

独立行政法人 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
(追跡調査報告書)

研究領域 「生体防御のメカニズム」
(1995～2002)

研究総括 橋本 嘉幸

◆◆ 目 次 ◆◆

I. 追跡評価用調査の実施概要	1
1. 調査の目的	1
2. 調査の対象	1
3. 調査の手順	2
II. 調査結果(事前調査)	3
1. 研究課題別にみた研究のねらいと達成状況	3
1-1. 研究(領域)のねらいと研究期間での達成状況	3
1-1-1. 調査方法	3
1-1-2. 研究課題別達成状況等	3
2. 研究課題別にみた研究期間終了後の発展状況や活用状況	18
2-1. 論文発表状況	18
2-1-1. 調査方法	18
2-1-2. 研究代表者別にみた論文発表状況	20
2-1-3. 研究代表者別にみた被引用件数上位5位論文(JST 記述あり論文)	23
2-2. 特許出願・特許化状況	25
2-2-1. 調査方法	25
2-2-2. 特許状況	26
2-3. 外部資金獲得状況	27
2-3-1. 調査方法	27
2-3-2. 外部資金獲得額年次推移(研究代表者別)	28
2-4. 受賞状況	31
3. 事前調査のまとめ	34
3-1. 事前調査結果のまとめ	34
3-2. 詳細調査対象者の抽出	36
III. 研究成果から生み出された科学技術的、社会・経済的な波及効果(詳細調査)	37
1. 詳細調査の実施概要	37
1-1. 調査対象	37
1-2. 調査方法	37
1-3. 調査項目	37
2. 遺伝子改変に基づく生体防御システムの解明	38
2-1. 研究期間中の状況	38
2-2. 研究期間終了後の状況	38
2-2-1. 研究期間終了後の基礎研究としての継続・発展の状況	38

2-2-2. 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用及び波及効果.....	39
2-2-3. 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用及び波及効果.....	41
2-3. 参考情報.....	42
3. 自己免疫制御の分子基盤.....	44
3-1. 研究期間中の状況.....	44
3-2. 研究期間終了後の状況.....	44
3-2-1. 研究期間終了後の基礎研究としての継続・発展の状況.....	44
3-2-2. 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用及び波及効果.....	45
3-2-3. 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用及び波及効果.....	46
3-3. 参考情報.....	47
4. 免疫系のフレームワーク決定及び免疫制御の分子機構.....	49
4-1. 研究期間中の状況.....	49
4-2. 研究期間終了後の状況.....	49
4-2-1. 研究期間終了後の基礎研究としての継続・発展の状況.....	49
4-2-2. 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用及び波及効果.....	50
4-2-3. 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用及び波及効果.....	51
4-3. 参考情報.....	51
5. 異物排除システムの分子基盤.....	53
5-1. 研究期間中の状況.....	53
5-2. 研究期間終了後の状況.....	53
5-2-1. 研究期間終了後の基礎研究としての継続・発展の状況.....	53
5-2-2. 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用及び波及効果.....	54
5-2-3. 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用及び波及効果.....	55
5-3. 参考情報.....	55
6. 造血幹細胞の分化と自己複製の生後機構.....	57
6-1. 研究期間中の状況.....	57
6-2. 研究期間終了後の状況.....	57
6-2-1. 研究期間終了後の基礎研究としての継続・発展の状況.....	57
6-2-2. 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用及び波及効果.....	58
6-2-3. 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用及び波及効果.....	59
6-3. 参考情報.....	59
7. 人材育成の面からみた参加研究者の活動状況.....	61
IV. 調査総括.....	63

I. 追跡評価用調査の実施概要

1. 調査の目的

本調査は、科学技術振興機構が実施する「戦略的創造研究推進事業（CREST）」のうち、研究終了後一定期間を経過した研究領域について、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、科学技術振興機構の事業及び事業運営の改善等に資する追跡評価のための資料を作成することを目的とした。

2. 調査の対象

本調査では、研究終了後5年を経過した研究領域「生体防御のメカニズム（採択年度：1995年度～1997年度（平成7年度～平成9年度）」の研究代表者グループを調査対象とした。共同研究者グループについては、調査対象外とした。

採択年度別にみた研究期間および採択件数、各研究課題の研究代表者名とその所属機関・役職（研究終了時）は以下のとおりである（表1、表2）。

表1. 採択年度別にみた研究期間・採択件数

採択年度	研究期間	研究課題の採択件数
1995年度（平成7年度）	1995年1月～2001年3月	8件
1996年度（平成8年度）	1996年12月1日～2001年11月30日	5件
1997年度（平成9年度）	1997年11月1日～2002年10月31日	7件

表2. CREST 研究領域「生体防御のメカニズム」の研究代表者・研究課題の一覧（1/2）

採択年度	研究代表者	所属機関・役職(研究終了時)	研究課題
1995年度 (平成7年度) (8件)	審良 静男	大阪大学微生物病研究所 教授	遺伝子改変に基づく生体防御システムの解明
	飯野 正光	東京大学大学院医学系研究科 教授	カルシウムシグナル研究の先端的手法による展開
	岩村 俣	京都大学大学院農学研究科 教授	植物の感染防御機構の生物有機化学的解明
	奥村 康	順天堂大学医学部 教授	免疫系と神経・内分泌系の立体的分子機構の解明
	神奈木真理	東京医科歯科大学歯学総合研究科 教授	ウイルス持続感染による免疫均衡の破綻機序とその免疫治療法の開発
	高井 俊行	東北大学加齢医学研究所 教授	Fc受容体を介する生体防御システムの解析
	永田 和宏	京都大学再生医科学研究科 教授	普遍的な生体防御機構としてのストレス応答
1996年度 (平成8年度) (5件)	名取 俊二	理化学研究所特別招聘研究員	昆虫の生体防御分子機構とその応用
	菅村 和夫	東北大学大学院医学研究科 教授	サイトカイン機能不全の分子機構と遺伝子治療
	田中 啓二	(財)東京都臨床医学総合研究所 部長	超分子システムによる免疫識別の分子機構解明
	谷口 克	千葉大学大学院医学研究院 教授	自己免疫制御の分子基盤
	福島 昭治	大阪市立大学大学院医学研究科 教授	環境発がん物質の低濃度発がんリスクの解明
	松島 綱治	東京大学大学院医学系研究科 教授	炎症反応分子機構のIL8、接着因子を中心とした解析

出典：独立行政法人科学技術振興機構HP (<http://www.jst.go.jp>)

表3. CREST 研究領域「生体防御のメカニズム」の研究代表者・研究課題の一覧 (2/2)

採択年度	研究代表者	所属機関・役職(研究終了時)	研究課題
1997 年度 (平成9年度) (7 件)	石井 俊輔	理化学研究所主任研究員	仲介因子を介した遺伝子発現制御の解明
	大橋 祐子	農業生物資源研究所 特待研究員	遺伝子の不活化・活性化を通じた植物の生体制御
	岡田 泰伸	岡崎国立共同研究機構生理学研究所 教授	細胞容積調節の分子メカニズムとその破綻防御
	川寄 敏祐	京都大学大学院薬学研究科 教授	糖鎖シグナルを介する生体防御システムの解析
	笹月 健彦	国立国際医療センター研究所 所長	免疫系のフレームワーク決定及び免疫制御の分子機構
	杉山 雄一	東京大学大学院薬学系研究科 教授	異物排除システムの分子基盤
	中内 啓光	東京大学医科学研究所 教授	造血幹細胞の分化と自己複製の制御機構

出典：独立行政法人科学技術振興機構 HP (<http://www.jst.go.jp>)

3. 調査の手順

本調査の手順は以下のとおりである。

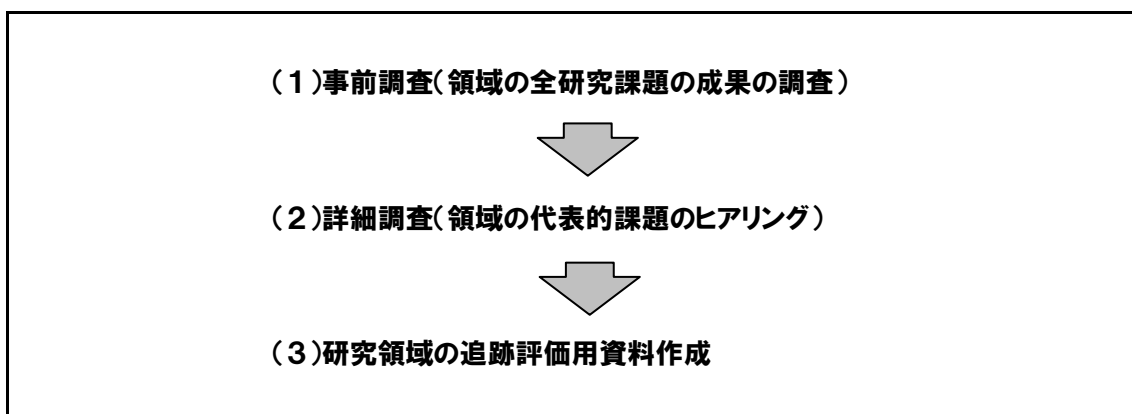


図1. 本調査の手順

II. 調査結果（事前調査）

1. 研究課題別にみた研究のねらいと達成状況

1-1. 研究（領域）のねらいと研究期間での達成状況

1-1-1. 調査方法

「生体防御のメカニズム」の研究終了時報告書および事後評価報告書をもとに、それぞれの研究課題について、①課題を取り巻く研究水準・技術水準、②研究のねらいと目標の達成状況、③発想の独創性と課題の必然性 を以下に整理した。

1-1-2. 研究課題別達成状況等

研究課題別にみた①課題を取り巻く研究水準・技術水準、②研究のねらいと目標の達成状況、③発想の独創性と課題の必然性 は以下のとおりである。

(1) 1995 年度（平成 7 年度）採択研究課題

1) 遺伝子改変に基づく生体防御システムの解明（審良 静男）

① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

研究課題の採択当時は、獲得免疫に関する研究が注目を集めており、自然免疫はあまり注目されていなかった。また、獲得免疫と自然免疫との関係性は明らかにされていなかった。

② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究は、生体防御に関わっているサイトカインとその受容体、ならびにその下流に存在するシグナル伝達分子のノックアウトマウス（遺伝子欠損マウス）を作製し、その解析を通して生体防御に関わるサイトカインと受容体内での役割を明らかにすることを目的とした。

審良らは、STAT (signal transducer and activator of transcription) ファミリー、IL-1 (interleukin-1)、IL-18 及びその受容体 (IL-18R)、MyD88、その他様々な生体防御に関わるシグナル伝達分子等のノックアウトマウスを作製して、個体の表現型の解析と分子レベルの解析を同時に進めた。その過程で、IL-18R や MyD88 と相同性のある TLR (Toll-like receptor : 以下 TLR) ファミリーのノックアウトマウスの解析結果を足掛かりとして自然免疫の分子機構の解明に研究を展開させ、各種細菌等の感染による細胞応答が TLR の種類によって支配されることを解明した。事後評価では、これは自然免疫を司るシステムの分子レベルの解析において世界をリードする成果であり、審良氏は TLR 研究の第一人者として世界で認められていると評された。

③ 発想の独創性と課題の必然性

事後評価では、各種細菌等の感染による細胞応答が TLR の種類によって支配されるこ

とを明らかにしたことは独創性があり、国際的にみても高い研究レベルにあると評された。また、本研究課題は、当初の計画から自然免疫の分子機構にテーマを広げ、さらにアレルギー、腫瘍免疫、感染症と密接に関連した展開が期待できることから重要性が高いとされた。

2) カルシウムシグナル研究の先端的手法による展開 (飯野 正光)

① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

カルシウムは多彩でかつ重要な細胞機能を制御するシグナル分子である。従来の研究によりカルシウムシグナリングに関与する分子群については断片的な情報が得られていたが、本研究課題が採択された1995年当時、それらがどのように協同的に働くか、また生理的な構築を維持した細胞系における機能については未知の領域とされていた。

② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究は、二光子励起法、カルシウムストア内腔のカルシウムイメージング、ケージド化合物法、ジーンターゲット法などの先端的研究方法を組み合わせることにより、シナプス可塑性、分泌、免疫および収縮制御といった重要な生理機構におけるカルシウムシグナルを細胞と組織レベルで追究し、カルシウムシグナル研究を飛躍的に発展させることを目的とした。

飯野らは、単一細胞内のイノシトール3リン酸(3rd order Intercept Point: 以下IP3)濃度の実時間測定や二光子励起顕微鏡法等の新しい研究方法を開発し、それを用いることで細胞内カルシウムの動きを可視化し、IP3とカルシウムシグナルの関連、B細胞受容体刺激後のカルシウムシグナル、筋肉におけるカルシウムシグナリング、小脳プルキンエ細胞でのカルシウムシグナル、及び膵β細胞やシナプス週末における開口放出等について、新たな知見を得た。

③ 発想の独創性と課題の必然性

事後評価では、飯野らは新しい研究手法を開発しながら先駆的研究成果を挙げていると評された。具体的には、本研究で得られたシナプス可塑性、分泌、免疫及び収縮制御といった生理機構における細胞内カルシウムの動態とシグナルに関する新たな知見は、独自性、独創性が高く、科学的、技術的インパクトが大きいとされた。

3) 植物の感染防御機構の生物有機化学的解明 (岩村 倣)

① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

植物は有害微生物や植食性昆虫などの外敵からの攻撃に備えて、構成的防御物質と誘導的防御物質を有している。本研究課題が採択された1995年当時、植物の物質的防御機構は従来の枠を越えて極めて複雑で多岐にわたり、構成的防御物質にも動的な様相が、誘導的防御物質にも構成的な様態がうかがわれることが急速に明らかになりつつあった。

② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究は、天然物有機化学並びに生物有機化学的手法を駆使して、新たな防御機構、防御物質（抗菌活性物質や摂食忌避活性物質など）とその動態、すなわち植物の物質的防御機構の多様性を解明し、これらの成果に基づいて応用展望に結びつく研究を酵素化学及び分子生物学的手法をも駆使して行うことを目的とした。

岩村らは、植物の感染及びその他の傷害に対する防御物質とその機構解明という独自の視点による研究の結果、コムギでのオオムギの抗菌物質 hordatine の発現や、イネのファイトアレキシン¹発現に寄与する遺伝子のクローニング等に成功し、耐病性育種につながる成果が得られた。イネのサクラネチン²生合成遺伝子のクローニングは、この遺伝子のトランスジェニック植物の作出から実用化につながる技術として役立つことが期待される。植物とその根圏微生物との関わりの化学生態学的考察については、農作物の病害防除に新たな道を拓く可能性を示した。また、コムギにおけるベンゾキサジノン生合成遺伝子の細胞遺伝学的解析は、事後評価で学術的に興味深い成果と評された。

③ 発想の独創性と課題の必然性

事後評価によると、本研究の特徴は、植物の生体防御機構について、天然物化学・生化学・分子生物学・化学生態学の見地からの解明を試みた点であり、いくつかの命題において独創的な応用展望を持てる内容であることから、国際的に見て評価できる水準にあると評された。

4) 免疫系と神経・内分泌系の立体的分子機構の解明（奥村 康）

① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

生体のホメオスタシス維持機構は、従来、神経系と内分泌系が中心であると考えられてきた。しかし、研究課題が採択された1995年当時、これに加えて免疫系が大きく関与していることが明らかになってきていた。

② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究は、(1)免疫系・神経系・内分泌系で広く発現している TNF/TNFR ファミリー分子の相互機能解析、(2)神経・免疫系から分離される少数の細胞試料を対象とした cDNA サブトラクション法の確立、(3)細胞の高次構造を解析するためのイメージング法の開発、の3つのアプローチで研究を遂行することにより、免疫系と神経・内分泌系の相互作用に分子論的根拠を与え、その機構を明らかにすることを目的とした。

奥村らは、TNF/TNFR ファミリー分子に対するモノクローナル抗体の作成に世界に先駆けて成功し、これを用いた解析により、TNF/TNFR ファミリー分子の生理的・病理的な役割や発現調節機構を解明した。TNF/TNFR ファミリーは、免疫学の中でも重点が置かれて

¹ 植物の病原菌に対する防御機構の中で、感染した後新たに植物体内で生合成される防御物質をファイトアレキシンという。（出典：（社）日本薬学会 HP）

² フラボノイド系ファイトアレキシンのひとつ

研究されている分野であり、がんや自己免疫疾患、その他の難病等への臨床応用と直結しているため、臨床応用等の実用的な面での期待が大きい。

事後評価では、科学的成果を踏まえつつ臨床応用を視野に入れた質の高い研究がなされ、国際的にインパクトが大きいと評された。

③ 発想の独創性と課題の必然性

事後評価では、従来まったく個別にとらえられてきた免疫系、神経系、内分泌系の現象の相互作用を、新たに見出された種々の遺伝子のノックアウトマウスの作製やその解析を通じて総合的に解明することに本研究課題の独創性があったと評された。

5) ウイルス持続感染による免疫均衡の破綻機序とその免疫治療法の開発 (神奈木 真理)

① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

ヒトレトロウイルスの HTLV-I (Human T-Lymphotropic Virus-I : 以下 HTLV-I) は日本で見つかった成人 T 細胞白血病の病原体であるが、本研究課題が採択された 1995 年当時、HTLV-I 感染腫瘍を引き起こす安定した動物モデルが無かったため、生体内レベルでの腫瘍化メカニズムや病態と宿主免疫の関係については解析が遅れている状況にあった。

② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究は、レトロウイルス感染によって引き起こされる腫瘍、免疫不全、自己免疫等の生体内での病態形成機序とその分子メカニズムを解明し、究極的にはウイルスを抑制して免疫不均衡を矯正する免疫治療法の開発を目的とした。

神奈木らは、上記の目的を達成するため、生体内解析を可能にするための動物モデルの開発、宿主側の免疫応答及びウイルスによる細胞内シグナル修飾の解析を行った。その結果、初期の目的であった成人 T 細胞白血病 (adult T-cell leukemia-lymphoma : 以下 ATL) の病態モデル動物の作製に成功し、さらにワクチン試作までを達成した。事後評価では、ATL 動物モデルの作製に成功し、この系を用いて腫瘍免疫について解析したことは世界的にも優れた研究であり、医学的な見地からのインパクトも大きく、今後の応用への展開が期待されると評された。

③ 発想の独創性と課題の必然性

事後評価では、本研究課題の特徴は、ヒトレトロウイルスと宿主免疫の相互作用の解析を基点として、究極的にはウイルスを抑え免疫不均衡を矯正する免疫治療法の開発をめざした点であると評された。また、国内出願された特許 2 件は国際出願もなされ、その中の一つは科学技術振興機構の権利化試験に採択されたことからみても、独創的な発想であったと評された。

6) Fc 受容体を介する生体防御システムの解析 (高井 俊行)

① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

Fc レセプター (FcR) は、免疫複合体を認識し、エフェクター細胞の活性化あるいは抑

制を行って生体防御系を調節する重要な分子群である。本研究課題が採択された1995年当時、高井らは、FcR γ 鎖およびFc γ RII Bのノックアウトマウスを作成し、これを用いた解析により、アレルギー反応においてFcRが中心的役割を担っていることや、免疫応答にはFc γ RII Bを介する負のフィードバック機構が存在することを世界に先駆けて示すなど、この分野において高い研究水準にあった。

② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究は、FcRのうち抑制的機能を担うFc γ RII B、正の働きを担うと考えられるFc γ R III、及び複数の活性化型FcRの共通シグナルアダプター分子であるFcR γ のノックアウトマウスを作製し、これらのマウスの炎症・アレルギー誘発、自己免疫に対する応答能を解析することによって、生体防御調節機構の分子及び細胞ネットワークを解明することを目的とした。

高井らは、FcR及びこれの近縁分子群として高井らにより発見されたPIR (Paired Immunoglobulin-like Receptor) やgP49のノックアウトマウスを作成し、生化学的手法によりそれらの機能を解析し、多くの新規の知見を得た。代表例は、Fc受容体を介する生体防御システムにおける活性化型受容体と抑制型受容体による制御バランスが重要であることを、アレルギー、自己免疫疾患等の実験系において明らかにしたことである。これは、事後評価において国際的にレベルの高い成果として評された。また、本研究における応用面での大きな成果のひとつは、自己免疫疾患モデルマウスの作製である。これは、アレルギー、自己免疫疾患の治療法開発の手掛かりとなるもので、科学的・技術的インパクトが大きい。

③ 発想の独創性と課題の必然性

事後評価では、本研究はアレルギー治療への応用など有用な目的を設定しており、アカデミックなレベルも高く、国際的にも先端的な評価を得ている点で独創的な研究と評された。

7) 普遍的な生体防御機構としてのストレス応答 (永田 和宏)

① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

ストレス応答は、免疫機構を持たない原核生物からヒトなどの高等動物までの生体防御の初期反応を担うものとして、普遍的かつ本質的な防御機構を担っている。しかし、本研究課題が採択された1995年当時、その分子機構は明らかにされておらず、国内外の多くの研究グループがその解明に向けた研究を行っていた。

② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究は、ストレス応答による生体防御の分子機構を明らかにするために、(1) ストレス応答を制御しているストレス転写因子に注目した「ストレス応答の分子機構の解明」、(2) ストレスタンパク質が、ストレスによって細胞内に蓄積される変性タンパク質との相互作用によって、細胞を死から守るしくみに注目した「ストレスタンパク質の分子シャ

ペロンとしての機能の解明」、を研究の目的とした。

研究の結果、小胞体品質管理に関わる新規タンパク質 EDEM の発見とその機能の解析、基質特異的分子シャペロン HSP47 がコラーゲンの正常な合成に必須であると共にマウスの個体発生にも必須であることを発見した。さらに、小胞体ストレス制御を担う IRE1 β による rRNA を介した翻訳調節機構を発見した。この他、HSF1 (heat shock transcription factor 1) および HSF3 (heat shock transcription factor 3) 欠損細胞樹立などの成果を挙げた。事後評価では、これらは注目される成果で、今後の発展が期待されると評された。

③ 発想の独創性と課題の必然性

事後評価では、国内外で競争の激しいこの研究領域において、永田らが行った HSF1 および HSF3 欠損細胞の樹立、EDEM の発見、HSP47 の機能解明などは世界をリードする研究であり、独創性があると評された。

8) 昆虫の生体防御分子機構とその応用 (名取 俊二)

① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

本研究課題が採択された 1995 年当時、名取らは、新規生理活性物質 5-S-GAD を昆虫から単離精製し、抗菌活性やチロシンキナーゼ阻害活性を報告するなど、昆虫の生体防御機構に関する研究においては世界でもトップの研究水準にあった。

② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究は、昆虫センチクバエの生体防御機構に関して、(1) 昆虫の自己と非自己の識別機構、(2) 新規生理活性物質 5-S-GAD、(3) 抗菌性タンパク質ザーペシン B 由来抗菌ペプチド、に焦点を絞り、創薬を視野においた基礎研究をおこなった。

名取らは、昆虫の幼虫の感染防御と蛹への変態の過程における自己・非自己の認識およびプログラム死に関連して、新しい分子・遺伝子を発見すると共に、医薬品への応用も視野に入れた研究を展開した。事後評価では、昆虫の生体防御機構は自然免疫の観点から関心が高まっており、さらにその応用から創薬へのユニークな方法論のひとつとして、今後の展開が期待されると評された。

③ 発想の独創性と課題の必然性

事後評価では、本研究課題のような着眼点での研究は国内外にはほとんど類例がないこと、独自の発想と独自の材料で独創性の高い研究を行っていることから、基礎研究としての独創性が高く、方法論的にも優れていると評された。

(2) 1996 年度 (平成 8 年度) 採択研究課題

1) サイトカイン機能不全の分子機構と遺伝子治療 (菅村 和夫)

① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

サイトカインは細胞の生存、増殖、分化、機能発現の制御を行い、造血、免疫、神経

などの生体高次機能の発現に重要な役割を担う生理活性タンパク質である。

本研究課題が採択された1996年当時、菅村らは、それまでの研究でサイトカイン受容体の中で複数のサイトカインに共有される γ 鎖(γ c鎖)の遺伝子を単離し、 γ c鎖を共有するサイトカインの受容体の構造と機能を解明した。また、アデノ随伴ウイルス(adeno-associated virus : AAV)を用いた遺伝子治療用のウイルスベクターならびに治療用遺伝子導入細胞の選択的増幅技術の開発において、世界をリードする基礎的研究成果を挙げていた。さらに免疫系の中心的な役割を担うT細胞の分化成熟のメカニズムの解析に有用な胸腺器官培養系をいち早く確立し、T細胞の分化成熟の制御機構の研究に取り組むなど、この分野において高い研究水準にあった。

② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究は、サイトカインによる免疫系、造血系の発生、分化、増殖の制御機構を分子レベルで解明すると共に、サイトカイン受容体の機能不全に起因するヒト重症複合免疫不全症の遺伝子治療法の開発を目的とした。

菅村らは、 γ c鎖・TcRの下流の新規シグナル分子を単離し、その遺伝子欠損動物の作製等を通じて、T細胞の分化、増殖、生存に必須に関わることを明らかにし、CD40及びそのリガンドの機能を明らかにした。また、オンコスタチンMの造血系における機能解明において、当該分野の研究推進に大きく貢献した。新規分子や新しいメカニズムの発見は、さらなる研究の発展と免疫関連疾患の予防・治療への貢献につながると期待された。

③ 発想の独創性と課題の必然性

サイトカイン機能不全は免疫系や造血系を破綻させ、原発性免疫不全症、重症感染症、癌などの発症をもたらす。逆に、サイトカインの機能亢進は自己免疫やアレルギー等の免疫疾患の発症に深く関わる。本研究が目指した、サイトカイン機能発現制御に関わる様々な細胞内シグナル分子の同定や、これら原因遺伝子をもとにした免疫不全症の遺伝子治療の開発等は、上記疾患の治療臨床的な観点から意義があり、必然性があった。

2) 超分子システムによる免疫識別の分子機構解明(田中 啓二)

① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

1990年代の初頭に、プロテアソームが内在性抗原のプロセッシング酵素としてMHC(major histocompatibility complex : 以下MHC)クラス1結合リガンド、すなわち細胞障害性Tリンパ球(Cytotoxic T lymphocyte : 以下CTL)エピトープ(抗原ペプチド)を生成する酵素であることが判明した。しかし、本研究課題が採択された1996年当時、プロテアソームがCTLエピトープを生成する分子機構および、その免疫生物学的意義はほとんど不明であった。

② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究では、プロテアソームの構造生物学的研究および発生工学的手法による機能解析を通して免疫識別の分子機構を解明し、この超分子システムの免疫始動制御における

役割の解明を目的とした。あわせて、抗原提示担当遺伝子群の分子進化研究を推進することによって適応免疫が誕生した遺伝学的背景、すなわち適応免疫の起源に迫ることも主要な研究目標の一つとした。

田中らは、免疫プロテアソームの分子構造・機能の解明により免疫における抗原ペプチドの成因機構を明らかにし、新しい概念を構築した。また、ハイブリッドプロテアソームを発見し、CHIP (C-terminus of Hsc-70-interacting protein : CHIP) の機能を解明した。さらに、一連の研究の中から、パーキンソン病の I 型発症機構を解明した。事後評価では、これらはインパクトの高い成果であり、国際的にも高い評価を得ていると評された。

③ 発想の独創性と課題の必然性

事後評価では、田中氏は、ユビキチン/プロテアソーム研究の第一人者としてこの分野の国際学会への招待講演や学術誌等に総説を多数上梓していることなどから、本研究は国際的にオリジナリティがあり世界をリードする研究と評された。

3) 自己免疫制御の分子基盤 (谷口 克)

① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

谷口らは今まで知られていなかったまったく新しいタイプのリンパ球である NKT 細胞 (Natural killer T : 以下 NKT) を世界に先駆けて発見し、本研究課題が採択された 1996 年当時、その細胞機能に関する研究は世界をリードする研究水準にあった。

② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究は、免疫制御系の新しい細胞系列として同定された NKT 細胞について、(1) 分化機構の解明、(2) 生理機能の解明、(3) NKT 細胞機能の分子基盤、(4) NKT 細胞に特徴的な V α 14 受容体の遺伝子クローニングとリガンド同定による免疫制御の分子機構の解明、(5) 自己免疫疾患発症の分子的理解を可能にする事、を目的とした。

研究の結果、NKT 細胞にのみ分化する前駆細胞の存在の証明、V α 14 抗原受容体遺伝子や NKT 細胞分化、V α 14 抗原受容体リガンド (α -GalCer) の発見、 α -GalCer とクラス Ib 分子 CD1d の相互作用の解明、NKT 細胞欠損マウスと NKT 細胞以外の他のリンパ球のないマウスの作製による NKT 細胞の自己免疫疾患抑制など Th2 型作用の証明などの成果を挙げた。

③ 発想の独創性と課題の必然性

事後評価では、本研究課題は、NKT の発生・分化から機能まで新規な知見を数多く見出し成果を挙げており、国際的評価も高いことから、独創性のある研究と評された。

4) 環境発がん物質の低濃度発がんリスクの解明 (福島 昭治)

① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

われわれの周囲に存在する発がん物質のほとんどは、低用量の環境汚染物質として存

在する。環境中に存在する発がん物質のリスク評価に際しては、単に発がん物質の存在を明らかにするだけでなく、それがどの程度ヒトのがん発生に影響しているかを検討することが重要である。研究課題が採択された1996年当時、発がん物質のリスク評価にあたっては、実際に発がん物質の高用量域で、反応の用量相関曲線を低用量域に延ばすことにより、低用量域で発がん性のヒトへの外挿が行われ、発がん物質、特に遺伝毒性発がん物質には閾値がないとされていた。

② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究は、(1) 遺伝子操作動物あるいは新生児動物などを用いて従来の発がん試験法とは全く異なった発がん中期検索法を開発すること、(2) 発がん中期検索法を用いていくつかの重要な環境発がん物質についてヒトが実際暴露されるであろう低濃度域における発がん性を検討すること、(3) 発がん物質の低濃度暴露と発がん性との関連性、および発がん機序解明を行うこと、を目的とした。

福島らは、われわれの周囲に低用量の環境汚染物質として存在する発がん物質について解析を行い、低用量での無作用量、ホルミシス現象の発見等、閾値の存在を明らかにした。また、トランスジェニックあるいはノックアウト動物を使用した発がん性の高感度検出法や遺伝子変異高感度定量法を開発した。事後評価では、この手法はさらなる発展の余地があり、医薬品、農薬の開発に有用であるばかりでなく、環境汚染物質のマネジメントの上でも不可欠なものとなる可能性があるとして評された。

③ 発想の独創性と課題の必然性

福島らの取り組んだ、我々の周囲に低用量で存在する発がん物質は本当にヒトや動物に発がん性があるか、という課題は、事後評価で社会的に非常に意義が大きかったと評され、ここに本研究課題の必然性があった。

5) 炎症反応分子機構のIL8、接着因子を中心とした解析（松島 綱治）

① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

本研究課題が採択された1996年当時、ウサギにおけるIL8に対するマウスハイブリドーマ由来抗体投与による様々な実験モデルを通してIL8が急性炎症に伴う好中球の浸潤ならびに活性化に中心的に関与し、IL8を阻害することにより急性組織損傷を防止できることが明らかになっていた。しかし、IL8に対するヒト型抗体はまだなく、適応疾患探索のためのさらなる炎症モデルの解析が必要とされていた。

② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究は、(1) *in vitro* 単離細胞・生細胞を用いた輸送機構の解析、(2) IL8をはじめとしたケモカインの様々な炎症・免疫疾患モデルでの病態生理作用の確立とそれに基づく抗炎症・免疫抑制剤の開発のための新たな分子標的の提供のための基礎実験、(3) ケモカイン受容体シグナル伝達機構の解析、(4) 白血球細胞接着因子の生物学的意義の確立と接着因子を介した細胞内シグナルの解析、(5) エンドトキシンショックの分子機序の解析、

(6)マクロファージ・樹状細胞の起源、分化、活性化分子機序の解析と新規炎症関連遺伝子のクローニング並びにそれらの生物活性の確立、の6項目を目的とした。

松島らは、動物疾患モデルでのケモカインを中心としたユニークな解析を行い、炎症／免疫システム制御因子としてのケモカインの役割の解明というインパクトのある成果を挙げた。事後評価では、今後、ケモカインとその受容体を標的として、様々な炎症性疾患の治療、診断、予防法の開発につながることを期待できると評された。

③ 発想の独創性と課題の必然性

事後評価では、細胞内シグナルが多くの研究者の主たる興味を占める中で、ケモカインとその受容体に特化した(細胞外にやや限定した)本研究は、独創性があると評された。

(3) 1997 年度（平成 9 年度）採択研究課題

1) 仲介因子を介した遺伝子発現制御の解明（石井 俊輔）

① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

本研究課題が採択された 1997 年当時、CBP (CREB-binding protein) などのコアクティベーター、N-CoR (Nuclear receptor co-repressor) などのコリプレッサーは転写制御因子と基本転写因子の間の仲介因子として見出され、仲介因子の研究は遺伝子発現制御研究に新たな分野を開きつつある状況であった。

② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究は、生体防御系における仲介因子の役割の解明を目指して、Myb などの造血・免疫系において重要な役割を果たす転写因子の仲介因子について種々の角度から解析することを目的とした。

研究の結果、コアクティベーター、コリプレッサーの転写制御における機能を多面的に追及し、発がん、免疫担当細胞の分化、更には受容体からのシグナル伝達系の一部の解析に繋がり、種々の疾患に関与することを示すなどの成果を挙げた。これらの研究がきっかけとなって、代謝調節に関わるホルモンや、アミノ酸、脂質などの遺伝子発現に対する仲介因子を介する作用が発見されるなど、関連分野にも波及した。

③ 発想の独創性と課題の必然性

事後評価では、コリプレッサー等の転写仲介因子を、分子生物学、マウス、ショウジョウバエ、DNA 複合体の構造解析等、多様な手法によって解析し、独自で先駆的な優れた研究成果を挙げたと評された。

2) 遺伝子の不活化・活性化を通じた植物の生体制御（大橋 祐子）

① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

研究課題が採択された 1997 年当時、遺伝子組換え植物の中で導入遺伝子の不活化が頻繁に起ることが問題になっていた。また、一度不活化された遺伝子が活性化されることがあると判明したところであった。

② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究は、遺伝子の不活化・活性化を植物の自己防御の一つの形としてとらえ、イネなどを対象にその実態と機構を DNA のメチル化に注目して調べることにより、導入遺伝子や内在性の遺伝子の発現を人為的に制御する方法を開発することを目的とした。

大橋らは、植物特有の自己防御機構である過敏感細胞死とこれに伴う誘導抵抗性のメカニズムの研究により、過敏感細胞死には葉緑体が重要な役割を果たしていること、カルモジュリンが誘導抵抗性に関与していることなどを明らかにした。また、導入遺伝子の不活化機構を解析し、外来遺伝子の不活性化が細胞増殖により回復すること、DNA メチル化を伴う遺伝子不活性化はトランスポゾン抑制のための自己防御であることなどの知見を得た。事後評価では、これらは、植物での外来遺伝子導入、発現を人為的に制御する技術開発にとって重要であると評された。

上記の他、全身獲得抵抗性、PTGS (posttranscriptional gene silencing) 等のメカニズムの解明、ジーンサイレンシングに関与する因子 CAC1 と FWA の同定、葉緑体 DNA のメチル化酵素遺伝子のクローニングと、これがシトシンメチル化酵素であることを確認するなどの成果を挙げた。

③ 発想の独創性と課題の必然性

事後評価によると、大橋らが取り組んだ、過敏感細胞死、全身獲得抵抗性、PTGS 等のメカニズム解明、CAC1 や FWA の同定、葉緑体 DNA のメチル化酵素遺伝子のクローニングと機能同定などは、独創性のある研究であり、その成果は国内だけでなく国際的にも評価されていると評された。

3) 細胞容積調節の分子メカニズムとその破綻防御 (岡田 泰伸)

① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

細胞の容積調節機構は細胞機能・細胞増殖・細胞生存に不可欠であり、これらの調節機構は、細胞が死へと向かう過程や、虚血などの病的条件下において破綻することが知られている。しかし、本研究課題が採択された 1997 年当時、これらの細胞容積調節の分子メカニズムおよびその破綻の分子メカニズムについては不明な部分が多かった。

② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究は、(1)細胞容積調節の分子メカニズムの解明、(2) (1)の成果を基礎に、病的条件下における容積調節メカニズムの破綻とそれによる細胞死の分子機構の解明、の 2 点を目的とした。(1)では特に、RVD (浸透圧性膨張後の容積調節 ; regulatory volume decrease) に関与するチャンネルやトランスポーター、レセプター分子の同定と、その活性化メカニズムの解明に着目した。(2)では特に、虚血条件下における容積調節破綻を防御し、細胞死から救済するための分子戦略の確立を目指した。

本研究の結果、岡田らは、アポトーシスやネクローシス細胞死に容積調節性アニオンチャンネルの変調などの細胞容積調節異常が本質的に関与することを初めて明らかにし、

細胞容積調節装置を虚血性細胞死防御のターゲットとする可能性を示唆した。また、RVD 関係の複数のチャネルの発見や、アポトーシスの最初の動きは情報のミスリードによる RVD であり、これを阻止すればアポトーシスそのものが止まってしまうという事実の発見等の成果を挙げた。

③ 発想の独創性と課題の必然性

細胞の容積変化は、たとえば脳ではてんかんや虚血侵襲の急性期などの際の細胞膨張、遅発性細胞死やアポトーシスの過程での容積減少があげられる。心臓では狭心症や心筋梗塞に伴う細胞の腫大が起こる。容積調節メカニズムの解明により、こうした病的条件下における細胞死を防御することを目指したことに、本研究課題の必然性があった。

4) 糖鎖シグナルを介する生体防御システムの解析 (川崎 敏祐)

① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

生体防御の仕組みは、先天性免疫と獲得性免疫にわけられる。獲得性免疫が高等動物の特性であるのに対し、先天性免疫は下等動物より高等動物まで普遍的に見られるより基本的な生体防御機構である。研究課題が採択された 1997 年当時、この先天性免疫において糖鎖シグナルの重要性が明らかになりつつある状況であった。

② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究は、川崎らが見出した数種の動物レクチンを中心に、免疫系特異的糖鎖抗原、生体内異常糖鎖シグナル等に関する解析を行うことで、高等動物から無脊椎動物まで普遍的に見られる糖鎖シグナルを介する生体防御機構を解明することを目的とした。

川崎らは、本研究の結果、血清レクチンであるマンナン結合タンパク質 (MBP) が補体非依存的細胞傷害作用 (MBP-dependent cell-mediated cytotoxicity ; MDCC) によりがん増殖抑制作用を持つこと、がん細胞表面の MBP リガンドがフコースを含む血液型関連糖鎖エピトープ含む新規なポリラクタサミン型糖鎖であること等を明らかにした。更に、各種サイトカインがレクチン活性を持ち、サイトカインによるシグナル伝達において、糖鎖リガンドとの結合が調節因子として重要な役割をもつことを明らかにした。

この他、サイトカインの生理活性発現を調節する因子としての糖鎖の重要性や大腸のがん化に伴う糖鎖シグナルの変化等の糖鎖シグナルと疾病との関わりの解析、無脊椎動物カブトガニより新規レクチン類を単離精製し、その一次構造、高次構造を解析することにより先天性免疫における異物認識の基本機構を明らかにした。

③ 発想の独創性と課題の必然性

本研究は、がんの遺伝子治療や先天的 MBP 欠損者に対する補充療法等への応用が期待されており、臨床的な観点から本課題の必然性があった。

5) 免疫系のフレームワーク決定及び免疫制御の分子機構 (笹月 健彦)

① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

未熟胸腺細胞に“生”と“死”という相反する運命を課す分子機構は免疫学の最大の疑問とされ、特に正の選択における自己抗原ペプチドの関与に関しては多くの仮説が提唱されてきた。しかしながら、本研究課題が採択された1997年当時、MHCには数千の自己抗原ペプチドが結合しているため、分子レベルでの解析は困難な状況にあった。

② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究は、(1)胸腺における正および負の選択機構、(2)末梢におけるMHC多重遺伝子族による免疫応答の制御機構、をそれぞれ分子レベルで解明し、その理解に立脚して、(3)先鋭的な免疫応答制御法を確立することで、感染症、自己免疫疾患、アレルギー、GvH病 (graft versus host disease)、がん等の現代医学が抱える難治性疾患の真の治療法、予防法の確立に資すると共に、生物学的見地から、(4)免疫系の構築とその恒常性維持の分子機構を解明することを目的とした。

免疫系のフレームワークを決定する分子機構の解明から、自己免疫疾患感受性を規定する非MHC遺伝子領域の同定に至る極めて多岐にわたる研究テーマで多くの新しい知見を得た。一種類の抗原ペプチドのみを結合したMHCを発現する遺伝子改変マウスを作り、MHC/自己抗原ペプチド複合体が胸腺での発現量に応じて正負双方の選択をすること、その際抗原のアミノ酸側鎖の大きさや荷電がT細胞レパートリーの多様性に関係し、発現量が低いと不完全な負の選択により臓器特異性自己免疫疾患が発生することを明らかにした。また、甲状腺の自己免疫病の両極端である橋本病とバセドウ病の両方と一方にのみ関与する非MHC遺伝子を同定した。

