する細胞核構造の解明	平岡 泰	(独)情報通信研究機構関西先端研究センター	大阪大学生命機能研究科 教授
H11-5	核内因子の局在と修飾に関する化学遺伝学的研究	吉田 稔	(独)理化学研究所化学遺伝学研究室 主任研究員	(独)理化学研究所化学遺伝学研究室 主任研究員
H12-1	高等真核細胞で標的組み換えの効率を上昇させる方法の開発	武田 俊一	京都大学大学院医学研究科 教授	京都大学医学研究科(研究院) 教授
H12-2	klotho マウスをモデルとしたゲノム機能の体系的な研究	鍋島 陽一	京都大学大学院医学研究科 教授	京都大学 医学研究科(研究院) 教授
H12-3	染色体転座・微細欠失からの疾病遺伝子の単離と解析	新川 詔夫	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授	北海道医療大学 教授
H12-4	クラスター型カドヘリンのゲノム構造・機能の解析	八木 健	大阪大学大学院生命機能研究科 教授	大阪大学生命機能研究科 教授

2. 各研究課題の成果・進展

2.1 平成 10 年採択研究課題

(1) 哺乳類特異的ゲノム機能

石野 史敏 (東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授)

①プロジェクト期間中の主な研究成果

ゲノムインプリンティングは父親または母親由来の哺乳類に特異的な遺伝子発現機構である。体細胞クローン技術を用いた生殖細胞系列での記憶の成立、体細胞系列での片親性発現パターンの成立の分子機構等の総合的な解析の結果、哺乳類の個体発生機構にこれが必須の機能を持つことを証明した(コンプリメンテーション仮説)。また、本プロジェクトの発展として、哺乳動物派生の原因のひとつである胎盤形成の遺伝子を同定し、これがレトロトランスポゾン由来であるという重要な発見を行い、哺乳類ゲノム機能の進化にレトロトランスポゾンが重要な役割を果たした証拠を示し、世界的に注目を浴びた。

②主な継続状況(PJ 終了後)

2003～2007 年度には科研費 特定領域研究 「個体発生における生殖細胞系列と体細胞系列のエピジェネティクス」において、胎児期後期の成長、致死性に関係するマウス染色体 12 番遠位部(ヒト染色体 14 番 q32.2)の原因遺伝子を同定した。

2006～2010 年度には科研費 学術創成研究「ゲノム刷込みに関連する哺乳類特異的遺伝子群の個体発生・系統発生における役割」において、トランスポゾンから内在性遺伝子への遺伝子・タンパク質レベルでの進化の解明を行い、哺乳類の 3 グループの *PEG10* 領域のゲノム解析から、*PEG10* が胎生哺乳類にのみ存在することを明らかにした。

(2) アポトーシスにおけるゲノム構造変化の分子機構

長田 重一 (大阪大学大学院生命機能研究科 教授)

①プロジェクト期間中の主な研究成果

動物の発生の過程では多くの細胞が DNA の分解を伴うアポトーシスで死滅する。一方、赤血球、目のレンズ細胞では分化過程で DNA が分解され、機能のある細胞になる。本プロジェクトではアポトーシスの際のゲノム構造の変化を詳細に解析し、特にアポトーシスにおける DNA の分解に関与している酵素を同定した。これら酵素の遺伝子を欠損するマウスを樹立し、アポトーシス時の DNA が分解されなければ種々の組織の発生が阻害されること、赤血球の核が分解されなければ貧血になること、レンズ細胞の DNA が分解されなければ白内障になるなどの生物学的意義を明らかにし、国際的に極めて高い評価を得た。

②主な継続状況(PJ 終了後)

2000～2004年度には科研費 特定領域研究 「細胞死の分子機構とその生理作用の解析」において、2003～2008年度にはSORST「アポトーシスと食の分子機構とその生理作用」において、2005～2009年度には科研費 特別推進研究 「細胞死の分子機構とその生理作用」に

において、研究を展開している。ことに、アポトーシス細胞が分解されないと炎症反応を惹起することを示した研究は、細胞生物学的な重要な現象の分子機構の解明を通じて難治性のヒト疾患の発症機序の解明に迫るもので、大きなインパクトを与えつつある。

これらの成果が評価され、2000年には恩賜賞・学士院賞を、2001年には、文化功労者顕彰を受け、2010年12月には学士院会員に選ばれている。

(3) 組換えを介したゲノム動態制御

柴田 武彦 ((独)理化学研究所遺伝生化学研究室 主任研究員)

①プロジェクト期間中の主な研究成果

バクテリアから高等動物にいたる様々なモデル生物系において組換えのメカニズムを詳細に解析し、(i) 相同組換えに特異的な DNA 立体構造から「ヘテロ二本鎖形成は DNA 自身の固有機能である」という示唆を得、この反応を行う新規の蛋白質群を見付けた。その一つ、Mhr1 が mt 遺伝の基本「ホモプラスミー」に働くという、組換えの新機能を見付け、その機構の概要を示した。(ii) 酵母をモデル生物とし、減数分裂期相同組換えを開始する DNA 二本鎖切断に働く 2 階層のクロマチンを介した制御系の諸要因をほぼ明らかにした。更に、これらの知見に基づく全く新しい原理による高頻度または部位指定相同組換え誘導技術とそれを利用した遺伝的多様化技術を実現した。

②主な継続状況(PJ 終了後)

基礎研究としては、科研費 基盤研究(B)の代表として、2005～2006 年度には「相同 DNA 対合蛋白質の相同組換え開始機能と DNA 複製開始機能の基礎」、2007～2009 年度には「DNA 組換えにおける、相同性識別忠実度を支配する分子機構」、2009～2011 年度には科研費 新学術領域研究 「組換え酵素における天然変性領域の機能」2010～2011 年度には科研費 基盤研究(A)の代表として、研究を展開している。

応用に向けて、JST、理化学研究所、企業等から出願した特許は 27 件に及び、8 件が国内特許として登録されており、そのうち 7 件は国際特許として、登録されている。

(4) 器官形成に関わるゲノム情報の解読

松原 謙一 ((財)国際高等研究所 学術参与)

①プロジェクト期間中の主な研究成果

マウスの小脳は出生後に起こる脳形成を調べるモデル系である。先ず外顆粒層の細胞が大増殖を起こし、次いで細胞移動、繊維ネットワークと継起し、全体として成熟に到る。この間に起こる遺伝子発現プロファイルの空間的及び時間的変動を小脳全体と微小切り出し試料について ATAC-PCR 法と DNA チップ法ならびにハイスループット形質転換法に依って調査し、その振る舞いと器官形成における細胞群の振る舞いと対応関係を検討した。これらの成果をデータベース化して公開し、また、介在する制御機構の解析を試みた。

②主な継続状況(PJ 終了後)

松原は1999年にはベンチャー企業である株式会社DNAチップ研究所を設立し、社長に就任した。同社は先進技術開発とその移転、遺伝子・ゲノム解析関連への広い視野と国際的情報収集および先進的情報解析能力を駆使したサービスの提供を実現するために、「①自らを特徴づける高度技術開発を続けるグループとして日本の研究コミュニティに貢献する。②顧客の要望に対応した受託解析、特にトータルサービスに事業の重点を置く。③個別化医療に向かう社会に対応した研究開発を進め、この成果を基に事業展開を図る。」の三点を経営目標に掲げている。同ベンチャー企業等を出願人として、出願されて特許は30件に及ぶが、そのうち2件が国内特許として成立している。

これらの活躍が、高く評価され、2006年度には文化功労者に選出され、2009年度には、瑞宝重光章を受賞している。

(5) 大腸菌におけるゲノム機能の体系的解析

森 浩 禎 (奈良先端科学技術大学院大学遺伝子教育研究センター 教授)

①プロジェクト期間中の主な研究成果

大腸菌は地球上で最も解析の進んだ生物である。そのゲノム機能を様々な面から体系的に解析し、これを利用して細胞という生命の基本システムの完全理解への研究基盤構築が本研究の目的であった。ゲノム構造から予測される全遺伝子のクローンと欠失株のリソース作製を行い、それを基にした細胞内全転写ネットワーク解明及びタンパク質相互作用地図作製など網羅的な研究を推進した。解析基盤となるバイオインフォマティックスの技術開発も進め、解析結果等はデータベースとして公開し、国際的にも高く評価される成果を得た。

② 主な継続状況(PJ 終了後)

基礎研究として、科研費 基盤研究(A)において、2006～2008年度には、「大腸菌 genetic network の解明」の代表として、2010～2011年度「バクテリア細胞定常状態における細胞死に機能する遺伝子ネットワーク解析」の代表として、研究を継続している。また、代謝経路ネットワークの解明 や巨大 DNA 異種間移動システムの構築 へと研究を展開し、自然界から有用物質を作り出す巨大な遺伝子断片の編集及び生産菌への導入を目的として、大腸菌の接合を用いたシステムの開発を進めている。

応用面については、JST や企業を出願人として、特許を6件出願し、そのうち4件が国内特許として成立しており、1件は国際特許にも登録されている。

2.2 平成 11 年度採択研究課題

(1) p53 によるゲノム防御機構

田矢 洋一 (国立がんセンター研究所放射線研究部 部長)

①プロジェクト期間中の主な研究成果

高等生物のゲノムの構造を保つ上で重要な役割をする p53 は細胞の DNA がダメージを受けた時など、さまざまなストレスによって安定化されて活性化されて活性な転写因子となり、ある場合には

細胞を G1 期に増殖停止させるが、別の場合にはアポトーシスを誘導して細胞を自殺させる。このアポトーシス誘導に p53 の Ser46 のリン酸化が関与することを見出した。さらに、エンドサイトーシスで重要な役割を演じるクラスリンの重鎖の約 5% が核内にも存在していて、p53 と結合し、p53 の転写活性化能とアポトーシス誘導能に必須の働きをするという全く予想外のことも発見した。更に、RB タンパク質の作用における、タンパク質のリン酸化の役割について解明した。

②主な継続状況(PJ 終了後)

2000～2004 年度には、科研費 特定領域研究 C 「RB 経路と p53 経路の相関性の解析」において、2004～2007 年度には、SORST 「p53 と RB 蛋白質によるアポトーシスと細胞老化の制御」において、2005～2008 年度には、科研費 特定領域研究 「クラスリン重鎖による p53 の転写活性化能制御の機構の研究」において、研究を継続している。

2008 年度にはシンガポール国立大学に教授として赴任し、シンガポールの国家研究基金を得て、一線の研究者として、若手の教育も含めて、研究に専念している。

なお、2004 年度にはトムソンサイエンティフィック・リサーチフロント・アワードを受賞し、研究の最先端での活躍が窺える。

(2) ゲノム情報維持の分子メカニズム

花岡 文雄 ((独)理化学研究所 細胞生理学研究室 主任研究員)

①プロジェクト期間中の主な研究成果

皮膚がんを高頻度に発症する色素性乾皮症の C 群と E 群の責任遺伝子産物の複合体(それぞれ XPC 複合体および DDB 複合体)は、ゲノム全体のヌクレオチド除去修復機構 NER における損傷認識に働くことが知られている。本プロジェクトでは、ヒト正常繊維芽細胞に紫外線を照射すると、XPC タンパク質が可逆的にユビキチン化されることを明らかにした。このユビキチン化は DDB 複合体の存在に依存しており、少なくとも試験管内では DDB-E3 複合体が XPC タンパク質をユビキチン化することを見出した。NER の素過程を試験管内で再構成できる系を開発し、NER の二つの経路のうちのひとつに関与しているタンパク質複合体の同定に成功した。また、DNA 修復に関する DNA ポリメラーゼの役割、色素性乾皮症に関わる遺伝子の解析など DNA 修復に関わる機構について重要な貢献を行った。

② 主な継続状況(PJ 終了後)

2004～2006 年度には、科研費 基盤研究(A)において「DNA 修復におけるクロマチン構造変換とその制御機構」の代表者として研究を展開している。また、2004～2008 年度には SORST 「ゲノムの修復機構を基盤とした癌化・老化の制御」、2005～2009 年度には、科研費 特定領域研究 「損傷乗の越え複製の分子機構と発がんへの関与」、2010～2011 年度には科研費 新学術領域研究 「複製と修復をカップリングする損傷乗り越え複製の普遍性」で、研究を継続している。

2010 年 6 月 24 日には「傷包み、正常な DNA 複製 皮膚がん抑制酵素」について、英科学

誌ネイチャーに発表したことが、Web 上で報道されている。

(<http://helloworldbabies.info/wp/archives/811>)

プロジェクト期間中から、JST や理化学研究所を出願人として、特許を7件出願し、そのうち2件が国内特許として成立しており、1件は国際特許に登録されている。

これらの研究成果が評価され、2008年度には、内藤記念科学振興賞(高発がん性遺伝病細胞を用いた遺伝情報維持機構の解明)、2009年度には日本薬学会賞(ゲノム情報維持の分子機構に関する研究)を受賞している。

その他に、学際生命科学の分野における教育の充実と研究の推進を基本理念に据え、東京医科歯科大学、お茶の水女子大学、学習院大学及び北里大学は連携し、「学際生命科学東京コンソーシアム」を設立し、四大学大学院を核として、地方自治体、経済団体と有機的に連携し、東京に生命科学領域の地域拠点を確立し、学術と文化の世界的拠点となることを目標とした活動を通して、社会に貢献している。

(3) ナノチップテクノロジーの創製とゲノム解析への応用

馬場 嘉信 (名古屋大学大学院工学研究科 教授)

①プロジェクト期間中の主な研究成果

バイオテクノロジーに応用可能なナノ微細加工技術を開発し、ナノピラー(直径 100-500nm)やナノボール(直径 30-100nm)などの新規ナノ構造体を構築し、ナノ構造体中における DNA 分子の特異な構造や挙動を発見した。さらに、この特異的な構造や挙動を利用することにより、DNA の分子量・配列などを高速・高分解能で識別できるナノチップテクノロジーを創成した。また、ナノチップテクノロジーをゲノム解析に応用することにより、手のひらサイズのチップで、数万種類の SNPs を数分以内に解析できるシステムの基盤技術を開発した。

② 主な継続状況(PJ 終了後)

2003～2006 年度には NEDO の「先進ナノバイオデバイスプロジェクト」で、2007～2012 年度には、先端研究施設共用イノベーション創出事業ナノテクノロジー・ネットワークにおいて、「中部地区ナノテク総合支援：ナノ材料創製加工と先端危機分析」、2008～2011 年度には「エピジェネティクス解析のための 1 分子ゲノム DNA メチル化検出デバイスの開発」において、応用に向けて、研究を展開している。

