

**(独) 科学技術振興機構  
戦略的創造研究推進事業  
個人型研究(さきがけ)  
追跡調査報告書**

**研究領域 「タイムシグナルと制御」  
(2000-2006)  
研究総括 永井克孝**

**2010.3.26**



## <目次>

概要 .....	1
第1章 追跡調査について .....	2
1.1 調査の目的 .....	2
1.2 調査の対象 .....	2
1.3 研究領域の概要 .....	2
第2章 全研究課題（研究者）の発展状況 .....	5
2.1 参加研究者全員に対するアンケート調査 .....	5
2.2 参加研究者全体の動向 .....	6
2.2.1 研究者の職位の推移 .....	6
2.2.2 論文、総説・解説の発表件数の推移 .....	7
2.2.3 著書件数の推移 .....	8
2.2.4 特許出願件数の推移 .....	9
2.2.5 招待講演件数の推移 .....	10
2.2.6 研究者の受賞 .....	12
2.2.7 研究者の研究助成金獲得状況 .....	16
2.2.8 参加研究者の研究成果と発展状況 .....	20
2.2.9 さきがけ研究の意義 .....	42
2.3 第2章のまとめ .....	45
第3章 研究成果から生み出された科学技術的、社会的及び経済的な波及効果 .....	46
3.1 詳細調査の内容 .....	46
3.2 抽出事例の発展状況 .....	46
3.2.1 アルツハイマー病から脳の老化制御機構を探る：新たな Amylospheroid 仮説提唱と 検証（星 美奈子 第1期） .....	46
3.2.2 新規蛍光プローブの創製による機能分子の細胞内可視化 （菊地 和也 第2期） .....	51
3.2.3 小胞体タンパク質品質管理機構に関わる PNGase の構造と機能 （鈴木 匡 第2期） .....	55
3.2.4 造血幹細胞の自己複製を誘導する生態学適所の解明（高倉 伸幸 第3期）	60
3.2.5 蛋白翻訳後側鎖アミノ酸付加の分子機構（瀬藤 光利 第3期） .....	65
3.3 第3章のまとめ .....	70



## 概要

戦略的創造研究推進事業の個人型研究（さきがけタイプ）（以下、さきがけ）の研究領域「タイムシグナルと制御」（2000-2006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）の事業及び事業運営の改善等に資するために追跡調査を実施した。本資料はその結果をまとめたものである。

「タイムシグナルと制御」は、生物が生命を維持しようと、一旦遺伝子の内にセット（制御）したプログラムを、環境変化に応じてリセットする仕組みと、その応用について研究するものである。その第3期の研究者が研究を終了してから4年を経過した時点で、参加研究者39名全員を対象として調査を行った。

まず、参加研究者全員に対して、論文、特許、研究助成金、招待講演、受賞などに関するアンケート調査を実施し、39名中37名から回答を得た。アンケート調査結果及び補足的な調査結果を基に、研究総括と相談の上、本領域全体を俯瞰するにふさわしい事例をいくつか抽出し、選定された研究者5名に対して、詳細インタビューを実施した。

アンケート結果から、さきがけ期間中、及び終了後から追跡調査時点までの、職位、論文数、特許出願件数、研究助成金獲得額などを比較し、さきがけ期間中に比して、さきがけ終了後に研究活動が向上していることを確認した。職位については、さきがけ採択時に5名であった大学教授職は、追跡調査時点では16名となっており、それぞれの分野でリーダー的存在として活躍している。研究成果の発表では、年平均5報以上論文を発表している研究者が、さきがけ期間中は11名であったが、さきがけ終了後には19名に増加した。研究助成金に関しては、さきがけ期間中・終了後含めて総額1億円以上の研究助成金を獲得した研究者が21名（うち3億円以上が4名）みられた。また、さきがけ研究の意義に対する意見は、回答者31名中30名（97%）が自身の研究に役立ったと考えており、13名が何らかの制度・運営に関する改善等の意見を持つという結果になった。具体的には、若手研究者に対して非常に大きな自由度と責任を与えてその後の研究の足がかりとなる基礎研究を行うことを可能にしたこと、異分野融合への進展、他の研究者との交流は非常に有意義であったこと等の利点についての意見があった。一方で、さきがけ研究の課題としては、研究領域の狭さ、近年の応用研究への傾斜、研究期間の短さなどの意見が寄せられた。

## 第1章 追跡調査について

### 1.1 調査の目的

戦略的創造研究推進事業の個人型研究さきがけにおいて、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 調査の対象

本追跡評価はさきがけ研究領域「タイムシグナルと制御」（2000-2006年）の研究課題全てを対象とする。表 1-1 に調査対象と調査対象期間を示す。

表 1-1 調査対象と調査対象期間

	さきがけ期間	さきがけ終了後調査対象期間	研究課題数
第1期	2000年10月 - 2003年9月	2003年10月 - 2009年3月	16
第2期	2001年12月 - 2005年3月	2005年4月 - 2009年3月	13
第3期	2002年11月 - 2006年3月	2006年4月 - 2009年3月	10

### 1.3 研究領域の概要

「タイムシグナルと制御」の研究総括は永井 克孝（三菱化学株式会社 顧問（肩書当時）、現（独）理化学研究所基幹研究所 研究顧問）であり、研究領域の概要は以下のとおりである。

「タイムシグナルと制御」は、生物自らが一旦遺伝子の内にセット（制御）したプログラムを、環境変化に応じてリセットすることにより生命を維持しようとしている仕組みとその応用について研究するものである。高齢化への方策に向け、個体から細胞、ゲノム、分子に到る様々な階層的次元で生命を時間的存在として捉えようとする研究などを含んでいる。

この領域の概要に沿って研究を行うため、10人の領域アドバイザーを定め、研究者の指導にあたった。表 1-2 に領域アドバイザーを示す。

表 1-2 領域アドバイザー

領域アドバイザー	さがし終了時の所属・役職
浅島 誠	東京大学大学院 総合文化研究科 教授
石川 冬木	京都大学大学院 生命科学研究科 教授
金澤 一郎	国立精神・神経センター 総長
佐邊 壽孝	大阪バイオサイエンス研究所 第一研究部 部長
鈴木 紘一	東レ(株) 先端融合研究所 所長
谷口 直之	大阪大学大学院 医学系研究科 教授
谷口 克	(独)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
中野 洋文	協和発酵工業(株) バイオフィロンティア研究所 所長
鍋島 陽一	京都大学大学院 医学研究科 教授
本間 好	福島県立医科大学 医学部附属生体情報伝達研究所 教授

研究課題（研究者）の公募は、2000年度から2002年度までの間に3度行い、総計39件の研究課題を採択した。表1-3に各期の研究課題名、研究者ならびに所属と役職を示す。

さがし期間中の成果には世界的に傑出したものが多く、領域事後評価報告書では、特筆すべき成果として下記を挙げる。

- ✓ 星野 幹雄による神経細胞移動に関わる研究から小脳無形成マウスを樹立し、GABA 作動性細胞の形質獲得機構を解明した研究。
- ✓ 水島 昇による新生仔の飢餓状態をオートファジーで凌いでいることを解明した研究。
- ✓ 高倉 伸幸の造血幹細胞の休眠状態にアンジオポエチン-1 に関わることを証明した研究。
- ✓ 後藤 由季子による Notch を介する情報伝達での O-フコシル化の役割の発見、神経幹細胞分化の過程で見いだされた同一シグナル分子に対する応答性の時期依存的な変化の発見。
- ✓ 星 美奈子のアルツハイマー病の原因物質としてアミロスフェロイドを単離し、その毒性を明らかにした研究。

表 1-3 研究課題と研究者（第1期、第2期、第3期）

期（採択年度）	研究課題名	研究者	さががけ採択時の所属・役職	さががけ終了時の所属・役職	追跡調査時の所属・役職
第1期(2000年度)	眼の再生を支える幹細胞システムの解明とその医学応用	小阪 美津子	科学技術振興事業団 さががけ研究者	(独) 科学技術振興機構 さががけ研究者	(株) NeoCel 研究開発部 技術顧問
	細胞内1分子測定でみる増殖と分化の情報	佐甲 靖志	大阪大学大学院 医学系研究科 助教授	大阪大学大学院 生命機能研究科 助教授	(独) 理化学研究所 基幹研究所 佐甲細胞情報研究室 主任研究員
	クロマチン情報が親鎖から娘鎖に維持伝承される機構	柴原 慶一	科学技術振興事業団 さががけ研究者	情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 総合遺伝研究系 助教授	情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 准教授
	免疫グロブリン受容体を介した生体防御機構	渋谷 彰	筑波大学 基礎医学系 助教授	筑波大学 基礎医学系 教授	筑波大学大学院 人間総合科学研究科 教授
	環状遺伝子の形成とその生物学的意義	下田 修義	科学技術振興事業団 さががけ研究者	(独) 科学技術振興機構 さががけ研究者	国立長寿医療研究センター 再生再建医学研究部 室長
	免疫の調節機構、その制御と新しい治療コンセプト	清野 研一郎	筑波大学 臨床医学系 講師	(独) 理化学研究所 免疫アレルギー総合研究センター 研究員	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 准教授
	構造トポロジーを用いた細胞内蛋白質の生涯プログラム	高田 彰二	神戸大学 理学部 講師	神戸大学 理学部 助教授	京都大学大学院 理学研究科 准教授
	神経幹細胞の分化過程と神経回路網の再構築	田中 光一	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 教授	東京医科歯科大学大学院 疾患生命科学研究所 教授	東京医科歯科大学大学院 疾患生命科学研究所 教授
	大脳皮質における機能的領野のパターン形成機構	田辺 康人	科学技術振興事業団 さががけ研究者	(株) 三菱化学生命科学研究所 生命分子医学研究ユニット 研究主管	大阪大学大学院 生命機能研究科 准教授
	老化により生じる神経細胞死を抑制する遺伝子	中野 裕康	順天堂大学 医学部 助手	順天堂大学 医学部 講師	順天堂大学 医学部 免疫学 准教授
	長期記憶の分子機構の探索	尾藤 晴彦	京都大学大学院 医学研究科 講師	東京大学大学院 医学系研究科 助教授	東京大学大学院 医学系研究科 准教授
	アルツハイマー病から脳の老化制御機構を探る：新たな Amylopheroïd 仮説提唱と検証	星 美奈子	(株) 三菱化学生命科学研究所 副主任研究員	(株) 三菱化学生命科学研究所 脳・神経分野神経変性疾患研究ユニット 准主管研究員	京都大学大学院 医学研究科 特定准教授
	細胞骨格の動的再構成による細胞形態と分化の制御	三木 裕明	東京大学 医科学研究所 助手	東京大学 医科学研究所 助教授	大阪大学 蛋白質研究所 教授
	免疫細胞遺伝子構築の人為的制御	山下 政克	科学技術振興事業団 さががけ研究者	千葉大学大学院 医学研究院 講師	千葉大学大学院 医学研究院 准教授
	蛋白質工学的手法によるタイムシグナルの人工制御系の構築	若杉 桂輔	京都大学大学院 工学研究科 助手	京都大学大学院 工学研究科 助手	東京大学大学院 総合文化研究科 准教授
脊椎動物の神経幹細胞の分化と非対称分裂のプロセス	若松 義雄	東北大学大学院 医学系研究科 講師	東北大学大学院 医学系研究科 講師	東北大学大学院 医学系研究科 講師	
第2期(2001年度)	神経系におけるスフィンゴ糖脂質ミクロドメイン超分子構造の機能発現と制御	笠原 浩二	(財) 東京都臨床医学総合研究所 研究員	(財) 東京都臨床医学総合研究所 独立研究員	(財) 東京都臨床医学総合研究所 細胞膜情報伝達プロジェクト2 プロジェクトサブリーダー
	新規蛍光プローブの創製による機能分子の細胞内可視化	菊地 和也	東京大学大学院 薬学系研究科 助教授	東京大学大学院 薬学系研究科 助教授	大阪大学大学院 工学研究科 教授
	大脳神経系前駆細胞の生死の制御とその生理的意義	後藤 由季子	東京大学 分子細胞生物学研究所 助教授	東京大学 分子細胞生物学研究所 助教授	東京大学 分子細胞生物学研究所 教授
	加齢に伴う学習・記憶低下の遺伝子プログラム	齊藤 実	(財) 東京都神経科学総合研究所 主任研究員	(財) 東京都神経科学総合研究所 部門長	(財) 東京都神経科学総合研究所 副参事研究員
	骨髄由来血管前駆細胞の同定と機能解析	佐田 政隆	科学技術振興事業団 さががけ研究者	東京大学 医学部先端臨床医学開発寄附講座 助教授	徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 教授
	減数分裂期の染色体機能部位におけるプロテインプロファイリング	篠原 彰	大阪大学大学院 理学研究科 助教授	大阪大学 蛋白質研究所 生合成部門 教授	大阪大学 蛋白質研究所 教授
	小胞体タンパク質品質管理機構に関わる PNGase の構造と機能	鈴木 匡	科学技術振興事業団 さががけ研究者	大阪大学大学院 医学系研究科 特任助教授	(独) 理化学研究所 基幹研究所 糖鎖代謝学研究チーム チームリーダー
	嗅神経回路の形成と再構築の分子機構	芹沢 尚	科学技術振興事業団 さががけ研究者	(独) 科学技術振興機構 さががけ研究者	故人
	クロマチンの動的構造変換による遺伝子発現の制御	中山 潤一	科学技術振興事業団 さががけ研究者	(独) 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター クロマチン動態研究チーム チームリーダー	(独) 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター クロマチン動態研究チーム チームリーダー
	染色体分配の制御機構の解明	深川 竜郎	総合研究大学院大学 助手	情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 助教授	情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 分子遺伝研究部門 教授
	網膜光受容体細胞の運命決定機構と再生	古川 貴久	(財) 大阪バイオサイエンス研究所 部長	(財) 大阪バイオサイエンス研究所 部長	(財) 大阪バイオサイエンス研究所 発生生物学部門 研究部長
	Rho 類似 G 蛋白質の神経回路網形成に果たす役割	星野 幹雄	京都大学大学院 医学研究科 助手	京都大学大学院 医学研究科 助手	国立精神神経センター神経研究所 診断研究部 部長
	医薬品創製標的としての G 蛋白質共役受容体の膜移行における分子機構	横溝 岳彦	東京大学大学院 医学系研究科 助教授	東京大学大学院 医学系研究科 助教授	九州大学大学院 医学研究院 教授
第3期(2002年度)	RNA ポリメラーゼ II 機能障害による神経変性の解析	岡澤 均	(財) 東京都神経科学総合研究所 神経機能分子治療研究部門 部門長	東京医科歯科大学大学院 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
	Non-coding RNA とエピジェネティックな修飾の協調的遺伝子発現制御	佐渡 敬	国立遺伝学研究所 総合遺伝研究系 助手	情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 助手	九州大学 生体防御医学研究所 准教授
	”老化遅延”を目指した新たな内分泌因子の同定と応用	下村 伊一郎	大阪大学大学院 生命機能研究科 教授	大阪大学大学院 生命機能研究科 教授	大阪大学大学院 医学系研究科 教授
	蛋白翻訳後側鎖アミノ酸付加の分子機構	瀬藤 光利	東京大学大学院 医学系研究科 助手	自然科学研究機構 生理学研究所 助教授	浜松医科大学 分子イメージング先端研究センター 分子解剖学研究部門 教授
	造血幹細胞の自己複製を誘導する生態学適所の解明	高倉 伸幸	金沢大学 がん研究所 細胞分化研究分野 教授	金沢大学 がん研究所 教授	大阪大学 微生物病研究所 情報伝達分野 教授
	染色体動態の時空間制御技術の開発	高橋 考太	久留米大学 分子生命科学研究所細胞工学研究部門 教授	久留米大学 分子生命科学研究所 教授	久留米大学 分子生命科学研究所 研究員
	雄の生殖細胞への卵子型インプリントの導入・雄どうしは交配できるか？	畑田 出穂	群馬大学 遺伝子実験施設 助教授	群馬大学 生体調節研究所 助教授	群馬大学 生体調節研究所 准教授
	フコス修飾による Notch 情報伝達の制御機構	松野 健治	東京理科大学 基礎工学部 助教授	東京理科大学 基礎工学部 助教授	東京理科大学 基礎工学部 教授
	雌雄両配偶子形成の共通原理の解明	三浦 猛	愛媛大学 農学部水族繁殖生理学研究室 教授	愛媛大学 農学部 教授	愛媛大学 南予水産研究センター 教授
哺乳動物におけるオートファジーの役割とその制御機構	水島 昇	岡崎国立共同研究機構 基礎生物学研究所細胞内エネルギー変換機構研究部門 助手	(財) 東京都臨床医学総合研究所 代謝制御研究部門 チームリーダー	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 教授	



## 第2章 全研究課題（研究者）の発展状況

### 2.1 参加研究者全員に対するアンケート調査

参加研究者全員に対して、さきがけ期間中と終了後の研究実績について問い合わせる調査票を送付し、全 39 名中 37 名の回答を得た。回答率は 94.9%である。研究課題名及びさきがけ採択時、終了時ならびに追跡調査時の所属は表 1-3 に、調査票の質問事項は表 2-1 に示す。

表 2-1 調査票の質問事項

問 1	回答者の情報（氏名、所属、連絡先等）
問 2	さきがけ期間中および終了後の研究で、国際的に高い評価を受けている代表的な研究テーマと成果（5 件以内）
問 3	さきがけ期間中と終了後に公表された原著論文、総説・解説
問 4	さきがけ期間中と終了後に公表された著書
問 5	さきがけ期間中と終了後に出願された特許出願
問 6	さきがけ期間中と終了後に発表された招待講演
問 7	さきがけ期間中と終了後に獲得・継続した研究助成金
問 8	さきがけ期間中と終了後に受賞された賞
問 9	さきがけの成果に関しての応用・実用化や社会的価値の創出につながる取り組み
問 10	その他、アピールしたいこと
問 11	さきがけ研究の意義（良かった点、問題点、その他）
問 12	さきがけ制度、あるいは JST の事業についての意見

なお、以降の調査結果は、基本的にアンケートへの回答結果を基に作成しているが、アンケート未回答者については、各研究者のホームページの閲覧及び各種公開データベースの検索によりデータを補った。また、アンケート回答に明らかな間違いがある場合は、調査のうえ訂正及び削除を行っている。さらに必要に応じて、アンケート回答に基づいて各研究者のホームページや各種データベースでの調査を行った。

## 2.2 参加研究者全体の動向

### 2.2.1 研究者の職位の推移

職位は、研究成果の蓄積が社会から認められたことを確認する一つの指標であると考えられるため、研究者全員のさきがけ採択時、終了時及び追跡調査時の職位の推移を図 2-1 に示した。

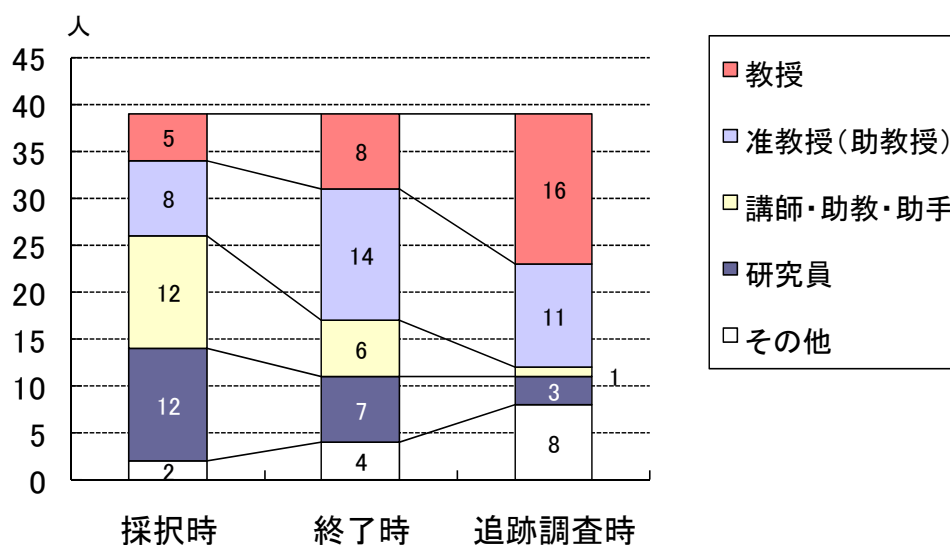


図 2-1 研究者のさきがけ採択時、終了時及び追跡調査時の職位の推移

大部分の研究者がさきがけ採択時から終了時、追跡調査時になるにつれて、より上位の職位についている。特に、採択時に 5 名であった大学教授職は、追跡調査時では 16 名と大幅に増加している。