さらに、細胞骨格を制御するCDMファミリーに属し、リンパ球特異的に発現する分子として細胞骨格制御分子DOCK2を同定し、これがリンパ球遊走に必須な分子であることを明らかにする等の成果を挙げた。

ここで得られた知見は、自己免疫、移植免疫、あるいはがん免疫といった様々な分野での応用が期待される。

③ 発想の独創性と課題の必然性

事後評価では、笹月らの解析手法の独創性が高く評価された。また、DOCK2の発見や、橋本病とバセドウ病の両方と一方にのみ関与する非MHC遺伝子を同定したことも独創性のある成果として評価された。

6) 異物排除システムの分子基盤 (杉山 雄一)

① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

トランスポーターは、細胞膜に存在する膜タンパク質で、膜を介して分子や、イオンを運搬する機能を有し、薬物を含む異物の排除機構の中心的役割を果たしている。本研究課題が採択された1997年当時、生体内における代謝反応による異物排除機構に関しては精力的な検討が行われてきたが、細胞膜上に発現されるトランスポーターを介した分子移送による排除機構に関する研究はあまり進んでいなかった。

② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究は、トランスポーターによる排除機構を解明すること、トランスポーターの体内動態における役割を解明し、その制御方法を見出すことを基本構想としている。本基本構想を達成するために、(1) *in vitro* 単離細胞・生細胞を用いた輸送機構の解析、(2) トランスポーターの同定、および cDNA 導入細胞における機能解析、(3) 遺伝的にトランスポーターを欠損した動物、遺伝子ノックアウト動物における薬物体内動態解析、(4) 生理学的薬物速度論モデルに基づく *in vitro* 実験系から *in vivo* 体内動態の予測、(5) 異物排出システムによる薬剤耐性の獲得機構の解析、および異物排出システム破綻による疾病発症機構の解析、(6) 異物排出トランスポーター蛋白分子の分子構造解析、の6項目を目的とした。

研究の結果、一次性及び二次性能動輸送担体による異物解毒の分子機構について、薬物体内動態および病態との関連、蛋白構造と機能との関連という観点から検討を加え、多くの新規トランスポーターの同定・機能解析、薬物体内動態・抗がん剤耐性における役割を明らかにした他、カルニチン欠乏症の疾患遺伝子の同定、Dubin-Johnson 症候群発症の分子機構を明らかにした。また、大腸菌の異物排出蛋白 ArcB の X 線結晶構造解析に成功し、その構造を基に異物認識・輸送機構を論じることを可能にした。これらは、医薬品開発において重要な知見を提供しているだけでなく、薬物投与設計を行うテーラーメイド医療を実践する上でも重要である。

③ 発想の独創性と課題の必然性

事後評価では、国際的に競争の激しい当該研究分野において、新規疾患遺伝子の同定、新規輸送担体遺伝子の同定と機能解析、多剤耐性菌の排出ポンプ発現誘導機構の解析、テトラサイクリン排出輸送担体のシステイン走査変異体の作成等、独自の発展を実現し、成果を挙げたと評された。

7) 造血幹細胞の分化と自己複製の制御機構 (中内 啓光)

① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

従来の骨髄移植は、他人の骨髄細胞(造血幹細胞)に依存せざるをえないという問題を抱えている。この問題点の克服のためには、造血幹細胞を分化させることなく自己複製させる方法の開発が必要である。本研究課題が採択された1997年当時、臨床レベルで使用可能な造血幹細胞の増殖法は存在していなかった。こうした中、中内らはマウスの骨髄中に2万5千個に1個の頻度で存在する造血幹細胞を純化することに成功する等の成果を挙げていた。

② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究のねらいは、造血幹細胞の分化と自己複製の制御機構を理解することである。また、具体的な研究目標としては、造血幹細胞を分化させることなく増殖させる方法を開発し、他人の骨髄細胞(造血幹細胞)に依存しているこれまでの骨髄移植の問題点を

克服することを目的とした。

中内らは、高度に純化された造血幹細胞を用いて *in vitro* ならびに *in vivo* の両方で造血幹細胞の能力（分化と自己複製の様式）を定量的に解析する方法を開発し、造血幹細胞の自己複製能に限界があることを実験的に証明するとともに、自己複製に関与する分子群を同定した。また、造血幹細胞の分離に用いた方法を応用して実質臓器である肝臓の幹細胞を分離同定することにも成功し、他の組織幹細胞の解析に重要な方法論を提供した。事後評価では、これらの成果は将来実用化が期待される再生医療の成否を担う基礎研究として更なる発展が期待できると評された。

③ 発想の独創性と課題の必然性

本研究課題は、他人の骨髄細胞に依存している骨髄移植の問題の克服を目標としており、ここに本研究課題の必然性があった。

2. 研究課題別にみた研究期間終了後の発展状況や活用状況

2-1. 論文発表状況

各研究代表者による研究の継続・発展状況を把握するため、CREST 研究期間中およびそれ以降の論文発表状況を調査した。

2-1-1. 調査方法

ここでは、各研究代表者の論文発表件数の総数を調べるとともに、CREST 「生体防御のメカニズム」の成果の目安として、JST に関連ある論文発表件数を調査した。

上記の「JST に関連のある論文」とは、Affiliation 欄に JST に関連性のある言葉³を含む論文と、研究終了時報告書に主な研究成果として掲載された論文とした。以後、これらの論文を「JST 記述あり論文」とした。

なお、代表研究者によっては「生体防御のメカニズム」での業績が認められ、JST が運営する他の CREST の研究領域や、SORST、ERATO 等に採択され、研究を継続している。「JST 記述あり論文」にはこうした事業の成果も含まれるが、これらは「生体防御のメカニズム」で取り組んだ研究の流れを汲むものであり、他の事業との切り分けが難しいことから、「生体防御のメカニズム」関連の成果と位置づけた。

論文発表状況の調査対象、調査日、検索方法、検索手順は以下のとおりである。

表4. 論文発表状況の調査方法

調査対象	Scopus
調査日	2007年10月30日
検索方法	Author Identifier (著者識別機能)を用いて、各研究代表者の論文を調査した。機能の詳細は「クイックレファレンスガイド」を参照した。
検索条件	以下の①and②and③の条件に該当する論文を抽出した。 ①Author に研究代表者名を含む論文 ②JST に関連のある論文 ・ Affiliation 欄に JST あるいは CREST に関連性のある言葉を含む論文 (CREST or JST or Japan Science and Technology Agency or Japan Science and Technology Corporation) ・ 研究終了時報告書の「主な研究成果」の発表論文一覧に掲載された論文 ③発表時期が、CREST の採択年以降の論文
検索手順	①Scopus 検索画面の"Author Search"を選択後、研究代表者名を"Author"欄に入力して検索を実行 ②"Author Results"に表示された検索結果から、目的の研究代表者と思われる人物の"Affiliation"欄を確認。研究者の所属が一致することで第一次の確認とした。 ③"Documents"欄から、その人物のこれまでの発表論文一覧を表示。その中のいくつかの論文が研究終了報告書記載の研究成果の論文と一致することを確認。これを第二次の確認とし、目的の研究代表者のこれまでの発表論文一覧を表示できたとみなした。 ④各発表論文の"Affiliation"欄から、"CREST"、"JST"、"Japan Science and Technology Agency"、"Japan Science and Technology Corporation"等の JST に関連性のある言葉を含む論文を選別。(調査結果1) ⑤研究終了報告書記載の研究成果の論文のうち、著者に研究代表者が含まれるものを④と照合し、④での選別漏れの論文を補完した。その結果、研究終了報告書記載で著者に研究代表者が含まれる論文に関しては完全にリストアップした。 ⑥各研究代表者の 2007 年 11 月 30 日時点での被引用件数上位 5 件の論文をリストアップした。(調査結果2)

出典：三菱 UFJ リサーチ&コンサルティング作成

³ "CREST"、"JST"、"Japan Science and Technology Agency"、"Japan Science and Technology Corporation"等

＜論文調査における CREST 期間中・終了後の区分方法＞

CREST の研究開始・終了時期が、年初・年末ではないものが多いことから、論文調査の対象期間を以下に示す考え方で区分した。

1995 年度（平成 7 年度）採択研究課題は、1996 年 1 月から 2001 年 3 月に研究が実施された。研究終了は 2001 年の 3 月であるが、最終年の研究期間終了間際に研究成果を多く発表しているケースもおおいに考えられることから、「CREST 期間中」を 1996 年～2001 年、「CREST 終了後」を 2002 年～直近とした。

1996 年度（平成 8 年度）採択研究課題は、1996 年 12 月 1 日～2001 年 11 月 30 日に研究が実施された。研究開始は 1996 年の最終月であるが、この 1 ヶ月で研究成果をあげて論文を発表するケースはまれと判断し、「CREST 期間中」を 1997 年～2001 年、「CREST 終了後」を 2002 年～直近とした。

1997 年度（平成 9 年度）採択研究課題は、1997 年 11 月 1 日～2002 年 10 月 31 日に研究が実施された。研究開始は 1997 年の 11 月であるが、この 2 ヶ月で研究成果をあげて論文を発表するケースはまれと判断し、「CREST 期間中」を 1998 年～2002 年、「CREST 終了後」を 2003 年～直近とした。

表5. 論文調査の対象期間の考え方

採択年度	研究期間	論文調査対象期間の考え方
1995 年度 (平成 7 年度)	1996 年 1 月～2001 年 3 月 (平成 8 年 1 月～平成 13 年 3 月)	<ul style="list-style-type: none"> • CREST 期間中：1996 年～2001 年 • CREST 終了後：2002 年～2007 年 10 月 30 日
1996 年度 (平成 8 年度)	1996 年 12 月 1 日～2001 年 11 月 30 日 (平成 8 年 12 月 1 日～平成 13 年 11 月 30 日)	<ul style="list-style-type: none"> • CREST 期間中：1997 年～2001 年 • CREST 終了後：2002 年～2007 年 10 月 30 日
1997 年度 (平成 9 年度)	1997 年 11 月 1 日～2002 年 10 月 31 日 (平成 9 年 11 月 1 日～平成 14 年 10 月 31 日)	<ul style="list-style-type: none"> • CREST 期間中：1998 年～2002 年 • CREST 終了後：2003 年～2007 年 10 月 30 日

2-1-2. 研究代表者別にみた論文発表状況

研究代表者別・論文発表年別にみた JST 記述あり論文の発表件数および総論文発表件数の推移は、以下のとおりである。

(1) 1995 年度（平成 7 年度）採択研究課題

① CREST 期間中

JST 記述ありの論文発表件数は、上位から順に名取俊二氏が 70 件（うち同期内の論文発表総数は 80 件）、奥村康氏が 57 件（うち同期内の論文発表総数は 242 件）、審良静男氏が 54 件（うち同期内の論文発表総数は 140 件）である。

② CREST 終了後

JST 記述ありの論文発表件数は、上位から順に審良静男氏が 117 件（うち同期内の論文発表総数は 449 件）、永田和宏氏が 16 件（うち同期内の論文発表総数は 73 件）、高井俊行氏が 13 件（うち同期内の論文発表総数は 45 件）である。

表6. 論文発表件数の推移（JST 記述ありおよび総数・1995 年度（平成 7 年度採択分））（単位：件）

研究代表者名	属性	論文発表年												合計	CREST 期間中 (再掲)	CREST 終了後 (再掲)
		CREST 期間中						CREST 終了後								
		1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007			
審良 静男	JST	1	1	10	18	15	9	10	13	12	37	30	15	171	54	117
	総数	8	9	13	27	38	45	45	67	82	100	103	52	589	140	449
飯野 正光	JST	0	3	7	9	2	5	2	2	2	1	0	1	34	26	8
	総数	6	5	7	11	3	9	11	6	8	6	5	5	82	41	41
岩村 俣	JST	0	1	2	5	6	4	3	0	1	0	0	0	22	18	4
	総数	9	4	6	8	8	4	4	3	3	2	1	2	54	39	15
奥村 康	JST	0	5	15	18	13	6	2	3	2	0	0	0	64	57	7
	総数	41	44	40	45	40	32	35	42	22	36	19	17	413	242	171
神奈木真理	JST	0	2	4	6	4	1	0	0	0	0	0	0	17	17	0
	総数	0	3	4	6	5	1	2	3	10	4	5	1	44	19	25
高井 俊行	JST	4	2	4	4	6	3	2	4	1	2	1	3	36	23	13
	総数	4	2	4	4	6	4	6	10	7	10	6	6	69	24	45
永田 和宏	JST	0	4	6	7	4	7	1	5	2	3	5	0	44	28	16
	総数	15	11	12	19	13	14	10	18	14	8	18	5	157	84	73
名取 俊二	JST	12	11	14	15	15	3	0	0	0	0	0	0	70	70	0
	総数	13	11	15	16	15	10	4	6	4	1	4	0	99	80	19

注1：「属性」欄の上段は JST 記述あり論文の件数、下段は総論文発表件数

注2：論文発表件数は 2007 年 10 月 30 日現在の値

(2) 1996 年度（平成 8 年度）採択研究課題

① CREST 期間中

JST 記述ありの論文発表件数は、上位から順に田中啓二氏が 87 件（うち同期内の論文発表総数は 92 件）、谷口克氏が 56 件（うち同期内の論文発表総数は 80 件）、松島綱治氏が 40 件（うち同期内の論文発表総数は 167 件）である。

② CREST 終了後

JST 記述ありの論文発表件数は、上位から順に田中啓二氏が 30 件（うち同期内の論文発表総数は 88 件）、谷口克氏が 19 件（うち同期内の論文発表総数は 101 件）、松島綱治氏が 8 件（うち同期内の論文発表総数は 121 件）である。

表7. 論文発表件数の推移（JST 記述ありおよび総数・1996 年度（平成 8 年度採択分））（単位：件）

研究 代表者名	属性	論文発表年											合計	CREST 期間中 (再掲)	CREST 終了後 (再掲)
		CREST 期間中					CREST 期間中								
		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007			
菅村 和夫	JST	4	3	5	6	9	3	1	0	0	0	0	31	27	4
	総数	12	7	9	8	15	12	9	7	3	10	4	111	51	45
田中 啓二	JST	17	18	21	17	14	8	3	3	6	5	5	117	87	30
	総数	20	18	22	17	15	11	15	14	14	22	12	194	92	88
谷口 克	JST	9	3	17	15	12	4	4	6	2	3	0	75	56	19
	総数	10	6	22	20	22	14	21	18	24	17	7	187	80	101
福島 昭治	JST	1	1	10	4	1	3	0	0	0	0	0	20	17	3
	総数	16	20	23	22	20	15	24	21	16	23	6	214	101	105
前田 進	JST	2	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	11	11	0
	総数	2	6	5	7	2	1	1	0	3	0	0	28	22	5
松島 綱治	JST	3	6	8	14	9	3	4	0	0	1	0	48	40	8
	総数	31	24	35	48	29	27	32	23	15	13	11	309	167	121

注1：「属性」欄の上段は JST 記述あり論文の件数、下段は総論文発表件数

注2：論文発表件数は 2007 年 10 月 30 日現在の値

(3) 1997 年度（平成 9 年度）採択研究課題

① CREST 期間中

JST 記述ありの論文発表件数は、上位から順に中内啓光氏が 52 件（うち同期内の論文発表総数は 56 件）、杉山雄一氏が 47 件（うち同期内の論文発表総数は 179 件）、大橋祐子氏が 31 件（うち同期内の論文発表総数は 39 件）である。

② CREST 終了後

JST 記述ありの論文発表件数は、上位から順に岡田泰伸氏が 10 件（うち同期内の論文発表総数は 47 件）、中内啓光氏が 6 件（うち同期内の論文発表総数は 46 件）、笹月健彦氏が 5 件（うち同期内の論文発表総数は 51 件）、川寄敏祐氏が 5 件（うち同期内の論文発表総数は 23 件）である。

表8. 論文発表件数の推移（JST 記述あり論文および総数・1997 年度（平成 9 年度採択分））（単位：件）

研究 代表者名	属性	論文発表年										合計	CREST 期間中 (再掲)	CREST 終了後 (再掲)
		CREST 期間中					CREST 終了後							
		1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007			
石井 俊輔	JST	2	8	4	10	3	0	0	0	0	1	28	27	1
	総数	3	10	6	10	4	7	6	5	5	6	74	33	29
大橋 祐子	JST	3	4	11	4	9	1	2	0	0	0	34	31	3
	総数	4	7	13	5	10	3	6	3	8	8	70	39	28
岡田 泰伸	JST	8	3	5	4	6	6	2	2	0	0	41	26	10
	総数	9	3	6	4	9	9	11	12	8	7	85	31	47
川寄 敏祐	JST	7	5	6	6	6	1	1	2	0	1	41	30	5
	総数	7	5	6	7	6	6	3	5	4	5	60	31	23
笹月 健彦	JST	4	3	2	5	1	1	0	1	3	0	20	15	5
	総数	10	8	8	11	5	9	15	14	6	7	102	42	51
杉山 雄一	JST	10	17	8	5	7	3	1	0	0	0	51	47	4
	総数	39	45	24	35	36	25	32	30	19	18	340	179	124
中内 啓光	JST	5	6	20	13	8	3	1	2	0	0	58	52	6
	総数	5	6	22	15	8	12	9	9	9	7	109	56	46

注1：「属性」欄の上段は JST 記述あり論文の件数、下段は総論文発表件数

注2：論文発表件数は 2007 年 10 月 30 日現在の値

2-1-3. 研究代表者別にみた被引用件数上位5位論文（JST 記述あり論文）

各研究代表者の JST 記述あり論文のうち、被引用件数が上位5位までの論文について、それぞれの被引用件数を整理した（表9、表10、表11）。また、本研究領域から発表された論文のうち、被引用件数上位10位までの論文の一覧を整理した（表12）。

(1) 1995 年度（平成7年度）採択研究課題

1995 年度（平成7年度）採択研究課題では、審良静男氏の JST 記述あり論文（Nature, 408, 90-94, 2000）の被引用件数が、2,000件と最も多く、同氏の論文（Annual Review of Immunology, 21, 335-376, 2003）が1,382件、さらに同氏の論文（Immunity, 11, 443-9451, 1999）が1,292件と続いている。

表9. 被引用件数上位5件の論文の被引用件数（JST 記述あり・1995 年度（平成7年度）採択分）（単位：件）

研究者名	被引用件数上位5件の論文の被引用件数（JST 関係）				
	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
審良 静男	2,000	1,382	1,292	1,242	750
飯野 正光	261	175	108	96	71
岩村 俣	24	21	19	14	13
奥村 康	224	153	149	148	148
神奈木 真理	118	58	56	33	32
高井 俊行	402	193	155	151	108
永田 和宏	154	154	88	83	77
名取 俊二	62	46	41	40	38

注1：被引用件数は2007年10月30日現在の値

注2：網掛け：1995年度（平成7年度）採択研究課題における被引用件数上位3位までの論文
太枠：「生体防御のメカニズム」全体における被引用件数上位10位までの論文

(2) 1996 年度（平成8年度）採択研究課題

1996 年度（平成8年度）採択研究課題では、谷口克氏の JST 記述あり論文（Science, 278, 1626-1629, 1997）の被引用件数が893件と最も多く、同氏の論文（Science, 278, 1623-1626, 1997）と田中啓二氏の論文（Nature Genetics, 25, 302-305, 2000）が616件、さらに谷口氏の論文（Journal of Experimental Medicine, 192, 741-753, 2000）が345件と続いている。

表10. 被引用件数上位5件の論文の被引用件数（JST 記述あり・1996 年度（平成8年度）採択分）（単位：件）

研究者名	被引用件数上位5件の論文の被引用件数（CREST 関係）				
	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
菅村 和夫	169	159	141	117	96
田中 啓二	616	224	146	138	132
谷口 克	893	616	345	291	256
福島 昭治	99	47	45	45	24
前田 進	53	42	36	35	34
松島 綱治	176	128	128	116	115

注1：被引用件数は2007年10月30日現在の値

注2：網掛け：1996年度（平成8年度）採択研究課題における被引用件数上位3位までの論文
太枠：「生体防御のメカニズム」全体における被引用件数上位10位までの論文

(3) 1997 年度（平成 9 年度）採択研究課題

1997 年度（平成 9 年度）採択研究課題では、中内啓光氏の JST 記述あり論文（Nature medicine, 7, 1028-1034, 2001）の被引用件数が 500 件と最も多く、岡田泰伸氏の論文（American Journal of Physiology, 273, 755-789, 1997）が 311 件、さらに同氏の論文（Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, 97, 9487-9492, 2000）が 284 件と続いている。

表11. 被引用件数上位 5 件の論文の被引用件数（JST 記述あり・1997 年度（平成 9 年度）採択分）（単位：件）

研究者名	被引用件数上位 5 件の論文の被引用件数（CREST 関係）				
	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
石井 俊輔	213	175	148	101	71
大橋 祐子	138	131	67	61	43
岡田 泰伸	311	284	187	148	74
川寄 敏祐	89	72	67	65	59
笹月 健彦	130	81	36	29	17
杉山 雄一	188	152	139	120	93
中内 啓光	500	124	123	121	113