プロジェクト期間中から、JST、電気企業や産総研が出願者となり、43 件の特許が出願されており、15 件の国内特許が成立している。3 件は国際特許として、登録されており、産業化に向けて意欲的に活動していることが窺える。

これらの成果が評価され、2007 年度には日本化学会学術賞を受賞している。

(4) ゲノムの安定保持を保証する細胞核構造の解明

平岡 泰 ((独)情報通信研究機構関西先端研究センター グループリーダー)

①プロジェクト期間中の主な研究成果

細胞分裂での染色体の正確な複製や分配は細胞機能にとって、重要な役割を果たしている。本プロジェクトは、ゲノムの安定保持を保証する細胞核構造を理解することを目的として、分裂酵母細胞及び動物培養細胞を用い、セントロメア、テロメア、ヘテロクロマチン領域などのダイナミックな構造変化を蛍光顕微鏡によるイメージング技術を用い解析した。そのため、蛍光タンパク質のライブラリーなどの作製を行い、それをもとに蛍光顕微鏡による細胞イメージング技術の開発を行った。

これらの生物資源と蛍光顕微鏡を用いた解析から、体細胞分裂と減数分裂の過程でセントロメアやテロメアの構造が変化すること、この変化が次世代へのゲノムの継承に重要であることが分かった。

2003年には科学技術振興事業団報 第311号に「ニューロン病がダイニンたんぱく質の変異によって起こる仕組みを発見」(平成15年5月1日)で、「モーターたんぱく質であるダイニンの働きについて、マウスおよび分裂酵母の細胞で解析が行われ、ダイニンの変異によって神経細胞内の物質輸送に障害が起こること、この輸送の障害が骨格筋を支配する神経細胞の変性につながるということが明らかにされた。この研究は、イギリス、ドイツ、日本にまたがる9つの機関の合同による研究の中の一環として行われたものであり、平成15年5月2日付けの米国科学雑誌「Science」で発表される。」と紹介された。

②主な継続状況(PJ終了後)

本プロジェクト終了後、2008年度までは科研費 特定領域研究「mRNA局在化の制御機構」「核膜の構造と染色体相互作用のダイナミクス」および「細胞核ダイナミクス」の分担研究者として、研究を継続している。

2008～2011年度には、科研費 新学術領域研究「遺伝情報収納・発現・継承の時空間場」2011年度には、科研費 基盤研究(A)「non-coding RNA タンパク質複合体の相同染色体認識における役割の解明」の代表者として研究を展開している。

プロジェクト期間中からJSTが出願人となり、8件の特許を出願しているが、いずれも登録には至っていない。

(5) 核内因子の局在と修飾に関する化学遺伝学的研究

吉田 稔 ((独)理化学研究所化学遺伝学研究室 主任研究員)

①プロジェクト期間中の主な研究成果

分裂酵母全遺伝子産物のクローン化と発現を通じて個々の蛋白質の細胞内局在を全て決定した。また、全ての遺伝子産物の電気泳動上の位置も決定した。その情報に基づき、核外移行阻害剤や抗アセチル化リジン抗体によって核外へ輸送される蛋白質やアセチル化される蛋白質を網羅的に同定した。また、新たな脱アセチル化阻害剤や蛋白質修飾特異的抗体を開発するとともに、動物細胞におけるチューブリン脱アセチル化酵素や動的に核内を移動する転写因子複合体等を発見した。

②主な継続状況(PJ 終了後)

2003～2005 年度には、科研費 基盤研究(A)「生命機能を制御する鍵反応タンパク質アセチル化に関する化学遺伝学的研究」において、2005～2009 年度には、科研費 特定領域研究「クロマチンの構造と機能の制御に基づく分子創薬」において、2009～2011 年度には、科研費 基盤研究(S)「スプライシング因子の新機能に関する化学遺伝学研究」において、代表として研究を継続進展させている。2005～2010 年度には、CREST 研究領域「代謝調節機構解析に基づく細胞機能の制御基盤技術」において、「タンパク質修飾の動態とネットワークの網羅的解析」で、クローン化した分裂酵母全遺伝子産物の翻訳後修飾を網羅的に解析し、約 150 種類の翻訳後修飾特異的抗体により、約 1,300 種類のタンパク質に、のべ 3,000 を超える翻訳後修飾を見いだした。

また、2010年度からは、CREST研究領域「人工多能性幹細胞(iPS細胞)作製・制御等の医療基盤技術」において、「核エピゲノムとミトコンドリアゲノムの化学的制御とその応用」で、核のエピゲノムの修飾変化とミトコンドリアゲノムのホモプラスミー化を誘導しうる活性化化合物を同定し、再分化に関して高いポテンシャルを持ち、疾患治療研究に理想的なiPS細胞を作出する技術の確立を目指し、新しい展開を試みている。

プロジェクト期間中から JST や理化学研究所が出願人となって、12 件の特許が出願され、2 件が国内特許として成立しており、1 件は国際特許として登録されている。

これらの成果が評価され、2010 年度には、科学技術分野の文部科学大臣表彰 科学技術賞 研究部門を受賞している。

2.3 平成 12 年度採択研究課題

(1) 高等真核細胞で標的組み換えの効率を上昇させる方法の開発

武田 俊一 (京都大学大学院医学研究科 教授)

①プロジェクト期間中の主な研究成果

高等真核細胞では、ニワトリ B リンパ球細胞株(DT40)を含むニワトリ B リンパ細胞株だけがランダムインテグレーションに対して標的組み換えを高頻度でおこすため、DT40細胞を用いて相同組換えに関与する遺伝子の機能解析、標的組換えに関する未知分子の同定、細胞の本来もつ標的組換え能力を増大させる方法の開発などを中心に研究を行った。特に、組換えにおける一連の組換え遺伝子群の組換えにおける役割、分担を明らかにした。本プロジェクトの成果から、遺伝子治療、品種改良、遺伝子ノックアウトが容易になると考えられた。

②主な継続状況(PJ 終了後)

2005～2009 年度には、科研費 特定領域研究「DNA 修復機構の逆遺伝学的手法(ニワトリ細胞株とメダカ)による機能解析」で、2008～2010 年度には、科研費 基盤研究(A)においては「ニワトリ細胞株 DT40 の遺伝子破壊による、DNA 損傷への応答機構の網羅的解析」、2011 年度には「遺伝子破壊細胞を使った、化学物質の生物効果をハイスループットに解析するシステム」の代表として研究を継続している。

DT40 細胞は、ヒトを含むいかなる動物細胞よりも、遺伝子破壊の効率が 1,000 倍高い細胞であることを活用して、武田研究室では、世界一の種類(100<)の遺伝子破壊細胞を蓄えており、化学物質が、細胞にどのような影響をしているかを調べる手法を開発することと同時に、新薬の開発や有害化学物質を確実に検出する技術を開発することに貢献している。

プロジェクト期間中から、企業が出願人となって、3 件の特許が出願され、1 件が国内特許と国際特許として登録されている。

(2) klotho マウスをモデルとしたゲノム機能の体系的研究

鍋島 陽一 (京都大学大学院医学研究科 教授)

①プロジェクト期間中の主な研究成果

老化疾患の優れたモデル実験系である klotho マウスを用いて、個体老化に関わる遺伝子群の体系的解析、老化疾患の成立に関連する遺伝子素因の解析、遺伝子多型の解析、更に個体レベルの新たな遺伝子機能解析技術の開発に関する研究を行い、ゲノム研究の新たな方法論の開発と老化の分子機構、老化疾患の分子病態の解明を目指した。老化原因遺伝子(Klotho)は膜タンパクで細胞外ドメインは β -ガラクトシダーゼ(type 1)と相同性があり、正常状態では細胞外カルシウム濃度の制御に関わっている組織で発現していることや、活性型ビタミン D 合成の制御に関わっていることも明らかにした。これらの知見から代謝におけるホメオスタシス、特にカルシウム代謝やビタミン D 代謝が老化と関係しているという知見を得た。

② 主な継続状況(PJ 終了後)

2005~2009 年度には、科研費 基盤研究(S)「Klotho・Nat/K+ATPase 複合体が制御する生体応答システムの研究」、2006~2011 年度には、CREST 研究領域「代謝調節機構解析に基づく細胞機能の制御基盤技術」において、「代謝応答を統御する新たな分子機構の研究」aKlotho, bKlotho, FGF19 subfamily[®]による生体恒常性維持機構の全体像の解析を進め、aKlotho、FGF23, 1,25(OH)₂ PTH から成る電解質代謝の全体像、bKlotho, FGF19, 胆汁酸からなるコレステロール/胆汁酸代謝の全体像を明らかにした。2010~2011 年度には、科研費 基盤研究(S)「クロトファミリーの分子機能解明を基盤とした代謝の臓器相関に関する研究」において、研究を継続している。

これらの成果が認められて、2006 年度には上原賞受賞、2007 年度には武田医学賞受賞、2009 年度には岡本国際賞受賞および文部科学大臣表彰科学技術賞受賞、2010 年度には紫綬褒章と多くの賞を受賞している。

(3) 染色体転座・微細欠失からの疾病遺伝子の単離と解析

新川 詔夫 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授)

①プロジェクト期間中の主な研究成果

単一遺伝子疾患と染色体転座を合わせもつ患者は、転座によって遺伝子断裂が起き遺伝子病が発症すると考えられるため、疾病遺伝子の同定や単離の絶好の材料であると認識されて

いる。一方、染色体の微細な欠失を伴う(と考えられる)患者が多数存在し、そのうち一定の臨床像を伴うものは微細欠失(または隣接遺伝子)症候群と呼ばれ、数個の遺伝子が欠失しているとの共通認識がある。本プロジェクトでは、このような症例を全国規模でかつ組織的に集積し、転座切断点および微細欠失領域から、Sotos症候群、Marfan症候群2型を初め、多くの疾病遺伝子の単離・同定を行い、これら疾患の発症メカニズムを明らかにした。またヒト耳垢型遺伝子の同定と機能解析を行った。

2002年3月25日、Yahoo Japan Newsで「脳性巨人症の原因遺伝子を特定＝早期診断が可能に一長崎大」、2004年7月5日、Yahoo Japan Newsおよびasahi.comのWeb記事で、「先天性疾患の遺伝子特定 マルファン症候群」が報道され話題となった。

②主な継続状況(PJ 終了後)

2005～2008年度にはSORST「染色体構造異常を基盤とした疾病遺伝子の単離と解析」において、2005～2009年度には特定領域研究「多発家系を基盤にした単・少・多因子疾患関連遺伝子の探索」の代表として、研究を継続展開している。

2010年9月には、共同通信のWeb記事で、「歌舞伎症候群の遺伝子特定」したことが取り上げられた。「歌舞伎症候群」は、常染色体優性遺伝(AD)の遺伝疾患で、1981年に新川詔夫と黒木良和によって、歌舞伎の隈取りに似た独特の顔つきや軽度の知的障害など疾患として初めて報告されており、先天性疾患遺伝子「MLL2」の異常が原因であることが分かった。

これらの成果が認められ、2008年度には日本人類遺伝学会 学会賞を受賞している。

(4)クラスター型カドヘリンのゲノム構造・機能の解析

八木 健 (大阪大学大学院生命機能研究科 教授)

①プロジェクト期間中の主な研究成果

シナプスに局在するCNRファミリーは、多様化した新規カドヘリンでありゲノム上で遺伝子クラスターを形成している。本プロジェクトではCNRを含むクラスター型カドヘリンの神経細胞分化にともなうゲノム構造変化、個々の神経細胞での遺伝子発現、分子機能の解明を目指した。その結果、神経細胞での新たな遺伝子発現制御、神経回路網形成での新たな分子機構を明らかにした。また、クラスター型カドヘリンや関連遺伝子のゲノム構造を網羅的に解析し、ゲノム構造とヒト精神神経疾患との関係を示した。本成果による治療応用への可能性が期待された。

②主な継続状況(PJ 終了後)

2002～2006年度には科研費 基盤研究(S)「神経回路形成・再編成におけるCNRファミリーの生体内機能の解析」で、2005～2009年度には、科研費 特定領域研究「CNR/プロトカドヘリン分子群を用いた脳システム形成と制御の解析」で、2007～2011年度には科研費基盤研究(S)「神経細胞多様化と神経回路組織化をもたらす分子メカニズムの解析」で、代表として、研究を展開している。2010年12月には、突然変異を起こしやすい遺伝子改変マウスを作製して交配させて、鳥の様にさえずるマウスを作製、繁殖させることに成功したことが、

AFPBB News や Excite ニュースなどの Web 上の記事で報道された。

第3章 詳細調査

1. 研究課題 「哺乳類特異的ゲノム機能」

(研究代表者:石野 史敏 東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授)

1.1 研究期間中における状況

(1) 本研究開始の頃の状況

近年になって哺乳動物にはメンデルの法則に従わない遺伝子群が存在しており、ヒトにおいても様々な遺伝病の原因となっていることがわかってきた。父親・母親由来のゲノムからのみ発現する *Peg* (Paternally expressed genes) 遺伝子群と *Meg* (Maternally expressed genes) 遺伝子群をあわせてインプリント遺伝子と呼び、相補的に発現する遺伝子群として存在している。これらには、個体発生に必須の遺伝子、胎児期、新生児期の成長に重要な遺伝子に加え、形態形成や行動に影響する遺伝子などが含まれている。哺乳類に限らず、次代へゲノム機能を伝えるために、生殖細胞系列の役割は重要であるが、このゲノムインプリンティング機構は、有袋類(カンガルー等)と真獣類(ヒトやマウスを含む有胎盤類)に特有な現象で、広く保存されているのが特徴である。1998年当時、具体的にそれらの遺伝子群が何をしているかはハッキリとはしていなかった。そこで、本プロジェクトでは、胎盤形成に必須のインプリント遺伝子の同定、ゲノムインプリンティングの発現制御機構の詳細を解明することにより、哺乳類における片親性発現機構の生物学的意義を解明することを目的として研究を進めた。

(2) 主な研究成果

1) マウス染色体におけるインプリンティング領域の同定とその存在様式の特徴の解析

体細胞クローン技術を応用して、胎児の発生過程の種々の時期から分離した生殖細胞からクローン作製し、それらにおいて染色体の各インプリンティング領域に同定した *Peg* と *Meg* の発現パターンの変化を体系的に解析することにより、親由来の記憶が消去される過程を世界で初めて実証した。これは、生殖細胞内でゲノム機能がリプログラミングを受け、エピジェネティックな情報が書き換えられることを示した最初の実験でもある。