特に三木、深川、瀬藤、水島の 4 名はさきがけ採択時は助手であったが、調査時点では教授に昇格している。

## 2.2.2 論文、総説・解説の発表件数の推移

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、さきがけ期間中と終了後の論文、総説・解説数（発表件数）の個人別推移（年平均）を図 2-2 に示した。

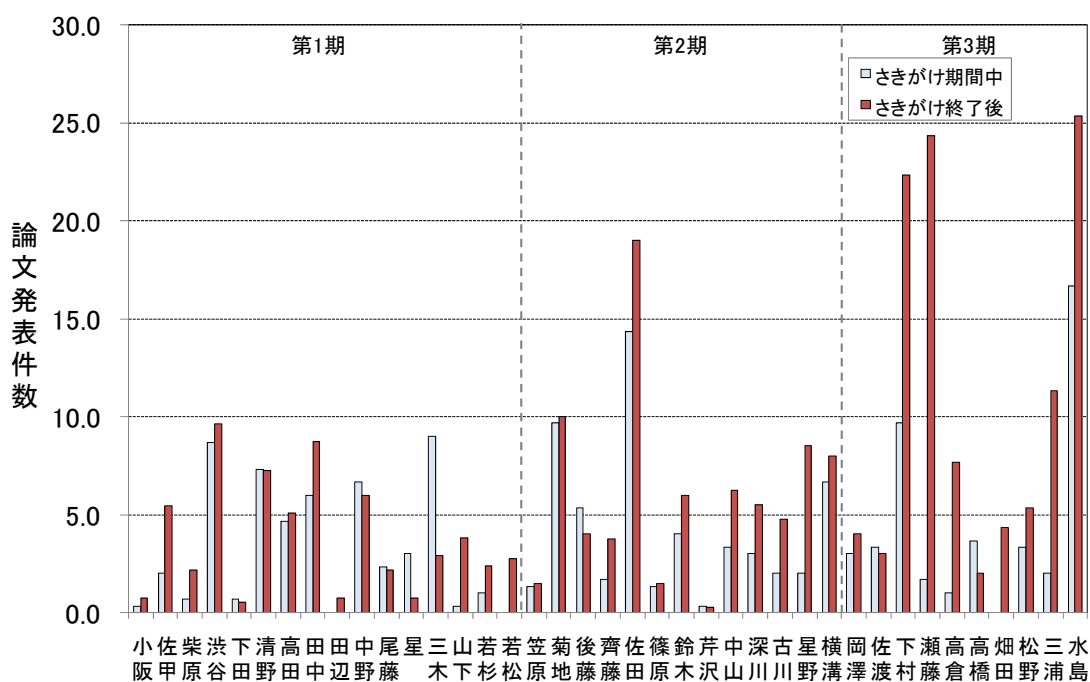


図 2-2 研究者の論文（論文、総説・解説）発表件数（年平均）

さきがけ期間中では年平均 5 報以上論文を発表している研究者は 11 名であったが、さきがけ終了後には 19 名に増加している。

特に水島、瀬藤、下村、佐田、三浦の 5 名は、さきがけ終了後に年平均 10 報以上論文を発表しており、さきがけ期間中に比べ急増している。

### 2.2.3 著書件数の推移

さきがけ期間中と終了後の著書件数（年平均）を図 2-3 に示した。

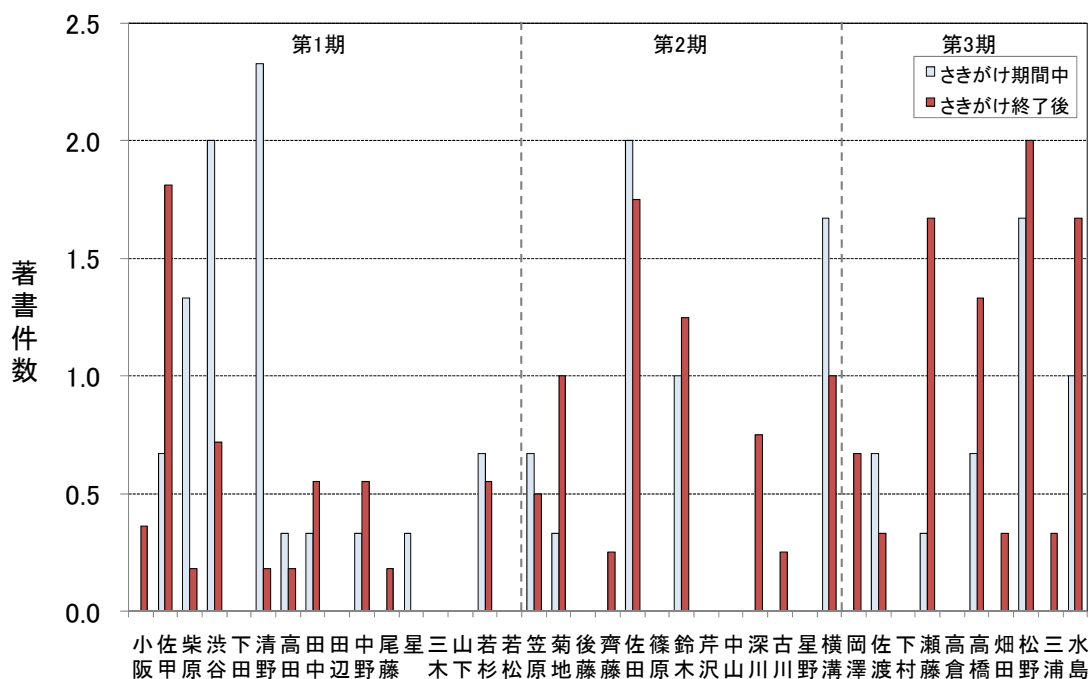


図 2-3 研究者の著書件数（年平均）

39名中17名が、さきがけ期間中に比べてさきがけ終了後における著書件数（年平均）が増え、10名が減っていることが分かる。また、さきがけ期間中、さきがけ終了後ともに、平均0.5冊/年と横ばいである。佐甲（1.8冊/年）や瀬藤（1.7冊/年）はさきがけ終了後に著書を多く発表している。



## 2.2.5 招待講演件数の推移

招待講演件数は学界での認知の高さを分析する一つの指標であると考えられるため、さきがけ期間中と終了後の招待講演件数（年平均）の個人別推移を図 2-5 に示した。さらに、図 2-5 のうち、さきがけ期間中と終了後の国際会議での招待講演件数（年平均）を図 2-6 に示した。

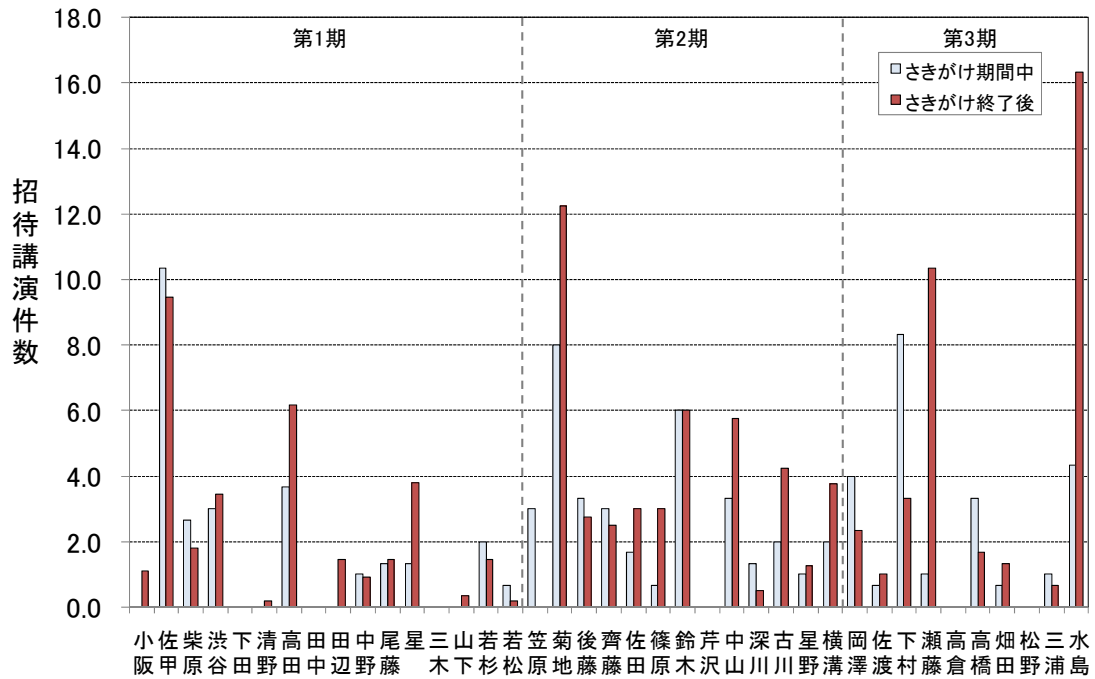


図 2-5 研究者の招待講演件数（年平均）

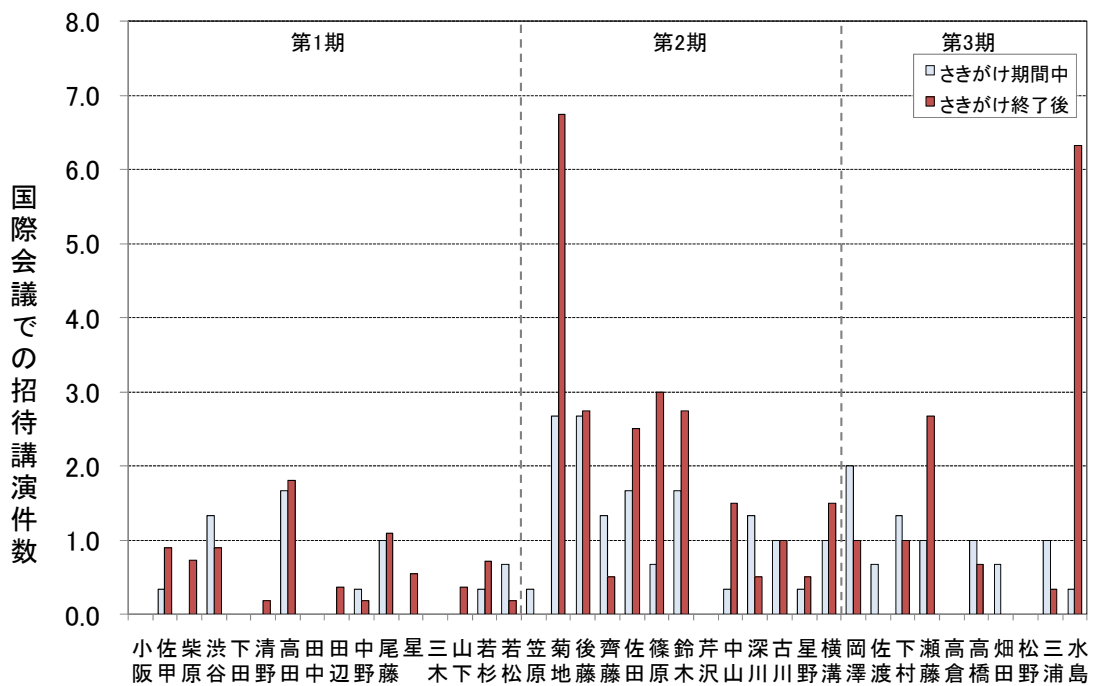


図 2-6 研究者の国際会議での招待講演件数 (年平均)

さきがけ終了後における国際会議での招待講演件数 (年平均) が、さきがけ期間中に比べ 39 名中 19 名において増え、12 名が減っていることが分かる。特に、菊地は自身の緩和時間変化型 MRI プローブのデザイン・合成に関する論文の総引用回数が 4,000 回を超えるなど、注目されているため招待講演件数が増えている。また、水島は世界で利用されているオートファジー能欠損マウスの開発や、オートファジーに関する新しい見地を示したことで注目を浴び、年平均の国際会議での招待講演件数が増えている。

## 2.2.6 研究者の受賞

各種機関からの受賞は、さきがけ研究者が外部からどの程度評価されているのかの一つの証左であるため、さきがけ期間中と終了後の受賞について、表 2-2(a)と表 2-2(b)にそれぞれ示した。

複数の賞を受賞している研究者も多く、受賞の多い順に、若杉 (10)、水島 (6)、佐田 (5) となっている。

表 2-2 研究者の受賞状況

### (a) さきがけ期間中

受賞者名	賞の名称	授与機関	受賞年
中野 裕康	Young Investigators' Grants Award	Human Frontier Science Program	2001
尾藤 晴彦	Young Investigators' Grants Award	Human Frontier Science Program	2002
尾藤 晴彦	学術奨励賞 「神経突起におけるアクチン制御の分子機構の解明」	日本薬理学会	2003
三木 裕明	奨励賞 「WASP ファミリー蛋白による細胞骨格再構成の研究」	日本生化学会	2001
笠原 浩二、佐内 豊、鈴木 直子、湯山 耕平	ポスター賞	日本糖質学会	2004
後藤 由季子	三菱化学奨励賞 「細胞死と細胞分化を制御するシグナル伝達」	日本分子生物学会	2003
後藤 由季子	奨励賞	日本女性科学者の会	2004
後藤 由季子	奨励賞	日本癌学会	2004
佐田 政隆	Young Investigator's Award (最優秀賞)	日本心臓病学会	2001
佐田 政隆	八木賞	日本循環器学会	2002
佐田 政隆	Young Investigator's Award	The Japanese Vascular Biology Organization	2002
佐田 政隆	佐藤賞	日本循環器学会	2003



受賞者名	賞の名称	授与機関	受賞年
佐田 政隆	奨励賞	日本炎症・再生医学会	2003
深川 竜郎	文部科学大臣表彰 若手科学者賞 「染色体分配の制御機構の解明に関する研究」	文部科学省	2005
下村 伊一郎	医学研究助成賞	日本医師会	2002
下村 伊一郎	リリー賞	日本糖尿病学会	2003
瀬藤 光利	医学研究賞奨励賞	東京都医師会	2004
水島 昇	三菱化学奨励賞 「哺乳類オートファジーの分子機構と生理的意義の解析」	日本分子生物学会	2005

(b) さきがけ終了後

受賞者名	賞の名称	授与機関	受賞年
渋谷 彰	医学研究助成費	日本医師会	2005
清野 研一郎	神奈川難病財団賞	神奈川難病財団	2006
中野 裕康	医学研究助成費	日本医師会	2008
尾藤 晴彦	奨励賞 「神経形態可塑性を制御するシグナルに関する研究」	日本生化学会	2004
星 美奈子	内藤記念科学奨励金 「新規毒性物質 (アミロスフェロイド) の形成と神経細胞死」	内藤記念科学振興財団	2004
山下 政克	研究奨励賞 「クロマチン構造変換による Th2 細胞の分化と機能維持機構」	日本免疫学会	2006
山下 政克	とやま賞	富山県ひとづくり財団	2007
山下 政克	千葉医学会賞	千葉医学会	2009
若杉 桂輔	興和生命科学振興財団研究助成	興和生命科学振興財団	2004
若杉 桂輔	国際研究集会派遣助成	京都大学教育研究振興財団	2004
若杉 桂輔	成茂神経科学研究助成基金 「神経細胞内に局在するニューログロビンの神経細胞死抑制機能の解明」	(株) 成茂科学器械研究所	2005

受賞者名	賞の名称	授与機関	受賞年
若杉 桂輔	基礎科学研究助成 「酸化ストレスに対する細胞内応答の人工制御」	住友財団	2005
若杉 桂輔	21世紀 COE 奨励研究 「多機能性蛋白質「アミノアシル tRNA 合成酵素」の分子進化過程の解明」	東京大学	2006
若杉 桂輔	医薬資源研究振興会研究奨励金 「ストレス応答に着目したアミノアシル tRNA 合成酵素の新規機能の解明」	医薬資源研究振興会	2006
若杉 桂輔	ホクト生物科学振興財団奨励金 「新規血管新生抑制因子（トリプトファン tRNA 合成酵素）の蛋白質工学的解析」	ホクト生物科学振興財団	2006
若杉 桂輔	加藤記念研究助成 「蛋白質間相互作用に着目したトリプトファン tRNA 合成酵素の新規機能の探索」	加藤記念バイオサイエンス研究振興財団	2006
若杉 桂輔	病態代謝研究会研究助成 「細胞分化に関わるアミノアシル tRNA 合成酵素の制御機構の解明」	(財)病態代謝研究会	2007
若杉 桂輔	武田科学振興財団一般研究奨励 「アミノアシル tRNA 合成酵素の血管新生抑制メカニズムの解明」	武田科学振興財団	2007
齋藤 実	東京都医学研究機構職員表彰	東京都医学研究機構	2007
鈴木 匡	奨励賞 「細胞質 PNGase の構造と機能の研究」	日本生化学会	2005
鈴木 匡	奨励賞	日本糖質学会	2008
古川 久貴	Pfizer Ophthalmics Award Japan 「網膜視細胞の運命決定機構の解析」	ファイザー(株)	2005
古川 久貴	ベルツ賞 「脊椎動物の網膜発生の分子制御機構」	日本ベーリンガーインゲルハイム(株)	2006
古川 久貴	第3回日本学術振興会賞 「脊椎動物の網膜発生の分子機構の解析」	日本学術振興会	2007
佐渡 敬	奨励賞 「X染色体不活性化の分子機構」	日本遺伝学会	2006
瀬藤 光利	奨励賞	日本学術振興会	2006

受賞者名	賞の名称	授与機関	受賞年
瀬藤 光利	文部科学大臣表彰 若手科学者賞「可視化によるグルタミン酸シグナル伝達の研究」	文部科学省	2008
水島 昇	文部科学大臣表彰 若手科学者賞「哺乳類細胞分野におけるオートファジーの研究」	文部科学省	2006
水島 昇	Young Scientist Award	FEBS Letters	2007
水島 昇	第4回日本学術振興会賞「オートファジーの分子生物学的・生理学的機能の解明」	日本学術振興会	2008
水島 昇	塚原仲晃記念賞 「オートファジーによる神経細胞内分解の解析」	ブレインサイエンス振興財団	2008
水島 昇	井上学術賞	井上科学振興財団	2009