注 1：被引用件数は 2007 年 10 月 30 日現在の値

注 2：網掛け：1997 年度（平成 9 年度）採択研究課題における被引用件数上位 3 位までの論文

太枠：「生体防御のメカニズム」全体における被引用件数上位 10 位までの論文

(4) 「生体防御のメカニズム」における被引用件数上位 10 位論文

「生体防御のメカニズム」における被引用件数上位 10 位論文は以下のとおりである。

表12. 「生体防御のメカニズム」における被引用件数上位 10 位論文一覧

被引用件数	研究代表者	Authors	Title	Source title	Vol, Page	Year
2,000	審良 静男	Hemmi H., Takeuchi O., Kawai T., Kaisho T., Sato S., Sanjo H., Matsumoto M., Hoshino K., Wagner H., Takeda K., Akira S.	A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA	Nature	408, 740 - 745	2000
1,382	審良 静男	Takeda K., Kaisho T., Akira S.	Toll-like receptors	Annual Review of Immunology	21, 335 - 376	2003
1,292	審良 静男	Takeuchi O., Hoshino K., Kawai T., Sanjo H., Takeda H., Ogawa T., Takeda K., Akira S.	Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components	Immunity	11, 443 - 451	1999
1,242	審良 静男	Hoshino K., Takeuchi O., Kawai T., Sanjo H., Ogawa T., Takeda Y., Takeda K., Akira S.	Cutting edge: Toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide evidence for TLR4 as the Lps gene product	Jl	162, 3749 - 3752	1999
893	谷口 克	Kawano T., Cui J., Koezuka Y., Toura I., Kaneko Y., Motoki K., Ueno H., Nakagawa R., Sato H., Kondo E., Koseki H., Taniguchi M.	CD1d-restricted and TCR-mediated activation of V(alpha)14 NKT cells by glycosylceramides	Science	278, 1626 - 1629	1997
750	審良 静男	Kawai T., Adachi O., Ogawa T., Takeda K., Akira S.	Unresponsiveness of MyD88-deficient mice to endotoxin	Immunity	11, 115 - 122	1999
616	田中啓二	Shimura H., Hattori N., Kubo S.-I., Mizuno Y., Asakawa S., Minoshima S., Shimizu N., Iwai K., Chiba T., Tanaka K., Suzuki T.	Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase	Nature Genetics	25, 302 - 305	2000
616	谷口 克	Cui J., Shin T., Kawano T., Sato H., Kondo E., Toura I., Kaneko Y., Koseki H., Kanno M., Taniguchi M.	Requirement for V(alpha)14 NKT cells in IL-12-mediated rejection of tumors	Science	278, 1623 - 1626	1997
500	中内啓光	Zhou S., Schuetz J.D., Bunting K.D., Colapietro A.-M., Sampath J., Morris J.J., Lagutina I., Grosveld G.C., Osawa M., Nakauchi H., Sorrentino B.P.	The ABC transporter Bcrp1/ABCG2 is expressed in a wide variety of stem cells and is a molecular determinant of the side-population phenotype	Nature Medicine	7, 1028 - 1034	2001
402	高井俊行	Takai T., Ono M., Hikida M., Ohmori H., Ravetch J.V.	Augmented humoral and anaphylactic responses in Fc gammaRII-deficient mice	Nature	379, 346 - 349	1996

注：被引用件数は 2007 年 10 月 30 日現在の値

2-2. 特許出願・特許化状況

各研究代表者による研究の発展について、特許出願・特許化状況について調査を行った。

2-2-1. 調査方法

各研究代表者の特許出願、特許化状況の調査方法は以下のとおりである。

表13. 特許の調査方法

調査対象	国内特許：IPDL 特許電子図書館 (http://www.ipdl.inpit.go.jp) 海外特許：ヨーロッパ特許庁 (EPO) が運営する esp@cenet (http://ep.espacenet.com) のデータベース
調査日	2007年11月12日～16日
検索条件	国内特許：発明者に代表研究者の名前を含み、出願人の項目に「独立行政法人科学技術振興機構」もしくは「科学技術振興事業団」を含む 海外特許：上述で抽出した国内特許のペテントファミリーにあたる特許
検索手順	国内特許：まず「特許・実用新案を検索する」画面において研究代表者名を入力して検索を実行した。検索結果が表示されるので、目的の研究代表者と思われる人物の発明の名称を確認した。次に、出願人の項目において、「独立行政法人科学技術振興機構」もしくは「科学技術振興事業団」を含む発明の確認を行って、目的の研究代表者に関連する特許とみなして諸情報を取得した。 海外特許：esp@cenet の検索機能のうち、Number Search 画面において、上述の国内特許調査時に取得した公開特許番号を入力し、検索を実行した。書誌事項、要約表示画面に表示される「View INPADOC patent family」をクリックすることでペテントファミリー一覧が表示された。このペテントファミリーを、上述の国内特許に関連して申請された海外特許とみなして調査を行った。

出典：三菱UFJリサーチ&コンサルティング作成

2-2-2. 特許状況

特許の出願の状況については、表 14に示したとおりである。

CREST 期間中に特許されたの国内特許のうち登録数の上位は、高井俊行氏(3 件)、名取俊二氏(3 件)、奥村康氏(2 件)、菅村和夫氏(2 件)であった。国外特許の登録数の上位は、審良静男氏(7 件)であった。

CREST 終了後に特許されたの国内特許のうち登録数の上位は、審良静男氏(2 件)、松島綱治氏(2 件)、高井俊行氏(1 件)、笹月健彦氏(1 件)であった。国外特許の登録数の上位は、高井俊行氏(1 件)、永田和宏氏(1 件)、菅村和夫氏(1 件)であった。

CREST 期間中・終了後の総数を国内外の登録数で見ると、上位から審良静男氏(10 件)が一番多く、ついで高井俊行氏(7 件)、神奈木真理氏(5 件)、菅村和夫氏(5 件)であった。

参考として、国内外の出願状況をパテントファミリー数で見ると、審良静男氏(22 件)、高井俊行氏(19 件)、松島綱治氏(15 件)であった。

表 14. 「生体防御のメカニズム」における研究者別の特許出願状況

研究者氏名	CREST 期間中					CREST 終了後					総数						
	国内		国外		ファミリー	国内		国外		ファミリー	国内		国外		国内外		ファミリー
	出願	登録	出願	登録		出願	登録	出願	登録		出願	登録	出願	登録	出願	登録	
審良 静男	11	1	29	7	11	11	2	26	0	11	22	3	55	7	77	10	22
飯野 正光	3	0	0	0	3	1	0	0	0	1	4	0	0	0	4	0	4
岩村 椒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
奥村 康	2	2	2	0	2	3	0	2	0	3	5	2	4	0	9	2	5
神奈木真理	6	1	10	4	3	0	0	0	0	0	6	1	10	4	16	5	3
高井 俊行	11	3	2	2	11	8	1	23	1	8	19	4	25	3	44	7	19
永田 和宏	3	1	0	0	3	1	0	1	1	1	4	1	1	1	5	2	4
名取 俊二	10	3	0	0	10	0	0	0	0	0	10	3	0	0	10	3	10
菅村 和夫	5	2	12	2	5	1	0	4	1	1	6	2	16	3	22	5	6
田中 啓二	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
谷口 克	1	0	4	0	1	7	0	3	0	7	8	0	7	0	15	0	8
福島 昭治	2	0	1	0	2	0	0	0	0	0	2	0	1	0	3	0	2
前田 進	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
松島 綱治	8	0	15	0	9	7	2	16	0	6	15	2	31	0	46	2	15
石井 俊輔	1	0	3	2	1	0	0	0	0	0	1	0	3	2	4	2	1
大橋 祐子	1	0	1	0	1	4	0	1	0	4	5	0	2	0	7	0	5
岡田 泰伸	3	1	2	0	2	1	0	3	0	1	4	1	5	0	9	1	3
川壽 敏祐	2	2	0	0	2	0	0	0	0	0	2	2	0	0	2	1	2
笹月 健彦	4	1	5	1	4	4	1	4	0	3	8	2	9	1	17	3	7
杉山 雄一	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1
中内 啓光	1	0	3	0	1	6	0	0	0	6	7	0	3	0	10	0	7

注 1: 「出願」「ファミリー」についてはそれぞれ上位 3 名を、「登録」については上位 1 名の研究者のセルを色つきで示した。

注 2: 「ファミリー」は出願ベースでカウントした。

注 3: 2007 年 10 月 30 日現在

2-3. 外部資金獲得状況

「生体防御のメカニズム」の各研究代表者における外部資金獲得状況を、CREST 採択年度以降について調査を行い、整理した。

2-3-1. 調査方法

各研究代表者の外部資金獲得状況を把握するため、文部科学省、厚生労働省、経済産業省の成果報告書データベースをもとに、各研究代表者が代表者となっている研究事業とその金額を調査した。調査対象期間は、CREST「生体防御のメカニズム」採択年度以降とした。

外部資金検索対象、検索方法、検索実施日は表 15に示すとおりである。

表15. 調査対象・検索方法・検索実施日

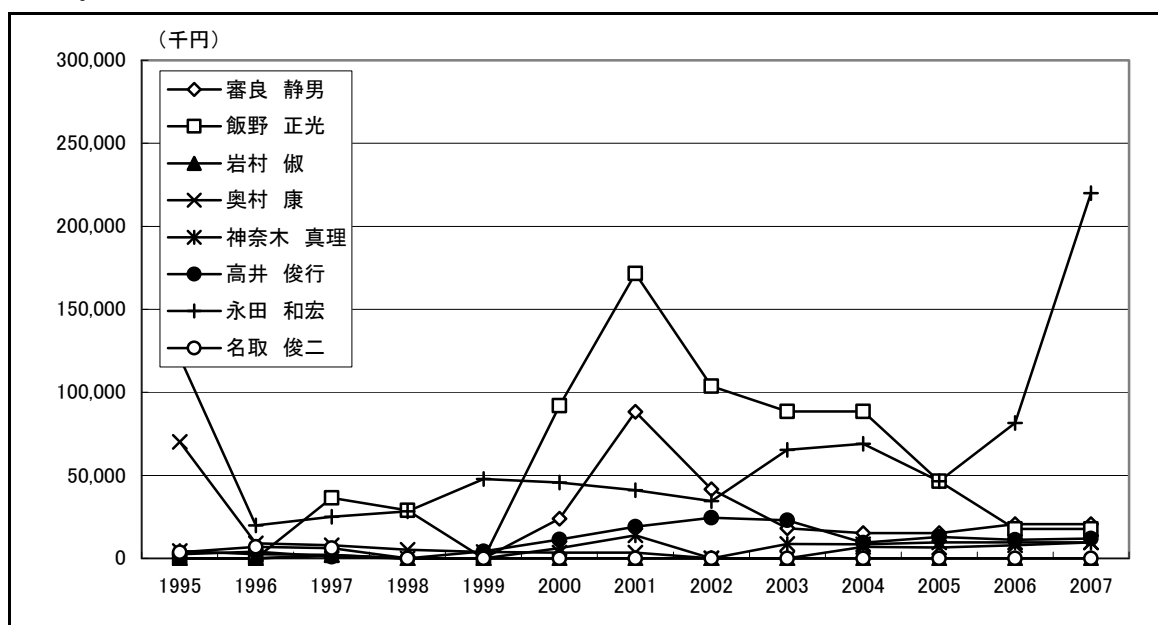
調査対象	検索方法	検索実施日
科学研究費補助金採択課題・成果概要データベース (http://seika.nii.ac.jp/)	<ul style="list-style-type: none"> 検索対象：CREST 研究代表者が研究代表者となっている研究課題 期間：採択年度以降 キーワード：各研究代表者名 	2007年11月26日 ～11月30日
21世紀COEプログラムホームページ (http://www.jsps.go.jp/j-21coe/index.html)	<ul style="list-style-type: none"> 検索対象：CREST 研究代表者が拠点リーダーとなっているプログラム 期間：採択年度以降 キーワード：各研究代表者名 	2007年12月12日 ～12月14日
独立行政法人科学技術振興機構ホームページ (http://www.jst.go.jp/)	<ul style="list-style-type: none"> 検索対象：CREST 研究代表者が研究代表者となっている研究課題 期間：採択年度以降 キーワード：各研究代表者名 	2007年12月12日 ～12月14日
厚生労働科学研究成果データベース (http://mhlw-grants.niph.go.jp/)	<ul style="list-style-type: none"> 検索対象：CREST 研究代表者が主任研究者となっている研究課題 期間：採択年度以降 キーワード：各研究代表者名 	2007年11月26日 ～11月30日
NEDO 成果報告書データベース (http://www.tech.nedo.go.jp/index.htm)	<ul style="list-style-type: none"> 検索対象：CREST 研究代表者が研究開発体制に含まれるプロジェクト 期間：採択年度以降 キーワード：各研究代表者名 	2007年11月26日 ～11月30日

2-3-2. 外部資金獲得額年次推移（研究代表者別）

研究代表者別にみた外部資金の獲得額の年次推移を、採択年度別に整理した。

(1) 1995年度（平成7年度）採択研究課題

1995年度（平成7年度）採択研究課題の研究代表者の外部資金獲得額の総額は、永田和宏氏が845,880千円と最も多かった。同氏は2007年度の文部科学省学術創成研究費「タンパク質品質管理機構」において、総額で220,020千円を獲得した。次いで、飯野正光氏が691,570千円（2000-2004年度の文部科学省特別推進研究「細胞内シグナルフローの可視化解析」で220,020千円を獲得）、審良静男氏が245,224千円（2000-2001年度の文部科学省特定領域研究(C)「がん細胞の認識とそのシグナル伝達」で78,000千円を獲得）と続いている。



注1：他の採択年度との比較のため、縦軸の最大値は300,000千円に固定した。

注2：金額が不明の研究課題についてはここでは対象外とした。

注3：他の採択年度との比較のため、縦軸の最大値は300,000千円に固定した。

図2. 研究代表者別にみた外部資金獲得額の推移（生体防御のメカニズム（1995年度（平成7年度）採択）

表16. 研究代表者別にみた外部資金獲得額の推移（生体防御のメカニズム（1995年度（平成7年度）採択）（単位：千円）

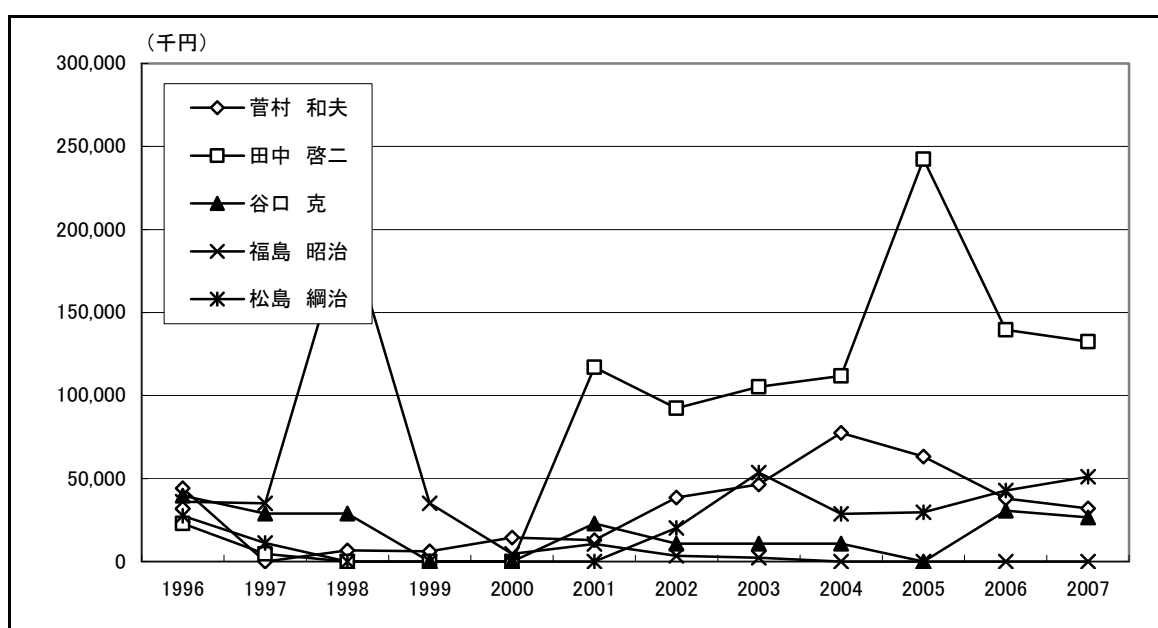
	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	合計
審良 静男	0	0	1,600	0	0	24,000	88,320	41,580	18,189	15,171	15,175	20,593	20,597	245,224
飯野 正光	0	0	36,400	29,000	0	92,000	171,600	103,740	88,400	88,400	46,410	17,810	17,810	691,570
岩村 倅	0	0	2,000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2,000
奥村 康	70,200	9,000	8,000	5,300	3,800	3,500	3,500	0	0	7,000	6,500	7,900	9,620	134,320
神奈木 真理	4,400	2,600	2,200	0	0	6,100	13,800	0	8,700	8,400	9,700	9,700	9,700	75,300
高井 俊行	2,500	4,000	900	0	4,300	11,300	19,000	24,520	22,960	9,490	12,880	11,220	12,050	135,120
永田 和宏	121,100	19,900	25,000	28,400	47,900	45,600	41,120	34,470	65,410	69,050	46,430	81,480	220,020	845,880
名取 俊二	3,700	7,000	6,100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16,800

注1：金額は2007年11月～12月現在の値

注2：金額が不明の研究課題についてはここでは対象外とした。

(2) 1996 年度（平成 8 年度）採択研究課題

1996 年度（平成 8 年度）採択研究課題の研究代表者の外部資金獲得額の総額は、田中啓二氏が 968,310 千円と最も多かった。同氏は 2005-2007 年度の文部科学省特別推進研究「プロテアソームの分子集合と多様性の解析」で 401,310 千円を獲得している。次いで、菅村和夫氏が 380,144 千円（2002-2006 年度の文部科学省基盤研究(S)「免疫系シグナル伝達機構とその異常に起因する免疫病態の研究」で 110,630 千円を獲得）、福島昭治氏が 329,000 千円（1998 年度の厚生労働省厚生科学研究費補助金健康安全確保総合研究分野生活安全総合研究事業「ビスフェノール A、ゲニステイン等の繁殖影響及び体内動態等に関する調査研究」で 167,000 千円を獲得）と続いている。



注 1：他の採択年度との比較のため、縦軸の最大値は 300,000 千円に固定した。

注 2：金額が不明の研究課題についてはここでは対象外とした。

注 3：他の採択年度との比較のため、縦軸の最大値は 300,000 千円に固定した。

図3. 研究代表者別にみた外部資金獲得額の推移 (生体防御のメカニズム (1996 年度 (平成 8 年度) 採択)

表17. 研究代表者別にみた外部資金獲得額の推移 (生体防御のメカニズム (1996 年度 (平成 8 年度) 採択) (単位：千円)

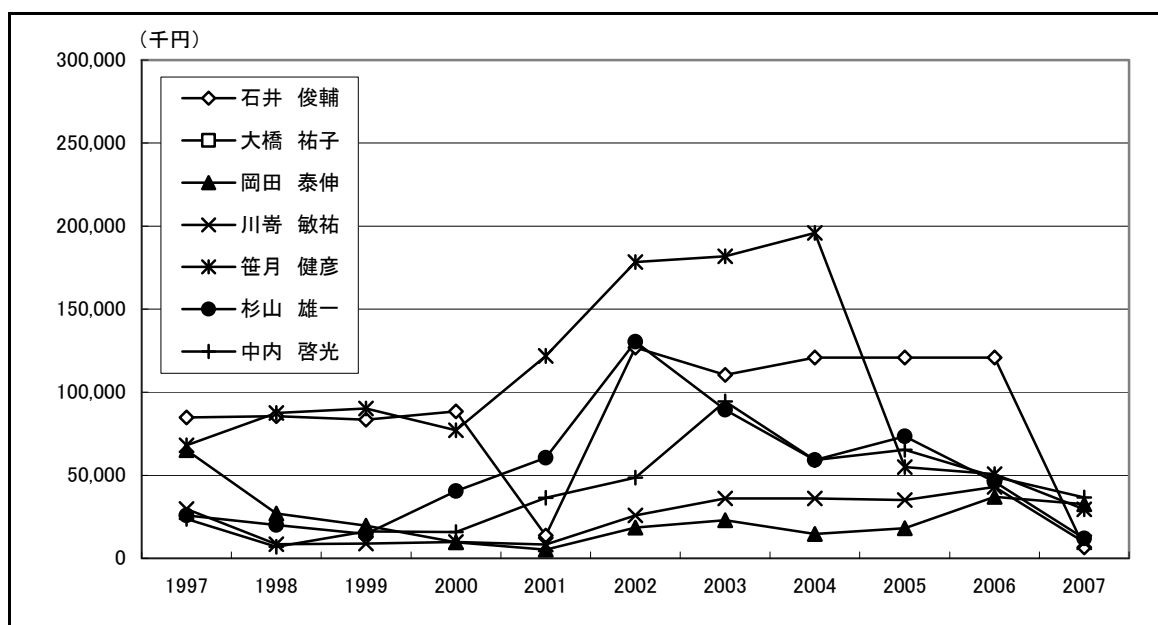
	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	合計
菅村 和夫	44,100	0	6,700	6,100	14,500	13,000	38,610	46,428	77,457	63,280	37,920	32,050	380,144
田中 啓二	22,900	4,700	0	0	0	117,000	92,300	105,300	111,800	242,320	139,520	132,470	968,310
谷口 克	39,800	29,000	29,000	0	0	22,880	10,790	10,790	10,790	0	30,680	26,520	210,250
福島 昭治	36,000	35,000	202,000	35,000	4,700	10,600	3,400	2,300	0	0	0	0	329,000
松島 綱治	27,600	11,100	0	0	0	0	20,300	53,600	28,700	29,700	42,780	51,080	264,860