この解析により、ゲノムインプリンティング記憶が消去された初期化状態の詳細が明らかになり、それぞれの *Peg* 遺伝子と *Meg* 遺伝子の発現パターンの変化から、インプリント遺伝子を再分類することにより、ゲノムの刷り込みには卵子成熟過程で起きる **Maternal imprinting** と精子形成過程で起きる **Paternal imprinting** の両者が必要であることを明らかにした。 **Maternal imprinting** と **Paternal imprinting** はどちらも異なる *Peg* と *Meg* のセットを同時に制御するという一見複雑な制御をしているが、完全に染色体上のインプリンティング領域に対応している。すなわち、片親性発現をする *Peg* と *Meg* は、遺伝子ご

とに発現が制御されるのではなく、インプリンティング領域として全体的に制御を受ける体系が明かとなった。また、この生殖細胞での領域全体の刷り込みは、特定領域 (Differentially methylated region:DMR)のDNA メチル化によって行われていることが強く示唆された。

さらに、体細胞系列では、生殖細胞での刷り込み記憶に従って、*Peg* と *Meg* のON-OFF が自動的に逆転することも明らかになった。

図1は、*Peg*と*Meg*のセットが同時に発現の切り替え(誘導または抑制)を行うというゲノムインプリンティング機構を模式的に示したものである。

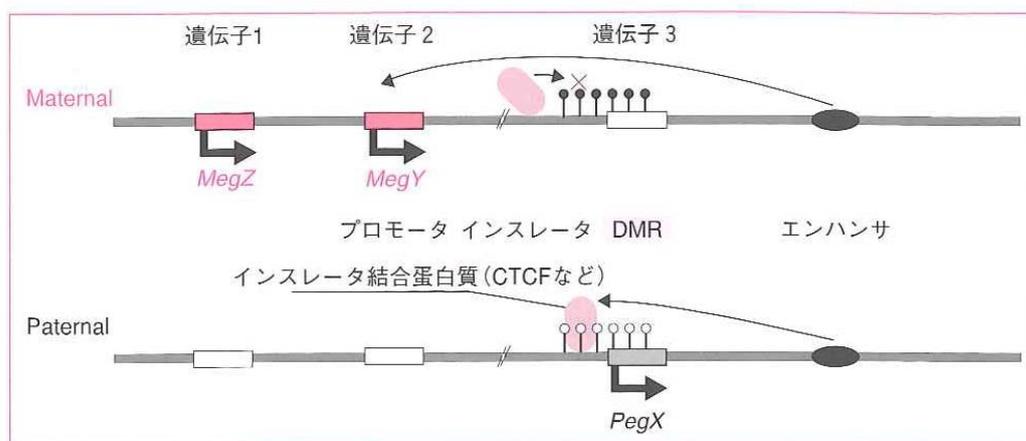


図1 ゲノムインプリンティング制御のインスレータモデル
(出典 ; HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY, 17, 324,2010)

2) レトロトランスポゾンに由来する哺乳類特異遺伝子の発見

ゲノムインプリンティングは、その成立と胎盤の獲得には関係があり、有袋類から真獣類へのより完全な機能を持つ胎盤への進化にも、制御機構(構造)の違いが反映されていると考えられる。ゲノムインプリンティングと胎盤の機能の実証するために、胎盤形成に影響を与えると予想したインプリンティング領域の網羅的なインプリンティング遺伝子の探索の結果、二つのレトロトランスポゾン由来の遺伝子であるマウスの *Peg10* と *Peg11* を発見した。これらはそれぞれ初期胚致死に関係する染色体 6 番と胎児期後期から新生児での致死に関係する 12 番のインプリンティング領域に存在している¹⁴⁾。この *Peg10* と *Peg11* は、胎盤で特異的に高発現する遺伝子であり、遺伝子の相同性解析から、どちらもフグのレトロトランスポゾンに由来するものであることが判った。ゲノム情報の報告されている哺乳動物の総ての種に保存されていることから、哺乳類の成立前に祖先ゲノム内に挿入されたものであると考えられる。ORF(Open Reading Frame) が機能する形で保存されているのはこのレトロトランスポゾン由来の遺伝子の特徴である。

また、ゲノムインプリンティングと哺乳類特異的臓器である胎盤の機能との関係の解析から、*Peg10*および*Peg11*が、哺乳類の胎生進化の鍵となる遺伝子であることが判明した。

1.2 研究終了後の基礎研究としての継続・発展状況

石野が、本プロジェクトならびにその後、獲得した主な研究助成金は、図2の通りであり、研究助成金ごとの研究内容、成果のうち、本研究終了後の継続・発展に関係することは以下のとおりであった。

研究期間	研究費 MY	研究種目	研究課題	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
1998年度～2002年度	574	CREST	哺乳類特異的ゲノム機能													
2003年度～2007年度	121	特定領域研究	個体発生における生殖細胞系列と体細胞系列のエピジェネティクス													
2006年度～2010年度	415	学術創成研究費	ゲノム刷込みに関連する哺乳類特異的遺伝子群の個体発生・系統発生における役割													

図2 本プロジェクト以降に獲得した主な研究助成金

(1) 科研費 特定領域研究 「個体発生における生殖細胞系列と体細胞系列のエピジェネティクス」(2003～2007年度)

胎児期後期の成長、致死性に関係するマウス染色体12番遠位部(ヒト染色体14番q32.2)の原因遺伝子の同定を行なった。レトロトランスポゾン由来のインプリント遺伝子である *Peg11/Rtl1* のノックアウトマウスを解析したところ、胎盤の母子相互作用部位である胎児毛細血管の異常により、胎児期後期/新生児致死の表現型が確認された。また、*Peg11/Rtl1* の過剰発現も同じ部位に、異なる異常を引き起こし、新生児致死を引き起こした^[2]。ヒト患者の解析から、ヒト *PEG11/RTL1* が染色体14番の父親性・母親性2倍体の主要原因遺伝子と同定した^[3]。

(2) 科研費 学術創成研究 「ゲノム刷込みに関連する哺乳類特異的遺伝子群の個体発生・系統発生における役割」(2006～2010年度)

系統発生学上の謎を、主として哺乳類ゲノムに保存される11個の *sushi-ichi* レトロトランスポゾン由来の遺伝子群の機能と起源の解析というゲノム科学的アプローチから、i) レトロトランスポゾン由来の11個の遺伝子それぞれのノックアウトマウス解析による機能の解明、ii) 哺乳類を構成する3つのグループ(単孔類、有袋類、真獣類)における比較ゲノム解析、DNAメチル化解析およびゲノムインプリンティング解析による、これら遺伝子の起源およびゲノムインプリンティング機構の起源の解明、iii) レトロトランスポゾンから内在性遺伝子への遺伝子・タンパク質レベルでの進化の解明を行った。その結果、哺乳類の3グループの *PEG10* 領域のゲノム解析から、*PEG10* が胎生哺乳類にのみ存在することを明らかにした。これは胎盤の起源にこの遺伝子が重要な寄与を果たしたことを意味している。また、有袋類における *PEG10* のインプリンティング解析から、この領域のインプリンティング制御の原因がレトロトランスポゾンの挿入であることを明らかにした^[4]。図3は模式的にその機構を示したものである^[5]。

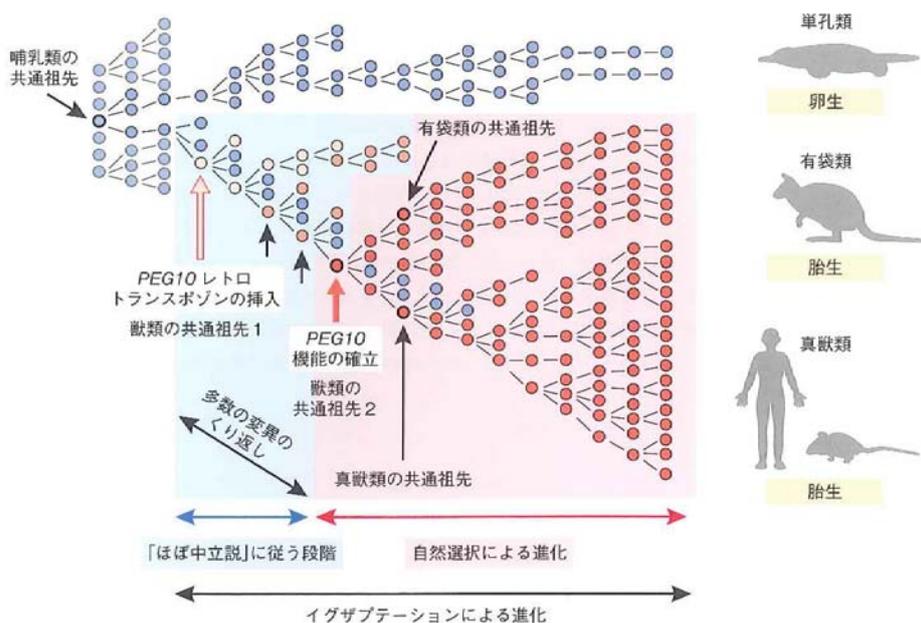


図3 レトロトランスポゾン由来 PEG10 のイグザンテーションによる哺乳類の胎生進化
(出典: 実験医学、27, 3067, 2009)

1.3 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用および波及効果

(1) 科学・技術の進歩に貢献する成果

1990年のヒトゲノム計画の発足とともに、1990年代は各種生物のゲノムの全塩基配列を解読が進められたが、塩基配列情報のみでは、生物を理解することはできず、ヒトゲノムが解読された2003年以降は、遺伝子領域や制御領域の認識、それらの役割の解明などを進めるポストゲノムに研究の流れがシフトして行った。

本プロジェクトはゲノムプロジェクトの実施中の1998年に発足していることに先見性があり、インプリンティング領域に着目した研究成果はゲノムインプリンティングの片親性発現機構の必然性を説明し、その生物学的意義の解明や、哺乳類の進化に関わる遺伝子の同定等、独創的なもので、科学が概念を創りあげることに貢献している。

また、インプリンティング領域のゲノム構造に残された変化を現存生物のゲノム機能に結びつけ、この問題を進化の実証として報告している点で着実に科学の進歩に貢献しているといえる。ゲノム機能の観点から、石野は実験医学2009年12月号 Vol.27 No.19

「genetics/epigeneticsから見えてきたゲノム機能の進化」—トランスポゾン・生存環境によるゲノム構造変化から、発生分化を司るエピゲノム機構まで—を企画・監修し、生物進化をゲノム構造と機能の変化ととらえることにより、この偶然と必然がおりなす歴史的現象の謎に迫り、ジェネティクス・エピジェネティクスを統合したゲノム機能科学の可能性を追究し、広く科学者に新たな学問の展開を訴えている。

ことに、レトロトランスポゾン由来の胎盤形成に必須な遺伝子 PEG10 は上述の図3に示す

ように、真獣類と有袋類に共通祖先ゲノムに挿入された後、内在性遺伝子となり胎盤形成能を持ったと考えられ、有害と考えられるレトロトランスポゾンが変異により有用な遺伝子になった後、真獣類と有袋類の総ての種に広がる過程は、ダーウィンの自然選択説に従ったものと推察できる。さらに、レトロトランスポゾンから有用遺伝子への変化の過程にあつては、木村資生が提唱した中立説に従う過程が重要な役割を果たしたことを指摘している。中立説はDNA レベルでは実証されているが、個体レベルでの自然選択にどのように機能できるかは、長い間謎であった。石野は、有害なレトロトランスポゾンをDNA メチル化により中立化することが内在遺伝子化の鍵であることを示唆することにより、その謎に対する一つの答えを提出している。

(2) 人材育成からみた参加研究者の活動状況

プロジェクトに参加した CREST 研究員 小林 慎はメディカル・トップトラック (MTT) プログラムのジュニアフェローとして、研究員 李 知英はさきがけ研究領域「iPS 細胞と生命機能」に採択され、研究課題「細胞周期操作による新規卵原幹細胞の樹立」を展開している。また、大学院生として参画した小野 竜一は助教として、鈴木 俊介はメルボルン大学に、関田 洋一はケンブリッジ大学にポスドクとして留学しそれぞれに研究者として活躍している。

表 1-3 主な参加研究者の職位

氏名	本研究参加期間	参加時の職位	終了直後の職位	現職
石野 史敏	1998.12 -2003.11	代表研究者	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 教授	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 教授
小林 慎	1998.12 -2003.9	CREST 研究員	大阪大学 特任助教	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 特任講師
金児-石野知子	1998.12 -2003.11	グループリーダー	東海大学 健康科学部 教授	東海大学 健康科学部 教授
横山 峯介	1998.12 -2003.11	グループリーダー	三菱化学生命科学研究所マウス ゲノム工学センター	新潟大学脳研究所 生命科学リソース研究センター 教授
若菜 茂晴	1998.12 -2003.11	グループリーダー	理化学研究所ゲノム科学総合研 究センター	理化学研究所 バイオリソ ースセンター チームリー ダー
松田 潤一郎	1998.12 -2003.11	グループリーダー	国立感染症研究所 獣医科学部実験動物開発室 室長	医薬基盤研究所 生物資源研究部 研究リーダー
小倉 淳郎	1998.12 -2003.11	グループリーダー	理化学研究所バイオ リソースセンター 室長	理化学研究所バイオリソ ースセンター 室長

1.4 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用および波及効果

(1) 医療・福祉に繋がる芽

ヒト 14 番染色体の片親性重複が引き起こす疾患の発症機序を明らかにした。具体的には、インプリンティング制御センターとして機能する IG-DMR(intergenic differentially methylated region)を同定するとともに、レトロトランスポゾン由来のインプリント遺伝子

PEG11/RTL1 の過剰が父親性ダイソミーの症状を引き起こす主因であること、また PEG11/RTL1 と DLK1 の欠失が母親性ダイソミーの症状の主因であることを発見した。この成果は、インプリンティングの異常により生じる疾患の発症機序解明に大きく貢献するもので、特に、IG-DMR がインプリンティングの制御センターとして機能すること、レトロトランスポゾン由来のインプリント遺伝子 PEG11/RTL1 の過剰が父親性ダイソミー症状を発症する主な原因であり、PEG11/RTL1 と DLK1 欠失が母親性ダイソミー症状の発症の主な原因であることを明確にしたことは、先天性奇形症候群や成長障害がどのように生じるかという発症機序の解明に大きな波及効果を及ぼすと期待される。特に、母親性ダイソミーの表現型の主な症状が成長障害であることから、原因不明の成長障害の解析において新しい視点を開いたものである。また、PEG11/RTL1 に対して逆向きに読まれるアンチセンス遺伝子の RTL1as が microRNA として生理的な抑制因子として作用することから、この microRNA を用いた 14 番染色体父親性ダイソミーの治療法を開発できる可能性も示唆された。