## 2.2.7 研究者の研究助成金獲得状況

研究者の研究助成金獲得状況について、図 2-8 の下部に示した制度を対象として集計を行った。

さきがけ期間中と終了後の研究助成金獲得金額合計の分布を図 2-7 に、合計が 5000 万円以上の研究者の研究助成金獲得状況を図 2-8 に示した。

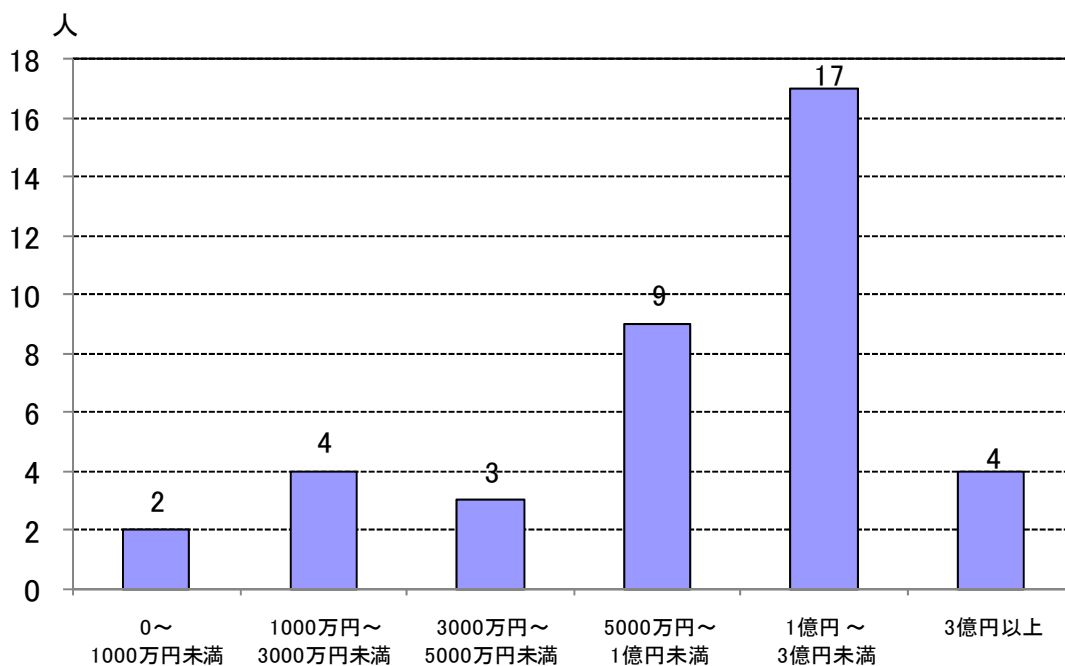


図 2-7 研究者の研究助成金獲得状況（さきがけ期間中・終了後合計）

さきがけ期間中・終了後合わせた研究費の総額が 1 億以上の研究者は 21 名おり、コンスタントに研究助成金を獲得していることが分かる。特に、尾藤、後藤、高倉、水島は研究費の総額が 3 億円を超えていることが分かる。



研究者	研究費	研究テーマ名	年度											合計 (百万円)																											
			2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010		2011	2012	2013																								
12 菊地 和也	科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 基盤(B) 科研費 若手(A) 科研費 特定領域 科研費 基盤(B) 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 特定領域 JST 地域イノベーション創出総合支援事業※ 科研費 特定領域 科研費 基盤(B) 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 基盤(A) 科研費 若手(S)※	「疎水性相互作用を利用した高機能性分子による細胞内分子のリアルタイム機能制御」 「短寿命励起分子の蛍光発光原理解明と生細胞蛍光プローブへの応用」 「短寿命励起物質の蛍光発光原理解明と生細胞蛍光プローブへの応用」 「生細胞蛍光プローブの分子設計を目的とした蛍光発光原理解明」 「蛍光プローブの創製による、細胞応答のいたままの状態での可視化」 「受容体分子のレーザー分子不活化による膜インターフェイスにおけるシグナル変換制御」 「In vivo系への適用を目的とした生体動的可視化プローブの開発」 「分子プローブのデザイン・合成による細胞情報伝達に関わる蛋白質活性の可視化と不活化」 「金属錯体の配位空間制御を応用した生体機能可視化センサー分子」 「ソフトな分子間相互作用を応用した、生体内分子の可視化及び不活化センサー分子」 「蛍光強度変化機能を有した長寿命蛍光機能性ラントリド金属錯体」 「生体シグナル可視化センシング」 「生きたままの機能解析を可能とする設計センサー分子」 「可視化プローブの創製によるがん化プロセスのイメージング」 「緩和時間変化型機能性MRIプローブのデザイン・合成・生体応用」 「機能性化学スイッチをデザインしたイメージング分子プローブの合成」 「化学プローブのデザイン・合成による動物個体イメージング」												241																											
			13 後藤 由季子	科研費 基盤(B) 科研費 特定領域 科研費 若手(A) 科研費 特定領域 科研費 基盤(B) JST SORST※ 科研費 特定領域 科研費 基盤(A) 科研費 基盤(A)	「キナーゼを介した細胞死誘導機構の解析」 「蛋白質リン酸化によるガン関連遺伝子の制御機構の解析」 「JNK経路による細胞死誘導メカニズムの解析」 「PI3K-Akt経路による癌化メカニズムの解析」 「細胞運動と神経突起形成におけるPKC-Akt経路の活性化と機能」 「マウス大脳神経幹細胞の時期依存的シグナル応答機構の解析」 「がん化におけるプロテインキナーゼの機能」 「細胞運動と脳発生におけるPKC-Akt経路の活性化と機能」 「神経幹細胞の運命転換における核クロマチンの「グローバルな」状態変化の意義」												320																								
						14 齊藤 実	科研費 基盤(B) 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 基盤(B) 科研費 特定領域 科研費 基盤(B)※ 科研費 特定領域 科研費 新学術領域※ 科研費 基盤(B)※	「シナプス形成過程と記憶情報統合過程との関連の分子遺伝学的解析」 「NMDA受容体のMg <sup>2+</sup> ブロック特性が学習・記憶形成に果たす役割の遺伝学的解析」 「NMDA受容体のMg <sup>2+</sup> ブロック特性が学習・記憶形成に果たす役割の遺伝学的解析」 「加齢に伴う記憶障害の分子遺伝学的解析」 「加齢性記憶障害の分子メカニズムの解析」 「加齢性記憶障害抑制薬DCO <sub>1</sub> を用いた脳老化分子メカニズムの解明」 「脳老化特異的なタンパクの発現及びリン酸化変動の解析」 「学習記憶とその障害の遺伝子経路解明と動態解析」 「脳老化を制御する新規経路の同定と解析」												161																					
									15 佐田 政隆	科研費 基盤(B) 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 基盤(B) 厚生労働省 科学研究費※ 科研費 特定領域 科研費 基盤(B)	「骨髄由来血管前駆細胞の動態解明とその機能制御法の開発」 「病的血管リモデリングに關する成体幹細胞の同定と分化様式の解明」 「脂肪前駆細胞の同定ならびにその機能解析」 「血管壁不安定化の分子機構の解明と治療戦略の開発」 「組織幹細胞賦活化による心血管再生療法の開発」 「血管の恒常性維持とリモデリングにおける外膜周囲脂肪組織の役割」 「動脈硬化進展の新規制御機構の同定と分子イメージング法への応用」												109																		
												16 篠原 彰	科研費 基盤(B) 科研費 基盤(B) 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 基盤(B)	「真核生物の相同組換えの分子メカニズムの解明」 「相同組換えの分子メカニズム」 「酵母並びにヒト細胞における相同組換えの分子メカニズムとゲノム安定化」 「染色体ネットワークと相同組換えの連係の分子メカニズム」 「染色体運動、染色体構造形成を介した減数分裂期組換えの制御メカニズム」												168															
															17 中山 潤一	科研費 若手(A) 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 若手(A)	「ヘテロクロマチン構造の確立と維持に関わる分子メカニズム」 「分裂酵母SETDメチンタンパク質複合体の機能解析」 「高次クロマチン構造形成に關するRNA分子発現機構の解析」 「高次クロマチン構造形成による染色体機能ドメイン構築機構の解明」 「ヘテロクロマチン構造の確立と維持を制御する分子機構」												132												
																		18 深川 竜郎	科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 若手(A) 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 若手(A) 科研費 特定領域 文部科学省 都市エリア産業連携促進事業※ 科研費 基盤(A)※	「染色体工学を用いたセントロメアを中心とするゲノムオペレーティングシステムの解明」 「新規セントロメアタンパク質による紡錘体チェックポイント制御機構の解明」 「遺伝学・染色体工学を用いた高等脊椎動物のセントロメア形成機構の解明」 「がん細胞で生じる染色体不安定性を引き起こす分子機構の解明」 「染色体工学を用いたセントロメアを中心とするゲノム構築原理の解明」 「スピンドルチェックポイントに關したタンパク質複合体Nuf2-Hec1の機能解析」 「遺伝学を用いたセントロメアおよびヘテロクロマチン構造の形成機構の解明」 「染色体不安定性を保障する分子機構の解析」 <small>「ペロソイドのニースに於ける先端研究員研修事業の開催」</small> <small>「サテライトDNA-染色体分断研究を軸にしたバイオメカニカル事業への発展」</small>												176									
																					19 古川 貴久	科研費 特定領域 科研費 基盤(B) 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 基盤(B) 科研費 特定領域 JST 地域イノベーション創出総合支援事業※ 科研費 基盤(S)	「脊椎動物の中樞神経系の細胞運命決定機構の解析」 「網膜視細胞の発生機構」 「脊椎動物の眼の初期発生機構の解析」 「網膜視細胞発生に関わる分子の網羅的解析」 「網膜視細胞の発生機構の解析」 「網羅的遺伝子解析によって同定した網膜視細胞形成に關する遺伝子群の解析」 「遺伝的網膜疾患の原因遺伝子の同定と診断ツールの開発」 「脊椎動物の網膜視細胞の細胞運命決定機構の解析」												106						
																								20 星野 幹雄	科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 若手(B) 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 若手(S)※ 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 特定領域	「ショウジョウバエの遺伝学的スクリーニングによるシナプス局在蛋白質の網羅的同定」 「神経系発生過程における軸索輸送のスイッチング機構」 「神経回路網の形成における新規グリアニクスレオチド交換因子STEFの役割」 「放射状グリア-ニューロン間のクロストークと大脳皮質形成」 「神経回路網形成における軸索小胞輸送スイッチングの重要性」 「新規小脳無形成マウスcerebelllessの分子遺伝学的解析」 「細胞外環境による大脳皮質層構造構築のコントロール」 「RhoファミリーG蛋白質シグナル伝達系の神経細胞移動における働き」 「変異マウスと電気穿孔法を用いた、神経細胞の特異性獲得と移動の分子機構の研究」 「放射状グリア-ニューロン間相互作用と大脳皮質形成」 「転写因子による脳の領域化と小脳神経細胞サブタイプ決定機構」 「子宮内電位ロケーション法を用いた神経細胞移動の分子機構の解明」 「神経幹細胞アイデンティティの時空間制御による神経細胞多様化の分子戦略」 「細胞外環境による神経組織構築のコントロール」 「脳組織構築におけるRhoファミリーG蛋白質シグナル伝達系の果たす役割」 「変異マウスと電気穿孔法による神経細胞のサブタイプ決定と移動の分子機構の研究」 「転写因子による神経上皮領域化と神経細胞多様化の分子戦略」												204			
																											21 横溝 岳彦	科研費 特定領域 科研費 基盤(B) 科研費 基盤(B) 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 基盤(B)※	「ロイコトリエン合成・代謝酵素、ロイコトリエン受容体を介したマスト細胞活性化の機序」 「免疫・炎症反応におけるGタンパク質共役型受容体の役割」 「生理活性脂質受容体と免疫・炎症反応」 「GPCRの分子解剖ならびに活性化の可視化」 「GPCRの運命決定機構」 「二つのロイコトリエンB4受容体を介した細胞増殖と転移制御」 「炎症・免疫反応における生理活性脂質受容体の役割」												90

研究者	研究費	研究テーマ名	年度											合計 (百万円)						
			2000	2001	2002	2003	2004	2005	追跡調査・追跡評価											
22 岡澤 均	科研費 基盤(B)	「ポリグルタミン病の核機能動態パネル作成と治療応用」 「転写調節を用いたポリグルタミン病の新しい治療法開発のための基盤研究」 「ポリグルタミン病態における核ストレスの解析と治療応用」 「HMGB蛋白を利用したポリグルタミン病治療開発のための基盤研究」 「神経幹細胞の細胞周期制御によるブレインサイズ決定機構の解析」 「複合的動物フェノタイプ解析システムによるポリグルタミン病治療薬開発」				8														
	科研費 基盤(B)						11													
	科研費 特定領域							20												
	科研費 基盤(B)									16										
	科研費 特定領域											6								
	科研費 基盤(B)※													6						
23 佐渡 敬	科研費 特定領域	「X染色体不活性化における機能的RNAと de novoメチル化酵素の相互作用」 「アンチセンスRNAによるエピジェネティックな修飾の構築機構」 「X染色体不活性化センターにおけるアンチセンス制御機構」 「哺乳類における不活性クロマチン形成機構」 「Xist RNA作用マシナリーの調節機構」				5														
	科研費 特定領域							6												
	科研費 特定領域								6											
	科研費 基盤(B)													12						
	科研費 新学術領域															24				
24 下村 伊一郎	科研費 基盤(B)	「新たな脂肪細胞由来因子の同定と臨床的意義の解明」 「アディポサイトカイン発現制御と新たな治療戦略」																		
	科研費 特定領域						14													
25 瀬藤 光利	科研費 若手(B)	「核内蛋白NAPの翻訳後修飾」 「チュブリン翻訳後修飾による細胞内物質輸送の制御」 「多次元メタボロミクス脳解剖」 「多次元オミックス脳解剖」																		
	科研費 若手(A)						2													
	科研費 若手(A)※								27											
	科研費 若手(S)※														(21)					
26 高倉 伸幸	科研費 基盤(B)	「造血幹細胞の発生・自己複製に関わる分子クローニングとその機能解析」 「血管新生における分子基盤の解明とその制御」 「造血幹細胞制御に関わる血管内皮細胞由来幹細胞因子の遺伝子プロファイリング」 「がん組織における血管リモデリング機構」 「がん幹細胞ニッチの破壊とがん幹細胞の細胞死の誘導」 「生態学的適所における造血幹細胞分裂の分子基盤の解明」				9														
	科研費 特定領域						39													
	科研費 基盤(B)							15												
	科研費 特定領域								241											
	文科科学省 知的クラスター創成事業※															(108)				
	科研費 基盤(B)※																	(14)		
27 高橋 考太	科研費 特定領域	「がん悪性化に関与する異数体生成の分子メカニズムの解明」 「スピンドルチェックポイントに感知されない異数体生成の分子メカニズムの解明」 「セントロメア機能制御系の構築を軸としたゲノム伝達操作技術の開発」 「染色体均等分配を保障するセントロメア特異的クロマチン複合体の分子基盤の解明」 「ヒトセントロソーム蛋白質Molのチェックポイント伝達経路における役割の解明」 「染色体分配に必須なセントロメアの核内機能構築の分子基盤」																		
	科研費 特定領域						7													
	科研費 特定領域						5													
	科研費 基盤(B)						7													
	科研費 特定領域								15											
	科研費 特定領域										6									
28 畑田 出穂	科研費 基盤(B)	「雄性生殖細胞を卵子化する技術の開発」 「成長期卵母細胞におけるSETドメインを持つ遺伝子の網羅的解析」 「DNAチップを用いたハイスループットなメチル化検出システム」 「ヒストンのメチル化はインプリントの成立に必要か？」 「卵胞培養系を用いたハイスループット遺伝子機能解析」 「脱メチル化ターゲット配列データベースの作成と共通モチーフの解明」 「プロモーターメチル化アレイによる肺癌のゲノムワイドなエピジェネティック解析」 「マイクロアレイによる肺癌のメチル化網羅的解析と診断・治療のターゲットの検討」 「網羅的エピゲノムデータのモチーフ解析によるmiRNAの転写制御への関与の検討」																		
	科研費 特定領域						2													
	科研費 特定領域							4												
	科研費 基盤(B)							4												
	科研費 特定領域								15											
	科研費 特定領域										6									
29 松野 健治	科研費 特定領域	「ショウジョウバエ新規RNAヘリカーゼNarutoによるNotch情報伝達系の制御」 「体腔内における、内臓器官の三次元配置を決定する遺伝的機構に関する研究」 「ショウジョウバエ消化管の左右性を制御する遺伝的機構に関する研究」 「メンブレントラフィック経路のスイッチによるNotch受容体の選択的な活性化機構」 「Notch受容体のO-フコース転移酵素OFUT1と共同機能する糖核糖輸送体の同定」 「adherens junction細胞外環境のNotch情報伝達における意義」 「非筋ミオンシクとアクチン細胞骨格によるショウジョウバエ左右非対称性形成機構の研究」 「ショウジョウバエにおける左右非対称性の形成機構に関する研究」																		
	科研費 特定領域						3													
	科研費 特定領域						7													
	科研費 特定領域								6											
	科研費 特定領域									6										
	科研費 特定領域										6									
	科研費 特定領域											78								
	科研費 基盤(B)												16							
	科研費 基盤(B)																		4	
30 水島 昇	科研費 特定領域	「オートファジーを担うApgシステム」 「生細胞観察に基づいた哺乳動物オートファジーの膜動態の解析」 「オートファジーによる細胞内タンパク質の品質管理」 「神経細胞内浄化機構としてのオートファジーの役割」 「神経変性疾患の病態形成におけるオートファジーの役割」 「内分泌系によるオートファジー調節機構の解析」 「オートファゴソームの数と大きさの制御機構」 「タンパク質分解による細胞・個体機能の制御」 「オートファジーのダイナミクスと生理意義の解析」 「オートファジーによる細胞内クリアランス機構」 「アミノ酸変動を感知する細胞因子の同定と解析」 「哺乳類細胞を用いたオートファゴソーム形成機構の解析」																		
	科研費 若手(B)																			
	科研費 特定領域																			
	科研費 特定領域																			
	科研費 特定領域																			
	科研費 基盤(B)																			
	科研費 特定領域																			
	科研費 特定領域																			
	JST SORST																			
	科研費 基盤(B)																			
	科研費 若手(S)																			

※一部未確認

研究助成金は、下記のみを対象とした。

科研費	特別推進			
	特定領域*			
	新学術領域			
	基盤(S)	基盤(A)	基盤(B)	
	若手(S)	若手(A)	若手(B)	
	さきがけ			
JST	CREST			
	SORST			
	地域イノベーション創出総合支援事業			
その他	NEDOなど国の競争的資金制度に採択されたもの			

\*特定領域とつづきのすべてが対象（特定領域（A）、特定領域（B）、特定領域（C））

【凡例】	科研費
	JST
	その他

(注) 各々の研究助成金の合計金額は四捨五入して百万円単位で表示しているため、個々の数値の和と合計が一致しない場合がある。

図 2-8 研究者の研究助成金獲得状況（合計 5000 万円以上の研究者）

## 2.2.8 参加研究者の研究成果と発展状況

図 2-9 に、参加研究者の発展状況についての回答分布図を示す。さきがけ研究の進展、新規領域への展開、共同研究の実施、応用可能性の高まり、応用・実用化に向けた取組の 5 項目について分類した。なお、1 つの研究が複数の項目に該当する場合もある。