注 1：金額は 2007 年年 11 月～12 月現在の値

注 2：金額が不明の研究課題についてはここでは対象外とした。

(3) 1997年度（平成9年度）採択研究課題

1997年度（平成9年度）採択研究課題の研究代表者の外部資金獲得額の総額は、笹月健彦氏が1,135,900千円と最も多かった。同氏は1999-2004年度の文部科学省特定領域研究「発がん発がん防御の基礎的研究」で291,300千円を獲得している。次いで、石井俊輔氏が962,700千円（2002-2006年度の文部科学省特別推進研究「転写メディエーターによる転写制御と生理的意義の研究」で594,100千円を獲得）、杉山雄一氏が572,221千円（2002-2004年度の厚生労働省厚生科学研究費補助金厚生科学基盤研究分野萌芽的先端医療技術推進研究「薬物トランスポーターの分子多様性と機能解析および副作用発現との連鎖解析」で186,551千円を獲得）、と続いている。



注1：他の採択年度との比較のため、縦軸の最大値は300,000千円に固定した。

注2：金額が不明の研究課題についてはここでは対象外とした。

注3：他の採択年度との比較のため、縦軸の最大値は300,000千円に固定した。

図4. 研究代表者別にみた外部資金獲得額の推移（生体防御のメカニズム（1997年度（平成9年度）採択）

表18. 研究代表者別にみた外部資金獲得額の推移（生体防御のメカニズム（1997年度（平成9年度）採択）（単位：千円）

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	合計
石井 俊輔	84,900	85,700	83,400	88,500	13,600	126,800	110,500	120,900	120,900	120,900	6,600	962,700
大橋 祐子	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
岡田 泰伸	65,100	27,000	19,600	9,700	5,300	18,590	22,880	14,590	18,130	37,070	32,500	270,460
川崎 敏祐	29,700	8,400	8,800	9,900	8,300	25,900	36,000	36,000	35,000	42,900	9,620	250,520
笹月 健彦	68,000	87,500	90,200	77,200	121,800	178,300	181,800	195,800	55,000	50,800	29,500	1,135,900
杉山 雄一	25,800	20,100	14,700	40,500	60,600	130,428	89,526	59,151	73,417	46,039	11,960	572,221
中内 啓光	23,800	7,000	16,100	15,900	36,360	48,670	94,440	59,100	65,440	49,120	36,590	452,520

注1：金額は2007年年11月～12月現在の値

注2：金額が不明の研究課題についてはここでは対象外とした。

2-4. 受賞状況

CREST 研究期間および研究期間以降における、「生体防御のメカニズム」各研究代表者の受賞状況は以下のとおりである。

(1) 1995 年度（平成 7 年度）採択研究課題

審良静男氏は、13 件と受賞数が最も多く、紫綬褒章や Thomson Scientific Research Award 2007 等国内外で受賞されている。

表19. 1995 年度（平成 7 年度）採択分研究代表者の受賞状況

研究者名	受賞名	授賞機関名	受賞年月	受賞理由
審良 静男	井上学位賞	財団法人井上科学振興財団	2001 年 2 月	免疫系におけるシグナル伝達と生体内での役割
	野口英世記念医学賞	財団法人野口英世記念会	2001 年	自然免疫系における病原体認識機構の研究
	大阪科学賞	財団法人大阪科学技術センター	2002 年	自然免疫における病原体認識システムの研究
	武田医学賞	財団法人武田科学財団	2003 年	自然免疫による病原体認識機構に関する研究
	高松宮妃癌研究基金学術賞	財団法人高松宮妃癌研究基金	2004 年	—
	DonnalE. Thomas 賞	—	2004 年	—
	ロベルト・コッホ賞	コッホ財団	2004 年	—
	紫綬褒章	総理府 賞勲局	2005 年 4 月	—
	朝日賞	朝日新聞社	2006 年 1 月	自然免疫における病原体認識の研究
	日本学士院賞・恩賜賞受賞	日本学士院	2007 年 3 月	自然免疫による病原体認識とシグナル伝達
	上原賞	上原記念生命科学財団	2007 年 3 月	自然免疫による病原体認識機構の解明
	Milstein 賞	International Society for Interferon and Cytokine Research	2007 年 9 月	—
	Thomson Scientific Research Award 2007	Thomson Scientific	2007 年 9 月	自然免疫によるウイルス認識からインターフェロン産生にいたる経路の解明
岩村 徹	日本農芸化学会農芸化学奨励賞	日本農芸化学会	1998 年 3 月	軸性キラール試薬を用いる NMR 構造解析法の開発とその応用
奥村 康	ISI Citation Laureate Award	ISI 社	2000 年 10 月	—
	日本医師会医学賞	日本医師会	2007 年	リンパ球機能分子と免疫調節
神奈木真理	Arwind Diwan 賞	第 10 回国際ヒトレトロウイルス会議 (ダブリン)	2001 年 6 月	—

出典：終了時報告書および各研究代表者ホームページより作成

(2) 1996 年度（平成 8 年度）採択研究課題

田中啓二氏は、受賞数が 3 件あり、内藤記念科学振興賞や上原賞等を受賞している。

表20. 1996 年度（平成 8 年度）採択分研究代表者の受賞状況

研究者名	受賞名	授賞機関名	受賞年月	受賞理由
田中 啓二	内藤記念科学振興賞	財団法人内藤記念科学振興財団	2003 年	プロテアソームの構造と機能に関する研究
	上原賞	財団法人上原記念生命科学財団	2004 年 3 月	プロテアソームの発見と病態生理に関する研究
	朝日賞	朝日新聞社	2004 年 1 月	タンパク質分解にかかわるプロテアソームの構造と機能の解明
谷口 克	上原賞	財団法人上原記念生命科学財団	2003 年	NKT 細胞の研究
	紫綬褒章	総理府 賞勲局	2004 年	—
福島 昭治	望月喜多司記念賞	財団法人食品農医薬品安全性評価センター	1998 年	—

出典：終了時報告書および各研究代表者ホームページより作成

(3) 1997 年度（平成 9 年度）採択研究課題

杉山雄一氏は、受賞数が 7 件あり、日本薬物動態学会学会賞や TJohn G. Wagner Pfizer Lectureship Award in Pharmaceutical Sciences 等国内外で受賞されている。

表21. 1997 年度（平成 9 年度）採択分研究代表者の受賞状況

研究者名	受賞名	授賞機関名	受賞年月	受賞理由
杉山 雄一	日本薬剤学会学会賞	日本薬剤学会	1995 年	受容体介在性ターゲティングの速度論
	パークデービス最優秀講義賞、国際賞	旧パークデービス(株)	1996 年	—
	The Troy Daniels Lectureship	米、カリフォルニア大学サンフランシスコ校	2000 年	—
	日本薬物動態学会学会賞	日本薬物動態学会	2001 年	トランスポーターを介した薬物動態の制御：分子メカニズムに基づく in vivo 薬物動態の構築
	Distinguished Pharmaceutical Scientist Award	米国薬学会	2003 年	—
	日本薬学会賞	日本薬事学会	2004 年	トランスポータ、代謝酵素の関わる薬物体内動態の分子機構に基づく定量的構築
	John G. Wagner Pfizer Lectureship Award in Pharmaceutical Sciences 受賞	ミシガン州立大学	2006 年	—
大橋 祐子	日本植物生理学会論文賞受賞	日本植物生理学会	2001 年 3 月	—
岡田 泰伸	平成 10 年度 JJP 優秀論文賞	日本薬理学会	1999 年 3 月	細胞と分子生理の集い・上皮膜研究グループ
	平成 12 年度 JJP 優秀論文賞	日本薬理学会	2001 年 3 月	細胞と分子生理の集い・上皮膜研究グループ
	入澤記念優秀論文賞（“入澤賞”）	日本生理学会	2001 年 3 月	—
川崎 敏祐	薬学会賞	社団法人日本薬学会	2002 年 3 月	生体分子認識における糖鎖の役割
笹月 健彦	日本医師会医学賞	日本医師会	1999 年	—
	武田医学賞	武田薬品工業(株)	2001 年	—
	紫綬褒章	内閣府	2002 年	—
中内 啓光	エルウィン・フォン・ベルツ賞	日本ベーリンガーインゲルハイム	2004 年	造血幹細胞の分化と自己複製の機構

出典：終了時報告書および各研究代表者ホームページより作成

3. 事前調査のまとめ

3-1. 事前調査結果のまとめ

事前調査で把握した情報のうち、論文発表状況（JST 記述あり、全論文）、特許出願状況、外部資金獲得状況等の定量的な情報を一覧に整理した。

事前調査結果の概要は、次ページの表 22 に示すとおりである。

表22. 事前調査結果のまとめ

研究代表者名	研究課題名	特許出願件数		全論文発表件数		論文発表件数 (JST関係) (再掲)		被引用件数上位5件の論文の被引用件数 (JST関係)					外部資金獲得状況							
		期間中	終了後	期間中	終了後	期間中	終了後	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5	合計		文部科学省 (再掲)		厚生労働省 (再掲)		JST (再掲)	
													件数	金額(単位:千円)	件数	金額(単位:千円)	件数	金額(単位:千円)	件数	金額(単位:千円)
審良 静男	遺伝子改変に基づく生体防御システムの解明	41	36	140	449	54	117	2,000	1,382	1,292	1,242	750	7	245,224	6	245,224	0	0	1	-
飯野 正光	カルシウムシグナル研究の先端的手法による展開	3	1	41	41	26	8	261	175	108	96	71	3	691,570	3	691,570	0	0	0	0
岩村 倅	植物の感染防御機構の生物有機化学的解明	0	0	39	15	18	4	24	21	19	14	13	1	2,000	1	2,000	0	0	0	0
奥村 康	免疫系と神経・内分泌系の立体的分子機構の解明	4	5	242	171	57	7	224	153	149	148	148	11	134,320	10	131,320	1	3,000	0	0
神奈木真理	ウイルス持続感染による免疫均衡の破綻機序とその免疫治療法の開発	16	0	19	25	17	0	118	58	56	33	32	11	75,300	10	75,300	0	0	1	-
高井 俊行	Fc受容体を介する生体防御システムの解析	26	15	24	45	23	13	402	193	155	151	108	16	135,120	14	135,120	0	0	2	-
永田 和宏	普遍的な生体防御機構としてのストレス応答	2	3	84	73	28	16	154	154	88	83	77	24	845,880	23	845,880	0	0	1	-
名取 俊二	昆虫の生体防御分子機構とその応用	5	5	80	19	70	0	62	46	41	40	38	2	16,800	2	16,800	0	0	0	0
菅村 和夫	サイトカイン機能不全の分子機構と遺伝子治療	20	2	63	33	30	1	169	159	141	117	96	18	427,344	15	357,844	1	69,500	2	-
田中 啓二	超分子システムによる免疫識別の分子機構解明	0	0	103	77	95	22	616	224	146	138	132	8	979,910	8	979,910	0	0	0	0
谷口 克	自己免疫制御の分子基盤	5	10	94	87	60	15	893	616	345	291	256	6	246,450	6	246,450	0	0	0	0
福島 昭治	環境発がん物質の低濃度発がんリスクの解明	3	0	116	90	20	0	99	47	45	45	24	6	366,000	5	199,000	1	167,000	0	0
松島 綱治	炎症反応分子機構のIL8、接着因子を中心とした解析	22	25	194	94	43	5	176	128	128	116	115	20	287,960	17	287,960	0	0	3	-
石井 俊輔	仲介因子を介した遺伝子発現制御の解明	4	0	33	29	27	1	213	175	148	101	71	14	977,400	14	977,400	0	0	0	0
大橋 祐子	遺伝子の不活化・活性化を通じた植物の生体制御	2	5	39	28	31	3	138	131	67	61	43	0	0	0	0	0	0	0	0
岡田 泰伸	細胞容積調節の分子メカニズムとその破綻防御	7	4	31	47	26	10	311	284	187	148	74	15	448,660	14	448,660	0	0	1	-
川崎 敏祐	糖鎖シグナルを介する生体防御システムの解析	0	0	31	23	30	5	89	72	67	65	59	11	275,820	11	275,820	0	0	0	0
笹月 健彦	免疫系のフレームワーク決定及び免疫制御の分子機構	14	3	42	51	15	5	130	81	36	29	17	17	1,323,700	14	1,079,700	2	244,000	1	-
杉山 雄一	異物排除システムの分子基盤	1	0	179	124	47	4	188	152	139	120	93	27	592,921	23	227,920	4	365,001	0	0
中内 啓光	造血幹細胞の分化と自己複製の制御機構	3	7	56	46	52	6	500	124	123	121	113	25	505,720	24	427,720	1	78,000	0	0

出典：事前調査結果をもとに三菱UFJリサーチ&コンサルティング株式会社作成

3-2. 詳細調査対象者の抽出

事前調査の結果を踏まえ、当時の研究総括の橋本嘉幸氏（共立薬科大学所属、この面談後にほどなく物故された）による本研究領域の各研究課題の成果に関するコメントをもとに、本研究領域で著しい成果をあげ、領域全体を俯瞰するための詳細調査に相当と思われる研究課題を抽出し、その研究代表者として以下の5名を調査対象とした。

表23. 研究総括による詳細調査対象者候補の推薦状況（生体防御のメカニズム）

採択年度	研究代表者	所属機関・役職（現在）	研究課題
1995年度 （平成7年度）	審良 静男	大阪大学微生物病研究所 教授	遺伝子改変に基づく生体防御システムの解明
1996年度 （平成8年度）	谷口 克	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター センター長	自己免疫制御の分子基盤
1997年度 （平成9年度）	笹月 健彦	国立国際医療センター 総長	免疫系のフレームワーク決定及び免疫制御の分子機構
	杉山 雄一	東京大学大学院薬学系研究科 教授	異物排除システムの分子基盤
	中内 啓光	東京大学医科学研究所 教授	造血幹細胞の分化と自己複製の制御機構

III. 研究成果から生み出された科学技術的、社会・経済的な波及効果（詳細調査）

1. 詳細調査の実施概要

1-1. 調査対象

ここでは、事前調査の結果と研究総括からのコメントをもとに抽出した5件の研究課題（表23）を、「生体防御のメカニズム」で著しい成果を挙げ、領域全体を俯瞰するのに適当と考えられる代表的な研究課題と位置づけ、詳細調査を行った。

1-2. 調査方法

上記5件の研究課題の研究代表者に対し、インタビュー調査を行った。

1-3. 調査項目

詳細調査として実施した、インタビュー調査の項目は以下のとおりである。

表24. 詳細調査項目

研究期間終了後の基礎研究としての継続・発展の状況	<ul style="list-style-type: none"> ・ 研究課題はどのように発展したか。どのような人、機関に引き継がれているか。 ・ 外部資金獲得状況
研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用及び波及効果	<ul style="list-style-type: none"> (1) 科学・技術の進歩に貢献する成果 <ul style="list-style-type: none"> ・ 学術上の新発見と発明 ・ 新理論・概念の構築 ・ 新領域・潮流の創出（学会分科会、国内外シンポジウム、研究会の創設） ・ 研究は世界のトップレベルか、またそれを維持できているか (2) プロジェクト終了後における研究課題の成果の応用に向けた発展状況 (3) 人材育成の面からみた参加研究者の活動状況。
研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用及び波及効果	<ul style="list-style-type: none"> (1) 社会的、経済的な効果・効用に繋がる芽 <ul style="list-style-type: none"> 以下に該当する取り組みについて調査。 ・ 医療・福祉に繋がる取り組み ・ 安全・安心に繋がる取り組み ・ 国民の文化水準向上、教育への貢献、新たなライフスタイルの形成に繋がる取り組み ・ 新たな科学知識の汎用化、科学技術の振興に繋がる取り組み (2) 企業等における応用・実用化の事例 <ul style="list-style-type: none"> ・ 企業（ベンチャー企業を含む）による研究開発、応用・実用化の展開状況 ・ 新しい産業基盤、社会基盤となるシステム、サービス、製品化の事例

2. 遺伝子改変に基づく生体防御システムの解明

2-1. 研究期間中の状況

審良静男氏らは、CREST 採択当初、ノックアウトマウス技術を使った JAK/STAT 関連研究により、生体防御のメカニズムを解明することを目指していた。この研究の一環として作成した MyD88 のノックアウトマウスが、細菌のエンドトキシン成分の LPS (リポ多糖) にまったく反応しないことを発見した⁴ことが、本研究課題の転機となった。この機構の解明に集中した結果、以下の自然免疫に関する新しい発見につながった。

Toll-like receptor (TLR) ファミリー欠損マウスとその解析により、TLR2、TLR4 がそれぞれ微生物細胞膜成分の異なる分子を認識する受容体であることを明らかにした。このうち TLR2 は LPS 以外の細菌菌体成分 (エンドトキシン) を認識する受容体であること、マイコプラズマのリポペプチドを認識する受容体であることを明らかにした⁵。また、マクロファージにおける LPS トレランスは、主に TLR4 受容体のダウンレギュレーションに起因することを明らかにした。さらに、データベースを用いて新規の TLR ファミリーを同定し、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11 と命名し、各分子のノックアウトマウスを作製するためのゲノムのクローニングを行った⁶。

2-2. 研究期間終了後の状況

2-2-1. 研究期間終了後の基礎研究としての継続・発展の状況

審良らは、本研究課題の成果が評価され、2000年に JST の基礎的研究発展推進事業 (SORST) において「自然免疫システムの分子機構の解明」として、さらに、2002年には JST の戦略的創造研究推進事業 総括実施型研究 (ERATO) 「審良自然免疫プロジェクト」として採択された⁷。

その成果として、TLR のリガンドや、関連する細胞内情報伝達をことごとく明らかにし、自然免疫に対する考え方を一変させる研究成果をあげた。TLR の特異性については、TLR9 の特異性を世界で初めて明らかにした⁸。また TLR のシグナル伝達機構については MyD88 非依存性機構等を明らかにした⁹。また、シグナル伝達経路を経て T 細胞にいたる獲得免疫系への橋渡しの役割を toll が担っていることが、その後の研究で解明された。

現在、審良らは、文部科学省の特定領域研究「ウイルス感染における細胞内二本鎖 RNA 認識受容体の機能解析」において、細胞内ウイルス認識機構の詳細を明らかにし、宿主側の

⁴ Immunity,11,115-122,1999

⁵ Immunity,11,4,443-451,1999

⁶ http://jstore.jst.go.jp/cgi-bin/research/advanced/detail.cgi?data_id=800

⁷ http://www.jst.go.jp/erato/project/asm_P/asm_P-j.html

⁸ Journal of Experimental Medicine,201,6,915-923,2005, Journal of Immunology,175,6,3964-3970,2005

⁹ Journal of Immunology,164,2,554-557,2000

防御機構とそれに対抗するウイルス側の機構を両面から解析し、ウイルス感染症の新たな予防、治療法の開発へつなげる事をめざした研究を行っている。

表25. 外部資金獲得状況

所管	研究種目	研究領域名 研究課題名	研究期間												
			1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
科学技術 振興機構	戦略的創造 研究推進事業 発展研究 (SORST)	自然免疫システム の分子機構の解明													
科学技術 振興機構	戦略的創造 研究推進事業 (ERATO)	研究領域： 研究課題：審良自然 免疫プロジェクト													