(2) 教育への貢献

石野は研究を通して得たエビデンスを、未来の担い手である高校生達が、研究室を訪問した際には、生物学のおもしろさを発信しながら、「物の考え方を考える機会を提供」し、若手の教育に貢献している。また、都立日比谷高校をはじめ私立高校も含めた都内高校の生物の教師を対象に講義を行い、生物が既存の学問ではなく、常に新しい事実と理論が展開している現状を啓蒙しながら、教育現場の指導に役立ててもらえるように尽力している。

(3) 学問の進歩とサイエンスへの貢献

石野の研究結果は 150 年前に C.ダーウィンが「種の起源」中で、生物進化は「変異」と「自然淘汰」の組合せにより起こると提唱したことを生物の設計図であるゲノムの構造と機能に基づいた実験科学の立場で理解する上で、有用なデータを提供している。さらにダーウィンの自然選択説と木村資生の中立説を合わせた形の進化の例を初めて提示している。また、人間が偶然の組合せから発生した一生物として位置づける上でも、重要なエビデンスとなり、「人間が人間を考える上での知的財産」として世界的に注目を浴びている。

1.5 その他

(1) CREST の意義

CREST 研究領域における課題選択には毎年、数十名から 100 名近い応募があるが、書面審査の後、約 1 割が面接審査に残り、さらにその半数が採択されているようだが(平均競争率は約 20 倍)、書面審査のみでは研究の独創性が分かりにくい面があると考えられる。本邦発の独創性のある研究を推進するに当たり、採択の方法に工夫をする必要があると考える。

(2) JST に対する意見

石野は 1995 年さきがけ研究領域「遺伝と変化」(研究総括:豊島久真男)の第 2 期生として、チャレンジングな研究課題「父親、母親に由来するゲノムの機能的差異」に取り組んだことが、本プロジェクトへの展開の発端となっている。さきがけは既存の研究に捕らわれない研究者の独創的なアイデアを採択できるシステムであり、その採択には研究総括の見識による

ところが大きく、「科学が概念を創りあげる。」という大前提を全う出来るシステムとして素晴らしい。近年、論文数や被引用件数をメルクマールとして用いる数値での評価は研究の本質を見逃す恐れがあるので、研究の質を見極める眼を持った研究総括を選択して欲しい。また、このような追跡調査・評価が採択にまで還元出来るシステムを構築して欲しい。

[参考文献]

[1] Ono R, Nakamura K, Inoue K, Naruse M, Usami T, Wakisaka-Saito N, Hino T, Suzuki-Migishima R, Ogonuki N, Miki H, Kohda T, Ogura A, Yokoyama M, Kaneko-Ishino T, Ishino F., "Deletion of *Peg10*, an imprinted gene acquired from a retrotransposon, causes early embryonic lethality", *Nat Genet*, 38, 101-106, 2006.

[2] Sekita Y, Wagatsuma H, Nakamura K, Ono R, Kagami M, Wakisaka N, Hino T, Suzuki-Migishima R, Kohda T, Ogura A, Ogata T, Yokoyama M, Kaneko-Ishino T, Ishino F., "Role of retrotransposon-derived imprinted gene, *Rtl1*, in the feto-maternal interface of mouse placenta", *Nat Genet*, 40, 243-248, 2008.

[3] Kagami M, Sekita Y, Nishimura G, Irie M, Kato F, Okada M, Yamamori S, Kishimoto H, Nakayama M, Tanaka Y, Matsuoka K, Takahashi T, Noguchi M, Tanaka Y, Masumoto K, Utsunomiya T, Kouzan H, Komatsu Y, Ohashi H, Kurosawa K, Kosaki K, Ferguson-Smith AC, Ishino F, Ogata T. "Deletions and epimutations affecting the human 14q32.2 imprinted region in individuals with paternal and maternal upd(14)-like phenotypes", *Nat Genet*, 40, 237-242, 2008.

[4] Suzuki S, Ono R, Narita T, Pask AJ, Shaw G, Wang C, Kohda T, Alsop AE, Marshall Graves JA, Kohara Y, Ishino F, Renfree MB, Kaneko-Ishino T., "Retrotransposon silencing by DNA methylation can drive mammalian genomic imprinting", *PLoS Genet*, 3, 531-537, 2007.

[5] Kaneko-Ishino T, Ishino F., "Retrotransposon silencing by DNA methylation contributed to the evolution of placentation and genomic imprinting in mammals", *Develop Growth Differ*, 52, 533-543, 2010.

2. 研究課題 「アポトーシスにおけるゲノム構造変化の分子機構」

(研究代表者:長田重一 京都大学医学研究科 教授)

2.1 研究期間中における状況

(1) 本研究開始の頃の状況

アポトーシスとは、1972年にイギリスの Kerr と Wyllie によって命名された細胞死の形態の一つである。細胞が膨潤して崩壊していくネクローシス(壊死)とは異なり、アポトーシスを起こした細胞は、その内容物を含んだまま食細胞にとりこまれて処理されるため、『クリーンな胞死』ともいわれる。

長田は、アポトーシスは"death factor"として作用するサイトカイン(Fas リガンド) とその受容体(Fas)を介したシグナル伝達系の活性化によって惹起されることを示した[1]。さらに、Fas リガンドによるアポトーシスのシグナル伝達機構の解析から、アポトーシス細胞に見られる DNA の断片化が、カスパーゼによって活性化される CAD(caspase-activated DNase)という DNA 分解酵素によって引き起こされることを示した[2] [3]。

(2) 主な研究成果

動物の発生の過程では多くの細胞が DNA の分解を伴うアポトーシスで死滅する。一方、赤血球、目のレンズ細胞では分化過程で DNA が分解され、機能のある細胞になる。本プロジェクトではこれらの過程での DNA 分解に関与している酵素を同定した。そして、これら酵素の遺伝子を欠損するマウスを樹立し、アポトーシス時の DNA が分解されなければ種々の組織の発生が阻害されること、赤血球の核が分解されなければ貧血になること、レンズ細胞の DNA が分解されなければ白内障になることを示した。また、アポトーシス細胞を特異的に認識しこれとマクロファージをリンクさせる分子 MFG-E8 も同定した⁴⁾。図 1 は MFG-E8 の蛋白質ドメインの構造とその働きを模式的に示したものである。

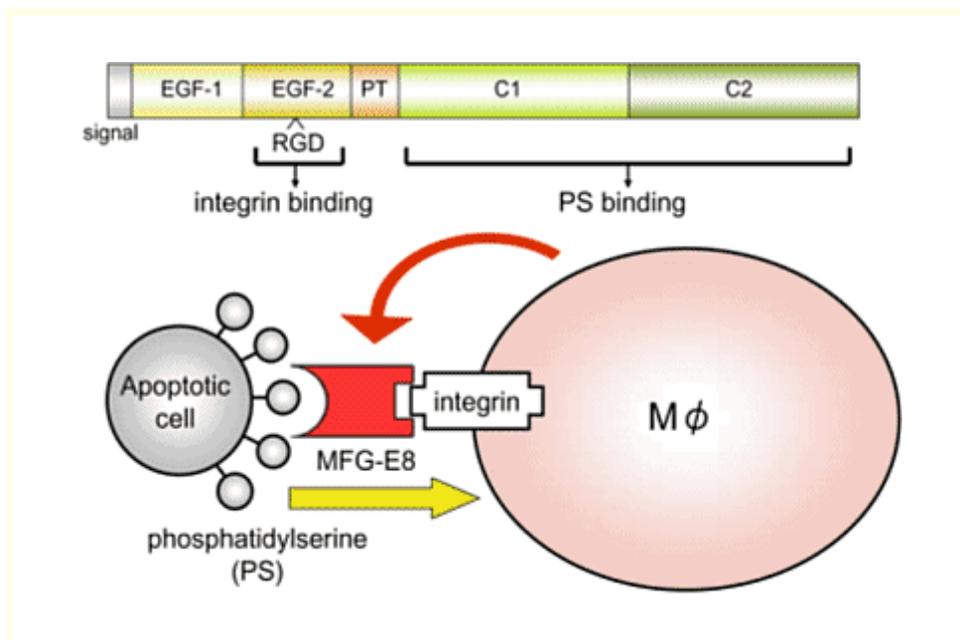


図 1. アポトーシス細胞(Apoptotic Cell)を特異的に認識し
マクロファージ(Mφ)にリンクさせる MFG-E8

上段は MFG-E8 が模式化して示してある。Signal は分泌に必要なシグナル配列、EGF-1,-2 は EGF(epidermal growth factor) と似た領域、RGD は Arg-Gly-Asp のペプチド配列でインテグリン(integrin)に結合する。C1,C2 は血液凝固因子 Factor VIII と似た領域。この領域を介してアポトーシス細胞の phosphatidylserine (PS) に結合する (出典：科学技術振興機構報 第 64 号)。

2.2 研究終了後の基礎研究としての継続・発展状況

研究期間	研究費 MY	研究種目	研究課題	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
1998年度～2002年度	338	CREST	アポトーシスにおけるゲノム構造変化の分子機構													
2000年度～2004年度	289	科研費 特定領域研究	細胞死の分子機構とその生理作用の解析													
2003年度～2008年度		SORST	アポトーシスと貪食の分子機構とその生理作用													
2005年度～2009年度	442	科研費 特別推進研究	細胞死の分子機構とその生理作用													
2008年度～2012年度		CREST	アポトーシス細胞の貪食・分解とその異常													

図 2 本プロジェクト以降に獲得した主な研究助成金

長田が、本プロジェクトならびにその後に、獲得した主な研究助成金は、図 2 の通りであり、研究助成金ごとの研究内容、成果のうち、本研究終了後の継続・発展に関係することは以下のとおりであった。

(1) 科研費 特定領域研究：「細胞死の分子機構とその生理作用の解析」(2000～2004 年度)

アポトーシス時に、死細胞に伴う DNA 分解は、死細胞内でカスパーゼによって活性化される DNase とマクロファージ、リソソームの DNase II によって担われている。DNase II 遺

伝子を欠損するマウスは、そのマクロファージが、Toll-like receptor (TLR)非依存的にインターフェロン(IFN) β を分泌し発生途上で死滅することを示した。また、DNase II^{-/-}マウスと IFN の産生に関与する転写因子(IRF3, IRF7)ノックアウトマウスを掛け合わせ、この動物細胞の DNA による IFN β 遺伝子発現もウイルスや細菌の TLR 依存のシグナル伝達と同じように、IRF3, IRF7 に依存していることを示した。

(2) SORST「アポトーシスと貪食の分子機構とその生理作用」(2003~2008 年度)

アポトーシスに続く貪食の分子機構、その生理作用、赤血球やレンズ細胞などの無核細胞の生成機構の解明を目指した。その結果、赤血球の分化成熟の無核細胞の生成機構において、網状赤血球から分離した核を死細胞と同じ分子フォスファチジルセリン (PS) を指標にマクロファージが認識、貪食すること、貪食された核DNA をDNaseII が分解することを発見した。さらに、この証明として行われたDNaseII 欠損マウスが重度の貧血により胚死したが、その原因がインターフェロン β (IFN β)遺伝子の異常な活性化であることを示した。これは、アポトーシス細胞が分解されないと、炎症反応を惹起することを示したものであり、極めて興味深い知見である^{[5][6]}。

本研究は、細胞生物学的な重要な現象の分子機構の解明を通じて難治性のヒト疾患の発症機序の解明に迫るもので、大きなインパクトを与えた。

(3) 科研費 特別推進研究 「細胞死の分子機構とその生理作用」(2005~2009 年度)

動物の発生過程でのアポトーシスについて、死細胞の DNA 分解に関与するリソソームの DNase II の生体での影響を調べた。マクロファージに蓄積した DNA は IFN β ばかりでなく TNF α も産生するがその系には NF- κ B など、IRF 以外の転写因子が関与していることを示唆した。一方、アポトーシス細胞が貪食される際、貪食細胞では small GTPase である Rac1 が活性化されるが、FRET を用いた Rac の活性化を解析し、アポトーシス細胞貪食に際して、活性化された Rac1 が貪食の場にリクルートされ、それによりアクチンの重合が開始されること、死細胞が貪食細胞内に貫入するや否や Rac1 は不活化され、アクチンが脱重合することを見出した。

(4) CREST 「アポトーシス細胞の貪食・分解とその異常」(2008~2012 年度)

毎日100億近く産生される赤血球の分化段階で、核は放出されマクロファージに貪食される。この過程の欠陥は、全身性エリテマトーデス(SLE)等の自己免疫疾患や貧血・リウマチ性関節炎引き起こすと考えられる。死細胞の貪食やDNAの分解異常がどのようにして自己免疫疾患や関節リウマチを引き起こすかを解明することを目指して研究を展開している。図3には自己免疫が引き起こされるモデルを示した。

病因の解明のため、200名のSLE患者のMFG-E8の遺伝子を解析し、2名にMFG-E8遺伝子のイントロン内に点変異を発見し、異常なMFG-E8分子が産生されることを示した。これら疾患に関する研究の発展とその成果は、将来的には予防や治療の新たな手法の開発につながると期待される。