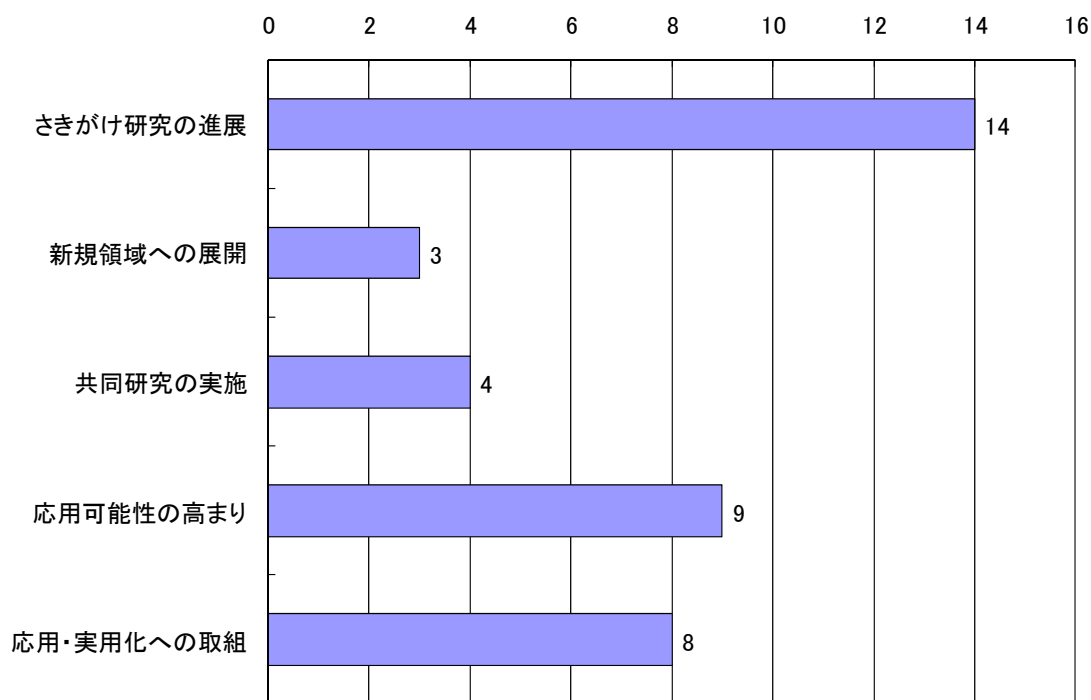


図 2-9 研究成果の発展状況（単位：人）

多くの研究者が現在でもさきがけ研究を継続的に進展させている。また、基礎研究を進化させ、応用・実用化に取り組んでいることが分かる。また、さきがけ研究者同士での共同研究、新規領域へ展開している研究者も少なからずいることが示唆されている。

以下に、参加研究者のさきがけ期間中の研究成果とその後の発展状況を個別に示す。

### I-1 小阪 美津子

#### (i) さきがけ期間中の研究成果

「虹彩色素上皮細胞」の幹細胞性に着目して、眼の機能の解明とその医療への応用を目的とした。

幹細胞は虹彩上皮にはないとされていたが、網膜虹彩上皮細胞に幹細胞としての機能があることを示し、その分子基盤を示した。

また、網膜虹彩上皮細胞の大量培養への道を拓き、この系で患者個人の細胞を用いた再



生医療の可能性を示した。胚性幹細胞（ES 細胞）とは別に体性幹細胞の存在が次第に注目され、その医療への応用技術への先駆的役割を果たした。

#### (ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ期間中に国内出願した特許に新しい発明を一部追加し、米国、カナダ、EP(英、独、仏、伊、スイス、スウェーデン、スペイン)、オーストラリア、イスラエル、シンガポール、ブラジル、中国、韓国に展開した。

大学発ベンチャーに在籍して研究を継続しており、これまでの成果を具体的な製品開発に役立てようと試み、自身での事業化も視野に入れている。

### I-2 佐甲 靖志

#### (i) さきがけ期間中の研究成果

発生・老化の過程で根本的に重要な細胞レベルのタイムプログラムは増殖と分化である。この両者は細胞の運命決定としては正反対の現象であるが、細胞内分子過程には密接な関係がある。そこで、増殖と分化の情報伝達分子の反応について、信号の情報処理過程の違いを明らかにすることを目指した。

手法としては細胞内で1分子を可視化できる1分子イメージング法等を用いて、分子間の相互作用の機構とその機能解明に、画期的な成果を上げた。

#### (ii) さきがけ終了後の発展状況

1分子計測技術を、薬剤選択や細胞診断といった創薬・医療にも実用可能な段階にまで発展させてきた。開発した細胞内1分子計測技術は細胞内反応の定量的解析技術として注目を集め、特に細胞内反応速度論解析は、今後分子細胞生物学の中心的計測法となることが期待されている。

また、1分子計測技術を応用して RTK-Ras-MAPK システムによる細胞情報伝達機構の研究を行い、分子反応の詳細やシステムダイナミクス of 解明を行い、論文を発表している。

### I-3 柴原 慶一

#### (i) さきがけ期間中の研究成果

DNA 複製において、クロマチン情報が親鎖から娘鎖に維持伝承される機構、即ちクロマチン複製の機構解明を目指した。

塩基配列の変化を伴わずに遺伝子の発現を変化させるエピジェネティック機構の関与が重要であることを指摘した。

ヒト遺伝子コード解読終了に続いて、ポストゲノムの重要課題としてエピジェネティック機構の解明への動向が急上昇しつつある。シロイヌナズナという植物材料を用いて、その利点を活用し成果をあげ、この分野の新たな展開に貢献した。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

DNA 複製に伴うヌクレオソーム形成反応において、ヒストン結合蛋白複合体である CAF-1 と複製必須因子である核内増殖抗原 PCNA が関与することを様々な角度から証明した。CAF-1 が欠損した高等植物シロイヌナズナ変異株の解析を通じ、CAF-1 がゲノムのエピジェネティックなクロマチン修飾の安定的な維持に重要な貢献をしていることを示した。

また、ヒト Nalm-6 細胞において、必須遺伝子を含む遺伝子のノックアウト細胞株を簡易に作製する技術を開発した。この技術は、創薬への応用も期待できるため、現在創薬ベンチャーに特許をライセンスしている。

I-4 渋谷 彰

(i) さきがけ期間中の研究成果

病原微生物に対する生体防御機構である免疫システムの解明を目指した。

IgM 抗体は病原微生物の初回感染後に分泌され、再感染時にこれを強力に排除する。この IgM 抗体に対する受容体を世界で最初に同定し、粘膜に存在する受容体の機能解明に新しい道を拓いた

IgM 抗体に対する受容体が粘膜にも存在することから、それに基づく免疫機能の制御機構の解明に取り組み、生体防御機構解明に道を拓いた。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

IgA/IgM 受容体である Fc $\alpha$ / $\mu$ R を世界に先駆けて同定し、この受容体が免疫応答を制御していることを明らかにした。これは肺炎球菌をはじめとする病原体の感染や自己免疫病などの病態との関連で注目されている。

また、1990 年代に同定していた DNAM-1 が腫瘍の発生を監視し、制御していることを明らかにした。これにより、1960 年のノーベル賞受賞者であるバーネットが提唱した「癌免疫監視説」の分子機構の一端を初めて明らかにした。

さらに、骨髄球系細胞に発現する活性化型と活性化抑制型のペア受容体を世界に先駆けて同定し、これらが自然免疫反応の恒常性の維持に重要な役割を担うことを明らかにした。

I-5 下田 修義

(i) さきがけ期間中の研究成果

老化や細胞分化の過程で普遍的に観察されている環状 DNA がゼブラフィッシュでも見られることを利用し、その形成メカニズムと意義を遺伝学的アプローチにより解明することを目指した。

ゲノムは保守的な存在だが、特定の機能を果たすために、その構造をダイナミックに変

化させるエピジェネティック機構が注目されている。ゼブラフィッシュで尾ひれがほとんど存在しない変異体ノーテイルと呼ばれる現象にエピジェネティック機構が関与していることを明らかにし、関連分野の研究に寄与した。

#### (ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ研究の期間中に DNAメチル化の研究を始め、当初は魚類でその初期発生における機能の研究を行った。その後、現在の職場で、老化に関する研究を開始した。

加齢とともにDNAメチル化にも変化が見られ、DNAメチル化と老化の関連という新たな研究を展開することとなった。

### I-6 清野 研一郎

#### (i) さきがけ期間中の研究成果

臨床医としての視点から、NKT 細胞の免疫調節・生体防御における役割の解明と、移植やガンに関する問題の解決を目的とした。

NKT 細胞は免疫系に対し活性化・抑制両方の作用を及ぼす。免疫抑制作用としては、自己細胞を攻撃しないようにする移植免疫寛容の維持や、自己免疫疾患の発症制御において機能していることが示されている。なかでも臓器移植の生着・免疫寛容の維持に関して、NKT 細胞は必須の存在である。

このような NKT 細胞の免疫寛容における役割を世界に先駆けて報告した。

#### (ii) さきがけ終了後の発展状況

NKT 細胞の免疫寛容における役割の重要性の認識は高まっており、移植免疫における役割、アレルギーや癌における役割等の研究に発展している。また、NKT 細胞を用いた経鼻インフルエンザワクチンの開発を行っているが、これは鳥インフルエンザにも有効である。

さらに、2008 年には、さきがけ研究「iPS 細胞と生命機能」の領域研究者となり、「細胞リプログラミング技術を用いた免疫細胞再生医療の開発」に従事している。

### I-7 高田 彰二

#### (i) さきがけ期間中の研究成果

生体内での蛋白質の生涯は一定の過程をたどるようにプログラムされている。例えば蛋白質の自発的構造形成、ストレス構造変性からの修復、調節機能としての蛋白質分解などである。またアルツハイマー病など加齢に伴い発症率が高まる、神経疾患に見られる蛋白質のアミロイド沈着などは、そのプログラムのエラーと考えられる。これら諸過程を、蛋白質の立体構造トポロジーを軸に、理論的総合的に理解することを目指した。

蛋白質の三次構造をバイオインフォマティックスの手法を用いてアミノ酸配列から計算することに挑戦し、成果を挙げた。特に生体内での蛋白質の折りたたみの理論モデルは、

その後世界的な研究者である Hartl により理論予測が正しいことが示された。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ期間中に行った蛋白質の折りたたみと立体構造予測は、独自の手法開発により、その後も発展的に研究が行われ、論文が一流紙によく引用され、欧州蛋白質科学会、ゴードン研究会議など多くの国際会議に招待されている。

また、さきがけ終了後に、それ以前の研究で確立した計算方法を応用して、生体分子モーターの機能シミュレーションを行った。この機構は翌年、実験によって基本的に正しいことが示された。

I-8 田中 光一

(i) さきがけ期間中の研究成果

高齢化や老化に伴い重要な意義をもつ中枢神経系の機能再生を目指した。

対象とする神経幹細胞は、体性幹細胞という新たに開拓されつつある領域の主要な立役者として、胚性幹細胞 (ES 細胞) とともに現在注目を急速に集めている。

神経系を構成するグリア細胞に着目し、遺伝子改変マウスを用いて、グルタミン酸の脳における重要性を示した。

また、グルタミン酸を回収する輸送体を欠損したマウスでは、眼内圧の上昇を伴うことなく、正常眼圧緑内障と同様な症状が生ずることを見出した。このマウスは正常眼圧緑内障の世界で初めてのモデルであり、正常眼圧緑内障の病態解明・治療法の探索に有望なモデルといえる。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

特定の2種類の遺伝子を破壊したマウスは、脳内から放出されるグルタミン酸の回収が障害され過剰になり、大脳皮質・海馬・嗅球などの部位で脳形成に障害が起こることを発見した。このことにより、脳内から放出される過剰なグルタミン酸が胎生期の脳発達障害の原因の一つであることが判明し、脳の発達障害の病態解明への可能性が示された。

また、GLAST というグルタミン酸トランスポーター遺伝子の欠損マウスは統合失調症の症状・障害に相当する行動異常を起こすことを確認し、統合失調症の新しいモデルマウスになることを示した。この結果は、グルタミン酸トランスポーターの機能異常が統合失調症の発症に重要な役割を果たすことを示している。グルタミン酸トランスポーターは神経保護薬・抗精神病薬の新しい標的として有用であり、現在その活性を制御する化合物を製薬会社と共同で検索している。

## I-9 田辺 康人

### (i) さきがけ期間中の研究成果

大脳皮質発達期におけるパターン形成がどのようにしておこるのか、運動野、体性感覚野、視覚野に見られる特徴的な組織構築がどのようにして形成されていくのかについて、研究した。

一個の細胞のもつ遺伝情報を増幅するシングルセル PCR 技術を駆使して、脳組織の形成及びそれが発現する高次機能とその異常を解析した。その過程で脳における領野形成に細胞遊走が重要であることを示した。

### (ii) さきがけ終了後の発展状況

大脳皮質を構成する多種多様な神経細胞のうち、Cajal-Retzius 細胞は大脳皮質形成にとり戦略的に重要な時間的・空間的位置を占め、また数多くの哺乳類動物種にも普遍的に存在する。しかし Cajal-Retzius 細胞がどこから発生してくるのか、その存在が最初に記述されて以来約 1 世紀の間、明確な解答は出されなかった。

しかし、Cajal-Retzius 細胞の発生起源及びその発達の軌跡を詳細に解析し、新皮質を構成する Cajal-Retzius 細胞は新皮質そのものから発生すると記述されてきた、従来の教科書的な知見を刷新した。

## I-10 中野 裕康

### (i) さきがけ期間中の研究成果

ある種の腫瘍細胞に対し細胞死を誘導する腫瘍壊死因子 (TNF) が、なぜその他の正常細胞には細胞死を誘導しないかというメカニズムはいまだ解明されていない。そのため、研究を通して、普遍的な細胞死抑制の分子メカニズムを明らかにし、最終的には老化に伴って生じる神経細胞死を抑制することを目指した。

研究成果として、TNF を中心に細胞死機構の解明を目指し、アポトーシスとネクローシスの 2 種類の細胞死機構の違いを明らかにした。TNF の作用と NF- $\kappa$ B の関係を中心に細胞死機構の解明に迫った。

### (ii) さきがけ終了後の発展状況

TNF レセプターファミリー分子のシグナル伝達分子である TRAF5 の遺伝子クローニングを行い、その遺伝子を破壊したノックアウトマウスの作製を通じて、TRAF ファミリー分子の生理的な機能の解明に従事している。

また、NF- $\kappa$ B の新たな細胞死抑制のメカニズムの一つが活性酸素産生の抑制にあることを初めて示した。以後その発表を追試する論文が掲載され、この領域の研究の方向性を決定することになった。さらにその後、NF- $\kappa$ B の細胞死抑制の役割を中心的に担う分子を初めて明らかにした。

## I-11 尾藤 晴彦

### (i) さきがけ期間中の研究成果

長期記憶の分子機構の探索をテーマとし、記憶の長期化の過程における分子的、構造的、機能的変化を検討した。

長期記憶のトリガーとしての細胞骨格の再構築に注目し、記憶形成部位でのアクチンフィラメントの動的挙動とその意味の解明を目指した。また、長期記憶の形成機構の解明を、記憶成立の中心的な場である海馬における転写調節因子 CREB の動態に狙いを定めて追求し、成果をあげた。

### (ii) さきがけ終了後の発展状況

長期記憶を制御する遺伝子 Arc の神経活動応答性エレメント SARE の発見と機能解明等を通じて、海馬や大脳新皮質の生理的刺激により速やかに遺伝子発現が誘導される分子機構を解明した。

さらに、長期記憶の成立に関与する CREB の分子制御機構の研究を引き続き押し進めている。記憶形成部位でのアクチンの研究は、神経アクチン細胞骨格再編成という形で発展的に進んでいる。

## I-12 星 美奈子

### (i) さきがけ期間中の研究成果

アルツハイマー病発症の焦点である  $\beta$ -アミロイド (A $\beta$ ) 毒性の責任分子として、A $\beta$  の変化に伴って形成される新たな構造体を発見し、アミロスフェロイド (ASPD) と名付け、その毒性を明らかにした。加齢による ASPD 形成がアルツハイマー病発症に結びつくという ASPD 仮説を提唱し、生体においてこの仮説を検討した。

高齢化の進展に伴い、社会的に益々問題化しつつあるアルツハイマー病とその治療法の開発に対して、貢献した。

### (ii) さきがけ終了後の発展状況

当初試験管で発見したアミロスフェロイドが、アルツハイマー病の患者脳でも実際に存在していることを示す知見を世界に先駆けて得た。また、アミロスフェロイドに対して利用できる抗体は存在していなかったが、特異的中和モノクローナル抗体を確立した。

さらに、この研究に係る蛋白質の凝集経路を定量的に解析する系を構築した。リアルタイム観測手法で、非侵襲的画像診断法の開拓基盤となる。

2009年に、「アルツハイマー病の根本治療を目指した新規治療法の研究開発」というテーマで、NEDOの橋渡しプロジェクトに採択された。アミロスフェロイドの抗体はヒト化までできているので、それを利用して2年後にヒトに投与できるところまでいくことが目標で、現在は非臨床研究を進めている。

### I-13 三木 裕明

#### (i) さきがけ期間中の研究成果

細胞の形態や運動はアクチンや微小管などの細胞骨格によって制御されている。近年アクチン制御の研究が大きく進展し、その制御機構の全体像を理解できるようになった。

細胞の形態形成に関与するアクチンフィラメントの再構成の制御に注目し、WASP ファミリー蛋白質による制御機構を明らかにした。WASP ファミリー蛋白質は元々は遺伝性疾患から発見されたものである。

本研究は、細胞の分化と組織化（形態形成）について、細胞骨格の再構成とその制御という視点からその解明に貢献したといえる。

#### (ii) さきがけ終了後の発展状況

細胞骨格制御の分子機構の解析から、WASP ファミリーやその調節因子の相互作用ネットワークや生物学的機能を明らかにしてきた。

また、Wnt シグナルの新たな負の制御因子として nucleoredoxin (NRX) を発見した。Wnt シグナル伝達系は生命の発生、分化に重要な役割を果たしている経路であり、その異常な活性化は種々のがんを引き起こすことが知られている。カエルで NRX の蛋白質発現を抑制することによって頭部形成に異常をきたした例が観察され、NRX が生命の初期発生においても重要な役割を担っていることが示唆された。現在、NRX を介した Wnt シグナルの制御メカニズムを解明するなかで、活性酸素に応答する新規分子の発見など、大きくその研究が進展している。

### I-14 山下 政克

#### (i) さきがけ期間中の研究成果

免疫担当細胞は、いったん構築された遺伝子発現プログラムを再構築することで細胞機能を変換し、生体内に進入する病原微生物を排除している。新しく開発したアデノウイルスベクターによる遺伝子導入法を用い、T 細胞機能分化の系をモデルとして、免疫担当細胞における遺伝子発現プログラムの再構築機構の解明を目指した。

研究成果として、末梢 T 細胞の機能分化及びクロマチン構造の安定的調節と制御を分子レベルで明らかにし、エピジェネティックな調節の関与を示した。

#### (ii) さきがけ終了後の発展状況

慢性アレルギー疾患の病態形成に関与する Th2 細胞としての形質維持に、ヒストンメチル基転移酵素である MLL が必要であることを明らかにした。さらに、MLL の発現が低下したマウスでは、アレルギー性気道炎症の病態が軽減することも示し、免疫記憶に MLL が関与することを見いだした。

また、哺乳類に存在する遺伝子 Bmi1 が、メモリー CD4 T 細胞の生存に必要なことを示

し、Bmi1 の新たな機能を証明した。

研究成果は、免疫病や老化に伴う疾患治療へつながる可能性がある。

#### I-15 若杉 桂輔

##### (i) さきがけ期間中の研究成果

シグナル伝達を制御可能にする新規機能性蛋白質をデザイン創製することにより、アポトーシス、老化などのタイムシグナルの人工制御系を構築し、生命現象の根幹をなすシグナル伝達系の全体像を分子レベルから明らかにすることを目指した。

研究成果として、蛋白質工学的手法により新規の蛋白質を構築し、人工分子の創出によるシグナル伝達の制御の可能性を示した。

##### (ii) さきがけ終了後の発展状況

ヒトのニューログロビン(Ngb)が酸化ストレス時に立体構造を大きく変え、神経細胞死を防ぐことを発見した。この研究成果は、Ngb が酸化ストレス応答性のシグナル伝達センサー蛋白質として機能するという全く新たな概念を打ち立てたものである。

また、ゼブラフィッシュ Ngb には、細胞の外から細胞内に自ら移行する働き「細胞膜貫通特性」があることを明らかにした。これに蛋白質工学的手法を駆使し、ヒトとゼブラフィッシュとのキメラ蛋白質を作製することで、神経細胞死を抑制する働きがある新規機能性蛋白質の創製に成功した。