注：総額1億円以上の外部資金のみを掲載。1995年度以降に獲得した外部資金は、上記の他6件

2-2-2. 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用及び波及効果

(1) 科学・技術の進歩に貢献する成果

1) 学術上の新発見と発明

審良らは、Toll-like receptor (TLR)に関する研究を起点として、自然免疫に関する重要な発見をした。

代表的な成果としては、TRLのひとつであるTLR4がエンドトキシンの本体であるLPS(リポ多糖)の受容体であることを発見したこと、TLR2がグラム陽性菌の成分を認識すること、TLR9が病原体のCpG DNA(CpGモチーフを含むDNA)を認識する受容体として機能していることを発見した¹⁰こと、TLR7を発見し、これが一本鎖RNAを認識することを明らかにした¹¹こと等、TLRのリガンドや関連する細胞内情報伝達を明らかにしたことがあげられる。

TLRと認識される病原体成分との対応がついたことで、そのあとのシグナル伝達経路と獲得免疫系への橋渡しの研究に弾みがつき、自然免疫系におけるto11の重要な位置づけが明らかになった。とくにシグナル伝達経路については、研究期間終了後のERATO審良プロジェクトに受け継がれ、機構解明が大きく進展した。

2) 新理論・概念の構築

審良らの研究成果には、従来の獲得免疫と自然免疫に対する考え方を一変させるインパクトがあった。審良らがすべてのto11の役割をある程度解明した結果、それまでは獲得免疫が認識すると考えられていた病原体構成成分を自然免疫が認識することが明らかになった。

¹⁰ Nature,408,740-745,2000

¹¹ Science,303,1526-1529,2004

3) 新領域・潮流の創出

審良らの研究成果がきっかけとなり、国際会議“Toll meeting¹²”が2004年に創設され、以後、2年おきに開催されるようになった。設立時は審良氏がオーガナイザーを務めた。

審良氏へのインタビューによると、tollの関連研究は非常に活発な状況にあり、世界で8,000本ほどの論文が発表されている。近年、免疫研究では、Tollの機構解明を契機に、それまで研究が先行してきた獲得免疫よりも自然免疫のほうに注目が集まるようになった。

4) 研究代表者らの研究水準

審良らの自然免疫に関する研究が国際的に高く評価されていることは、論文の被引用件数に顕著に現れている。被引用件数上位論文としては、TLR9のリガンドがCpDNAであり、病原体DNAを認識する受容体として機能していることを示した論文(被引用件数:2,000)¹³、TLRの総説(被引用件数:1382)¹⁴、MyD88のノックアウトマウスがエンドトキシンに反応しないことを示した論文(被引用件数:750)¹⁵等がある。

トムソンサイエンティフィック社が実施している「Hot Paper¹⁶」調査の結果、審良氏は「世界で最も注目された研究者ランキング」において、2005年、2006年の2年連続で1位(Hottest Researcher)に選ばれている。

さらにトムソンサイエンティフィック社より、2007年9月に「トムソン・リサーチフロント賞」が授賞された。この賞は、特定分野自体とその分野のほかの研究者に対する影響力の水準を評価したものである。審良氏は、「自然免疫によるウイルス認識からインターフェロン生成への経路解明への研究に対する貢献」で受賞に至った¹⁷。

(2) プロジェクト終了後における研究課題の成果の応用に向けた発展状況

審良氏へのインタビューによると、同氏は現在、TLR9を活性化させる「ヘモジン」を活用した、ペットのアトピー治療薬の開発で、企業との共同研究を行っている。ヘモジンは、マラリア原虫による赤血球代謝物である。近年、ペットのアトピーが深刻化しているが、ヘモジンをハウスダストと混ぜて免疫してみたところ、効果がみられた¹⁸。この結果をもとに、今年から治療実験を進める予定である。さらに、日本全薬工業と共同で提出した「自然免疫を利用した動物用ワクチン」の課題が平成19年度JST委託開発に採択された。将来的にはヒトへの応用も考えられる。

¹² <http://www.toll2008.org/>

¹³ Nature,408,740-745,2000

¹⁴ Annual Review of Immunology,21,335-376,2003

¹⁵ Immunity,11,115-122,1999

¹⁶他の研究者から引用される回数が多く、影響力が大きいと考えられる学術論文

¹⁷ 参考: http://prw.kyodonews.jp/prwfile/release/M000010/200709212181/_prw_open.html

¹⁸ 「ヘモジン誘導による自然免疫を利用したマラリア感染症の検出・測定、マラリア感染症の予防又は治療薬のスクリーニング、及び該自然免疫誘導の調節」(再表2006/061965)

2-2-3. 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用及び波及効果

(1) 社会的、経済的な効果・効用に繋がる芽

1) 医療・福祉に繋がる取り組み

審良らの成果がきっかけとなり、臨床においては、to11 を治療に活用するための動きが活発化している。アジュバントとしての活用、敗血症治療薬の開発、アレルギー治療薬、がん治療薬の開発等が進められている。その他、免疫系以外の分野では、動脈硬化や糖尿病、メタボリックシンドローム、臓器移植、炎症の発症等、あらゆる臨床研究に広がっている。また、前述のペットのアトピー治療薬の開発が進むことで、従来よりも速やかに医療の現場への応用が可能になると考えられる。

2) 教育への貢献に繋がる取り組み

審良らの研究期間中の成果は、国内外の学会（国内 64 件、国外 9 件）で発表された。さらに、ゴードンコンファレンス、キーストンシンポジウム、米国免疫学会での招待講演も行われ、研究成果を世界に知らしめるのに大きな役割を果たした。

病原菌の DNA を TLR9 が認識していることを発見した論文（Nature、2000）に関しては、日本経済新聞、日刊工業新聞、日経産業新聞、朝日新聞で報道され、国民の科学技術への関心の喚起に貢献した。

(2) 企業等における応用・実用化の事例

to11 の成分をアジュバントとして添加することで、少ない抗原量で効果的に獲得免疫が誘導できることが期待され、製薬会社等によって医薬品への応用が進められている。

たとえばグラクソスミスクライン等の企業は、B 型肝炎や子宮頸がん等のワクチンに to11 の成分を添加した製品をすでに上市している。

また、審良氏へのインタビューによると、民間企業は TLR4 が敗血症の発症に関わっていることに着目し、このリガンドをターゲットとした敗血症治療薬についても開発を進めている。米国の企業ではフェーズ 3～4 まで開発プロセスを進めている。日本企業では、エーザイや武田薬品工業等が TLR4 ブロッカーの臨床治験を始めている。

この他、CpGDNA を使った、アレルギーや花粉症の治療を行うための研究が米国で進んでいる。

審良氏自身が直接関与している医薬品開発としては、前述の、TLR9 を活性化させる「ヘモジン」を活用したペットのアトピー治療薬の開発があげられる。

2-3. 参考情報

2-3-1. 論文発表の状況

審良氏が著者である論文発表件数の総数は、CREST 期間中が 99 件、CREST 終了後が 495 件である。また、JST 記述ありの論文発表件数は、CREST 期間中が 48 件、CREST 終了後が 126 件である。

インパクトファクター上位 40 位以内の雑誌で発表された論文数は、CREST 期間中は、Science が 3 件（うち 1 件 JST 記述ありの論文）、Nature Immunology が 3 件（うち 1 件 JST 記述ありの論文）、Nature が 4 件（うち 1 件 JST 記述ありの論文）、Immunity が 7 件（うち 6 件 JST 記述ありの論文）、の論文が発表されている。CREST において質の高い成果を挙げたと言える。

また CREST 終了後も、Annual Review of Immunology に 1 件（JST 記述ありの論文）、Science に 4 件（うち 2 件 JST 記述ありの論文）、Cell に 4 件（うち 1 件 JST 記述ありの論文）、Nature Reviews Immunology に 1 件、Nature Medicine に 8 件、Nature Immunology に 20 件（うち 8 件 JST 記述ありの論文）、Nature に 8 件（うち 6 件 JST 記述ありの論文）、Nature Cell Biology に 1 件、Immunity に 12 件（うち 5 件 JST 記述ありの論文）、Cell Metabolism に 2 件、論文が発表されている。

表26. 論文発表件数（単位：件）

	CREST 期間中（1996～2000 年）	CREST 終了後（2001 年以降）
JST 関連論文発表件数	48	126
総論文発表件数	99	495

注1：「CREST 関連論文」：論文著者の affiliation 欄に“CREST”あるいは“JST”およびこれに類する名称が明記されている論文数を計上した。

注2：平成 19 年 11 月 30 日現在の論文数を示した。

表27. インパクトファクター上位雑誌への論文発表件数（単位：件）

	CREST 期間中（1996～2001 年）	CREST 終了後（2002 年以降）
Annual Review of Immunology (3 位)	0	1 (1)
Science (9 位)	3 (1)	4 (2)
Cell (10 位)	0	4 (1)
Nature Reviews Immunology (11 位)	0	1 (0)
Nature Medicine (12 位)	0	8 (0)
Nature Immunology (14 位)	3 (1)	20 (8)
Nature (15 位)	4 (1)	8 (6)
Nature Cell Biology (32 位)	0	1 (0)
Immunity (33 位)	7 (6)	12 (5)
Cell Metabolism (39 位)	0	2 (0)

注1：括弧内の数字は CREST 関連論文を示す。

注2：平成 19 年 11 月 30 日現在の論文数を示した。

注3：平成 20 年 2 月時点のインパクトファクター上位雑誌を対象とした。

2-3-2. 特許出願の状況

(1) 特許出願件数の概況

審良氏が発明者である特許出願件数の総数は CREST 期間中が 41 件（国内 12 件、海外 29 件）、CREST 終了後が 35 件（国内 11 件、海外 24 件）である。出願特許をパテントファミリーに分けてみると、CREST 期間中のパテントファミリー数が 11 個、CREST 終了後が 11 個である。

なお、CREST 期間中の出願のうち、国内特許 1 件、海外特許 7 件の登録がなされている。

表28. 特許件数（単位：件）^(注1)

	CREST 期間中（1996～2000 年）	CREST 終了後（2001 年以降）
特許出願件数	41	35
国内	12	11
海外	29	24
特許登録件数 ^(注2)	8	3
国内	1	2
海外	7（カナダ、欧州、米国、豪州）	1（米国）
パテントファミリー数	11	11

注1：平成 19 年 11 月 30 日現在の特許出願数を示した

注2：特許登録件数については、科学技術振興機構から提供された数字を記載した

(2) 重要特許

審良氏へのインタビューによると、審良氏が関わった出願特許のほとんどは CREST の研究から派生したものである。ヘモゾインは現在、臨床応用の取り組みが進んでいることから、ヘモゾインの特許は産業的に重要な位置づけにあるといえる。

この他にも、一部の特許で東レ株式会社への実施許諾や委託開発の話が持ち上がったが、臨床応用時に困難性があり、製品化にはつながらなかったとの話であった。

3. 自己免疫制御の分子基盤

3-1. 研究期間中の状況

谷口克氏らの CREST「生体防御のメカニズム」における代表的な成果は、以下のとおりである。

NKT 細胞に特徴的な V α 14 抗原受容体遺伝子を世界で初めてクローニングし、V α 14 抗原受容体リガンドを同定した。その結果、V α 14 受容体は、クラス Ib 分子の CD1d と共に抗原を認識するが、それが α -ガラクトシルセラミド(α -GalCer)という糖脂質であることを証明した¹⁹。また、NKT 細胞欠損マウスを作り、NKT 細胞が腫瘍の防御においてアジュバント作用という極めて重要な働きをしていることを明らかにした²⁰。さらに、腫瘍の治療モデルを作成し、その治療モデルを NKT 細胞で処理することにより、腫瘍が消失することを確認した²¹。研究の対象としたのは、肺がんやメラノーマなどの腫瘍である。

3-2. 研究期間終了後の状況

3-2-1. 研究期間終了後の基礎研究としての継続・発展の状況

谷口らは、2001～2005 年度の医薬基盤研究所の基礎研究推進事業で「NKT 細胞によるがん免疫療法の基盤研究」として採択された。この研究プロジェクトは、従来の免疫系と全く異なるヒト NKT 細胞免疫系の抗腫瘍メカニズムを解明し、NKT 細胞がん免疫療法の開発を行うことを目的としたもので、これにより今後は、化学療法、放射線療法等他の治療法との併用によってより効果的ながん治療の一翼としての免疫細胞療法の開発の可能性が高まっている。

現在は、本務先の理化学研究所においてさらに研究を発展させ、NKT 細胞の発生分化機構メカニズムの研究を行っている。この研究では、世界で初めて核移植により得ることに成功したクローンマウスを用いて、どの分化段階で NKT 細胞が出現するのか、発生初期の NKT 細胞の動態を観察し、NKT 細胞系の発生・分化様式を解析するとともに、NKT 細胞が生体防御および免疫制御機能を獲得する仕組みを明らかにすることをめざしている。

表29. 外部資金獲得状況

所管	研究種目	研究領域名 研究課題名	研究期間													
			1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
医薬基盤研究所	基礎研究推進事業	NKT 細胞によるがん免疫療法の基盤研究														

注：総額 1 億円以上の外部資金のみを掲載。1995 年度以降に獲得した外部資金は、上記の他 5 件

¹⁹ Science,278,1626-1629,1997

²⁰ Science,278,1623-1626,1997

²¹ Journal of Immunology,163,2387-2391,1999

3-2-2. 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用及び波及効果

(1) 科学・技術の進歩に貢献する成果

1) 学術上の新発見と発明

谷口らの CREST 終了後の取り組みとしては、同定した V α 14 抗原受容体のリガンドがタンパク質でなく糖脂質であるという点がほかの受容体に比べてユニークであることに着目し、この糖脂質の構造をさまざまに変換した化合物ライブラリーを構築し、 α -GalCer よりも強力な NKT 細胞活性化作用を持つものも探索している。糖脂質リガンドを取り込ませた樹状細胞を投与することで、NK T細胞の活性化による抗腫瘍効果を期待できることから、研究期間終了後に肺がんを対象とした臨床試験が実施された²²。

また、自己免疫疾患を NKT 細胞が抑える機序を解明した。これは NKT 細胞がある条件下では、免疫制御性の T 細胞を誘導して、その細胞が自己免疫病の発症を抑えるというものであり、その誘導方法も発見した²³。

臓器移植の関連では、脾臓移植において、NKT 細胞の機能をコントロールすることで多形核白血球による移植組織への攻撃を抑制し、移植を成立させるメカニズムを解明した²⁴。

アレルギーの関連では、NKT 細胞がアレルギーを起こす B 細胞だけを選択的に排除するメカニズムを発見した。これは NKT 細胞から分泌される IL-21 が、IgE を産生する B 細胞だけを殺すことによるものである²⁵。

2) 新理論・概念の構築

NKT 細胞の生理機能として、NKT 細胞はこれまで未解決であった様々な免疫現象、たとえば免疫寛容の維持、がんの免疫学的監視、1 型糖尿病等の自己免疫疾患発症制御等の免疫制御のみならず、エンドトキシンショック、ウイルス肝炎モデルである ConA (Concanavalin A) 誘導肝炎、結核肉芽腫形成等の感染防御に必須であることが NKT 細胞欠損マウスを用いて証明された。

3) 新領域・潮流の創出

谷口氏へのインタビューによると、谷口らの研究成果などがきっかけとなり、2000 年に国際 NKT 細胞ワークショップが創設され、継続的に会合が行われるようになった。2009 年には日本において第 5 回会議が開催される予定である²⁶。また、KEYSTONE SYMPOSIA や日本免疫学会、国際免疫学会をはじめとする各種学会においても NKT 細胞に関連する分科会が作られるようになってきた。

²² がんサポート情報センターHP (http://www.gsic.jp/immunity/mk_02/01/01_02.html)、
Clinical Cancer Research,12,6079-6086,2006

²³ Journal of Immunology,175,3648-3655,2005

²⁴ Journal of Experimental Medicine,202,913-918,2005

²⁵ Journal of Experimental Medicine 203,13,2929-2937,2006

²⁶5th International Symposium on CD1/NKT cells, Kamakura, Japan (<http://web.rcai.riken.jp/en/nktevent/index.html>)

4) 研究代表者らの研究水準

谷口らの研究成果のうち、 α -ガラクトシルセラミドがNKT細胞のリガンドとなることを発見した論文²⁷（被引用件数 893 件）や、NKT細胞が腫瘍の排除において重要な役割をしていることを示した論文²⁸（被引用件数 616 件）は、国際的に高く評価されている。

谷口らによる NKT 細胞によるがん免疫療法の基盤研究は、効果的ながん治療の一翼を担うものとして期待されている。

さらに谷口氏は、2001 年 7 月より、理化学研究所の免疫・アレルギー科学総合研究センター長に就任し²⁹、免疫システムの解明と臨床応用にむけた基盤技術の開発を視野に入れた免疫・アレルギー研究推進における中心的な役割を果たしている。

(2) プロジェクト終了後における研究課題の成果の応用に向けた発展状況

谷口らが発見した、NKT細胞がアレルギーを起こすB細胞だけを、選択的に排除するメカニズムの応用として、将来的にはこのカスケードを使ってのアレルギーの治療が期待できる³⁰。谷口らが認定に関わった理研認定ベンチャーにより、製品化が進められている。

NKT細胞療法については、第2臨床試験が進行肺がんを対象に2004年4月に日本で開始されている。また、米国ロックフェラー大学では、悪性リンパ腫等の血液がん臨床試験が実施されている³¹。

3-2-3. 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用及び波及効果

(1) 社会的、経済的な効果・効用に繋がる芽

1) 医療・福祉に繋がる取り組み

谷口らの成果をもとに、NKT細胞の免疫抑制の証明や肺がんを対象に、がん治療、自己免疫疾患の解明と治療に向けての展開が期待されている。肺がんの患者を対象とした臨床試験において、樹状細胞に α -ガラクトシルセラミドをパルスしたものを投与した結果、有望な効果を得ており、副作用、安全性に関しても問題は見られていない。既存の化学療法、放射線療法に抵抗性の肺がんへの臨床応用が期待できる³²。

谷口らは、研究成果をもとに、アレルギーの予防ワクチンとして、現在、リポソームワクチンの開発を進めている³³。

²⁷ Science,278,1626-1629,1997

²⁸ Science 278,1623-1626,1997

²⁹ 理化学研究所 HP (<http://www.riken.jp/r-world/research/lab/rcai/index.html>)

³⁰ Journal of Experimental Medicine 203,13,2929-2937,2006

³¹ がんサポート情報センターHP (http://www.gsic.jp/immunity/mk_02/01/01_02.html)

³² 同上

³³ 「調節性細胞リガンドをリポソームに含有させてなる医薬」(再表 2005/120574)

2) 教育への貢献

谷口らの研究グループの成果の多くが、この分野での教科書ともいえる「標準免疫学」に掲載されていることから、免疫学の教育においても貢献をしたといえる。

3) 新たな科学知識の汎用化、科学技術の振興に繋がる取り組み

谷口らの代表的な研究成果である NKT 細胞欠損マウスと α -ガラクトシルセラミドは、非常に優れたものであり、その後の NKT 細胞研究者の 90%以上が使用する汎用モデルとなっている。

(2) 企業等における応用・実用化の事例

理研認定ベンチャーの株式会社レグイミュンに対し、理化学研究所の特許をライセンスアウトし、研究成果の普及と実用化を目指している。同社は 2007 年 3 月 22 日付けで理化学研究所より認定を受け、2007 年 9 月に同研究所と基本技術のライセンス契約を締結した。基本技術は、理化学研究所の免疫・アレルギー科学総合研究センターのスギ花粉症の治療研究から生まれた免疫制御技術（リバースワクチン技術、reVax technology）などである³⁴。具体的には、有効成分（ α -ガラクトシルセラミド）を含有するリポソーム複合体を生体内で NKT 細胞に作用させ、次に免疫応答を調整している細胞群（制御性樹状細胞、制御性 T 細胞等）を体内で分化・増殖させるもので、花粉症ワクチンをはじめとして、免疫疾患全般と移植領域への応用を目指している。

理化学研究所では、特許を私蔵しないようにするため、あくまでライセンスフィーは要求せずに、同研究所で開発された技術の企業化につなげることをめざしている。

3-3. 参考情報

(1) 論文発表の状況

谷口克氏が著者である論文発表件数の総数は、CREST 期間中が 84 件、CREST 終了後が 102 件である。また、JST 関連論文発表件数は、CREST 期間中が 47 件、CREST 終了後が 11 件である。CREST 期間中の総論文発表件数のうち、JST 関連論文発表件数が半数以上であることから、谷口克氏がこの研究テーマに注力していたことが伺える。

インパクトファクター上位 40 位以内の雑誌で発表された論文数は、CREST 期間中は、Annual Review of Immunology が 1 件、Science 1 が 1 件、Nature Medicine が 1 件、Nature Immunology が 1 件、Immunity が 3 件で、すべて JST 記述あり論文である。

また CREST 終了後も、Annual Review of Immunology に 1 件、Nature Medicine に 1 件、Nature Immunology に 1 件、Immunity に 2 件（うち 1 件 JST 記述ありの論文）、論文が発表

