

CREST 研究領域「脳を守る」追跡評価報告書

総合所見

本領域は、『脳の機能解明』を指向し、ほぼ同時期に発足した3領域の一つ『脳を守る』として位置づけられ、発生、老化、病態機構、修復機構などを対象にして、正常状態と疾患状態の神経細胞機能を比較解析する研究を中心に基礎研究者および病態研究者がバランスよく選考され進められた。研究期間中に得られた成果を基盤として、研究領域終了後においても順調な研究の発展が認められる。

本領域で採択された13課題はいずれも重要なテーマであることは疑いのない事実である。中にはやや基礎的な研究に偏っているテーマも見受けられたり、この分野で社会的にも要請が強いアルツハイマー病の病態解明に正面から切り込んでいる課題が採択されていないが、別の方向からの研究の切り口によりブレークスルーが得られることはよくあるので、今後の展開を見守ってゆきたい。また、一部の研究課題において、幾人かの研究者が研究領域終了後に方向性を変えていることから、真に高い独創性を伴う最先端研究をその後続けているかは経過を見る余地があろう。研究は最初にあるテーマが設定されると本人の研究能力を発揮しにくい場合があることを考える必要もある。また、ある領域をもり立てる為には、大口の研究プロジェクトと同時に小口の研究費を分配するプロジェクトの併用も考え、まだ未熟と考えられる領域の育成をはかることも必要であろう。その意味で、幅広い視野を持った有能と考えられる研究者を選び出して、比較的自由に研究をさせるとよいと考えられる。

研究期間中および終了後に科学研究としては十分な成果が得られて、それぞれの領域研究に貢献したことは評価できる。実用化あるいは技術革新という点での社会的インパクトは必ずしも十分ではないように思われるが、この点については、企業等とタイアップを進めるしくみを強化することにより、より大きくなると考えられる。

『脳を守る』の発展研究は、少子化社会、高齢化社会の中で社会からの要請がますます高まっている。『脳の機能解明』を指向した3領域をルーツとする発展研究が、今後の施策の中でさらに進展し相互に融合することが、脳研究の科学的価値・医学的価値を高めることになり、新たな産業創出などの社会的価値にもつながると思われる。

1. 研究成果の発展状況や活用状況

いくつかの研究成果を例示しながら、その発展状況についてコメントしたい。

辻本は、細胞死研究において脊髄性筋萎縮症の責任遺伝子産物と Bcl-2 の結合について優れた成果をあげ、BH4 ペプチドによる細胞死抑制の可能性を示した。本研究領域終了後も、近年注目されているオートファジーを介した細胞死や虚血時における細胞死にも Bcl-2 が関与することを明らかにするなど、細胞死のメカニズム解明に大きく寄与した。神経細胞死に関連している辻本、遠山らの成果はこの分野の研究者にも大きな影響を与えており、

高く評価できる。

また中山は、p27Kip1 による G1 期制御のほぼ全容を明らかにし、さらにノックアウトマウスを用いた研究は、G1 期の各臓器組織における役割を明確に示すことになった。

しかし、辻本のその後の研究が個々の疾患から離れて基本的な細胞死メカニズムを扱っていること、中山のタンパク質量解析の研究方向性などを考え合わせると、本領域が目指した『正常』研究と『疾患』研究のうち、領域終了後の発展が、『正常』もしくは『基礎生命現象』の研究に偏っているようにも思えるが、基礎的な研究から今後大きな展開が進むことを望むものである。

研究成果の活用状況については、本領域研究が先駆けとなった技術的基盤が国際的にも活用され、あるいは活用されつつある。例えば、須原らが行った統合失調症におけるドーパミン受容体・NMDA 受容体の結合能の脳空間的解析は、今日では各種の精神疾患・発達障害へと応用されているし、さらには遺伝学と融合して受容体 SNP 等と精神症状の相関を解析する **imaging genetics** に進化している。中山が開発中の網羅的かつ定量的な質量解析も、将来的に様々な研究において一般化していくものと考えられる。