さらに、トリプトファン tRNA 合成酵素 (TrpRS) が血管新生抑制因子として働くことを発見し、生物種間での違いを解析した。血管新生抑制活性などの測定を行い、多機能化に関する分子進化的知見を得ることを目指している。

#### I-16 若松 義雄

##### (i) さきがけ期間中の研究成果

神経系の幹細胞が分化した細胞を生み出す時の分裂に着目して、幹細胞の分化制御機構を明らかにすることを旨とした。具体的には、幹細胞の根本に関わる問題を神経堤由来細胞を用いて検討し、神経系幹細胞の分化と非対称分裂に関与する新規の分子を単離し、その作用機序を明らかにすることを目的とした。

幹細胞の特性の一つとして細胞の不均等分裂に焦点を絞り、神経系においてその存在が想定されている幹細胞を確認するとともに、このような体性幹細胞の存在維持と分化方向決定の鍵を握る遺伝子発現機構を遺伝子及び分子レベルで明らかにした。

##### (ii) さきがけ終了後の発展状況

神経幹細胞の分裂における細胞骨格系の制御メカニズムの解析を行っている。アクチン結合蛋白質である Filamin B が神経上皮細胞に局在することを発見し、Filamin B が神経



上皮細胞の極性形成やアクチン骨格の動態の制御に関わっている可能性を示した。

神経系幹細胞は成人の脳にもあるため、幹細胞が維持され、また分化した細胞を生み出す機構を知ることは重要な意義がある。幹細胞の分化制御機構を明らかにすることで、再生医学に貢献する可能性がある。

## II-1 笠原 浩二

### (i) さきがけ期間中の研究成果

細胞上に存在するシアル酸を含むスフィンゴ糖脂質であるガングリオシドからなる脂質ラフトの機能を、中枢神経系で明らかにすることを目指した。

スフィンゴ糖脂質と会合している蛋白質を同定し、それが神経突起形成の調節に関わるシグナル伝達系に関与していること、脂質ラフトが生体内シグナル伝達系で中継点として作用していることを明らかにした。

### (ii) さきがけ終了後の発展状況

脂質ラフト研究は世界的に注目され現在様々な分野の研究者が取り組んでいる。しかし、脂質ラフトの本体であるスフィンゴ糖脂質そのものに注目した研究は少なく、それが重要な役割を果たしていることを示した。

また、止血血栓形成において中心的な役割を果たす血小板の脂質ラフトの機能についてはよくわかっていない。そのなかで、フィブリンを含め血液凝固線溶因子が、血小板脂質ラフトに結合することを見出し、この成果は脂質ラフトの機能解明につながるものと考えられる。

## II-2 菊地 和也

### (i) さきがけ期間中の研究成果

生きている細胞内で機能する分子をリアルタイムで活性化あるいは不活化することで、生きた状態における生体分子の機能を可視化することにより解析することを目指した。

このため、新たな実験系として生細胞蛍光プローブと名付けた化学プローブをデザイン・合成し、生きた細胞や生きている個体に直接応用した。

### (ii) さきがけ終了後の発展状況

分子プローブをデザイン・合成することで、生体内分子をリアルタイムに可視化して生物機能を示す境界領域研究を切り拓いた。

具体的には、化学原理を基にデザインした可視化プローブを合成し、生きた状態における生体分子の空間局在と時間変化を解析する手法を創出した。

研究成果として、一酸化窒素 (NO) 蛍光プローブや機能性 MRI プローブ、遺伝子工学手法の利点を生かした新規蛋白質ラベル化手法を開発し、生物への適用、新たな生理機能

解明に役立っている。

### II-3 後藤 由季子

#### (i) さきがけ期間中の研究成果

大脳皮質をモデル系として、神経系前駆（幹）細胞の増殖・自己複製に関与する分子とニューロン分化に関与する分子の同定とその分子機構の解明を目指した。

関連する経路を明らかにし、神経幹細胞の自己複製からニューロン分化への転換では、同じシグナル分子に対する神経幹細胞側の応答性の時期依存的な変化が、重要な鍵を握っていることを示唆した。

この成果は将来の中枢神経移植再生医療に大きな貢献をすることが期待されている。

#### (ii) さきがけ終了後の発展状況

脳発生の過程で、様々なニューロンとグリア細胞（アストロサイト、オリゴデンドロサイト）は、共通の前駆細胞「神経幹細胞」から産み出されることから、神経幹細胞の運命制御機構こそが多様な神経系の細胞を正しく作るための初期の鍵である。

ポリコーム群蛋白質が時間を計り、特定の遺伝子と複合体を形成することが、胎生期神経幹細胞の時期依存的な転換において重要な「共通のメカニズム」である可能性を示唆する結果を得た。

### II-4 齊藤 実

#### (i) さきがけ期間中の研究成果

加齢に伴う記憶・学習能力の低下（加齢性記憶障害：AMI）に関与する分子機構の解明を目指した。

ほ乳動物モデルと共通した学習記憶の分子メカニズムをもつことが知られている寿命の短いショウジョウバエを用い、*amnesiac* 遺伝子変異体のハエが加齢性記憶障害を示すハエと同じ記憶保持曲線を示すことを発見した。*amnesiac* 遺伝子は中期記憶と関連する遺伝子であることが知られており、ヒトを含めほ乳動物にも同様な遺伝子の存在が認められていることから、この成果はヒトの加齢に伴う AMI に対しても示唆を与えるものである。

#### (ii) さきがけ終了後の発展状況

ショウジョウバエで各種学習記憶変異体を同定した。これら変異体で行動遺伝学的解析を行い、記憶情報の獲得から安定化、さらに保存された記憶の読み出しに必要な情報伝達系を生化学的、生理学的手法を組み合わせることで明らかにしている。

また、これまで加齢性記憶障害は無作為な脳機能の崩壊過程によるものと考えられていたが、特定の情報伝達系(cAMP/PKA 経路)により制御されていることを、ショウジョウバエ加齢性記憶障害の変異体の同定などを通して解明している。

## II-5 佐田 政隆

### (i) さきがけ期間中の研究成果

動脈硬化や血管形成術後の再狭窄、移植後血管障害といった血管病の発症に至る機構の解明を目指した。長年受け入れられてきた平滑筋細胞の蓄積機構の考え方に対して、「血管病変で増殖する細胞の起源は血中の前駆細胞にある」という新たな仮説を動物実験で証明した。

平滑筋ならびに内皮前駆細胞の「骨髄からの動員」「傷害血管への定着」「血管細胞への分化」「増殖」の過程を分子レベルで明らかし、血管リモデリングの新しい概念を確立し、動脈硬化研究にブレークスルーをもたらした。臨床医学分野に対しても、波及効果の高い成果が挙げられつつある。

### (ii) さきがけ終了後の発展状況

動脈硬化の原因に骨髄幹細胞が関与していることを証明し、動脈硬化は血管局所の細胞でおこるという従来信じられていた概念を覆した。また、冠動脈血管形成術後再狭窄を抑制するための薬剤溶出ステントの開発を行っている。

科学研究費として、「動脈硬化進展の新規制御機構の同定と分子イメージング法への応用」(基盤 B、2007～2008 年度)、「血管の恒常性維持とリモデリングにおける外膜周囲脂肪組織の役割」(特定領域研究、2006～2007 年度)、「血管壁不安定化の分子機構の解明と治療戦略の開発」(基盤 B、2005～2006 年度)等の研究費を得て、研究を進めている。

## II-6 篠原 彰

### (i) さきがけ期間中の研究成果

精子、卵子といった配偶子形成は個体を再生するという点において生命の根幹を成す反応である。配偶子は父母由来のゲノムを混ぜ合わせる事で減数分裂を行うが、多様な組み合わせを産み出し、進化を進める大きな力になる。そこで、減数分裂期の DNA 鎖の交換反応機構を分子レベルで解明することを目指した。

減数分裂期特異的な蛋白質群を明らかにするために、酵母のゲノム情報の網羅的解析と新規遺伝子の同定に成功した。また、ヒトやマウスにおける相同遺伝子も同定した。減数分裂期の組換えの欠損は不妊症やダウン症に代表される病気を引き起こすため、分裂異常で起きる種々の疾患の治療や人工受精での効率向上への寄与が期待される成果である。

### (ii) さきがけ終了後の発展状況

減数分裂期の DNA 交換は、配偶子の染色体数を維持するのに必須のプロセスである。この過程は、厳密に制御されているがその詳細は不明である。この減数分裂期の DNA 交換に関わる重要な蛋白質複合体を同定し、その解析から、新しいモデルを提唱している。

トップジャーナルに掲載され、減数分裂や組換えをテーマにした国際会議に招待されている。

## II-7 鈴木 匡

### (i) さきがけ期間中の研究成果

試薬としては知られていたが、生体内での機能が明確でなかった N-グリコナーゼ (PNGase) の機能解析を目指した。

PNGase が糖蛋白質を分解、除去する小胞体関連分解 (ERAD) とよばれる過程に関わっていることを明らかにした。

また、出芽酵母における細胞質 PNGase 複合体の同定と遊離 N 型糖鎖の代謝機能の解析を行い、細胞質における主要な代謝の分子機構の詳細を明らかにした。

PNGase が細胞質にあり、糖鎖の代謝に係っていることを示した研究といえる。

### (ii) さきがけ終了後の発展状況

真核細胞の細胞質に広く存在する PNGase は、小胞体関連分解 (ERAD) に関わる分子であることが広く認知されるに至っている。本酵素の機能について、様々なモデル生物を用いてその機能の多様性を明らかにしている。

また、非リソソーム系の糖鎖の代謝機構と、その生理機能の解明を目指して研究を進めている。

遊離糖鎖のプロセッシングに重要な役割を果たすと考えられていた酵素、エンド-β-N-アセチルグルコサミニダーゼ (ENGase) 及び細胞質 α-マンノシダーゼ (Man2C1) の遺伝子同定にも成功した。

## II-8 芹沢 尚 (故人)

### (i) さきがけ期間中の研究成果

哺乳動物では、嗅覚細胞に存在するどの種類の嗅覚受容体 (OR) が匂い分子を受容したかという情報を、脳の嗅球表面上に存在するどの組み合わせの糸球が発火したかという位置情報 (匂いマップ) として捉えている。匂いマップが形成される際の分子機構を遺伝子構造側面から解明することを目指した。

芹沢らが開発したモデルマウス (YAC トランスジェニックマウス) を用いて、ほ乳動物の嗅覚神経による匂いの分別認識機構を遺伝子レベルで明らかにする成果を挙げた。

## II-9 中山 潤一

### (i) さきがけ期間中の研究成果

個体の多様性は DNA の一次配列の変化だけでは説明できず、エピジェネティクスと呼ばれる現象が重要な働きをしている。クロマチン構造に基づいたエピジェネティックな遺伝

現象が、どのように形成され、細胞分裂を通して維持されるのか、分子レベルで明らかにすることを旨とした。

分裂酵母をモデルに用いて、クロマチンの基本構成単位に含まれるヒストンの修飾と、クロマチン結合蛋白質の動態を詳細に解析し、高次クロマチンであるヘテロクロマチンの形成・維持の機構を明らかにした。

#### (ii) さきがけ終了後の発展状況

真核生物の優れたモデル生物である分裂酵母を用いて、高次クロマチン構造であるヘテロクロマチンの形成と維持に関わる分子機構を解析した。ヒストンのメチル化修飾を認識して結合するクロモドメイン蛋白質が独自の機能を有し、高次クロマチンの確立と維持の過程に関与することを発見し報告した。

また、クロモドメイン蛋白質が、ヘテロクロマチンの確立という過程で、RNAi 因子と深く関係することを明らかにし、高次クロマチン構造形成の解析を行っている。

### II-10 深川 竜郎

#### (i) さきがけ期間中の研究成果

細胞周期の間に複製された染色体はセントロメアと呼ばれる構造を介して娘細胞に分配される。正しい染色体分配が起きるために必要なセントロメアの形成機構を分子レベルで明らかにすることを旨とした。

各種セントロメア蛋白質のノックアウト解析や表現型の解析を通して、新規のセントロメア蛋白質を同定した。また、新しく樹立したヒト 21 番染色体を保持するニワトリ細胞を対象にして、Dicer 遺伝子がセントロメア形成に関わる役割を明らかにした。

染色体複製や分配機構を解明することは、基礎生物学及び癌など基礎医学研究の両面から重要な成果であるといえる。

#### (ii) さきがけ終了後の発展状況

高等動物のセントロメア機能、構造に関する研究を行っている。具体的には、遺伝子ターゲットングの技術を駆使したセントロメア蛋白質分子の集合機構解析や、プロテオミクス的手法を導入して新規セントロメア蛋白質の同定を行っている。

また、セントロメアが有する細胞周期の進行を制御する機能に関与すると予想される因子の解析を行っている。

さらに、小型化人工染色体を用いて、今まで予想されていなかったセントロメアの形成機構や機能を検証している。

## II-11 古川 貴久

### (i) さきがけ期間中の研究成果

網膜視細胞（光受容体細胞）の分化・発生機構を遺伝子の立場から明らかにすることを目指した。

網膜視細胞と松果体に特異的に発現する転写因子 **Crx** 遺伝子を単離し、いくつかの網膜変性疾患の原因遺伝子であることを明らかにした。また、網膜幹細胞から視細胞に分化する際の最初の鍵を握る遺伝子が **Otx2** であり、**Otx2** が網膜視細胞及び松果体の初期発生を制御する最上流に位置する遺伝子であることも明らかにした。

これは、網膜変性疾患などの難治性疾患の治療への道を拓く研究といえる。

### (ii) さきがけ終了後の発展状況

網膜の中でも、網膜視細胞の発生機構の解明を目指している。その中で、**Otx2** は網膜において、網膜視細胞の運命決定に必要なかつ十分な遺伝子としての機能をもつことを証明し、ニューロンの初期分化のメカニズムの理解に貢献した。

また、網膜シナプス形成の分子機構の解析を行い、新規の蛋白質ピカチュリン (**pikachurin**) を単離し、筋ジストロフィー患者の眼の生理機能異常の発症機構を解明した。

## II-12 星野 幹雄

### (i) さきがけ期間中の研究成果

高等動物の中樞神経系が正常に働くためには、正しい神経回路網の形成が必須であり、そのために正しい神経細胞移動は重要である。神経回路網形成に果たす神経細胞移動の役割を分子レベルで明らかにすることを目指した。

神経細胞移動に関わる因子を明らかにし、新しいシグナル伝達カスケードを提唱した。また、研究過程で得られた小脳無形成マウスの遺伝学的解析から、新規の細胞の形質獲得の道筋を明らかにした。

### (ii) さきがけ終了後の発展状況

小脳における各種神経細胞がいかなる分子機構で生み分けられるかは長い間なぞに包まれていた。小脳無形成ミュータントマウスの解析と原因遺伝子の同定などから、いくつかの転写因子が興奮性及び抑制性の神経細胞を生み出す事に関与していることを明らかにした。

また、小脳の神経細胞サブタイプを決定する転写因子 **Ptf1a** と **Math1** が、神経細胞のサブタイプ決定にも関与していることを明らかにした。

さらに、大脳皮質の神経細胞の移動の過程で、いくつかのシグナリング経路を発見し、微小管およびアクチン細胞骨格系の両者の制御機構が神経細胞移動に関与していることを見いだした。

## II-13 横溝 岳彦

### (i) さきがけ期間中の研究成果

G-蛋白質共役型受容体(GPCR)は生体内では様々な細胞の形質膜に発現し、特異的なリガンドに結合して細胞内に情報を伝達することで、細胞の分化、増殖、形態形成、運動、細胞極性の形成に重要な役割を果たしている。そのため、GPCR は医薬品開発の標的として注目されているが、多くは結合相手であるリガンドが不明であり、効率の良いリガンド探索のために、その細胞内移行のメカニズムの解明を行った。

GPCR の中から、強力な炎症起炎性物質であるロイコトリエンB4 の高親和性受容体 BLT1、低親和性受容体 BLT2 を選択し、その同定と解析を進めた。また、この受容体が気管支喘息など免疫反応・炎症反応で重要な役割を果たしている可能性を指摘した。

### (ii) さきがけ終了後の発展状況

横溝らは、世界で初のロイコトリエン受容体 BLT1 の cDNA クローニングを行った。炎症を引き起こすと考えられてきた BLT1 だが、気管支喘息モデルを用いた免疫学的な解析を行った結果、免疫反応の惹起にも重要な役割を果たす分子であることを明らかにした。その後、分化した T 細胞や樹状細胞にも BLT1 が発現し、免疫反応をコントロールしていることを解明した。

また、BLT2 の高親和性のリガンドが存在することを想定し、その探索を行い、12-HHT が真の BLT2 リガンドであることを見いだした。GPCR のリガンド同定に、脂質生化学と質量分析計を用いた初めての成功例であった。

## III-1 岡澤 均

### (i) さきがけ期間中の研究成果

RNA ポリメラーゼ II 機能障害による細胞死モデルの構築を主要な目標とし、さらに得られた知見からハンチントン病などのポリグルタミンが関与する神経変性疾患の治療の可能性を探ることを目指した。

RNA ポリメラーゼ II の機能障害による神経細胞死をトリアドと命名し、トリアドを制御する蛋白質分子 YAPdeltaC を同定した。

また、ハンチントン病ショウジョウバエモデルを作製し、その複眼を用いて YAPdeltaC が神経変性を抑制する可能性を示唆した。この系の開発は第二期生の齊藤研究者との共同研究である。

### (ii) さきがけ終了後の発展状況

複数のポリグルタミン病に共通する病態（共通病態）および疾患特異的な病態（特異病態）を網羅的解析から解析した結果、共通病態として DNA 損傷修復機能低下があること、特異病態として変性蛋白質に対する反応性に神経細胞間で差があることを示した。神経変

性疾患の共通性と特異性についての概念提示を行い、神経変性疾患研究にプロテオーム解析を初めて導入した点で注目されている。

また、精神遅滞原因遺伝子である **PQBP1** を発見しその分子病態を解明した。**PQBP1** は小頭症の原因遺伝子でもあるが、その遺伝子が欠損している純粋型小頭症の世界初のモデルマウスを作成した。

### III-2 佐渡 敬

#### (i) さきがけ期間中の研究成果

X染色体不活性化の鍵を握る **Xist** とそれを不活化するアンチセンス遺伝子 **Tsix** をモデルとして、**non-coding RNA**（蛋白質へ翻訳されずに機能する RNA）が、DNA やヒストンと協調的に作り上げる遺伝子発現制御機構やクロマチン構造制御機構の理解を目指した。

**Tsix** は **Xist** の遺伝子が位置するクロマチン構築に深く関与することで **Xist** の発現を制御していることを強く示唆する結果を得た。

エピジェネティクスはポストゲノム解読時代の重要なテーマとして急速に関心を集めているが、現在 **non-coding RNA** を中心に展開されつつある。本研究はその基盤を構成している仕組みの解明に迫ったものである。

#### (ii) さきがけ終了後の発展状況

**Xist** のアンチセンス遺伝子 **Tsix** が、**Xist** の発現を制御する因子であることを明らかにし、その仕組みを解明した。

X染色体全域におよぶ大規模な活性制御には、機能性 **non-coding RNA** やエピジェネティックな修飾が深く関わっている。マウスを用いた遺伝学と発生工学的アプローチを駆使し、その分子基盤を明らかにすることを目指している。

### III-3 下村 伊一郎

#### (i) さきがけ期間中の研究成果

摂食抑制ならびに過食という老化に係わる生理状況により、産生が調節される新たな内分泌因子群を、生活習慣病との関連の深い内臓脂肪、骨格筋、肝臓、消化管、動脈、静脈より同定し、それらの内分泌因子が相互関連していることを示すことを目的とした。