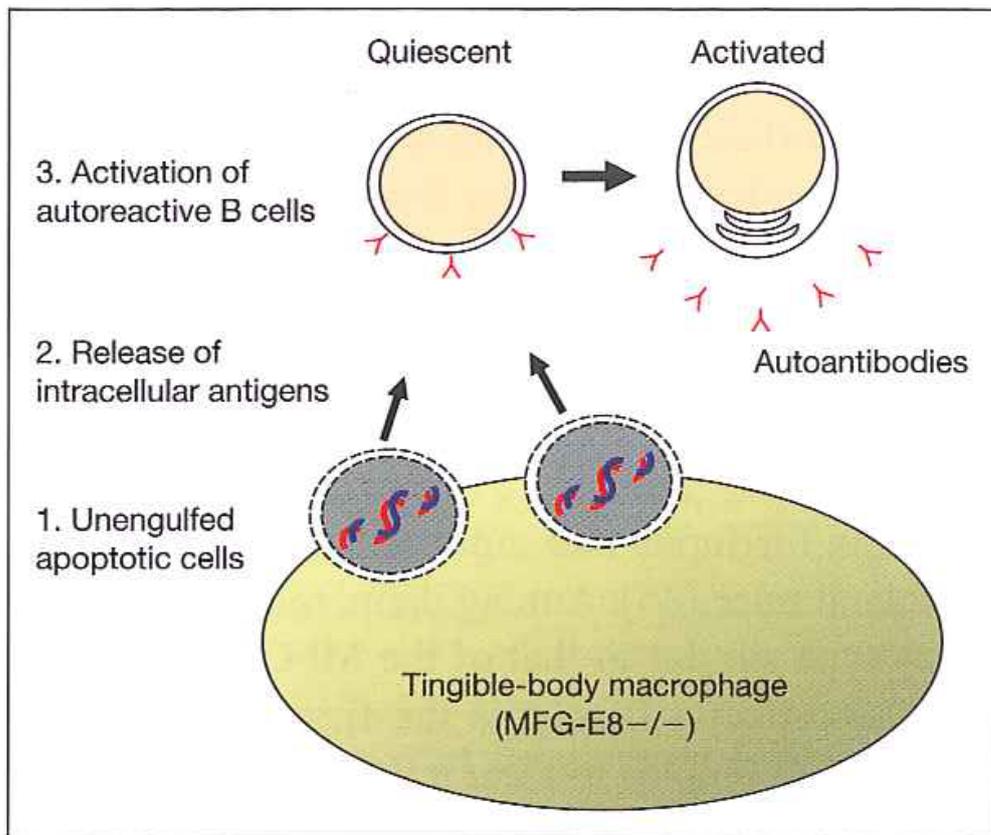


図3 アポトーシス細胞の貪食・分解過程の欠陥より引き起こされる自己免疫反応モデル
MFG-8 欠損マウスではアポトーシス細胞が貪食されずに残り、壊死細胞となる。その結果 DNA やクロマチンなどの細胞内抗原が放出され、自己反応性の B 細胞を活性化し、多量の自己抗体を産生すると考えられる。

(出典：Apoptosis and its relevance to autoimmunity p170)

2.3 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用および波及効果

(1) 科学・技術の進歩に貢献する成果

本プロジェクト期間中の 2002 年に発表されたアポトーシス細胞とマクロファージをリンクさせる分子 MFG-E8 の論文「Identification of a factor that links apoptotic cells to phagocytes, *Nature*, 417, 182-187, 2002」^[4]は、Thomson Reuter 社の ISI Web of Knowledge の分析ツール Essential Science Indicators SM (January 1, 2001-April, 2011)では、Highly cited paper(トップ 1%論文)として、調査時点(2011 年 8 月)で、被引用件数が 352 件に及んでいる。本論文は図 4-1 に示すように、2002 年の発表後、2004 年をピークになり、2005 年と 2006 年は減少傾向が見られるが、その後、さらに引用が続いており、インパクトのある論文として世界的に注目されていることが分かる。

また、2004 年に発表された MFG-E8 遺伝子欠損マウスではアポトーシス細胞死が異常となり、自己免疫疾患になることを示唆した論文「Autoimmune disease and impaired uptake of apoptotic cells in MFG-E8-deficient mice, *Science*, 304, 1147-1150, 2004」^[5]は被引用件数が 281

件に及んでおり、図 4-2 に示すように、2004 年の発表以降、定常的に引用されている。図 4-1 被引用件数の推移 1 の一時的な減少は図 4-2 被引用件数の推移 2 の論文発表が影響するものと考えられる。

これらのデータからも、本プロジェクトのアポトーシスの分子機構の解明を通して、発生分化等の生理現象の解明、さらには自己免疫疾患の発症機序の解明が、世界の最先端の研究として寄与していることが示唆される。

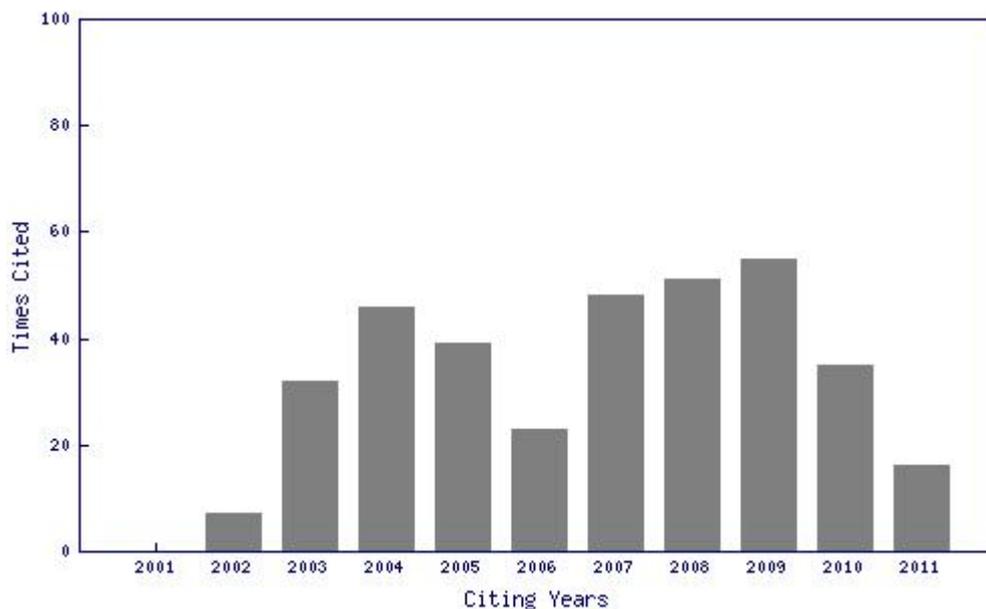


図 4-1 被引用件数の推移 1

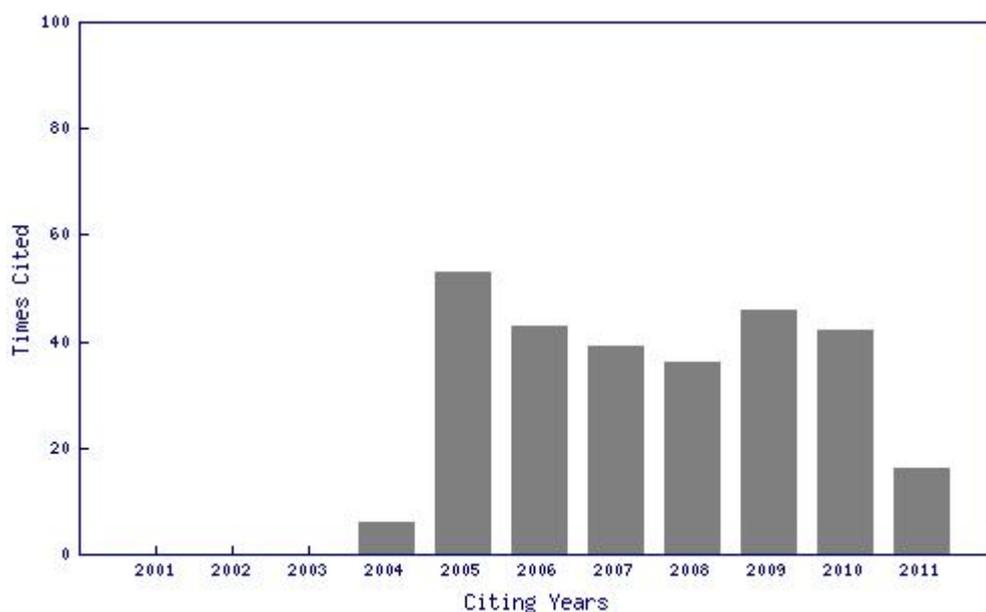


図 4-2 被引用件数の推移 2

(2) 人材育成からみた参加研究者の活動状況

本プロジェクトに参加した大学院生 6 名は学位を取得し、長崎大学や大阪大学で、助教として研究職を得たり、フランスに博士研究員として留学したりして活躍している。チームリーダーの田中 正人は東京薬科大学 分子生命科学科の教授に就任し、研究教育活動を展開している。

表 2-3 主な参加研究者の職位

氏名	本研究参加期間	参加時の職位	終了直後の職位	現職
長田 重一	1998.11-2003.11	代表研究者	大阪大学大学院 教授	京都大学大学院 教授
田中 正人	1999.8-2003.11	チームリーダー	大阪大学生命理化学研究所 助教授	東京薬科大学 教授

2.4 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用および波及効果

(1) 医療・福祉に繋がる芽

上述の CREST 研究領域「アレルギー疾患・自己免疫疾患などの発症機構と治療技術」の研究課題「アポトーシス細胞の貪食・分解とその異常」で、アポトーシスにおけるマクロファージによって貪食・分解過程の欠陥が自己免疫疾患や貧血・リウマチ性関節炎をひき起こすことをマウスからヒトへと展開し、自己免疫疾患 SLE 患者の遺伝子の解析を行った。その結果、MFG-E8 遺伝子に変異のあることを見出し、MFG-E8 の異常と SLE の発症の関連が示唆された。また、アポトーシス細胞 DNA 分解に必須な DNA II 欠損マウスは関節炎を発症することから、病態モデルマウスとして、疾患の解明や創薬の研究開発に役立てている。実際には、国内の某大手製薬企業では、リウマチモデルマウスとして利用されている。

(2) 技術の汎用化

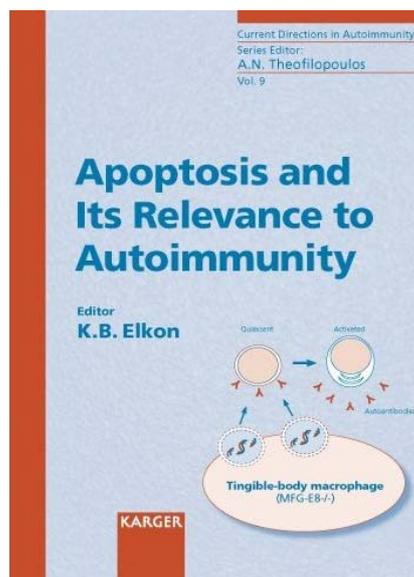
長田の作成した「自己免疫疾患モデルマウス MFG-E8 KO BRC No. 01726」^[4] は理化学研究所 バイオリソースセンターに寄託され、国内外の研究者等に広く提供されている。また、DNase II 遺伝子機能欠損貧血症モデル非ヒト動物、白内障モデル動物、自己免疫疾患モデル動物のモデルマウスについても、JST が出願者となり、特許が登録されている。これらのマウス等は海外の研究者からも多く使用され、多数の論文が公表され、世界的に研究が進展していることに貢献している。

(3) 研究・教育・社会貢献

1) 教科書への記載

「Immunobiology 4th Edition: The Immune System in Health and Disease(Routledge 社 1999 年)」には、Fas リガンドとプログラムされた細胞死について記載されている。

また、「Apoptosis and its relevance to autoimmunity (K.B. Elkon, Karger 社 2006 年)」の p.162 に「MGF-E8-dependent clearance of Apoptotic cells, and autoimmunity caused by its failure]が記載されると同時に、表紙の図柄に採用され、最新の研究が、世界中の学生や研究者から着目されていることが窺える。



2) 受賞

長田は 2000 年 6 月に恩賜賞・学士院賞を 2001 年 11 月に文化功労者顕彰を受け、2010 年 12 月には学士院会員に選ばれるなど、研究成果は学会ばかりでなく、社会からも高く評価されている。

2.5 その他

(1) CREST の意義

本研究領域は研究総括の力量により、研究者が自由な発想で仕事に専念できたこと、領域事務所のサポートで研究費が柔軟に使えたことなど CREST の良い面が目立った領域といえる。また、後継の SORST に繋げられたことで、研究がさらに大きく進展したといえる。

(2) 基礎研究の意義

1980年代の最先端の分子生物学の研究において、長田はサイトカインであるインターフェロンや顆粒球コロニー刺激因子G/CSFの遺伝子の単離に成功した⁷⁾⁸⁾。その後、これらの遺伝子をもとに、製薬企業が組換えヒト製剤を調製し、医薬品として市販している。現在では、同医薬品により、C型肝炎や白血病などの多くの患者の命が支えられている。

このように、基礎研究の成果は20-30年という長い時を経て、医薬品として世の中に役立つものとなる。基礎研究において、生命現象の新たなメカニズムを追究することから、予想しない発見があり、20年先の医療等の応用に繋がるので、基礎研究を真摯に継続することは重要である。

[参考文献]

[1] Nagata S, " Apoptosis by death factor", Cell 88, 355-365 , 1997.