³⁴ 理化学研究所HP：<http://www.yokohama.riken.go.jp/event/20070919/index.html>
「調節性細胞リガンドをリポソームに含有させてなる医薬」（再表 2005/120574）
「 α -グリコシルセラミドを含有するNK T細胞活性化剤」（再表 98/044928）

されている。

表30. 論文発表件数（単位：件）

	CREST 期間中（1997～2001 年）	CREST 終了後（2002 年以降）
JST 関連論文発表件数	47	11
総論文発表件数	84	102

注1：「CREST 関連論文」：論文著者の affiliation 欄に“CREST” あるいは“JST”およびこれに類する名称が明記されている論文数を計上した。

注2：平成 19 年 11 月 30 日現在の論文数を示した。

表31. インパクトファクター上位雑誌への論文発表件数（単位：件）

	CREST 期間中（1997～2001 年）	CREST 終了後（2002 年以降）
Annual Review of Immunology (3 位)	1 (1)	1 (0)
Science (9 位)	1 (1)	0
Nature Medicine (12 位)	1 (1)	1 (0)
Nature Immunology (14 位)	1 (1)	1 (0)
Immunity (33 位)	3 (3)	2 (1)

注1：括弧内の数字は CREST 関連論文を示す。

注2：平成 19 年 11 月 30 日現在の論文数を示した。

注3：平成 20 年 2 月時点のインパクトファクター上位雑誌を対象とした。

(2) 特許出願の状況

谷口克氏が発明者である特許出願件数の総数は CREST 期間中が 5 件（国内 1 件、海外 4 件）、CREST 終了後が 10 件（国内 7 件）である。出願特許をパテントファミリーに分けてみると、CREST 期間中のパテントファミリー数が 1 個、CREST 終了後が 7 個である。

表32. 特許件数（単位：件）^(注1)

	CREST 期間中（1997～2001 年）	CREST 終了後（2002 年以降）
特許出願件数	5	10
国内	1	7
海外	4	3
特許登録件数 ^(注2)	0	0
国内	0	0
海外	0	0
パテントファミリー数	1	7

注1：平成 19 年 11 月 30 日現在の特許出願数を示した。

注2：特許登録件数については、科学技術振興機構から提供された数字を記載した。

4. 免疫系のフレームワーク決定及び免疫制御の分子機構

4-1. 研究期間中の状況

笹月健彦氏は、CREST 研究期間中に、細胞骨格を制御することが知られている CDM ファミリーに属し、かつ、リンパ球特異的に発現する分子として DOCK2 を同定し、ノックアウトマウスを作製することでこの分子がリンパ球遊走に不可欠であることを明らかにした³⁵。また、抗原ペプチドを結合した MHC を発現する遺伝子改変マウスを作り、MHC/自己抗原ペプチド複合体が胸腺での発現量に応じて正負双方の選択をすること、その際抗原のアミノ酸側鎖の大きさや荷電が T 細胞レパトリーの多様性に関係し、発現量が低いと不完全な負の選択により臓器特異性自己免疫疾患が発生することを明らかにした³⁶。

4-2. 研究期間終了後の状況

4-2-1. 研究期間終了後の基礎研究としての継続・発展の状況

笹月氏は、CREST の研究成果の発展として、文部科学省では特定領域研究「免疫識別と応答の多様性の分子機構」(1996 年)、同省特定領域研究「発がんと発がん防御の基礎的研究」(1999 年)、同省特定領域研究「胃がん発症に関与する遺伝子の解明」に採択された。その結果として、STCH 遺伝子多型と胃がんとの相関、および ATM 遺伝子多型と女性胃がんとの相関を見出す等、発がんと発がん防御の広い範囲にわたり研究を展開し成果を上げた。ヒトのがんを対象に研究が推進されており、臨床的な意義が高い研究となっている³⁷。

また、厚生労働省では厚生科学基盤研究分野「SLE を中心とした自己免疫疾患感受性遺伝子の解明」(2002 年)に採択され、自己免疫疾患に注目した研究を行っている³⁸。

上記のほか、現在は、文部科学省の特定領域研究「自己免疫性甲状腺疾患を中心とした自己免疫疾患関連遺伝子の解明」の研究代表者として研究を行っている。

また、笹月氏は 2002 年度 CREST の研究領域「テーラーメイド医療を目指したゲノム情報活用基盤技術」の研究総括を務め、遺伝力の強い疾病や感染症に対する感受性や抵抗性のゲノム情報からの解明と創薬、我が国に特徴的な生活習慣病の遺伝・環境要因の探索とゲノム情報に基づいた予防法の開発、さらにゲノム情報に基づく薬剤感受性(有効性と副作用)の個人差を迅速かつ確実に解明することを目指す技術に関する研究、およびそれらの基盤となる新たな高効率ゲノム情報(SNPs)解析技術の実現を目指した研究などに貢献している³⁹。

³⁵ Nature,412,826-831,2001

³⁶ 科学技術振興機構 HP : http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/eval/jigo/20030912/2_hostdefense/hostdefence_05.html

³⁷ 科学研究費補助金採択課題・成果概要データベース : <http://seika.nii.ac.jp/>

³⁸ 厚生労働科学研究成果データベース : <http://mhlw-grants.niph.go.jp/>

³⁹ 科学技術振興機構 HP : http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/eval/jigo/20080611/8_tailor/index.html

表33. 外部資金獲得状況

所管	研究種目	研究領域名 研究課題名	研究期間													
			1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
文部科学省	重点領域研究→ 特定領域研究 (A)	免疫識別と応答 の多様性の分子 機構			→											
文部科学省	重点領域研究→ 特定領域研究 (A)	発がんや発がん 防御の基礎的研 究						→								
文部科学省	特定領域研究(A) →特定領域研究 (C)→特定領域研	胃がん発症に関 与する遺伝子の 解明							→							
厚生労働省	厚生科学研究費補助 金 厚生科学基盤研究 分野 ヒトゲノム・再 生医療等研究【ヒトゲ ノム遺伝子治療研究】	SLE を中心とし た自己免疫疾患 感受性遺伝子の 解明										→				

注：総額1億円以上の外部資金のみを掲載。1995年度以降に獲得した外部資金は、他12件

4-2-2. 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用及び波及効果

(1) 科学・技術の進歩に貢献する成果

1) 新理論・概念の構築

笹月らは、リンパ球特異的に発現する CDM ファミリー分子 DOCK2 を同定し⁴⁰、ノックアウトマウスを作製することで、この分子がケモカイン受容体や T 細胞抗原受容体の下流で機能し、Rac の活性化を介してリンパ球遊走及び免疫シナプス形成を制御することを明らかにした。また、DOCK2 による Rac 活性化に ELM01 との会合が重要であることを見出し、この相互作用がリンパ球機能を人為的に制御する上で格好の分子標的となる可能性を示した⁴¹。

DOCK2 は、進化の過程で保存された新しいタイプの Rac 活性化分子であり、免疫系特異的に発現する。感染 T 細胞において、DOCK2 は Rac や ELM0 をはじめ HIV Nef とも会合して、DOCK2 複合体を形成することが明らかになった。DOCK2 機能ドメインとこれら会合分子との共結晶の構造を決定し、機能解析を進めれば、DOCK2 シグナルを特異的に阻害する低分子化合物の探索が可能になり、移植片拒絶や自己免疫疾患のための創薬の分子基盤確立につながると考えられる。

DOCK2 は、リンパ球遊走を制御するうえでの鍵分子と考えられ、すでに創薬の標的として化合物スクリーニングが企業の協力のもとに行われている。移植片拒絶など免疫難病に対する創薬開発手段、新しい治療法を提供することが考えられる。

2) 研究代表者らの研究水準

笹月氏は、免疫応答、免疫システムの枠組み、および免疫疾患の制御機構といった分野において、世界的に有力な研究者の一人である。その取り組みが評価され、1999 年度日本

⁴⁰ Nature,412,826-831,2001

⁴¹ Blood 102, 2948-2950(2003)

医師会医学賞、2001年度武田医学賞を、2002年度は紫綬褒章を受賞した。また現在は、文部科学省の「世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI プログラム)」のプログラム・オフィサーを務めている⁴²。

(2) プロジェクト終了後における研究課題の成果の応用に向けた発展状況

笹月氏のインタビューによると、笹月らの研究成果をもとに、現在、DOCK2 の構造解析、およびケミカルライブラリーのスクリーニングを企業との共同で進めている段階にある。その結果次第では創薬に結びつく可能性がある。

4-2-3. 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用及び波及効果

(1) 医療・福祉に繋がる取り組み

笹月らの成果により、DOCK2 を標的とした新規免疫抑制剤開発のための分子基盤の確立が期待され、また近年 HIV 由来の Nef が感染 T 細胞において DOCK2 と複合体を形成することが報告されていることから、DOCK2 シグナルネットワークの理解は AIDS など難治性ウイルス感染症の病態解明にも貢献する可能性がある。また、ZFAT を軸とする新規免疫系転写ネットワークを明らかにすることで、その生理機能や転写制御機構の解明、更には免疫疾患関連分子ネットワークの解明が期待できる。そのような成果は免疫関連疾患の病因・病態の解明、創薬ターゲット発見、治療法開発の基盤となるものである。

4-3. 参考情報

(1) 論文発表の状況

笹月健彦氏が著者である論文発表件数の総数は、CREST 期間中が 43 件、CREST 終了後が 51 件である。また、JST 関連論文発表件数は、CREST 期間中が 43 件、CREST 終了後が 4 件である。CREST 期間中の総論文発表件数と JST 関連論文発表件数が同一であることから、笹月健彦氏がこの研究テーマに注力していたことが伺える。

インパクトファクター上位 40 位以内の雑誌で発表された論文数は、CREST 期間中は、Annual Review of Immunology が 1 件、Cell が 1 件、Nature が 1 件、Nature Genetics が 1 件、Immunity が 1 件 (JST 記述あり論文) の論文が発表されている。

また CREST 終了後も、Nature Immunology に 1 件、Nature Genetics に 1 件、Immunity に 1 件、論文が発表されている。

⁴² 文部科学省 HP : http://www.mext.go.jp/a_menu/kagaku/toplevel/

表34. 論文発表件数（単位：件）

	CREST 期間中（1998～2002 年）	CREST 終了後（2003 年以降）
JST 関連論文発表件数	43	4
総論文発表件数	43	51

注1：「CREST 関連論文」：論文著者の affiliation 欄に“CREST” あるいは“JST”およびこれに類する名称が明記されている論文数を計上した。

注2：平成 19 年 11 月 30 日現在の論文数を示した。

表35. インパクトファクター上位雑誌への論文発表件数（単位：件）

	CREST 期間中（1998～2002 年）	CREST 終了後（2003 年以降）
Annual Review of Immunology (3 位)	1 (0)	0
Cell (10 位)	1 (0)	0
Nature Immunology (14 位)	0	1 (0)
Nature (15 位)	1 (0)	0
Nature Genetics (20 位)	1 (0)	1 (0)
Immunity (33 位)	1 (1)	1 (0)

注1：括弧内の数字は CREST 関連論文を示す。

注2：平成 19 年 11 月 30 日現在の論文数を示した。

注3：平成 20 年 2 月時点のインパクトファクター上位雑誌を対象とした。

(2) 特許出願の状況

笹月健彦氏が発明者である特許出願件数の総数は CREST 期間中が 14 件（国内 5 件、海外 9 件）、CREST 終了後が 3 件（国内 3 件）である。出願特許をパテントファミリーに分けてみると、CREST 期間中のパテントファミリー数が 4 個、CREST 終了後が 3 個である。

なお、CREST 期間中の出願のうち、国内特許 2 件、米国特許 1 件の登録がなされている。

表36. 特許件数（単位：件）^(注1)

	CREST 期間中（1998～2002 年）	CREST 終了後（2003 年以降）
特許出願件数	14	3
国内	5	3
海外	9	0
特許登録件数 ^(注2)	3	0
国内	2	0
海外	1 (米国)	0
パテントファミリー数	4	3

注1：平成 19 年 11 月 30 日現在の特許出願数を示した。

注2：特許登録件数については、科学技術振興機構から提供された数字を記載した。

5. 異物排除システムの分子基盤

5-1. 研究期間中の状況

杉山らの CREST「生体防御のメカニズム」における代表的な成果は以下のとおりである。

一次性および二次性能動輸送担体による異物解毒の分子機構について、薬物体内動態および病態との関連、蛋白構造と機能との関連という観点から検討を加え、多くの新規トランスポーターの同定・機能解析、薬物体内動態・抗がん剤耐性における役割等を明らかにした⁴³。

5-2. 研究期間終了後の状況

5-2-1. 研究期間終了後の基礎研究としての継続・発展の状況

杉山らは、CREST 期間終了後も、それまでの成果を継続・発展させた研究を行った。

厚生労働省の厚生科学基盤研究分野において、2002 年に「薬物トランスポーターの分子多様性と機能解析および副作用発現との連鎖解析」として採択され、引き続きトランスポーターに関する研究をおこなった。また、同じく 2002 年に、21 世紀型革新的ライフサイエンス技術開発プロジェクト「テーラーメイド医療基盤整備プログラム」薬物解毒系及び情報伝達系の遺伝子多型に基づく薬物反応性の個人差の解析 としても採択され、薬物トランスポーターの遺伝子多型を中心にした解析をおこなった。

上記のほか、文部科学省の基盤研究「肝胆系移行における薬物間相互作用予測システムの開発」では、トランスポーターを介した取り込み過程の相互作用を定量的に解析するなどの成果をあげた。また、文部科学省の特別領域研究「上皮細胞におけるアミノ酸・薬物のベクトル輸送形成機構の解析」では、上皮細胞における薬物のベクトル輸送について、特に有機アニオン系化合物の胆汁排泄に焦点を当てた研究を行った⁴⁴。文部科学省の 21 世紀 COE プログラム生命科学分野「戦略的基礎創薬科学」では、拠点リーダーとして、γセクレターゼがプレセニン蛋白を活性中心とし、nicastrin、APH-1、PEN-2 の 3 種のコファクタータンパク質と複合体が形成して活性を発揮することを世界に先駆けて実証するなど具体的な成果をあげた。

表37. 外部資金獲得状況

所管	研究種目	研究領域名 研究課題名	研究期間												
			1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
厚生労働省	厚生科学研究費補助金 厚生科学基盤研究分野 萌芽的先端医療技術推進研究【トキシコゲノミクス分野】	薬物トランスポーターの分子多様性と機能解析および副作用発現との連鎖解析													

注：総額 1 億円以上の外部資金のみを掲載。1995 年度以降に獲得した外部資金は、他 26 件

⁴³ 科学技術振興機構 HP：http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/eval/jigo/20030912/2_hostdefense/hostdefence_06.html

⁴⁴ 科学研究費補助金採択課題・成果概要データベース：http://seika.nii.ac.jp/

5-2-2. 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用及び波及効果

(1) 科学・技術の進歩に貢献する成果

1) 学術上の新発見と発明

杉山らの研究により、異物排除の機構解明が研究期間中に進展し、トランスポーターの役割が見直される契機になった。

杉山氏らは、「異物排除システムの分子基盤」の研究の発展として、薬物体内動態予測法の確立をめざし、ヒトの組織やミクロソーム、P450 発現系などを用いた *in vitro* 代謝実験、輸送実験で得られたデータをもとに、*in vivo* での代謝、輸送クリアランスを予測することを試みている。また、有機アニオン系化合物の胆汁排泄機構にも、ATP の加水分解に直接共役した一次性能動輸送の関与が明らかとなっており、種々の実験系を用いた検討を行っている。自然発生的に見出された高ビリルビン血症を示すラットの原因として、MRP2 (multiple drug resistance related protein-2) 遺伝子のナンセンス変異を見出し、この排泄輸送担体の cDNA クローニングにも成功をおさめ、細胞膜ベシクルなどを用いた機能解析、基質認識/輸送に関与するアミノ酸残基の同定などが進められている。また、薬物間相互作用の解析において、種々の数学的モデルを提案し、*in vitro* 実験から得た速度論的パラメータを用いて *in vivo* 実験における血中濃度の変化を良好に予測しうる事も実証されている。

現在は、代謝酵素・トランスポーターの機能協関を考慮した薬物動態の定量的予測システムの開発や、文部科学省「ナノテクノロジー・材料を中心とした融合振興分野研究開発」のナノバイオ・インテグレーション研究拠点の研究分担者としても研究を行っている。

2) 新理論・概念の構築

杉山氏のインタビューによると、杉山らの研究成果により、異物解毒という概念が定着することとなった。ライフサイエンス全般において、異物の解毒のために、これまで分かっていた代謝酵素に加えて、トランスポーターも非常に大きい役割を果たすことが認識されるようになった。この概念は、医薬品開発や薬物投与設計において重要な知見を提供したといえる。

3) 研究代表者の新領域・潮流の創出

世界中の薬学関連学会において、トランスポーター研究が多くを占めるようになってきた。また、杉山氏によると、トランスポーターだけではなく、他のタンパク質との相互作用の研究といった、新領域への発展のきっかけとなった。国内では、トランスポーター研究会⁴⁵の設立などに貢献している。さらに、薬学独特のアプローチである「生体機能をモジュレートする低分子化合物の創製」というコンセプトを先鋭化・戦略化し、学問としての「創薬科学」をめざしている。

⁴⁵ トランスポーター研究会 HP (<http://www.transpot.umin.jp/>)

4) 研究水準

杉山らの研究は、世界で高く評価されており、薬物体内動態の研究において先進的な研究者の1人となっている。その功績により、2003年には米国薬学会 Distinguished Pharmaceutical Scientist Award、2004年には日本薬学会賞、2006年には John G. Wagner Pfizer Lectureship Award in Pharmaceutical Sciences を受賞した。また、ISI Essential Science Indicators(ESI), Thomson Scientific(USA)の統計により、過去10年間における”Pharmacology & Toxicology”領域の被引用件数で、1位にランクされている。

5-2-3. 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用及び波及効果

(1) 社会的、経済的な効果・効用に繋がる芽

1) 医療・福祉に繋がる取り組み

杉山氏インタビューによると、杉山らによるトランスポーターに関わる研究成果により、生体内での薬の動きを予測し、薬効が期待できるのかどうか早い段階で評価する方法論の開発や、複数の排泄経路を持つ医薬品を開発が可能になってきた。

2) 概念の普及と教育への貢献

杉山氏インタビューによると、杉山らのグループは、研究期間中も ISRT (International symposium on the role of transporters in the host defense mechanism) といった場で研究成果を発表し、討論を進めるなど、積極的に成果を広げる活動を行っている。

(2) 企業等における応用・実用化の事例

杉山らは、CREST の研究成果をもとに、ヒト OATP2 と MRP2 を同時発現させたダブルトランスフェクタントセルを開発した⁴⁶。世界中で多くの製薬会社がこれを用いたスクリーニングを行っており、製薬分野においても大きなインパクトのある成果である。

5-3. 参考情報

(1) 論文発表の状況

杉山雄一氏が著者である論文発表件数の総数は、CREST 期間中が 182 件、CREST 終了後が 124 件である。また、JST 関連論文発表件数は、CREST 期間中が 49 件、CREST 終了後が 4 件である。CREST 期間中の総論文発表件数と JST 関連論文発表件数を考えると、杉山雄一氏がこの期間中に幅広い研究を行っていたことが伺える。

インパクトファクター上位 40 位以内の雑誌で発表された論文は、CREST 終了後、Annual Review of Pharmacol. & Toxicol. に 1 件、Pharmacological Reviews に 1 件発表されている。

⁴⁶ Journal of Biological Chemistry, 277, 6497-6503, 2002

表38. 論文発表件数（単位：件）

	CREST 期間中（1998～2002 年）	CREST 終了後（2003 年以降）
JST 関連論文発表件数	49	4
総論文発表件数	182	124

注1：「CREST 関連論文」：論文著者の affiliation 欄に“CREST” あるいは“JST”およびこれに類する名称が明記されている論文数を計上した。

注2：平成 19 年 11 月 30 日現在の論文数を示した。

表39. インパクトファクター上位雑誌への論文発表件数（単位：件）

	CREST 期間中（1998～2002 年）	CREST 終了後（2003 年以降）
Annual Review of Pharmacol & Toxicol	0	1 (0)
Pharmacological Reviews (38 位)	0	1 (0)

注1：括弧内の数字は CREST 関連論文を示す。

注2：平成 19 年 11 月 30 日現在の論文数を示した。

注3：平成 20 年 2 月時点のインパクトファクター上位雑誌を対象とした。

(2) 特許出願の状況

杉山雄一氏が発明者である特許出願件数の総数は CREST 期間中が 7 件（国内 2 件、海外 5 件）、CREST 終了後が 1 件（国内 1 件）である。出願特許をパテントファミリーに分けてみると、CREST 期間中のパテントファミリー数が 3 個、CREST 終了後が 1 個である。

なお、CREST 期間中の出願のうち、国内特許 1 件の登録がなされている。

表40. 特許件数（単位：件）^(注1)