食事により産生が調節される内分泌因子群を網羅的に解析し、種々の候補遺伝子を抽出し、その一つとして、骨格筋から“**Musclin**”を同定した。他の臓器からも栄養の変化により変動する分子を同定し、それらのネットワークにより生活習慣病が発生する可能性を示唆した。

#### (ii) さきがけ終了後の発展状況

肥満時の脂肪、特に蓄積内臓脂肪において酸化ストレス産生が増強し、脂肪組織でのア



ダイポネクチン産生が強く抑制されることを見いだした。また、肥満脂肪組織が強い低酸素状態であることを解明し、低酸素状態が脂肪組織においてアディポネクチン産生低下につながることを見いだした。

また、内臓脂肪蓄積に付随する低アディポネクチン血症が、糖尿病、高脂血症、高血圧、動脈硬化症といったメタボリックシンドロームに加え、肝臓線維症、慢性腎臓病、心臓の線維化、ある種の癌といった慢性臓器障害、慢性臓器不全の上流に存在することも示した。

さらに、血中に多量に存在するアディポネクチンが、傷害組織部位に集積沈着し、組織臓器保護作用を発揮することを示し、さらにその機序も明らかにした。

### III-4 瀬藤 光利

#### (i) さきがけ期間中の研究成果

蛋白翻訳後修飾としての側鎖アミノ酸付加の機構と機能解析をテーマとした。微小管の構成分子 $\alpha$ 、 $\beta$ -チューブリンにグルタミン酸を付加する酵素を同定し、構造決定を行い、各チューブリンに特異的な酵素が存在することを示した。

また、分子レベルでの運動に係るモーター蛋白質の末端での物質の蓄積を防ぐ蛋白質として **Scraper** を同定した。

さらに、さきがけ期間中に、科学技術振興機構の「先端計測分析技術・機器開発事業」の成果として質量分析顕微鏡を作製し、マウス脳内でのチューブリンの分布を可視化することに成功した。

#### (ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけのテーマである単アミノ酸側鎖付加機構について解析し、哺乳類においてグリシン及びグルタミン酸側鎖付加を行う酵素を同定した。特にグリシン付加酵素の報告は世界初であった。機能的にも、神経細胞内の分子の極性にアミノ酸付加が重要であることを明らかにしている。

また、神経で機能する蛋白質分解酵素 **Scraper** が神経伝達物質の放出を制御していることを明らかにした。

さらに、質量顕微鏡を企業と共同で製品化している。質量顕微鏡は、主に組織切片上の分子を直接質量分析し、ある分子の各測定点におけるシグナル強度から二次元分布画像を再構築する装置で、生体計測で幅広い利用が考えられる。

### III-5 高倉 伸幸

#### (i) さきがけ期間中の研究成果

造血幹細胞の幹細胞性（自己複製能、未分化性維持）機構の解明をテーマとした。

造血幹細胞のDNA複製に関与する遺伝子改変マウスPSF1の機能解析、造血幹細胞の幹細胞性に関わる基盤分子TIE2の機能解析、造血幹細胞の接着、細胞死抑制に関与する候補遺

伝子、galectin - 3の機能解析などを行った。各プロセスにおける主要な遺伝子の同定に成功した。

TIE2 が恒常的に活性化状態にあると幹細胞が休眠状態にあり、骨髄における骨芽細胞由来のアンジオポエチン - 1 が幹細胞の休眠状態を誘導するという仮説を証明した。

#### (ii) さきがけ終了後の発展状況

造血幹細胞自ら血管壁細胞に分化転換し、未成熟血管を成熟化することを明らかにした。また、造血幹細胞の自己複製の解明のために、さきがけ期間中に単離した分子の機能解析を行った。

さらに、骨髄で血小板が放出される環境を試験管内で再現する、多孔薄膜、不織布複合膜を用いた3次元培養系の構築に成功し、この培養系を用いた iPS 細胞からの血小板大量産生のアプローチを試みるべく準備を進めている。

全般にさきがけ期間中にやったことが、臨床応用に展開されてきており、今後実際の医療応用に進むことが期待される。

### III-6 高橋 考太

#### (i) さきがけ期間中の研究成果

細胞周期と染色体研究に先導的役割を果たしてきた分裂酵母をモデル生物にして、染色体動態の時空間制御技術の開発を推進することを目指した。具体的には、染色体のセントロメアに焦点を当て、その構造と機能の解析をテーマとした。

細胞が分裂して増えるときに、コピーされる染色体を子孫の細胞に受け渡す染色体分配のしくみや安定性について、その基本原理の一端を明らかにした。

また、細胞分裂時の異常である細胞が異数化することを未然に阻止するシステムのひとつを提案した。

#### (ii) さきがけ終了後の発展状況

染色体構造を大規模に変動させる技術開発に着手し、これまでにない新しい染色体構造を有する分裂酵母細胞を創り出すことに成功した。本研究は、真核生物の進化の過程で繰り返し起こってきた染色体ゲノムの再編成現象を、分裂酵母の染色体をモデル系にして実験的に再現し、その分子基盤と生理的意義を明らかにすることを目指している。

将来的には細胞周期進行に伴う染色体動態のタイムプログラムを統一的に理解し、ヒト人工染色体の制御技術や癌悪性化に関与する異数体生成を阻止する技術開発に資することを目標としている

### Ⅲ－７ 畑田 出穂

#### (i) さきがけ期間中の研究成果

哺乳類の発生、分化において、ゲノムの後天的な修飾によるエピジェネティック情報の維持とリプログラミング（消去と再成立）は、重要な機能を担う。哺乳類の配偶子形成のリプログラミングにおける精子型（父性）、あるいは卵子型（母性）のそれぞれ特異的な記憶、すなわちゲノムインプリントを対象とし、情報の維持と機構の解明をテーマにした。

遺伝子改変マウスを用いてリプログラミングの過程を解析し、エピジェネティック情報の異常は生殖細胞でのリプログラミングに影響しないという結論を得た。この結果は、交配技術などの応用につながると考えられる。

#### (ii) さきがけ終了後の発展状況

エピジェネティック情報の網羅的解析法として、ゲノム DNA のメチル化を正確に把握できる“Microarray-based Integrated Analysis by Isoschizomer (MIAMI 法)”をさきがけ期間中に開発していたが、それを活用したエピゲノム解析によりエピジェネティクス研究を推進している。

また、てもみ動作を特徴とした遺伝病で、自閉症様疾患である Rett 症候群における miRNA（マイクロ RNA）の関与を示唆した。

### Ⅲ－８ 松野 健治

#### (i) さきがけ期間中の研究成果

糖鎖修飾が細胞シグナルに影響を与える機構については、多くの場合、あまり理解されていない。そこで、ショウジョウバエをモデル生物として、発生プロセスにおいて重要な役割を果たす Notch を介する情報伝達における O-フコシル化の多面的機能を明らかにすることをテーマとした。

Notch 情報伝達に不可欠な新規遺伝子を検索し、その突然変異体を利用し研究を進めた。研究の過程で、ヒト免疫不全症（先天性グリコシル化異常症 II C）患者で見られる発生異常や精神遅延の原因が、Notch 情報伝達系の機能低下に関係することを示した。

また、ショウジョウバエの体軸を決定する遺伝子も同定した。

#### (ii) さきがけ終了後の発展状況

Notch の O-フコシル化に必須であると考えられる糖核酸輸送体の遺伝子を同定した。

また、ショウジョウバエにおいて、内臓の左右差が反転する突然変異体を分離し、内臓の左右差をつくるまったく新しい仕組みを明らかにした。内臓の左右非対称な形は、細胞の骨格であるアクチン繊維にそって動くモーター・蛋白質（ミオシン I）の働きによって作られることがわかった。この研究の成果は、今後、臓器の形が決まる仕組みの解明や、臓器再生の基本技術の開発につながるものと考えられる。

### Ⅲ－９ 三浦 猛

#### (i) さきがけ期間中の研究成果

減数分裂は生殖細胞のみで起こり、この過程を人為的に操作できれば、全く新しい概念の生物生産技術を確立することも可能である。そこで精子形成および卵形成での減数分裂開始の制御機構を、実験モデルとして数種の魚類を用いて解明し、将来減数分裂の人為制御を伴う新しい生物生産技術確立への布石とすることを目的とした。

卵巣細胞の培養系を確立し、黄体ホルモンは減数分裂開始という配偶子形成の初期過程に対して、雌雄とも重要な役割を果たすことが明確となった。また、これまで全く精子形成への関与が示されていなかった副腎皮質系ステロイドや消化酵素であるトリプシンが黄体ホルモンの制御下で機能することが明らかとなった。

#### (ii) さきがけ終了後の発展状況

プロゲステロンが卵成熟のみならず、精子形成での減数第一分裂開始および卵形成での減数第一分裂の開始の引き金を引く重要な因子であることを証明した。

また、亜鉛原子が精原幹細胞および精子に多く存在することを明らかにした。精原幹細胞に存在する亜鉛は、細胞に対する酸化ストレス抵抗性と関係しており、細胞の生存に欠くことのできない因子であることを証明した。精子に存在する亜鉛は、精子の運動に重要な働きを示すことが明らかとなった。

以上の研究は、魚類養殖および貝類養殖の効率化技術確立等につながるものと考えられる。

### Ⅲ－１０ 水島 昇

#### (i) さきがけ期間中の研究成果

細胞内蛋白質分解系であるオートファジー過程とその機能解析をテーマにした。オートファジーに特異的な蛋白質を同定し、オートファジー欠損マウスでの表現系の変化を解析した。

オートファジーが哺乳動物においても重要な過程（栄養補給（飢餓応答）と細胞内浄化（細胞内品質管理））に関与していることを明らかにし、神経変性疾患においてもオートファジーが重要な役割を果たしている可能性を指摘した。

新しく開発したオートファジー能欠損マウスは世界中で利用されている。その結果、栄養学、加齢医学領域でもオートファジー現象を踏まえての研究が始まっている。

#### (ii) さきがけ終了後の発展状況

マウスを用いて、オートファジーがアミノ酸濃度維持に重要であることを初めて示した。

オートファジーが受精直後に活性化されることを発見し、これが着床までの栄養の自給自足に必要であることを示し、初期胚発生でその栄養の供給源を具体的に示した。

また、新規の哺乳類オートファジー因子を多数同定し、多細胞生物独自のオートファジー装置の存在を示した。オートファジーが飢餓で著しく活性化するメカニズムも解析した。

さらに、オートファジーが神経細胞内浄化作用を持つことを示した。その結果、神経変性疾患の治療標的としてオートファジーが考慮されるようになり、低分子化合物のスクリーニングなども世界中で行われるようになった。

## 2.2.9 さきがけ研究の意義

### (1) アンケート回答のまとめ

本研究領域の参加研究者にとって、さきがけ研究がどのように意義があったのかを知ることは追跡調査として興味深いことである。アンケート回答からまとめたさきがけ研究の意義に対する意見を、図 2-10 に示した。アンケートを回収できた研究者 37 名のうち、さきがけ制度に対して肯定的意見のみを有する研究者は 18 名、肯定的意見と改善要望の両論を併記していた研究者が 12 名、否定的意見のみを有する研究者が 1 名であり、何らかの評価をしている回答者 31 名のうち 30 名は自身の研究に役に立ったと考えていることが窺える。

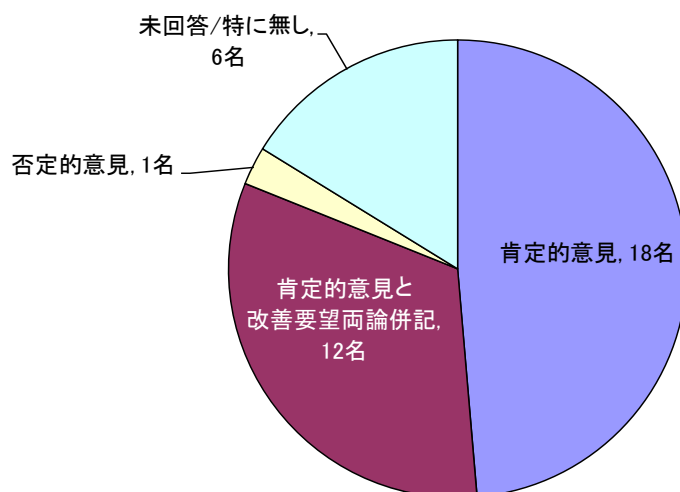


図 2-10 さきがけ研究の意義に対する意見

### (2) さきがけ研究の意義に関する肯定的意見の内容

さきがけ研究の意義に関する肯定的意見の内容を図 2-11 に示した。

回答者 30 名中 26 名が「研究者間の人的ネットワークの形成」を挙げており、さきがけ研究は、異分野研究者を含む人的ネットワークの形成につながり、そのネットワークが異分野領域を含む共同研究等に発展していることが窺える。

次に多く挙げられていたのが、「研究基盤の確立」であり、若手研究者にとって人材雇用や設備・機器取得が可能な研究費であったという意見が 13 名から挙げられた。ポスドクから研究者として独立するにあたり、自身の裁量で研究を進められるという意味で、若手研

研究者の育成に役立っていると考えられる。

さらに、「研究者同士の切磋琢磨の場の提供」とする意見や、回答自体は多くないが、研究総括や領域アドバイザーの指導が有意義であったとする意見も見られた。

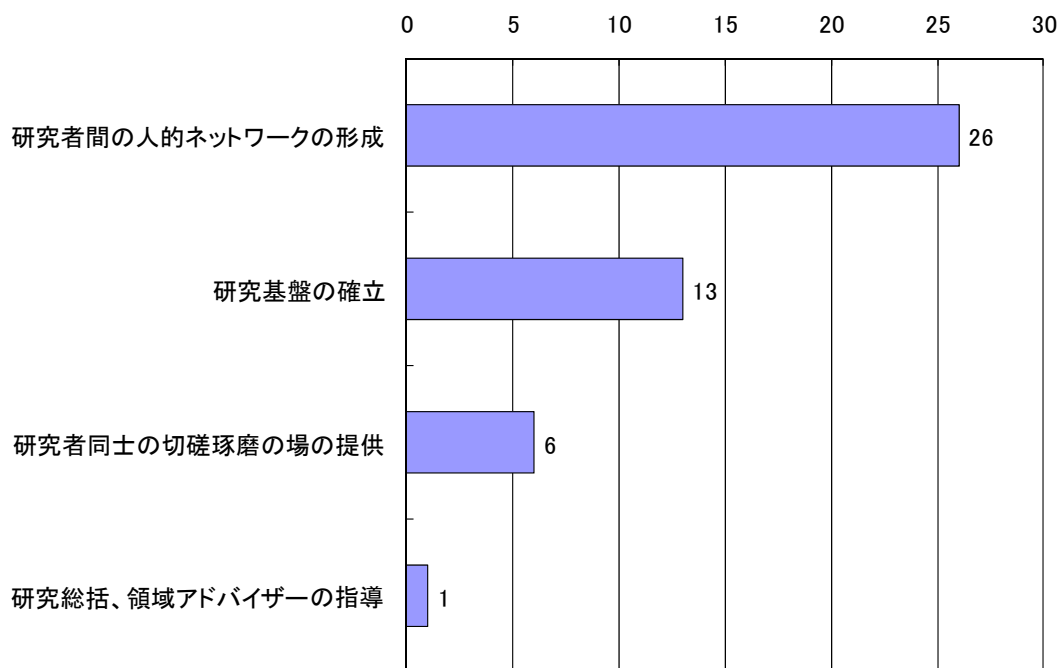


図 2-11 さきがけ研究の意義に対する肯定的意見（単位：人）

### (3) さきがけ研究に対する改善要望の内容

さきがけ研究に対する改善要望の内容をみると、最も多かったのは、研究期間についてで、「3年という研究期間は短い」というのが8名あった。生物、ライフサイエンス関連は成果をあげるまでに必要な期間が長く、より長期の研究期間が望まれている。

次いで、研究領域について、「基礎研究を重視するべき」が5名、「広い範囲で研究領域を設定するべき」が3名、「視野の広い領域設定をするべき」、「オリジナルな研究テーマ、個人研究のサポートに徹するべき」、「自由な発想の研究を積極的に採用して欲しい」が各々1名であった。これらは、基礎研究の実施が難しくなっていること、特定の領域の研究が重視されていること等を背景に、幅広い範囲でオリジナリティの高い個人ベースの基礎研究を望んでいるとみることができる。「分野があまりにも混成的である」という意見が1名あったが、少数派といえる。

さきがけ期間中および終了後のキャリアや、他のプログラムへの申請についての意見もある。具体的には、「さきがけて業績を上げた人が次に応募できるようなプログラムが少ない」が2名、「専任の研究者にはもう少し何らかのサポートがあった方が良い」、「専任研究

員にとっては科研費などの応募資格がなく、苦勞する」、「40代中盤の研究者へのサポートを行って欲しい」が各々1名あった。また自身のキャリアではないが、「さきがけで雇用した技術補佐員の、さきがけ終了後の就職に苦勞した」が1名あった。

支援内容や支援体制については、「研究室の立ち上げをサポートするシステムがあると良い」、「領域によって研究者の交流や事務方の支援体制などが大きく違う」、「業者に伝票を作らせる際のフォームを作成すべき」、「予算の執行や人事に多くの時間が費やされる」といった意見があった。より多くの、もしくは深い支援や、すばやい遂行が望まれているといえる。

「ポストク採用に際して、1年以上でも猶予を与えたほうが良い」という意見が1名あった。これは、ポストク採用を条件とした場合でも、よりよい対象者が見つかるまで時間的猶予があったほうがよいという意見である。

「年2回の評価会は、回数的に厳しい。年1回程度で良い」という意見が1名あった一方で、評価会での意見交換や交流を評価する意見も多い。

その他では、「所属先の研究機関もしくは上司からの独立性が低い」が1名あったが、当該研究室などの事情にもよるため、基本的には当領域の問題ではないと考えられる。



### 2.3 第2章のまとめ

さきがけ終了後に論文発表数、特許出願件数、海外を含む招待講演件数が増加し、さきがけの果たした役割が示唆される。

職位については、大部分の研究者がさきがけ採択時から終了時、追跡調査時になるにつれて、より上位の職位についている。特に、採択時に5名であった大学教授職には、追跡調査時では16名と大幅に増加している。

論文については、さきがけ期間中では年平均5報以上論文を発表している研究者は11名であったが、さきがけ終了後には19名に増加している。

特許出願件数については、39名中14名で、さきがけ終了後における特許出願件数がさきがけ期間中に比べて増え、6名が減っていることが分かる。さきがけ終了後に特許出願件数が顕著に増加し、実用化につながる成果を出している研究者も存在している。

国際会議での年平均招待講演件数については、さきがけ終了後における件数がさきがけ期間中に比べ39名中19名において増え、12名が減っている。

研究助成金については、さきがけ期間中・終了後を合わせて1億円以上研究助成金を獲得している研究者が全体の半数を超える21名を占め、そのうち4名は3億円を超えている。

さきがけの研究成果の発展についてみると、「さきがけ研究の進展」という回答が多いが、実用化、提携、新領域の拡大についてもかなりの回答数がある点は注目される。

また、さきがけの意義は人的ネットワーク形成、異分野との交流といった人材交流にあるという回答が多く、研究の深化だけでなく人材育成・ネットワーク構築に果たす役割が大きい点は注目される。今後への課題としての指摘が多い3年という期間の短さ、基礎研究重視への要望はライフサイエンス分野に共通した傾向とみられる。

## 第3章 研究成果から生み出された科学技術的、社会的及び経済的な波及効果

### 3.1 詳細調査の内容

アンケート調査と補足的な事前調査の結果をもとに、研究総括へのヒアリングを行い、本領域全体を俯瞰するにふさわしい事例を抽出して、詳細調査対象となる研究者5名を選定した。2010年1月～2月にかけて、それら5名に対して、インタビューによる詳細調査を実施した。インタビューでは主として以下の項目について把握した。