- [2] Enari M, Sakahira H, Yokoyama H, Okawa K, Iwamatsu A, Nagata S, "A caspase-activated DNase that degrades DNA during apoptosis, and its inhibitor ICAD", *Nature* 391, 43-50, 1998
- [3] Sakahira H, Enari M, Nagata S, "Cleavage of CAD inhibitor in CAD activation and DNA degradation during apoptosis", *Nature* 391, 96-99, 1998
- [4] Hanayama R, Tanaka M, Miwa K, Shinohara A, Iwamatsu A, Nagata S, "Identification of a factor that links apoptotic cells to phagocytes", *Nature*, 417, 182-187, 2002
- [5] Hanayama R, Tanaka M, Miyasaka K, Aozasa K, Koike M, Uchiyama Y, Nagata S, "Autoimmune disease and impaired uptake of apoptotic cells in MFG-E8-deficient mice", *Science*, 304, 1147-1150, 2004
- [6] Nagata S, Hanayama R, Kawane K, "Autoimmunity and the Clearance of Dead Cells", *Cell*, 140, 619-630, 2010
- [7] Nagata S, Taira H, Hall A, Johnsrud L, Streuli M, Ecsödi J, Boll W, Cantell K, Weissmann C, "Synthesis in *E. coli* of a polypeptide with human leukocyte interferon activity", *Nature*, 284, 316-320, 1980
- [8] Nagata S, Tsuchiya M, Asano S, Kaziro Y, Yamazaki T, Yamamoto O, Hirata Y, Kubota N, Oheda M, Nomura H, Ono M, "Molecular cloning and expression of cDNA for human granulocyte colony-stimulating factor", *Nature*, 319, 415-418, 1986

3. 研究課題 「p53 によるゲノム防御機構」

(研究代表者: 田矢 洋一 シンガポール国立大学癌研究所 教授)

3.1 研究期間中における状況

(1) 本研究開始の頃の状況

癌抑制蛋白質p53 は高等生物のゲノムを保護する守護神の役割を持った非常に重要な蛋白質であることは多くの研究者によって示されてきた。ことに、p53 の失活による遺伝子増幅などの遺伝子異常や、ガンマ線、紫外線や抗癌剤などのDNA傷害時の修復やアポトーシスの誘導等に関与している。

田矢は、これらのp53 の生理活性の制御が p53 のリン酸化によってなされていると1996年に予想し、p53 上の多数のリン酸化部位を特異的に認識する各種抗体を作製した。これらの抗体を用いて、1997年にはDNA傷害によって誘導されるp53のN末端側のリン酸化が、p53をMDM2*から解離させて安定化させるために重要であることを、1998年には癌にもなり易い遺伝病Ataxia telangiectasia (毛細血管拡張性運動失調症)の原因遺伝子の蛋白質であり、かつ、DNA傷害の情報をp53に伝える経路で重要な役割を演じると推定されていたATM蛋白質が、プロテインキナーゼの活性を有し、かつ、p53のSer15を直接にリン酸化することを初めて示した。

また、もう一つの癌抑制蛋白質であるRBについても、p53経路と関わりがあり、そのリン酸化の意義の解明が望まれていた。

(2) 主な研究成果

p53は細胞のDNAがダメージを受けた時など、さまざまなストレスによって安定化されて活性な転写因子となり、ある場合には細胞をG1期に増殖停止させるが、別の場合にはアポトーシスを誘導して細胞を自殺させる。このアポトーシス誘導にp53のSer46のリン酸化が関与するらしいことを見出した。p53蛋白質のリン酸化部位に対応する抗体は、既に世界中の研究者において広く用いられ、その有用性が高く評価されている。田矢グループの最近の研究における重要な成果は、クラスリン重鎖が一部核内にも存在し、p53による転写活性化能とアポトーシス誘導に必須の働きをする可能性を明らかにしたことである。図1は細胞周期のG1期からS期におけるp53とRBの蛋白質の関係を示している。G1期においてはRB蛋白質(pRB)は転写因子E2Fの活性を抑制することによってS期への進行を抑えている。しかし、G1期の後期にpRBはサイクリン依存性キナーゼによる2段階のリン酸化を受けてE2Fから解離するとE2Fは増殖に必要なDNAポリメラーゼ α などの遺伝子の発現を誘導する。一方、p53はCdkインヒビターであるp21Waf1を誘導してpRBのリン酸化を阻害することによってG1期に停止させたり、アポトーシスを誘導したりすることを示した。

*MDM2 は分子量 90kD の核リントタンパク質であり、p53 腫瘍抑制タンパク質と《複合体》を形成する。ヒト MDM2 は「murine double minute」2 遺伝子(mdm2)の相同体産物として特定された。

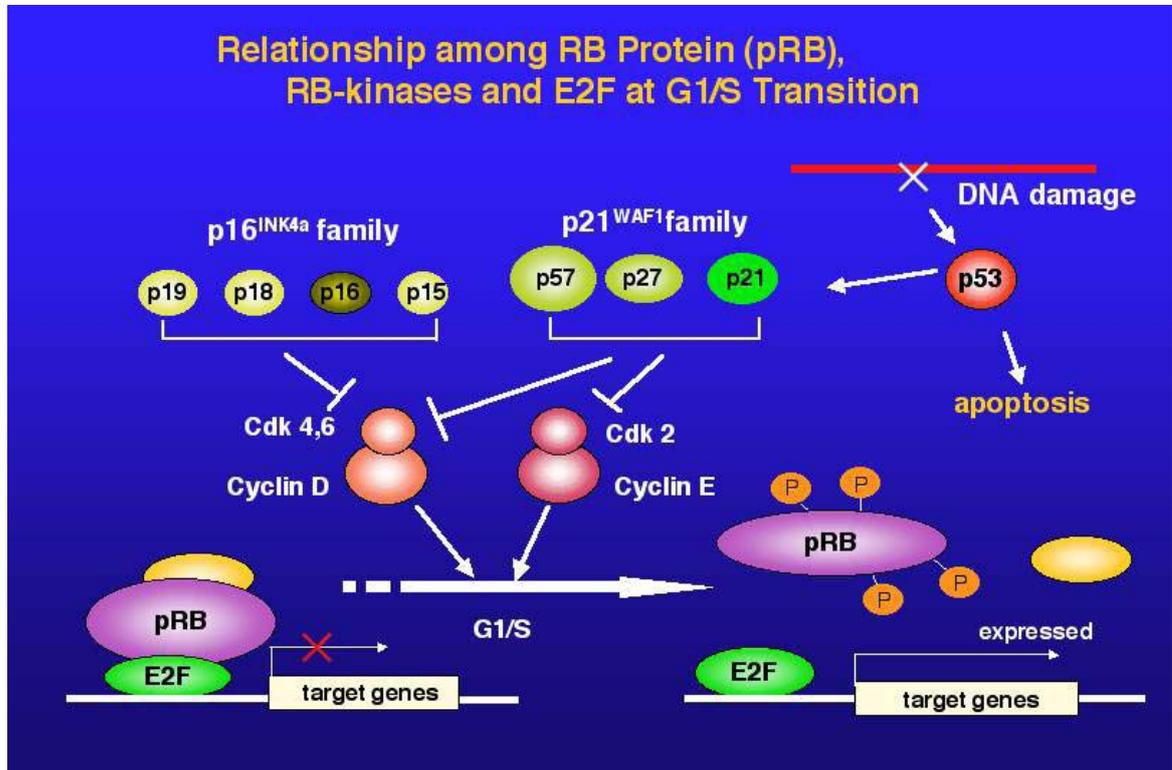


図1 G1/S 移行期におけるp53 とRB 蛋白質との関係

3.2 研究終了後の基礎研究としての継続・発展状況

研究期間	研究費 MY	研究種目	研究課題	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
1999年度～2003年度	426	C R E S T	p53によるゲノム防御機構												
2000年度～2004年度	133	特定領域研究 (C)→特定領域研究	RB経路とp53経路の相関性の解析												
2004年度～2007年度		SORST	p53とRB蛋白質によるアポトーシスと細胞老化の制御												
2005年度～2008年度	56.1	特定領域研究	クラスリン重鎖によるp53の転写活性化能制御の機構の研究												
2008年度～	65/Yx7	シンガポール RCE	The Functions and Applications of the Tumour Suppressor p53 and Retinoblastoma (RB) Proteins												

図2 本プロジェクト以降に獲得した主な研究助成金

田矢が本プロジェクトならびにその後、獲得した主な研究助成金は、図2の通りであり、研究助成金ごとの研究内容と成果で、本研究終了後の継続・発展に関係することは以下の通りであった。

(1) 科研費 特定領域研究 C : 「RB 経路と p53 経路の相関性の解析」(2000~2004 年度)

このプロジェクトでは、RB 経路と p53 経路で働く蛋白質に関して解析を行った。①RB 蛋白質のリン酸化部位を区別して認識する抗体を用いて、E2F-1 との解離には Cdk4-cyclin D1 特異的なリン酸化部位が、ヒストンデアセチラーゼをリクルートしてくる RBP1 やクロマチンリモデリング蛋白質 Brg1 など LXCXE モティーフを持つ蛋白質類との解離には Cdk2-cyclin E 特異的なリン酸化部位が関与していることを明らかにした。i) Mdmx の Ser367 がリン酸化されると 14-3-3 蛋白質が結合し、Mdm2 によって Mdmx がユビキチン化されて分解され、p53 が活性化されることを明らかにした。ii) エンドサイトーシスに際して、膜小胞の構造形成に重要な役割を演じることが知られているクラスリンの重鎖が核内にも存在して p53 と結合し、p53 の転写活性化能に必須の働きをするという全く予想外のことを発見した。

(2) SORST : 「p53 と RB 蛋白質によるアポトーシスと細胞老化の制御」

p53 の Ser46 のリン酸化とアポトーシス、並びに RB 蛋白質上のリン酸化部位の使い分けの意義などについて、研究をさらに進め、p53 のアポトーシスと細胞老化の誘導機構の解明、また、RB 蛋白質のアポトーシス抑制メカニズムの解明を行い、i) p53 と核内クラスリン重鎖の結合、ii) p53 の Ser46 のリン酸化酵素の同定、iii) p53 の下流で、PHLDA3 が Akt を抑制してアポトーシスを誘導に働いていること、iv) DNA 損傷時の RB の Ser612 の特異的なリン酸化を見出した。

(3) 科研費 特定領域研究 : 「クラスリン重鎖による p53 の転写活性化能制御の機構の研究」(2005~2008 年度)

p53/核内クラスリン重鎖(CHC) 複合体に含まれる核内因子、NuMA(Nuclear Mitotic Apparatus Protein)を同定した(図 3)。NuMA は Mitosis においてスピンドル形成の制御に重要な働きをすることが知られていたが、間期における全く新しい機能を発見したわけである。NuMA の発現を抑制実験から、NuMA は少なくとも p53 を介した転写の選択性に関与していることが示唆された¹⁾(投稿準備中)。

(4) シンガポール国立大学での研究

「Research Center of Excellence(R C E)」の研究費で p53 と RB の研究を継続している。毎年、外国の評価委員から評価を受けると言う厳しい研究環境だが、現役の研究者として活躍できることは有り難いととのことで、以下のような成果をあげている。

- ① p53 の Ser46 領域と CHC の結合領域であるクラスリン軽鎖(CLC)のアミノ酸の相関性が高いことを見出し、p53 の活性化の機構を提唱した²⁾。
- ② NuMA が間期において p53 のみならず RB 蛋白質にも結合していることを見つけた。
- ③ 細胞膜周辺で p53 に結合する蛋白質をマスマスペクトロメトリーで数種類同定した。
- ④ RB 蛋白質がアクチンの重合と細胞の運動を制御する新しい働きのあることを発見し、Science に投稿する予定。この発見により癌の転移と RB 蛋白質失活の関わりが分かり、将来的には医療への貢献が期待される。

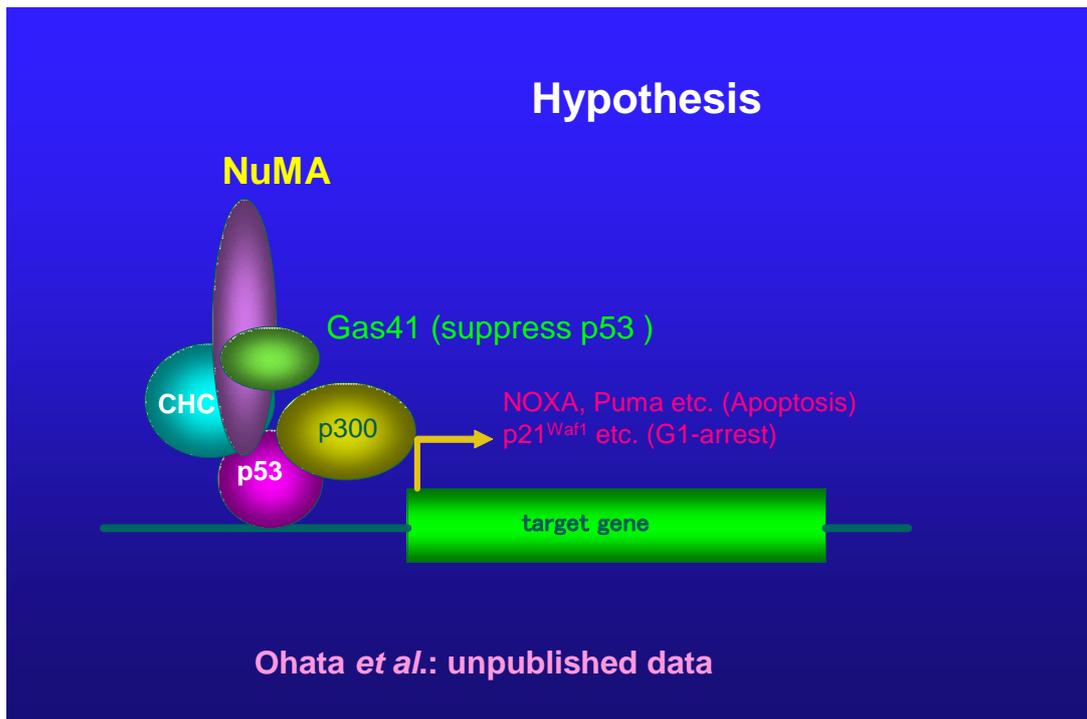


図3 p53 標的遺伝子の発現に関与する蛋白質

3.3 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用および波及効果

(1) 科学・技術の進歩に貢献する成果

本プロジェクト期間中の2000年に発表されたp53依存してアポトーシスを誘導する新規蛋白質に関する論文「p53AlP1, a potential mediator of p53-dependent apoptosis, and its regulation by Ser-46-phosphorylated p53」Cell, 102, 849-862, 2000^[3]は、Thomson Reuter社のISI Web of Knowledgeの分析ツール Essential Science Indicators SM (January 1, 2000-December 31, 2010)では、Highly cited paper(トップ1%論文)として、調査時点(2011年3月)で、被引用件数が622件に及んでいる。本論文は図4に示すように、2000年の発表から2002年をピークに、調査時点まで、ほぼ10年間、年間50件ほどの被引用件数を保っており、インパクトのある論文として世界的に注目されていることが分かる。