	CREST 期間中（1998～2002 年）	CREST 終了後（2003 年以降）
特許出願件数	7	1
国内	2	1
海外	5	0
特許登録件数 ^(注2)	1	0
国内	1	0
海外	0	0
パテントファミリー数	3	1

注1：平成 19 年 11 月 30 日現在の特許出願数を示した。

注2：特許登録件数については、科学技術振興機構から提供された数字を記載した。

6. 造血幹細胞の分化と自己複製の生後機構

6-1. 研究期間中の状況

中内啓光氏らは、CREST「生体防御のメカニズム」の研究で、一個の造血幹細胞の移植を行うことにより、in vivo の環境では造血幹細胞が対称性の自己複製をすることにより数が増殖するものの、造血幹細胞の自己複製が厳密には完全ではなく、分裂に伴って徐々に造血能が低下するという事実を初めて明確に示した。また、この実験結果から骨髄微小環境下では in vitro にはないシグナルが造血幹細胞に働き、対称性自己複製分裂を誘導することが示唆された。このように造血幹細胞の能力を定量的に解析する方法を開発し、造血幹細胞の自己複製能に限界があることを実験的に証明するとともに、自己複製に関与する分子群を同定した。⁴⁷

6-2. 研究期間終了後の状況

6-2-1. 研究期間終了後の基礎研究としての継続・発展の状況

「造血幹細胞の分化と自己複製の制御機構」の研究成果の発展として、中内氏は、2002年度の文部科学省の科学研究補助金「特定領域研究」において「幹細胞の可塑性と未分化性維持機構」として選定された。ここでは、細胞の初期化機構の解明、幹細胞の未分化性維持機構の解明、組織幹細胞の多様性および可塑性とそのメカニズムの解明といった基盤の確立へと継続、発展を遂げた⁴⁸。

上記のほか、文部科学省の萌芽研究「発生工学的手法を用いた固型臓器再生の試み」や、同じく文部科学省の基盤研究「造血幹細胞の冬眠を規定するニッチシグナルの同定」、「幹細胞の非対称性分裂とコミットメントの分子機構」に採択され、造血幹細胞やES細胞を中心に蓄積されてきた幹細胞に関する知見をさらに発展させ、幹細胞生物学という学際的で確固とした科学的基盤を確立することをめざした⁴⁹。組織幹細胞の分化・自己複製の制御法や核移植をせずに体細胞を初期化する技術の確立は、自己の組織・臓器による再生医療の実現に直結するものであり、今後の医療に大きく貢献することが期待される。

表41. 外部資金獲得状況

所管	研究種目	研究領域名 研究課題名	研究期間														
			1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007		
文部科学省	特定領域研究	骨髄幹細胞の可塑性とそのメカニズム															

注：総額1億円以上の外部資金のみを掲載。1995年度以降に獲得した外部資金は、上記の他24件

⁴⁷ 科学技術振興機構 HP：http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/eval/jigo/20030912/2_hostdefense/hostdefence_07.html

⁴⁸ 東京大学 HP：<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/sct/stemcell/index.html>

⁴⁹ 科学研究費補助金採択課題・成果概要データベース：<http://seika.nii.ac.jp/>

6-2-2. 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用及び波及効果

(1) 科学・技術の進歩に貢献する成果

1) 学術上の新発見と発明

CREST 期間中は、造血幹細胞の分化と自己複製の制御機構を解明して幹細胞一般に適用できる基盤技術の確立を目標としていたが、その過程で、世界で初めて肝幹細胞の分離同定にマウスで成功した⁵⁰。さらに、造血幹細胞を別の個体に移植してキメラ動物の作製を試み、ヒト血液キメラブタの作製にある程度の成功をおさめている。キメラ動物の作製技術が進めば、ヒト臓器のバイオリクターとしてこれを利用し、移植・再生に用いることが可能になると考えられる⁵¹。さらに、これらの成果をもとに、キメラ動物の作製・応用について、特許申請を行った⁵²。

さらに、中内らは、造血幹細胞の能力を定量的に解析する方法を開発し、造血幹細胞の自己複製能に限界があることを実験的に証明するとともに、自己複製に関与する分子群を同定した。

また、造血幹細胞の分離に用いた方法を応用して実質臓器である肝臓の幹細胞を分離同定することにもマウスで成功し、他の組織幹細胞の解析に重要な方法論を提供した。

2) 新領域・潮流の創出

中内氏へのインタビューによれば、中内らの研究成果により、これまで血液だけに着目されていた特定領域研究が、幹細胞一般へと拡大していった。この5年間で幹細胞研究は新領域としてかなり根付いてきている。がんの幹細胞についても、恐らく中内氏らの研究が重要な起点のひとつとなって、徐々に新領域として認められてきつつある。

3) 研究代表者の研究水準

中内氏は、幹細胞を用いた再生医学の領域では先進的な研究者の一人である。造血幹細胞やES細胞を中心に蓄積されてきた幹細胞に関する知見を基盤にした再生医学の実現に向けて幹細胞生物学という新しい学際的な研究領域を確立しており、文部科学省の特定領域研究領域代表者を務めている⁵³。

(2) プロジェクト終了後における研究課題の成果の応用に向けた発展状況

中内らの成果の発展状況として、多能性幹細胞を用いて組織や臓器を再生させる「再生医療」は近年注目されており、臓器発生過程においては、幹細胞とそれを取り巻く特殊な環境（ニッチ）との関係が重要な鍵であることが考えられている。またマウスなどの小型動物をモデル動物として用いた新たな臓器再生法の確立、および再生された臓器の機能的

⁵⁰ Hepatology,32,1230-1239,2000、Journal of Cell Biology,156,173-184,2002

⁵¹ http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/eval/jigo/20030912/2_hostdefense/hostdefence_07.html

⁵² 2000-034276(JP)、1904380.1(US)、20010032264(AU)、WO2001JP00961(WO)「ヒト血液を含有するキメラ動物」

検証に取り組み、ウシやブタなどの大型動物をバイオリアクターとして用いてヒトの臓器再生への試みが行われている。同様の動きは、京都大学再生医科学研究所でも行われており、膵β細胞の再生による糖尿病治療の試みが既に始まっている。

さらに中内らの研究成果をもとに出願された「キメリズムを利用した幹細胞移植のための検査⁵⁴」「幹細胞由来血小板産生増加法⁵⁵」などの特許に関して、企業が関心を示しており、実用化も近いものがある。

6-2-3. 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用及び波及効果

(1) 医療・福祉につながる取り組み

中内らの研究成果は、造血幹細胞を標的とした遺伝子治療などの分野に影響を与えており、さらに iPS 細胞と合わせて今後の技術の発達により、骨髄移植、さい帯血移植、再発診断・治療。白血病がん細胞の診断においても効果が期待できる。

(2) 企業等における応用・実用化の事例

中内らの研究成果はとくに再生医療の分野において期待が寄せられている。中内氏へのインタビューによると、現在、これに関連した造血関係の医薬品開発が進められており、企業と協力してスクリーニングを行っている段階である。

6-3. 参考情報

(1) 論文発表の状況

中内啓光氏が著者である論文発表件数の総数は、CREST 期間中が 67 件、CREST 終了後が 46 件である。また、JST 関連論文発表件数は、CREST 期間中が 50 件、CREST 終了後が 3 件である。CREST 期間中の総論文発表件数の多くを JST 関連論文発表件数が占めていることから、中内啓光氏がこの研究テーマに注力していたことが伺える。

インパクトファクター上位 40 位以内の雑誌で発表された論文数は、CREST 期間中は、Nature Medicine が 2 件、Nature Immunology が 1 件、Lancet が 1 件、Immunity が 1 件で、すべて JST 記述あり論文である。

また CREST 終了後も、Nature Genetics に 1 件、Immunity に 2 件、論文が発表されている。

表42. 論文発表件数（単位：件）

	CREST 期間中（1998～2002 年）	CREST 終了後（2003 年以降）
JST 関連論文発表件数	50	3

⁵³ 科学技術振興機構 HP : <http://www.jst.go.jp/pr/info/info447/shiryo2-2.html>

⁵⁴ 2006-251856(JP)「キメリズムを利用した幹細胞移植のための検査」

⁵⁵ 2005-280990(JP)「幹細胞由来血小板産生増加法」

総論文発表件数	67	46
---------	----	----

注1：「CREST 関連論文」：論文著者の affiliation 欄に“CREST” あるいは“JST”およびこれに類する名称が明記されている論文数を計上した。

注2：平成19年11月30日現在の論文数を示した。

表43. インパクトファクター上位雑誌への論文発表件数（単位：件）

	CREST 期間中（1998～2002 年）	CREST 終了後（2003 年以降）
Nature Medicine (12 位)	2 (2)	0
Nature Immunology (14 位)	1 (1)	0
Lancet (19 位)	1 (1)	0
Nature Genetics (20 位)	0	1 (0)
Immunity (33 位)	1 (1)	2 (0)

注1：括弧内の数字は CREST 関連論文を示す。

注2：平成19年11月30日現在の論文数を示した。

注3：平成20年2月時点のインパクトファクター上位雑誌を対象とした。

(2) 特許出願の状況

中内啓光氏が発明者である特許出願件数の総数は CREST 期間中が 4 件（国内 1 件、海外 3 件）、CREST 終了後が 6 件（国内 6 件）である。出願特許をパテントファミリーに分けてみると、CREST 期間中のパテントファミリー数が 1 個、CREST 終了後が 6 個である。

表44. 特許件数（単位：件）^(注1)

	CREST 期間中（1998～2002 年）	CREST 終了後（2003 年以降）
特許出願件数	4	6
国内	1	6
海外	3	0
特許登録件数 ^(注2)	0	0
国内	0	0
海外	0	0
パテントファミリー数	1	6

注1：平成19年11月30日現在の特許出願数を示した。

注2：特許登録件数については、貴機構からご提供いただいた数字を記載した。

7. 人材育成の面からみた参加研究者の活動状況

(1) 遺伝子改変に基づく生体防御システムの解明

研究代表者である審良氏自身、CREST 採択時は助教授であった。その後、兵庫医大の教授になり、大阪大学の教授になった。審良らのグループ（24名）からは、大学教授2名、大学准教授6名を輩出している。

(2) 自己免疫制御の分子基盤

研究体制のうち、谷口らのV α 14受容体構造研究グループ（12名）からは、国内については大学教授1名、大学准教授1名を輩出している。V α 14受容体遺伝子進化研究グループ（31名）からは、大学教授2名、大学准教授1名、大学助教4名を輩出している。NKT細胞初期分化研究グループ（13名）からは、病院の副部長1名、研究機関のグループディレクター1名を輩出している。

(3) 免疫系のフレームワーク決定及び免疫制御の分子機構

研究体制のうち、笹月らの免疫制御解析グループ（13名）からは、大学教授1名、大学准教授2名を輩出している。T細胞分化解析グループ（7名）からは、大学教授1名を輩出している。病因ペプチド解析グループ（6名）からは、大学准教授1名を輩出している。

(4) 異物排除システムの分子基盤

研究体制のうち、杉山らの一次性能動輸送グループ（17名）からは、大学教授1名、大学准教授5名、大学講師1名を輩出している。二次性能動輸送グループ（10名）からは、大学教授2名、大学准教授2名を輩出している。異物排出蛋白分子構造解析グループ（29名）からは、大学教授1名、大学准教授1名を輩出している。薬剤耐性機構解析グループ（12名）からは、大学准教授2名を輩出している。代謝・排泄協関解析グループ（5名）からは、大学教授1名、大学准教授1名を輩出している。

(5) 造血幹細胞の分化と自己複製の生後機構

研究体制のうち、中内らのバイオアッセイグループ（23名）からは、国内の大学教授3名、大学准教授5名、大学講師2名、大学助教1名、研究機関室長2名を輩出している。また、海外の大学・研究機関の助教授1名を輩出している。候補遺伝子機能解析グループ（13名）からは、大学教授3名、大学准教授1名、大学講師2名を輩出している。遺伝子クローニンググループ（3名）、動物モデル作成グループ（13名）からは、大学准教授1名を輩出している。

いずれの研究体制においても、国内外の大学・研究機関へポストドクターや技術員、民間企業の研究者等を多数、育成・輩出しており、人材育成の面において、社会的にみても多大な貢献をしてきたといえる。

各グループのメンバーの CREST 研究期間中の所属・役職、現在の所属・役職の詳細は割愛した。

表45. 人材育成の面から参加研究者の活動状況 (単位：人)

	国内							海外					
	大学教授	大学准教授	大学講師	大学助手	ポストドクター	技術者・研究者	国立研究機関	大学教授	アシスタント プロフェッサー	大学准教授	大学講師	ポストドクター	技術員・研究者
審良静男 審良グループ：24名	2	6				3							
谷口克 V α 14 受容体構造研究グループ：12名	1	1				3							
笹月健彦 免疫制御解析グループ：13名	1	2											
杉山雄一 一次性能動輸送グループ：17名	1	5	1										
中内啓光 バイオアッセイグループ：23名	3	5	2	1		2 (室長)			1			1	

IV. 調査総括

1. 調査の目的

本調査は、研究終了後5年を経過した CREST 研究領域「生体防御のメカニズム（採択年度：1995年度～1997年度（平成7年度～平成9年度）」について、CREST 終了後の研究成果の発展状況や活用状況等を調査・整理することにより、CREST の実施による科学技術的な効果・効用・波及効果、社会的・経済的な効果・効用・波及効果等を明らかにし、科学技術振興機構の事業及び事業運営の改善等に資する追跡評価のための基礎資料にすることを目的として実施した。

2. 調査結果

2-1. 事前調査

(1) 研究のねらいと目標の達成状況

本研究領域は、生物が自らを守るために備えている生体防御のメカニズムについての研究を対象としたものである。具体的には、動物から植物に至る種々の生物の備えている免疫機能や外敵防御の機構を、個体、組織、細胞、分子・遺伝子等の観点から追及し、さらに生体防御の破綻を引き起こす種々の疾病（免疫関連疾患、ウイルス性疾患、がん等）の誘因や、その診断・治療および予防に関する基礎生物科学的な研究が行われた。

本研究領域全体を通して、ほぼ全ての研究課題において、当初の研究目標を達成したといえる。また、多くの研究代表者が研究成果として、海外の質の高い学術誌に投稿し多数の論文を発表した。さらに国内外の学会発表、招待講演、特許出願も多く行われた。

(2) 論文発表状況

CREST 期間中の JST 記述ありの論文発表件数の上位は、田中啓二氏が 95 件（うち同期内の論文発表総数は 103 件）、名取俊二氏が 70 件（うち同期内の論文発表総数は 80 件）、谷口克氏が 60 件（うち同期内の論文発表総数は 94 件）であった。多くの研究代表者において、CREST 期間中の論文発表総数に対する JST 記述ありの論文発表件数の比率はおおむね高く、各研究代表者が CREST 期間中にその研究課題に注力していたことがうかがえる。CREST 終了後に関しても、多くの研究代表者において、論文の発表件数は多く、CREST 終了後も質の高い研究が維持されたといえる。なかでも、平成7年度採択の審良静男氏に関しては、CREST 終了後に論文発表件数が大幅に増えていることから、研究の発展に CREST がきわめて大きく寄与した一例といえる。

(3) 論文の被引用件数の状況

各研究代表者の JST 記述あり論文の被引用件数は、上位から審良静男氏の論文（Nature, 408, 90-94, 2000）の被引用件数が、2,000 件と最も多く、同氏の論文（Annual Review

of Immunology, 21, 335-376, 2003) が 1,382 件と続いている。被引用件数に関しては、審良静男氏がきわだった成果をあげているが、他の研究代表者においても、谷口克氏の論文 (Science, 278, 1626-1629, 1997) が 893 件、田中啓二氏の論文 (Nature Genetics, 25, 302-305, 2000) が 616 件、中内啓光氏の論文 (Nature medicine, 7, 1028-1034, 2001) が 500 件など、世界から高く評価され引用される論文発表を行った。

(4) 特許状況

本研究領域全体を通しての、CREST 期間中の国内特許の登録数上位は、高井俊行氏 (3 件)、名取俊二氏 (3 件)、奥村康氏 (2 件)、菅村和夫氏 (2 件) であった。国外特許の登録数の上位は、審良静男氏 (7 件) であった。

CREST 終了後については、国内での登録数は審良静男氏 (2 件)、松島綱治氏 (2 件)、高井俊行氏 (1 件)、笹月健彦氏 (1 件) であった。国外特許の登録数の上位は、高井俊行氏 (1 件)、永田和宏氏 (1 件)、菅村和夫氏 (1 件) であった。

CREST 期間中・終了後の国内外の登録数の合計は、審良静男氏 (10 件) でもっとも多く、ついで高井俊行氏 (7 件)、神奈木真理氏 (5 件)、菅村和夫氏 (5 件) であった。

こうした動向より、本研究領域の成果の産業応用に向けた積極的な動きがあったといえる。

(5) 研究代表者の外部資金獲得状況

研究代表者が CREST 期間中・終了後を通じて獲得した外部資金の総額は、上位から順に笹月健彦氏が 1,135,900 千円、田中啓二氏が 968,310 千円、石井俊輔氏が 962,700 千円であった。多くの研究代表者において、CREST 終了後も多くの外部資金を獲得して研究を継続していることは、CREST での成果が評価された結果といえる。

とくに、審良静男氏に関しては、CREST 期間中に比べ終了後に外部資金獲得額が増加していることから、同氏の CREST の成果が外部資金の採択時に高く評価されたと考えられる。

2-2. 詳細調査

(1) 基礎研究としての継続・発展の状況

CREST 期間終了後の基礎研究としての継続・発展の状況に関しても、多くの研究代表者が引き続き質の高い研究を継続した。なかでも前述の審良静男氏をはじめとして、谷口克氏、笹月健彦氏、杉山雄一氏、中内啓光氏らの研究は、その後もめざましい発展を遂げた。

CREST が研究代表者の研究発展に大きく寄与した代表例は審良静男氏である。審良氏は「自然免疫システムの分子機構の解明」として「基礎的研究発展推進事業」の 2000 年度の研究課題に採択され、先導的研究を行い多くの業績を挙げた。また、同氏は、トムソンサイエンティフィック社による「世界で最も注目された研究者ランキング」において 2005 年、2006 年の 2 年連続で 1 位 (Hottest Researcher) に選ばれるなど、国際的にも高く評価さ

れる成果をあげた。

谷口らの研究成果は、「NKT 細胞によるがん免疫療法の基盤研究」として 2001～2005 年度の医薬基盤研究所の基礎研究推進事業に採択され発展を遂げた。中内らは「幹細胞の可塑性と未分化性維持機構」で、文部科学省の科学研究補助金、2002 年度発足「特定領域研究」に採択された。

本研究領域においては、いずれの採択課題もその成果は、感染症や免疫病の新しい予防法の開発に大きく貢献した、もしくはこれから貢献につながると考えられると共に、基礎分子生物学、免疫学の観点からも極めてレベルの高いものであったといえる。

いずれの研究もこの分野では世界の先頭に立っているものが多く、さらなる展開が期待できる。研究成果に関しても、医学的価値も高く、感染症や免疫疾患、さらにはがんの予防などにも資すると思われ、種々の生物の備えている免疫機能や外敵防御の機構を迫及し、発展させることで新たな知見を獲得し、ひいては人の生活に役立てるという当初の目標を達成したといえる。

(2) 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用及び波及効果

本研究領域は、基礎研究だけではなく、産業界への寄与という面からみても大いに成果をなしたといえる。

審良らの成果の応用として、現在、TLR9 を活性化させる「ヘモジン」を活用した、ペットのアトピー治療薬の開発が行われており、その先にはヒトへの応用も期待されている。

谷口らは、2007 年に株式会社レグイミュンの理研認定ベンチャーとしての認定に関わった。理化学研究所の研究成果をもとに、現在、アレルギーの予防を目的としたリポソームワクチンの開発を進めており、企業化につなげることをめざしている。

笹月らの研究成果をもとに、現在、DOCK2 複合体の構造・機能解析、およびケミカルライブラリーのスクリーニングが行われている段階であり、その結果次第では創薬に結びつく可能性がある。

中内らの成果の発展系として、組織や臓器を再生させる「再生医療」は近年注目されており、中内らの研究成果をもとに出願された「キメリズムを利用した幹細胞移植のための検査」「幹細胞由来血小板産生増加法」などの特許に関して、企業が関心を示しており、実用化が期待されている。

(3) 人材育成の面からみた効果

人材育成の面からみても、本プロジェクトが果たした役割は非常に大きいといえる。多くの研究グループにおいて、CREST 期間終了後に、参加研究者の多くが国内外の教育機関において教授、准教授といったポストに就任しており、その他民間を含めた多くの研究機関にも優れた研究員を輩出している。このことから、わが国における生体防御関連分野の研究発展において、基礎研究のレベルを大いに底上げするものとなった。