- ① 研究成果の発展状況や活動状況に関して
- ② 研究成果から生み出された科学技術的、社会的及び経済的な波及効果
- ③ その他

### 3.2 抽出事例の発展状況

#### 3.2.1 アルツハイマー病から脳の老化制御機構を探る：新たな Amylospheroid 仮説提唱と検証（星 美奈子 第1期）

##### (1) 研究成果の発展状況や活動状況に関して

さきがけ期間中の実績は、アルツハイマー病発症の焦点であるβ-アミロイド（Aβ）毒性の責任分子として、Aβが複数集まることにより形成される新たな構造体を発見し、アミロスフェロイド（ASPD）と名付け、その毒性を明らかにした点にある。加齢によるASPD形成がアルツハイマー病発症に結びつくというASPD仮説を提唱し、生体においてこの仮説を検討した。<sup>1</sup>

アルツハイマー病は、記憶や知的機能が徐々に失われる進行性の認知症であり、シナプスと呼ばれる神経細胞同士の情報交換の場が失われ病気が進行する。アルツハイマー病に罹った患者の脳には、Aβが線維状に蓄積した「老人斑」と、タウ蛋白が異常にリン酸化された「神経原線維変化」の2つが痕跡として見出されているが、Aβ線維の蓄積が発症の主な要因と考えられていた。

しかし、大量のAβ線維が蓄積しながら認知症を全く発症しない例も多数あることから、Aβ線維ではない「可溶性のAβ凝集体」が注目されるようになった。ただし、患者脳には、この可溶性のAβ二量体から百量体まで様々な種類の可溶性Aβ凝集体が存在しており、その実体は不明であった。

星らは、三菱化学生命科学研究所で見出したタウ蛋白リン酸化酵素IがAβにより活性化

---

<sup>1</sup> [http://www.jst.go.jp/kisoken/presto/seika/h15\\_jigo/report08.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/presto/seika/h15_jigo/report08.pdf)

され神経細胞の機能障害を起こすことを明らかにしてきたが、その過程において、複数ある可溶性 A $\beta$  凝集体の中で、微量に存在し「特定の形」をとる A $\beta$  が、神経毒として働くのではないかと仮定して研究を進めた。<sup>2</sup>

その結果、化学合成によって得られた純粋な A $\beta$ 1-40 からなる水溶液が、回転攪拌することで神経毒を持つようになることを見出した。

また、この水溶液から神経毒の成分の分離に成功し、神経毒として働く A $\beta$  が微少な球形構造を取ることを見出し、この球状体を「アミロスフェロイド (amylospheroid)」と名付けた。

さらに、この試験管で見いだしたアミロスフェロイドを抗原として、アミロスフェロイドに特異的に反応する抗体 (ポリクローナル抗体) を確立、研究を進めるために必要な蛋白質の凝集経路を解析する定量系を構築した。

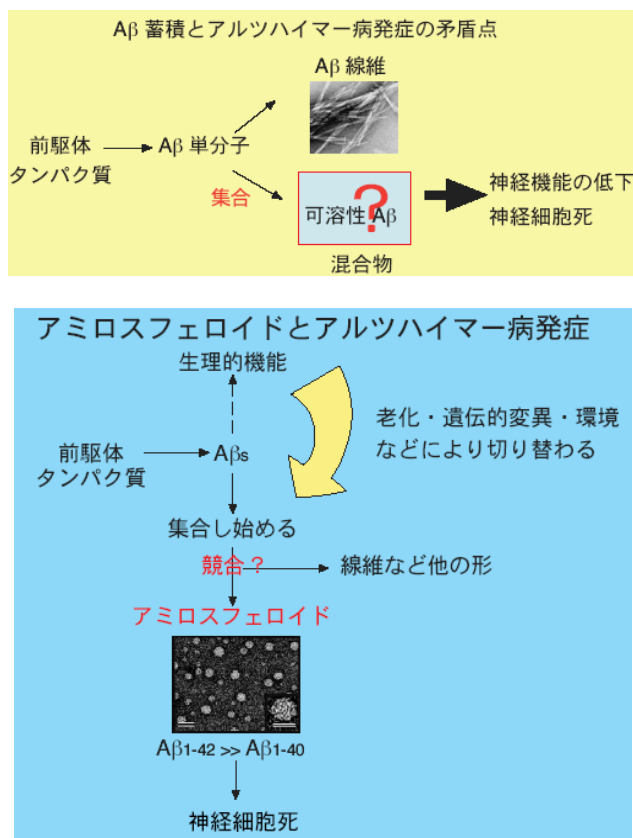


図 3-1 JST さきがけにおける星の研究内容  
(科学技術振興事業団 2003年5月8日発表資料)<sup>3</sup>

<sup>2</sup> Hoshi, M., Sato, M., Matsumoto, S., Noguchi, A., Yasutake, K., Yoshida, N., and Sato, K. (2003) Spherical aggregates of  $\beta$ -amyloid (amylospheroid) show high neurotoxicity and activate tau protein kinase I/glycogen synthase kinase-3 $\beta$  *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 6370-6375

<sup>3</sup> <http://www.jst.go.jp/pr/announce/20030513/index.html>

さきがけ後の展開として、アルツハイマー病患者脳から、世界で初めて実際に神経細胞死の原因物質であるアミロスフェロイドを単離し、アミロスフェロイドが形成されるメカニズムの研究を完成させた。霊長類を用いた病態モデル開発により、ES細胞や神経幹細胞にはアミロスフェロイドは毒性を示さず、成熟神経細胞に対してのみ有害なことを示し、神経細胞上の結合相手も判明した。タウ蛋白のリン酸化への関わりについても研究を進めつつある。

また、アミロスフェロイド神経毒性を非常に効果的に抑制する中和抗体を複数確立することに成功した。<sup>4</sup>

これは実際に臨床応用への展開が進みつつあり、「アルツハイマー病の根本治療を目指した新規治療法の研究開発」というテーマで、NEDOの橋渡しプロジェクトに採択された。<sup>5</sup>

アミロスフェロイドの抗体はヒト化までできているので、それを利用して2年後にヒトに投与できるところまでいくことが目標で、現在は非臨床研究を進めている。

さらに、蛍光相関分光法（FCS）により、Aβがアミロスフェロイドないしは線維に凝集する過程を、リアルタイムかつ今何量体が存在するかを定量出来る新規観測手法を構築し、各々の凝集経路は異なることを示した。このリアルタイム観測法は新たな非侵襲的画像診断法構築への可能性を開くものであるが、「タイムシグナルと制御」で研究を行っていた阪大菊地和也教授との共同研究による。MRIプローブの活用についても検討を進めている。

## (2) 研究成果から生み出された科学技術的、社会的及び経済的な波及効果

本研究は、高齢化の進展に伴い社会的に益々問題化しつつあるアルツハイマー病に対してその原因物質を明らかにしたのみならず、その成果を活用した治療法や診断法開発につながりつつある点に特徴がある。

実際、アミロスフェロイド神経毒性を非常に効果的に抑制する中和抗体を複数確立することに成功し、これは実際に臨床応用への展開が進みつつある。

2009年に、「アルツハイマー病の根本治療を目指した新規治療法の研究開発」というテーマで、経済産業省/NEDOプロジェクトの「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発」に採択された。アルツハイマー病の根本治療法の開発を目指し、脳内に蓄積するASPDを認識するヒト化抗体を用い、新規治療法のコンセプトを検証し、ASPDを用いた能動ワクチン療法の開発を行うものである。

この研究開発は、平成21～23年度に、難治性疾患を標的とした細胞間シグナル伝達制御による創薬という特区により開発を行う。研究開発責任者は京都大学の中尾一和教授で、京都大学、民間企業による。<sup>4</sup>

本プロジェクトは特区としての承認もあり、臨床開発や製剤化も京大で行うという点に

<sup>4</sup> <http://www.jfnm.or.jp/itaku/kokoro/kenha-n18/n18hoshi.pdf>

<sup>5</sup> [http://www.meti.go.jp/policy/bio/tr2009\\_press\\_appendix2.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/bio/tr2009_press_appendix2.pdf)

特徴がある。実際の臨床治験についても、既にいくつかの企業から話があり、その面での可能性も広がっている。

以上により、アルツハイマー病の発症のメカニズムに係る研究が進展し、それが今後治療・診断・予防に利用できる基盤技術に発展しつつある。本研究成果に係る研究は海外でも拡大し、この領域に新たな可能性を広げているといえる。

星のさきがけ期間以降に発表した論文の被引用件数を図 3-2に示す。さきがけ期間終了後、アルツハイマー性痴呆に係る脳の制御機構への関心が高まり、被引用件数も増加している。2003年にProc. Natl. Acad. Scienceに掲載された論文<sup>2)</sup>は、累積被引用件数が180件に達している。

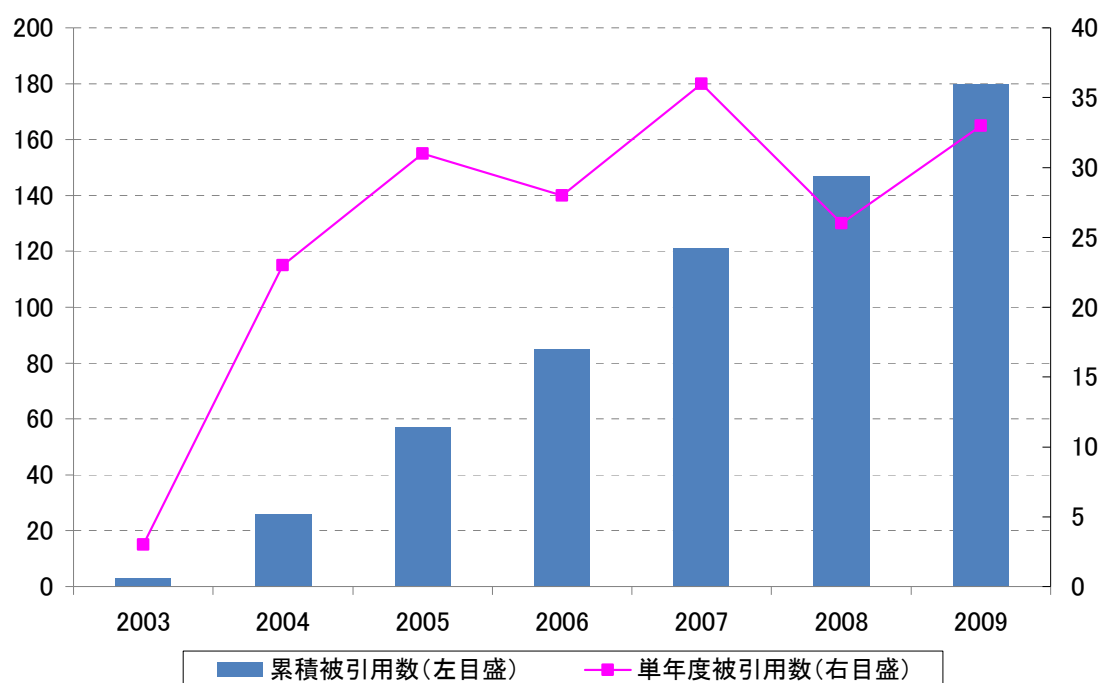


図 3-2 星の論文被引用件数推移

(3) その他（研究者からのさきがけの意義等についてのコメント）

ヒアリングにおいて、研究者からは以下のようなコメントがあった。

- ・ さきがけは、研究者が自立するための登竜門だと思っている。さきがけ以前に比較し 10 倍程度の研究費があり、それで人をどのように雇い、どのような装置を購入し 3 年間研究するかについて、申請書作成の段階で相当悩んだ。しかしそれが研究を進めるための意識改革につながった。また、顕微鏡や液クロ等 9 年前に購入した装置でも現在研究に利用しているものがある。
- ・ さきがけは採択された 39 人の共同研究的な色彩がある。2 日間泊りがけのディスカッションをすることで戦友的な意識も生まれた。

- さきがけはアドバイザーメンバーも多く、その支援も大きかった。「タイムシグナルと制御」は採択された課題も多様であったが、永井総括の「良い研究以外は許さないが、自由な研究が重要」という考え方が浸透していた。
- 生物の領域も化学、物理、数学等と融合することが重要だと思う。さきがけはそのような場を与えてくれ、インキュベーションの場になり、多くの共同研究が生まれ現在も続いている。このようなあり方を今後も継続してほしい。
- さきがけは1期生、2期生、3期生で各々カラーが異なるが、それには採択側の意図もあったのだと思う。その相違も、その後の共同研究や交流には重要であった。
- 米国では、NIH グラントの成果をもとに一般向けの Web site でアルツハイマー関連の研究をわかりやすく説明している。これは研究者自身が作成したものではなく、個々の研究成果を行政が取りまとめたものである。個々の研究成果が非常に平易にダイジェストされている一方で、引用文献があるので詳細に知りたい場合はさらに調べることも可能になっている。報告書をそのままデータベース化するだけでなく、一般向けに研究成果をわかりやすく提示することも必要と考える。

### 3.2.2 新規蛍光プローブの創製による機能分子の細胞内可視化（菊地 和也 第2期）

#### (1) 研究成果の発展状況や活動状況に関して

さきがけ期間中は、生きている細胞内で機能する分子をリアルタイムで活性化あるいは不活化することで、生きた状態における生体分子の機能を可視化を通して解析することを目指した。このため、新たな実験系として生細胞蛍光プローブと名付けた化学プローブをデザイン・合成し、生きた細胞や生きている個体に直接応用した。<sup>6</sup>

さきがけ終了後は、分子プローブをデザイン・合成することで、生体内分子をリアルタイムに可視化して生物機能を示す境界領域研究を切り拓いた。具体的には、化学原理を基にデザインした可視化プローブを合成し、生きた状態における生体分子の空間局在と時間変化を解析する手法を創出した。

以上により、菊地は「分子プローブをデザイン・合成することで生体内分子をリアルタイムに可視化して生物機能を示す」境界領域研究を切り拓いたといえる。

具体的には、化学原理を基にデザインした可視化プローブを合成し、生きた状態における生体分子の空間局在と時間変化を解析する手法を創出した。

研究成果として、一酸化窒素（NO）蛍光プローブや機能性 MRI プローブを開発し、新たな生理機能を解明した。これらの成果によって化学が生命科学研究において大きなインパクトを持つことが示され、基礎化学原理を基にして初めて展開可能になった生命科学研究を実現化した。菊地は前例のないこの境界領域研究に、オリジナルの手法を駆使して成果を挙げてきた。これらのプローブ類は実用化に成功し、論文の総引用回数は 4,000 回を越え、基礎研究から実用化まで一貫して成し遂げることで汎用性の高い技術を創出した。

具体的な成果として、以下があげられる。

#### ① 緩和時間変化型 MRI プローブのデザイン・合成

酵素活性を生体内で可視化する方法として MRI は生体深部においても優れた空間分解能を示すため、酵素活性を MRI で観測できれば極めて有用な情報が得られる。そこで、MRI シグナルの on/off を分子設計により制御した酵素活性検出プローブの開発に着手した。

MRI の観測核種として生体バックグラウンドシグナルが小さい <sup>19</sup>F を選択し、酵素反応によってコントラストが上昇するプローブ合成に成功した。この結果、動物個体内の酵素活性を可視化できる機能性 MRI プローブの設計原理を確立した。<sup>7,8</sup>

<sup>6</sup> [http://www.jst.go.jp/kisoken/presto/seika/h16\\_jigo/time.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/presto/seika/h16_jigo/time.pdf)

<sup>7</sup> S. Mizukami, R. Takikawa, F. Sugihara, M. Shirakawa & \*K. Kikuchi  
“Dual Functional Probe to Detect Protease Activity for Fluorescence Measurement and <sup>19</sup>F MRI” *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 3641-3643 (2009)

<sup>8</sup> S. Mizukami, R. Takikawa, F. Sugihara, Y. Hori, H. Tochio, M. Wälchli, M. Shirakawa & \*K. Kikuchi  
“Paramagnetic Relaxation-based <sup>19</sup>F MRI Probe to Detect Protease Activity” *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 794-795 (2008)

## ② 酵素反応を利用した蛋白質ラベル化技術

蛋白質のラベル化は、2008年のノーベル化学賞の受賞対象である蛍光蛋白質を主に用いて研究が進展してきた。しかし、蛍光蛋白質を用いると蛍光強度が弱い、発現量制御が困難である等の問題点がある。これらの問題点を解決するため、機能を付与しやすい化学プローブの利点と発現場所を制御しやすい遺伝子工学手法の利点を生かした新規蛋白質ラベル化手法を開発し、生物応用に成功した。<sup>9</sup>

## ③ 一酸化窒素(NO)のリアルタイム検出

1986年にNOが内因性物質であることが明らかにされて以来、多様な生理作用が報告されてきた。しかし、NOの産生を直接示す手法は存在しなかった。この状況下、菊地はNOの直接検出を目標に研究を開始し、蛍光プローブの作製を目指し、蛍光団にNOと特異的に反応する構造を組み込み、DAF (Diaminofluorescein)類をデザイン・合成した。DAF類を生細胞系に応用することで、細胞内のNO生成の可視化に初めて成功した。この論文は被引用回数が502回と非常に多く、プローブは実用化に成功し、真に応用性のある基礎研究といえる。<sup>10</sup>

## (2) 研究成果から生み出された科学技術的、社会的及び経済的な波及効果

菊地の研究で特に注目すべき点は、ほとんどの研究内容が実用化可能あるいは既に実用化されていることである。現在、大学における基礎研究については「産・官・学の協調」がキーワードになり、実用化及び社会還元が可能な研究に力が置かれている。しかしながら、実用化が可能な本物志向の研究の成功例は事実上希であり、菊地の研究は真に将来を見据えた研究であると言える。この成功の要因は、他の研究分野（生物学）の発展にも貢献する目的を常に意識して真に使うことができる分子を創製することにプロジェクトを設定しているためである。この実用性を伴う基礎研究は今後の大学における研究展開の指針となるものである。

生体内での計測については、民間企業と共同研究を行っており、蛋白質計測に利用するMRIの蛍光プローブについて、ライセンスに向けMTAを結ぶ段階になっている

菊地のさきがけ期間以降に発表した論文の被引用件数を図3-3に示す。さきがけ期間終了後の被引用件数は2,000件以上に達している。

菊地の研究は生体内の現象にプローブを使う人、生物現象を見ようとしている人に大き

<sup>9</sup> Y. Hori, H. Ueno, S. Mizukami & \*K. Kikuchi

“Photoactive Yellow Protein-Based Protein Labeling System with Turn-on Fluorescence Intensity” *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 16610-16611 (2009)

<sup>10</sup> E. Sasaki, H. Kojima, H. Nishimatsu, Y. Urano, K. Kikuchi, Y. Hirata & \*T. Nagano

“Highly Sensitive Near-infrared Fluorescence Probes for Nitric Oxide and Their Application to Isolated Organs” *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 3684-3685 (2005)



な影響を与え、多くの論文に引用されている。それは、米国化学会誌 (Journal of the American Chemical Society: JACS)、Analytical Chemistry 等における引用の多さに示されている。