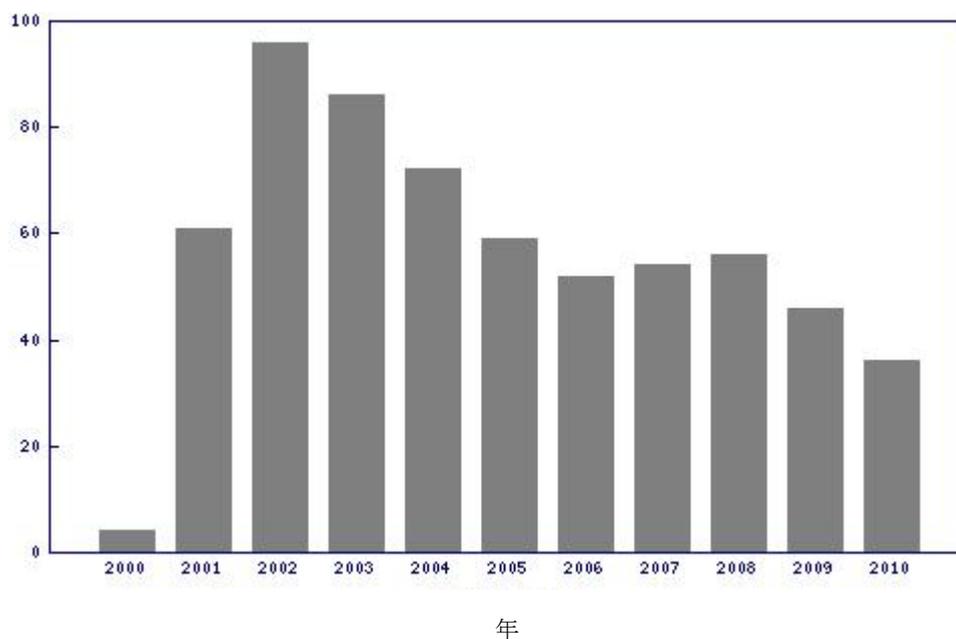


図4 トップ1%論文の被引用件数の年次推移

(2) 人材育成からみた参加研究者の活動状況

プロジェクトに参加したCREST 研究員はそれぞれに職を得て研究を続けている。また、大学院生のうち2名は学位を取得し、筑波大学やシンガポール国立大学で活躍している。

表 3-3 主な参加研究者の職位

氏名	本研究参加期間	参加時の職位	終了直後の職位	現職
田矢 洋一	1999.11-2004.10	代表研究者	国立がんセンター部長	シンガポール国立大学 教授
玉井 克之	1999.11-2004.10	グループリーダー	(株)サイレックス社長	(株)サイレックス社長
岡本 康司	2001.6-2004.10	国立がんセンター室長	国立がんセンター室長	国立がんセンター 分野長
江成 政人	2001.6-2004.10	国立がんセンター室長	国立がんセンター室長	国立がんセンター ユニット長
田中 知明	1999.11-2002.7	CREST 研究員	コロンビア大学ポストドク	千葉大学医学部 助教
臺野 華子	2000.5-2002.7	CREST 研究員	米国留学	米国留学
唐澤 隆俊	2003.1-2004.10	CREST 研究員	米国	イェール大学ポストドク
佐藤 渉	2004.4-2004.10	CREST 研究員	民間企業	民間企業

3.4 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用および波及効果

(1) 医療・福祉に繋がる芽

最近の研究で、正常細胞に EGF を添加すると、細胞の先端部分でアクチン繊維による網状構造が形成されるが、p53 をロックダウンすると、そのような構造が形成されないことが発見された。電子顕微鏡の観察から、p53 が細胞膜の近傍にも存在し、細胞の動きを制御していることが示唆される。このことは p53 が癌の転移や血管浸潤などに関与する可能性を示しており、将来は抗ガン剤の研究開発に寄与するものと期待される。

(2) 技術の汎用化

本プロジェクトの前から作製していた p53 のリン酸化部位に対する抗体、抗 p53 p-Ser20 (ヒト) 抗体、抗 p53 p-Ser46 (ヒト) 抗体、抗 p53 p-Ser315 (ヒト) 抗体や、アセチル化抗体、抗 p53 acetyl-K120 抗体等は、現在も研究用試薬として、バイオアカデミア株式会社から販売されている。同社は日本の大学等の研究者のネットワークを構築し、バイオメディカル分野の研究成果有体物(酵素、タンパク質、抗体、細胞、トランスジェニックマウス)や有望な研究シーズ等を、研究支援、遺伝子工学、臨床診断薬開発、創薬およびその支援(ドラッグターゲット酵素とそのアッセイキット)などの商品として世界のマーケットに出して行くことを目的としているため、本抗体も多くの研究者の研究の進展に貢献していることが分かる。

(3) 海外での研究・教育貢献

田矢は 2008 年 8 月よりシンガポール国立大学の癌研究所の正教授として赴任し、研究室を主催することで、「Cancer Biology Program」において、教育を実施するとともに、上級研究員、ポストドクやシンガポール人の技術員などを雇い、研究を進展させ、p53 のアクチン制御等の新たな発見を Science 誌などへ投稿する準備をしている。

3.5 その他

(1) CREST の意義

制度そのものは評価できるが、ことにライフサイエンス系の募集分野が限られているために、応募がしにくい点と、研究の継続が難しい点は問題と考えている。

(2) JST に対する意見

大学の独立法人化に伴い、大学への委託研究としたことにより、自由度が無くなり、JST の事業の優位性が認められなくなった。

(3) 科学技術政策

日本は科学立国日本を謳っているので、予算を増加して、研究の推進を図るべきと考える。シンガポールでは「科学技術計画 2005」(2001-2005 年)基盤作りを、科学技術研究庁(A*STAR)が牽引してきたが、2010 年以降は A*STAR から教育省 (MOE)へ研究活動の中心が移り、[Research Center of Excellence]として、年間約 20 億円ずつを癌研究所、地球観測研究所、メカノバイオ研究所等の 5 研究所にファンドし、重点的な研究を促進している。

[参考文献]

[1] Enari M, Ohmori K, Kitabayashi I, Taya Y., "Requirement of clathrin heavy chain for p53-mediated transcription", *Genes Dev.*, 20:1087-1099, 2006

[2] Ohata H, Ota N, Shirouzu M, Yokoyama S, Yokota J, Taya Y, Enari M., "Identification of a function-specific mutation of clathrin heavy chain (CHC) required for p53 transactivation", *J Mol. Biol.*, 394, 460-471, 2009

[3] Oda K, Arakawa H, Tanaka T, Matsuda K, Tanikawa C, Mori T, Nishimori H, Tamai K, Tokino T, Nakamura Y, Taya Y., "p53AlP1, a potential mediator of p53-dependent apoptosis, and its regulation by Ser-46-phosphorylated p53", *Cell*, 102, 849-862, 2000

4. 研究課題 「ナノチップテクノロジーの創製とゲノム解析への応用」

(研究代表者:馬場 嘉信 名古屋大学大学院工学研究科 教授)

4.1 研究期間中における状況

(1) 本研究開始の頃の状況

1990年代はヒト・ゲノム解析計画の進行と共に、ゲノムスキニング、キャピラリーDNA シークエンサー等の新たなゲノム解析技術が開発されてきた。2000年代には入り、ゲノム解析結果を受けて、ゲノム多型解析・ゲノム機能解析・プロテオーム解析が新たな課題となり、新規ゲノム解析技術の開発が必要とされていた。ゲノム解析技術として、半導体の集積化技術を利用したマイクロチップ(DNA チップや電気泳動チップ)が注目を集めており、集積化技術の急速な進歩により、微細加工は、マイクロ領域からナノ領域へとシフトしようとしていた。

(2) ねらいと主な研究成果

本プロジェクトでは、最先端の微細加工技術を駆使し、フィンガートップサイズのチップ上にナノ構造体を有するデバイスを開発し、極微量あるいは一分子のゲノムDNAの抽出、増幅、シーケンシング、SNP 検出等の集積化を実現するナノチップテクノロジーを創製することを目的とし、さらに、新技術である一分子ゲノム・一細胞プロテオーム解析を実現することを目的とした。

図1は本プロジェクト期間中の成果から調査時点までの応用への展開を示したものである。図1の中心部の青色で示した部分は、本プロジェクトで要素技術となったナノピラー(直径100-500nm)やナノボール(直径30-100nm)高密度集積化チップなどの新規ナノ構造体と、マイクロ・ナノ製造等の基盤技術を示している。これらの技術を用いて、PCR, LAMP, タンパク質無細胞合成のチップ化を達成した。また、DNA 解析を0.8-60 秒、タンパク質解析を15 秒以内を実現できるチップを開発し、高血圧関連遺伝子のSNPs 解析、アポトーシスのプロテオーム解析に応用した。さらに、基本プロセスの集積化を進め、システムの市販化を進めた。

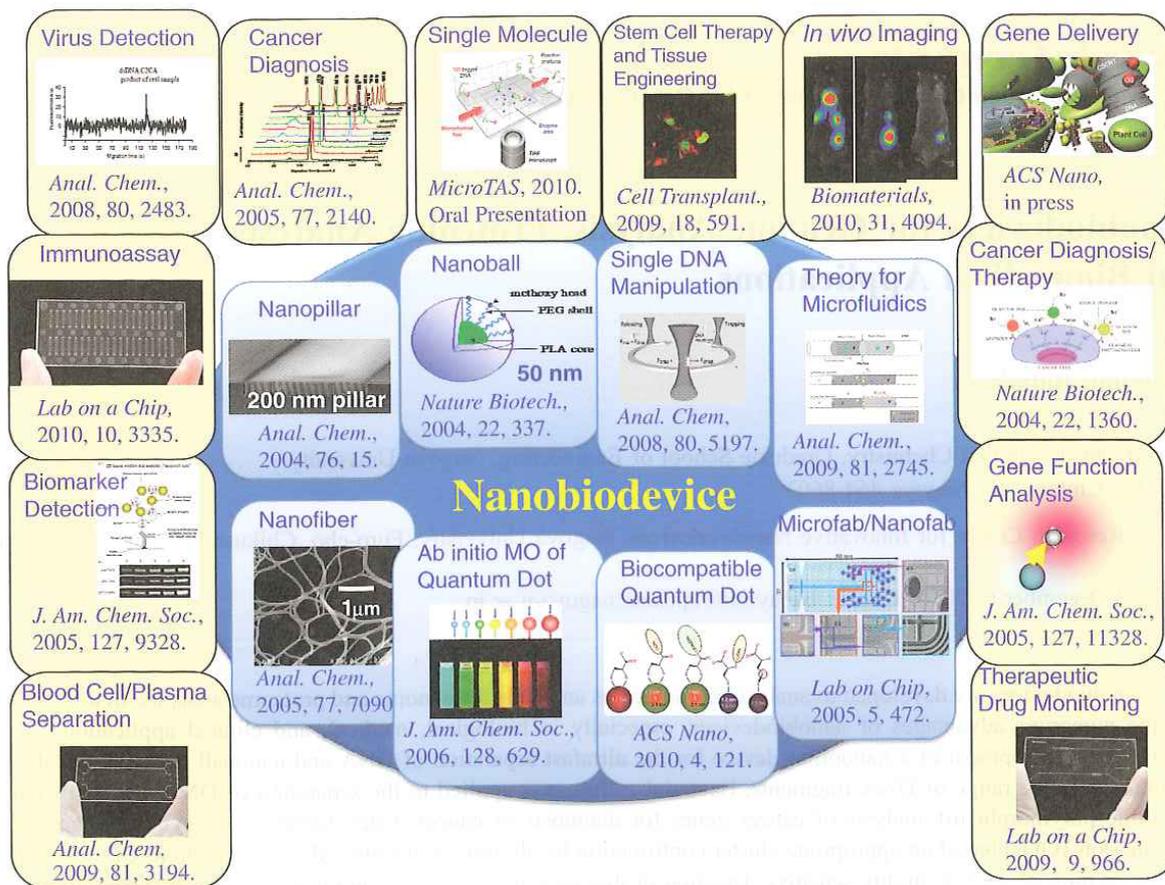


図1 ナノデバイスの開発と医療への応用
(出典 : p820, Bull. Chem. Soc. Jpn., 84, 2011)

4.2 研究終了後の基礎研究としての継続・発展状況

研究期間	研究費 MY	研究種目	研究課題	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
1999年度～2003年度	681	C R E S T	ナノチップテクノロジーの創製とゲノム解析への応用												
2003年度～2006年度	1300	NEDO	先進ナノバイオデバイスプロジェクト												
2005年度～2008年度	45	基盤研究 (A)	ナノ空間の特性を利用した超高密度ハプロタイピングデバイスの創成												
2007年度～2012年度	700	文部科学省 先端研究施設共用イノベーション創出事業 ナノテクノロジー・ネットワーク	中部地区ナノテック総合支援： ナノ材料創製加工と先端危機分析												
2008年度～2011年度	46.7	基盤研究 (A)	エピジェネティクス解析のための1分子ゲノムDNAメチル化検出デバイスの開発												

図2 本プロジェクト以降に獲得した主な研究助成金

馬場が、本プロジェクトならびにその後、獲得した主な研究助成金は、図2の通りであり、科研費における基礎研究から、NEDOにおける応用研究への展開がみられ、幅広く活躍していることが分かる。本プロジェクトも含めて、21世紀の生命科学や生物医学においては、ゲノム解析に代表されるように膨大なバイオ情報を誰よりも先駆けて獲得することが極めて

重要な課題となってきた。しかも、これらの情報は、すぐに病気の診断や予防に活用することが可能であり、少子高齢化社会における「健康寿命」の延伸と疾病の克服ならびに「国民の健康を守る」ための技術開発のために必要不可欠である。さらに、システムバイオロジーに代表されるような生命科学の新たな潮流を生み出すことができる。

本プロジェクトの研究成果をさらに発展させ、新たなナノ構造構築に基づくナノ空間創成とナノ空間における生体分子・細胞の特異的現象を解明し、ナノ空間科学を創成するとともに、ナノ空間工学を活用した新しいバイオデバイスを開発している。さらに、ナノ空間科学・工学融合によりのみ実現できる生命の新規計測技術の創製を行うとともに、その計測技術でしか解明できない生命現象を解明している。これらの研究を通して、バイオテクノロジーとナノテクノロジーの融合領域における新しい学問領域を創成するとともに、新規産業創出に寄与することを目的とし、以下の研究テーマでさらなる展開を進めている。

(1) システムバイオロジーを目指した計測技術開発に関する研究

量子ドットを用いた細胞イメージングとがんのフォトダイナミック療法への展開、1分子DNAイメージングの研究開発を進めてきた。さらに、分子イメージング技術により、細胞内の全ての反応をシミュレーションできるシステムバイオロジーを確立するための研究を進めている⁴⁾。

(2) 1分子DNA解析と1分子DNAマニピュレーションに関する研究

MEMS(Micro Electro Mechanical Systems)およびナノテクノロジーを駆使して、生体分子の1分子計測技術と1分子マニピュレーションの技術を開発してきた。これらの技術を活用して、1分子DNAを自由に伸張、切断などを可能にし、1分子レベルでのDNA診断やDNAシーケンスなどを実現するための要素技術の開発を行った。

(3) ナノ空間における生体分子・細胞の構造・機能解析に関する研究

1分子イメージング技術を駆使して、1分子DNAが、ナノ構造中で特異なコンフォメーションをとることを明らかにしてきた。また、ナノ構造の違いにより、DNA分子の構造や物性が、異なることを明らかにしてきた。