また、研究期間中のテーマそのものからは少し離れるが、次項で後述するように、西野らが臨床応用につながる成果を発表したのは特筆される。

一方、個別の疾患を対象にした研究課題においては、数多くの優れた学術成果があがったといえよう。実用化という面では遅れているが、これは研究内容がやや基盤的すぎたか、細胞内シグナル伝達の解明など研究のスコープがやや狭いことに起因している可能性がある。そして、一般に基礎的な成果の中から実用化へ進む道を拓くことは日本全体で弱いということが言える。この点については、研究者が実用化の為に開発研究するというよりは、研究終了後においても関連した分野で継続的に大きな影響を与えられるように企業との連携と情報交換を上手に行い、特別な予算はなくともそのシステムを構築すれば、大きな成果は確実に得られるものとする。

2. 研究成果の科学技術的および社会・経済的な波及効果

2.1 科学技術の進歩への貢献

各研究者があげた研究成果は、直接的あるいは間接的に領域研究を刺激し促進している。この中で領域研究最前線に対してブレイクスルーを行ったという意味では、辻本の研究成果が挙げられる。また、中山の終了後の研究であるリン酸化タンパク質プロテオミクス研究も今後の展開が期待される事例のひとつであろう。

さらに、本研究領域終了後に大きな進展をみた事例を挙げる。

西野（荒畑）は、研究期間中に大規模なヒト筋特異的 DNA チップを開発し、デュシェンヌ型筋ジストロフィーをはじめとする各種筋疾患の遺伝子発現プロファイルを調べ、病態に伴う組織変化を簡便にモニターする技術を確立した。本研究終了後も筋疾患の遺伝子変異の探索研究を継続し成果を挙げた。中でも、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (DMRV)

の責任遺伝子がシアル酸代謝の律速酵素である GNE であることを見だし、更にはシアル酸やその前駆体による DMRV の治療の可能性を臨床研究の段階にまで進めていることは評価に値する。

2.2 社会・経済的な波及効果

特に注目すべきは、前述のように、西野らが縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (DMRV) のモデルマウス作製に成功し、シアル酸あるいはその前駆体を投与することによって治療効果があることを示したことである。これまで本領域からは神経変性疾患の病因・病態に迫る優れた成果は発表されてきたものの、臨床に直接結び付く成果は得られていなかった。この研究成果に基づいて DMRV の臨床治験が計画されており、その成功に期待がもたれる。

また寺崎らは LC-MS/MS による蛋白質一斉定量・同定法を考案し、測定キットの開発に取り組んでいる。大学発ベンチャーとしてこの手法が普及すれば、蛋白質の研究、医療への応用など、社会への貢献が期待される。

一方、カルシニューリン抑制薬による脳梗塞治療は、期待されるものであったが、企業の方針や t-PA あるいはトロンビン直接阻害薬の臨床現場での実用化の流れに埋没してしまった観があり、残念である。

なお、創薬などへの直接的な貢献を知るためには、例えば、研究期間中および研究終了後において、研究代表者と企業との間でどの程度の共同開発契約が締結されたか、あるいは臨床研究への展開状況を精査する必要があるだろう。

3. その他特記すべき事項

脳科学研究は、脳の複雑さ、脳を実験対象として扱う際の操作の困難さから、基礎研究から臨床応用への道のりが長くならざるをえないという特徴がある。今回の追跡調査に見られるように研究領域発足後 10 年間余という比較的長い期間でも、基礎研究の成果を応用にもっていくのは一般的に容易ではない。しかしいったん応用にまで行けば、社会に計り知れないインパクトを与える研究領域である。

したがって、医療応用など社会への貢献を実現していくには、息の長い支援を続ける必要があると思われる。一方で基礎研究から応用へのプロセスを加速するよう、企業と基礎研究者との間隙を埋めて関係を強化するシステム及び制度的な試みやインセンティブを設けることも考えるべきであろう。