4.3 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用および波及効果

(1) 科学・技術の進歩に貢献する成果

本プロジェクト終了後の2004年に発表された馬場の開発した要素技術であるナノピラーチップに関する論文「Separation of long DNA molecules by quartz nanopillar chips under a direct current electric field, ANALYTICAL CHEMISTRY, 76, 15-22, 2004」²⁾は Thomson Reuter 社の ISI Web of Knowledge の分析ツール Essential Science Indicators SM (January 1, 2000-December 31, 2010)では、Highly cited paper(トップ1%論文)として、調査時点(2011年3月)で、化学分野で被引用件数が156件に及んでいる。本論文は図3に示すように、2004年の発表後、徐々に被引用件数が増大し、2008年にピークを迎えており、多くの研究者が着目していることが窺える。

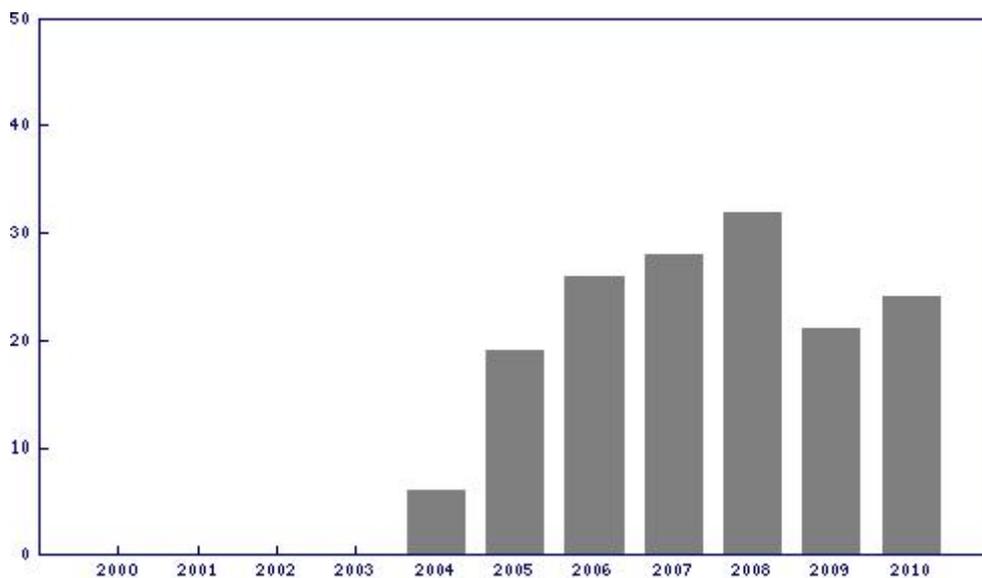


図3 論文の被引用件数推移

(2) 人材育成からみた参加研究者等の活動状況

本プロジェクトに参加した CREST 研究員は研究所や大学に職を得て研究を続けている。また、大学院生のうち7名は学位を取得し、留学生は母国の大学で職を得て活躍している。

氏名	本研究参加期間	参加時の職位	終了直後の職位	現職
馬場 嘉信	1999.11-2005.3	代表研究者	名古屋大学大学院工学研究科教授	名古屋大学大学院工学研究科教授
上田 正則	1999.11-2005.3	CREST 研究員	CREST 研究員	理化学研究所
田淵 眞理	2000.4-2003.9	CREST 研究員	徳島大学大学院薬学研究科特任講師	立教大学理学部 准教授
Dang Fuquan	H13.1~H15.1	CREST 研究員	産業技術総合研究所 健康工学研究センター 博士研究員	中国 Shaanxi Normal University 教授
田畑 修	H11.11 ~ H17.3	グループリーダー	京都大学大学院工学研究科教授	京都大学大学院工学研究科教授
藤井 輝夫	1999.11-2005.3	グループリーダー	東京大学生産技術研究所 助教授	東京大学生産技術研究所 教授
三木 哲郎	1999.11-2005.3	グループリーダー	愛媛大学医学部 教授	愛媛大学医学部 教授

1) スウェーデンとの共同研究

JSPS の「頭脳循環を加速する若手研究者戦略的海外派遣プログラム」を活用し、准教授や助教を海外へ送り出し、カロリンスカ研究所の Agneta Richter-Dahlfors 教授のもとで、世界水準の国際共同研究を推進している。同教授は 2006 年に設立された有機生体電子工学戦略研究センター(OBOE : Strategic Research Center for Organic Bioelectronics)のセンター長を務めながら、「Workshop on Bio-Nanotechnology」を通して、日本とスウェーデンの研究交流の進展にも貢献している。

4.4 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用および波及効果

馬場は本プロジェクト中に確立したナノテクノロジーの基盤技術を、図4に示した大型プロジェクトに参画することにより、名古屋大学の活性化のみならず、愛知県や中部地区の産業の発展に大きく貢献している。

研究期間	研究費 MF	研究種目	研究課題	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
2006年度～2009年度	2000	文部科学省 科学技術振興調整費	先端融合領域イノベーション創出拠点 予防早期医療創成センター												
2006年度～2009年度	300	経済産業省 NEDO	バイオ診断ツール実用化開発 遺伝子多型検出用バイオチップシステム開発												
2009年度～2010年度	700	文部科学省 教育研究高度化のための 支援体制整備事業	研究推進支援センター新設による世界 屈指の知的成果創出と勇気ある知識人 育成												
2009年度～2013年度	2900	内閣府 最先端研究開発支援プログラム (FIRST)	1分子解析技術を基盤として革新ナノデ バイスの開発研究												
2010年度～2015年度	2000	愛知県知の拠点 重点研究プロジェクト	超早期診断技術開発プロジェクト												

図4 大型プロジェクトの規模と内容

(1) 次世代ナノバイオデバイスの創成とゲノム医療への応用に関する研究

CREST 終了後、CREST で確立された基盤技術ナノボール技術、ナノピラーデバイス等のナノバイオデバイスは、極微量の DNA やタンパク質を、正確に早く解析できるといった優れた機能を持っているため、医療に向けての展開を図っている。実際には、図1の黄色部分の示したように、血液細胞の分離、バイオマーカーの検出、免疫アッセイ、癌の診断、再生医療、*in vivo* イメージング等の様々な展開が見られる。例えば、血液細胞の分離では、DNA 分子やタンパク質を分子量(大きさ)で識別することや細胞が分離でき、2-3 分で血液からの細胞と分子群を分離することに可能となり、白血病の診断に有効な手段となっている^[3]。

(2) 医工連携の強化

馬場は 2004 年に名古屋大学に移動後は、大学病院もあることで、医工連携が強化され、呼吸器内科との共同で、肺がんの遺伝子診断、内科と共同で、糖尿病や感染症の診断へと研究・開発を展開している。2006 年度～2009 年度には文部科学省 科学技術振興調整費で、先端融合領域イノベーション創出拠点 予防早期医療創成センターを設置し、「健康から疾病までのシームレスなケアシステム」により、「個人の健康・医療情報」か「個人に最適な予防や早期医療を行う」ための研究を展開している。同センターは異分野・異業種が集う拠点でもあるため、産業界から富士通、伊藤忠、トヨタ自動車も参画しており、2009 年の Nature の Spotlight on Nagoya」にも取り上げられている^{[4][5]}。

(3) 最先端研究開発支援プログラム(FIRST)等での展開

2009 年度からは、内閣府の最先端研究開発支援プログラム(FIRST)の「1 分子解析技術を基盤として革新ナノデバイスの開発研究」に参画することにより、名古屋大学には、革新ナノバイオデバイス研究センターを設立され、2010 年 3 月に、馬場はセンター長に就任し、「ナノバイオデバイスが拓く未来医療」を目指して研究を展開している。同プログラムでは、バイオチップコンソーシアムによりバイオチップ計測にかかわる標準化の取り組みが行われ、

「TORAY」、「Panasonic」、「東芝」も参画し、呼吸からの癌診断、細菌やウイルスの同定など、臨床研究も含めて、応用・実用化に向けての研究を展開している⁶⁾。

(4) 知の拠点プロジェクト

愛知県は科学技術の開発をリードする「知の拠点」計画を進め、2010年度からは、ナノテクノロジー、IT、バイオテクノロジーの研究開発・応用が重要とした重点プロジェクトを立ち上げた。馬場は「超早期診断技術開発プロジェクト」のグループリーダーとして参画し、愛知県の大学、研究所や企業とともに地域の発展に貢献している。

また、2011年8月には名古屋大学シンクロトロン光研究センターの副センター長に就任している。同センターは、多角的な計測分析データを取得可能なシンクロトロン光施設「知の拠点」での地域共同利用施設として期待されている。

(5) 未来の社会に向けての活動

低炭素化社会および人との調和を実現する未来自動車(グリーンビークル)に関する材料・部材開発を推進するためのグリーンビークル材料研究開発拠点が、2009年度に名古屋大学に設置され、グリーンビークル関連材料技術および周辺技術を集結させ、基礎研究から事業化開発研究まで、一貫した擦り合わせ研究を推進している。その中で、馬場はバイオ燃料の高効率生成技術と運転者の脳・神経系の細胞生理指標の計測技術を開発し、安心・安全な社会創りに貢献している。

(6) 産業技術総合研究所における新研究ユニット創設

2005年度に産業技術総合研究所において、馬場は健康工学分野の研究開発を進めるために健康工学研究センターの創設に貢献し、副センター長を兼任していた。本センターの研究開発の重要性が認識され、2010年度からは、健康工学研究センターは、健康工学研究部門に昇格し、産業技術総合研究所の新たな研究開発分野としてより重要性を増している。現在は、同部門研究顧問として、健康工学研究を指導している。

(7) 特許出願・登録とその活用

2002年から調査時点までに、馬場が発明者となり、JSTや企業を出願者とした特許のうち13件が登録されている。その中でも、特許番号「特許 004512686 号(2010.05.21)」の「微粒子の分別回収方法および回収装置」ならびに、特許番号「特許 004565152 号(2010.08.13)」の「不均一反応を用いた無機被覆基材の製造方法」は今後の幅広く活用される特許として重要である。

(8) 技術の汎用化に向けての課題

ナノバイオデバイスの課題は、さらなる高集積化と高機能化であるが、現在、DNA解析デバイスなら10本集積した程度で、まだデバイスのレベルとしては低い。応用にもっていくには、1万本は集積することが必要である。またナノ構造物質を調べる技術も不十分なので、今後ナノ空間に特徴的な物性の研究を進展させることで、高度な解析技術が開発可能になっていく。

日本の優れた技術や材料は、ナノバイオデバイスへ適用できるものが多く、今後、新たな産業の創出を期待されている。

(9) 研究・教育貢献

1) 教科書および国内専門誌への記載

2005年には「ナノバイオ用語事典」(オーム社)を監修し、2007年には「ナノバイオ計測の実際」(講談社)を共同執筆し、出版している。また、2011年には「ナノテクノロジー時代のバイオ分離・計測技術」(シーエムシー出版)監修出版している。

また、2005年には「Bionics」の特集：診断バイオチップ、2006年には「分子心血管病」の特集：ナノメディシン・プロジェクト、「日本臨床」の特集：ナノテクノロジーと医療、「細胞工学」の特集：ナノバイオロジー(ナノテクでバイオを変える)、「現代化学」の特集：化学が拓く新しいナノバイオ研究、2007年には「化学」の特集：ナノメディシンが目指す未来、2009年には「現代化学」の特集：先端医学に貢献する化学等の様々な邦文雑誌に寄稿している。これらの記載はナノテクノロジーの現状と将来を産業界も含めた多くの読者に広めることに貢献している。

2) 海外専門誌への貢献

2000年には英国の RSC Publishing からの新規ジャーナル「Lab on a Chip」の刊行の立ち上げに、2009年には「Nanoscale」の刊行の立ち上げも貢献している。2010年には「Lab on a Chip」の刊行 10 周年を記念して刊行した「Focus on Japan」の表紙を飾った。

また、米国化学会誌「Analytical chemistry」の 80 年以上の歴史の中で初めてのアジア人副編集長に就任し、活躍している。さらに、米国物理学協会や海外出版社等の国際学術誌 16 誌の編集委員も務めている。

3) 国際会議創設への貢献

ナノテクノロジー関連の国際会議である microTAS 国際会議、ナノメディシン国際アカデミー、国際ナノテクノロジー総合展・会議、国際ナノバイオ EXPO などの創設に貢献しており、各会議の実行委員長を務め、国際会議開催を通してナノテクノロジーとバイオテクノロジーの境界領域の研究の活発化のみならず産業応用にも貢献している。

(10) 受賞等

馬場は 2006 年度の応用物理学会賞を受賞し、2007 年度には日本化学会学術賞を受賞している。同賞の内容の詳細については、「Nanobiodevies for Genome Analysis, Proteome Analysis, and Biomedical Application」として紹介されている⁷⁾。また、2009 年度には、企業との共同研究で第 4 回モノづくり連携大賞特別賞を受賞している。

その他、2006 年度以降に朝日新聞、毎日新聞、読売新聞、日本経済新聞などのマスコミに 65 回掲載されている。

4.5 その他

(1) CREST の意義

CRESTは他の省庁には見られない、研究助成システムであるので、今後も益々発展させてほしい。また、大学における教授選考の審査委員になった場合に、個人的には、CREST やさきがけ出身の研究者を選考の重要なメルクマールとしている。

[参考資料]

[1] “Quantum dots take the plunge: Amino acids extend the utility of nanoscale quantum dots for bioimaging applications”, p37 Nagoya University Research, March 2011

[2] Kaji N, Tezuka Y, Takamura Y, Ueda M, Nishimoto T, Nakanishi H, Horiike Y, Baba Y, “Separation of long DNA molecules by quartz nanopillar chips under a direct current electric field”, Anal. Chem., 76, 15-22, 2004

[3] Baba Y, “Novel detection of disease markers”, p37-39, Internal Innovation (Research Media Ltd. Healthcare 2011 Issue 2)

[4] “World-class medical care in the palm of your hand” Spotlight on Nagoya, Nature, 461, 17, 2009

[5] “Beating the clock: A microfluidic chip-based immunoassay can detect small molecules in just over a minute”, p22, Nagoya University Research, March 2011

[6] “FIRST and foremost” p54, Nagoya University Research, March 2011

[7] Baba Y, “Nanobiodevies for Genome Analysis, Proteome Analysis, and Biomedical Application”, Bull. Chem. Soc. Jpn., 84, 819-828, 2011