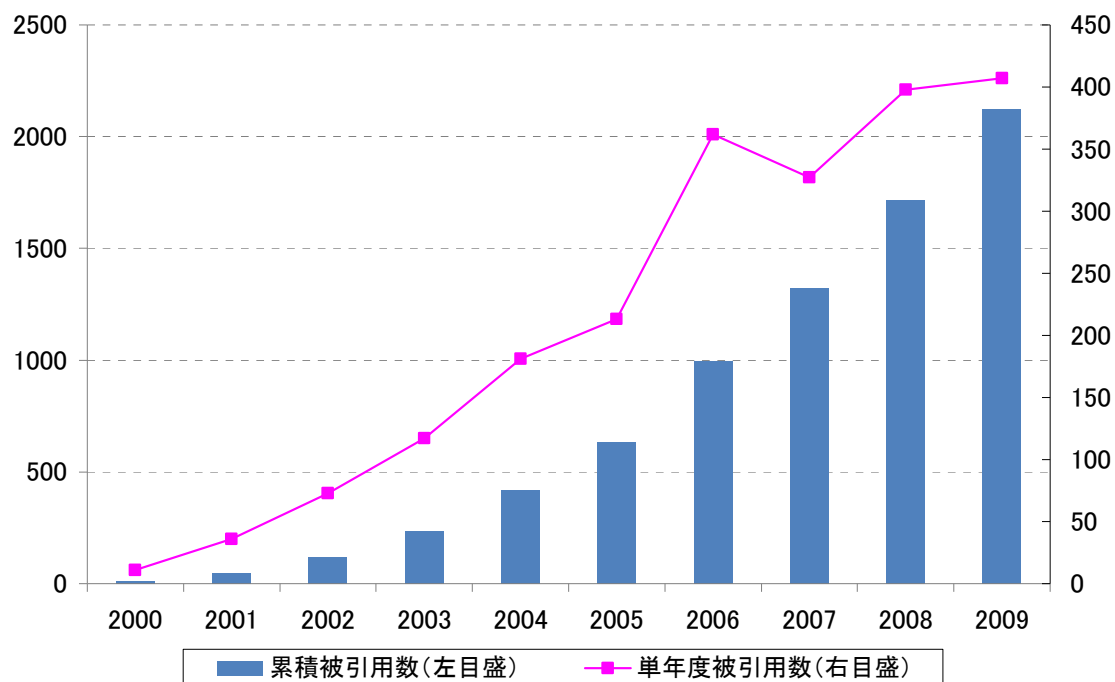


図 3-3 菊地の論文被引用件数推移

また、2008年に「生体内分子を可視化する化学プローブの設計と応用」で日本 IBM 科学賞<sup>11</sup>、また英国王立科学協会の Emerging Investigator Award (Chemical society Reviews, Emerging investigator Award Royal Society of Chemistry, United Kingdom) を受賞、さらに、学術振興会賞の受賞<sup>12</sup>もされていることから、その評価がの高いことが分かる。

今後の菊地の展開を想定した場合、以下のような展開が考えられる。

- ・ 医薬品の中にはステロイドのように、どのような作用機序で何に対して効いているのかわからないものも多い。このような医薬品の作用機序を明らかにし、シグナル伝達のあり方、薬物のデリバリー、ターゲット探し、新規の薬効探索等に利用する。
- ・ 短期的に実用化を考えやすい診断とスクリーニングへの応用。
- ・ 医療への応用についてはヒトでの臨床開発が必要で時間がかかる。動物はマウスを利用して既に研究が進みつつあり、ヒトでの測定を今後実施する。

<sup>11</sup> <http://www-06.ibm.com/jp/company/society/science/p22th/kikuchi.html>

<sup>12</sup> [http://www.jsps.go.jp/jsps-prize/ichiran\\_6th/07\\_kikuchi.html](http://www.jsps.go.jp/jsps-prize/ichiran_6th/07_kikuchi.html)

- MRI で水の分布をみることで、ヒトの血流量の測定に利用可能である等、MRI 関連の一層の展開。
- 蛋白の標識化とその利用は現在までは GFP が主流であったが、光合成細菌から得られた Photoactive Yellow Protein (PYP) も利用されるようになってきている。光らない状態で結合させ、遺伝子発現や蛋白質結合により光るといった方法がとられる。このような蛋白質結合プローブのヒトへの臨床応用等への展開。
- 基盤技術に係る研究を実施していることもあり、多様な領域の研究者と交流し、共同研究が可能になると考えている。今までも神経関係には領域が広がると考えていたが、免疫関係の研究にも領域が広がった。今後も領域がさらに広がる方向にある。

### (3) その他（研究者からのさきがけの意義等についてのコメント）

ヒアリングにおいて、研究者からは以下のようなコメントがあった。

- 自身の研究と異なる領域で人と会い、ディスカッションできたことの意義は大きかった。化学者との交流は学会等で多いが、生物学者との交流の意義は特に大きかった。物理と生物、化学と生物等、融合領域で基礎研究ができるプログラムとして、今後のさきがけの実施を期待している。
- 「タイムシグナルと制御」はミッションステートメントはあるが、基本的には自由な研究であり、目標のレベルは高いという特徴があった。アドバイザーと一緒に採択された方のレベルが高く、このプロジェクトを通じての研究者育成という点で非常に大きな意義があると考えられる。

### 3.2.3 小胞体タンパク質品質管理機構に関わる PNGase の構造と機能(鈴木 匡 第2期)

#### (1) 研究成果の発展状況や活動状況に関して

鈴木は学部学生時代から PNGase(ペプチド:N-グリカナーゼ)について研究していた。本酵素は糖鎖をマイルドに外す試薬として知られていたが、生体内での役割はわかっていなかった。この試薬はバクテリアや植物から抽出されていたが、鈴木はこれを動物細胞や酵母から発見した。

さきがけに応募した時点では、本酵素の遺伝子を見つけた段階であったが、その機能は十分にわかっていなかった。しかし、さきがけ期間中に PNGase が非リソソーム系の糖鎖の代謝に係っている他、生物の正常な生育に必要な酵素活性に依存しない重要な機能を持つことをつきとめた。さきがけ期間中に論文はできなかったが、その後ハエとカビを対象に論文化した。<sup>13, 14, 15</sup>

PNGase によって遊離された糖鎖は構造が変わり、更に非還元末端のマンノースの刈り込みが起こったあとで糖鎖がリソソーム内に取り込まれ、単糖まで分解されるという経路をとる。

この遊離糖鎖のプロセッシングに重要な役割を果たすと考えられていた酵素、エンド-β-N-アセチルグルコサミニダーゼ (ENGase) および細胞質 α-マンノシダーゼ (Man2C1) の遺伝子同定にも鈴木はさきがけ期間中に成功した。この成果を論文化したのは、ENGase については 2002 年、Man2C1 に関してはさきがけ終了後の 2006 年である。<sup>16, 17</sup>

さきがけ終了後は、「タイムシグナルと制御」に参加した他研究者との共同研究も進展している。鈴木と同じ「タイムシグナルと制御」で研究を行っていた現東京医科歯科大学水島昇教授と共同研究を開始し、細胞質における糖鎖代謝とオートファジー（細胞内の蛋白質を分解する仕組み）との関係が明らかになりつつある。

また、さきがけ終了後に研究を開始した糖蛋白質の特定糖鎖修飾の可視化技術の開発（現在投稿準備中）では大阪大学の菊地和也教授にアドバイスを求めた他、理化学研究所の佐

<sup>13</sup> [http://www.jst.go.jp/kisoken/presto/seika/h16\\_jigo/time.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/presto/seika/h16_jigo/time.pdf)

<sup>14</sup> **T. Suzuki** (2005) A simple sensitive *in vitro* assay for cytoplasmic deglycosylation by Peptide:N-glycanase (PNGase). *Methods* **35**, 360-365.

<sup>15</sup> K. Tanabe, W. J. Lennarz, and **T. Suzuki** (2006) The cytoplasmic peptide:N-glycanase. *Methods Enzymol.* **415**, 46-55.

<sup>16</sup> **T. Suzuki**, K. Yano, S. Sugimoto, K. Kitajima, W. J. Lennarz, S. Inoue, Y. Inoue, and Y. Emori (2002) Endo-βN-acetylglucosaminidase, an enzyme involved in the processing of free oligosaccharides in the cytosol. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**, 9691-9696.

<sup>17</sup> **T. Suzuki**, I. Hara, M. Nakano, M. Shigeta, T. Nakagawa, A. Kondo, Y. Funakoshi, and N. Taniguchi (2006) Man2C1, an α-mannosidase is involved in the trimming of free oligosaccharides in the cytosol. *Biochem. J.* **400**, 33-41

甲靖志主任研究員と共同研究を進め、成果をあげている。

このような研究は、異質な研究者が集まるさきがけの研究の場での出会いであるといえるが、その研究開始と成果はさきがけ終了後のことであることが注目される。

その他にも、さきがけ終了後の研究は実施されている。

「科学研究費補助金 若手研究 A」や CREST の共同研究に参加した。これらにより、さきがけで研究技術者を継続的に雇用し、マンノシダーゼの研究で成果をあげることができた。また、CREST「糖鎖の生物機能の解明と利用技術」(2002 – 2009) の共同研究では他の研究者とのネットワークが広がり、その後の研究に役立っている。

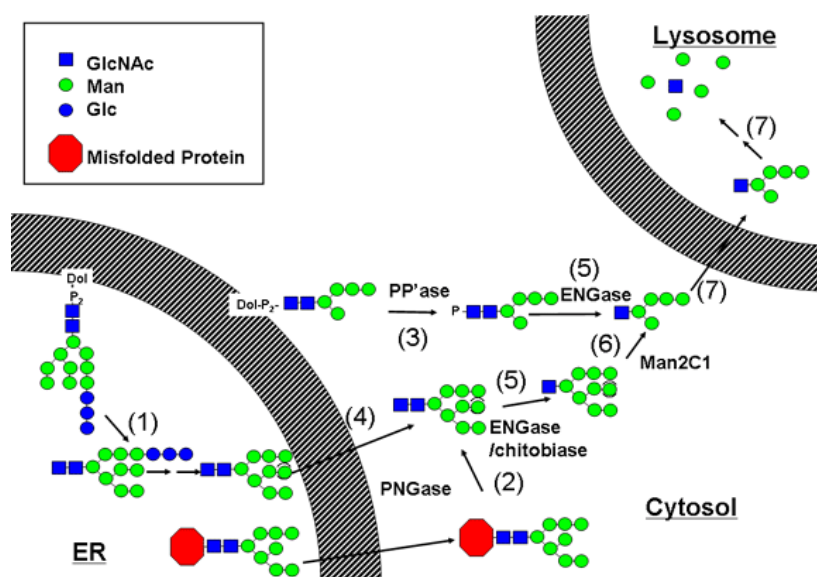


図 3-4 動物細胞における、予想される遊離糖鎖の生成とそのプロセッシング経路  
(理化学研究所ホームページ) <sup>18</sup>

(2) 研究成果から生み出された科学技術的、社会的及び経済的な波及効果

① 細胞質における糖鎖代謝の重要性の発見と展開

鈴木の研究は、細胞質は糖鎖の代謝場所として重要であるということを示し、非リソソーム系の糖鎖の代謝の重要性を明らかにしたものと見える。

1980 年代前半、蛋白質分解研究においてその研究の中心がリソソーム分解だったが、その後プロテアソームが登場し、細胞質における蛋白質分解がありとあらゆる生命現象に深く関わる事が判明した。

糖鎖代謝も 1970～1980 年代には多様な研究があったが、リソソームで行われるという

<sup>18</sup> <http://www.riken.jp/rikensysglyco/glycomtb/glycomtbJRes.html>

考え方が主流となった。その後の糖鎖代謝研究はリソソーム病関連の研究以外殆ど世界的に行われていなかったが、鈴木の研究によって、細胞質における糖鎖代謝の重要性が再認識され、今後の発展の基盤を構築したといえる。

## ② 研究領域の広がりや研究者の参加

ENGase については、ほぼ同時期に京大のグループがクローニングに成功している。彼らはカビで研究を進めていたが、線虫にも同じ酵素を発見した。今は動物にも同じ酵素が見つかり、遊離糖鎖の代謝の重要性に関する認識が高まり、関連する多くの研究が行われるようになってきている。

また、マンノシダーゼの研究は、鈴木とほぼ同じ時期にイタリアのグループも発表しているが、遊離糖鎖との関係やマンノシダーゼの機能については言及していなかった。

現在では、細胞質における糖鎖代謝の研究はかなり進み、この考えは広く受け入れられるようになった。

より広い観点から見た場合、1970～1980 年代の糖鎖研究は人数と分野において限られた研究者が行う領域であったが、研究ツールの進化や周辺分野の成果もあって、そのような状況は変化しており、糖鎖研究の意義が広く認められるようになってきている。

鈴木のおさきかけ期間以降に発表した論文の被引用件数を図 3-5 に示す。おさきかけ期間終了後、特に 2006 年頃から論文の被引用件数が増加しており、この分野への関心の高まりが窺える。

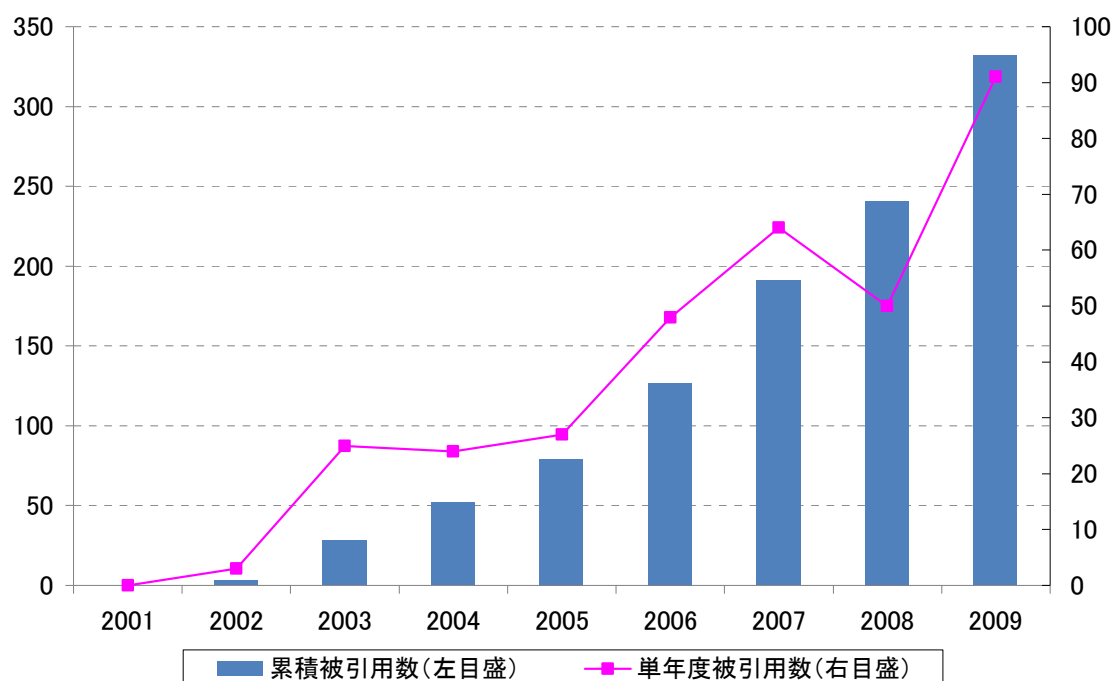


図 3-5 鈴木論文の被引用件数推移

③ 今後の可能性

研究成果から生み出された社会・経済的な効果・効用は現在のところは特に見あたらない。しかし、糖鎖と免疫や進化との関わりは、今後さらに研究され、そうした効果・効用につながると考えられる。

具体的には、様々なインフルエンザウイルスにおいて糖鎖の相違は重要な意味を持っている。また、ウイルスや細菌の感染はまず糖鎖との相互作用から起こる。抗原の変化に対応した抗体を考える際にも、糖鎖は非常に重要な役割を占める。

また、リソソーム病と同様に、細胞質での糖鎖代謝に係る疾患が存在することも考えられ、そのような疾患の理解や治療につながる可能性もある。

(3) その他（研究者からのさきがけの意義等についてのコメント）

ヒアリングにおいて、研究者からは以下のようなコメントがあった。

・糖鎖に係る基礎研究の必要性

糖鎖バイオマーカーについては米国でも予算が拡大し、日本もそのような傾向にある。しかし、糖鎖研究は基本的にまだ基礎研究段階にあり、どうやって糖鎖が作られ、どうやって壊れていくかということの解明が重要と考えられる。病気の診断は重要であるが、同時に糖鎖の基礎研究も重視されるべきである。基礎研究の基盤がしっかりしていないと、大きな成果の出る応用研究にはつながらない。それとともに、欧米とは異なるオリジナリ

ティの高い領域で研究を行うことが重要である。

- さきがけの意義

これまでのテーマに加え新たな研究テーマに取り組む場合、さきがけの人脈が非常に役に立った。さきがけのグループは分野がヘテロの集団だったので、自分が門外漢のことはグループ内で専門家を見つけていろいろと意見を聞くことができた。また、研究室の立ち上げを経験できた意義は大きかった。

### 3.2.4 造血幹細胞の自己複製を誘導する生態学適所の解明（高倉 伸幸 第3期）

#### (1) 研究成果の発展状況や活動状況に関して

さきがけ期間中は、造血幹細胞の自己複製能、未分化性維持といった幹細胞性機構の解明をテーマとした。

高倉らは、造血幹細胞の増殖は血管領域で生じるのではないかという仮説に立脚し、血管領域と骨芽細胞領域での幹細胞のふるまいを、分子レベルで解析し、幹細胞の未分化性、自己複製能、長期生存といういわゆる stemness（幹細胞らしさ）の本質にせまりたいと考えていた。

さきがけ期間中は遺伝子改変マウスによる機能解析を主な実験手段とし、造血幹細胞の DNA 複製に関与する遺伝子改変マウス PSF1 の機能解析、造血幹細胞の幹細胞性に関わる基盤分子 TIE2 の機能解析、造血幹細胞の接着、細胞死抑制に関与する候補遺伝子、galectin-3 の機能解析などを行い、各プロセスにおける主要な遺伝子の同定に成功した。TIE2 が恒常的に活性化状態にあると幹細胞が休眠状態にあり、骨髄における骨芽細胞由来のアンジオポエチン-1 が幹細胞の休眠状態を誘導するという仮説を証明した。<sup>19</sup>

この流れを受けて、さきがけ終了後は、造血幹細胞自ら血管壁細胞に分化転換し、未成熟血管を成熟化することを明らかにした。また、造血幹細胞の自己複製の解明のために、さきがけ期間中に単離した GINS 構成分子の機能解析を行った。

高倉は、血管新生における造血幹細胞の機能解明も研究テーマとしている。

さきがけ期間前に、造血幹細胞は血管内皮細胞の遊走を誘導する機能があることを発表した。さきがけ終了後に、造血幹細胞自ら血管壁細胞にリプログラミングにより分化転換し、未成熟血管を成熟化することを明らかにした。

造血系と血管系の発生の関連性を研究することで、血管と幹細胞をキーワードにして、病態形成や個体（臓器）形成の分子機構を、微小環境、微小循環の形成促進、抑制の両面から統御的に解明する研究を進めている。

全般にさきがけ期間中に実施した研究が、さきがけ終了後に臨床応用に展開されてきた。造血幹細胞の自己複製機能、休眠化等の解明は、再生医療に応用する方向で研究が進められている。現在、CREST における iPS プロジェクトにも参加しており、iPS 細胞を経由しないで、直接目的組織に分化させる研究も進めている

また、造血幹細胞の研究はその応用研究を行いつつ、がん幹細胞に領域を拡げている。

---

<sup>19</sup> [http://www.jst.go.jp/kisoken/presto/seika/h16\\_jigo/time.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/presto/seika/h16_jigo/time.pdf)



造血幹細胞の DNA 複製に係る PSF1 が、がん細胞を認識するのにも利用できることが分かる等、造血幹細胞とがん幹細胞に共通する分子メカニズムを明確化した。PSF1 の哺乳類での世界初の発見はさきがけ期間中の成果であったが、がん細胞での発現が強いことが明らかになった。関連する遺伝子等の知的財産権を取得し、その利用を進めている。

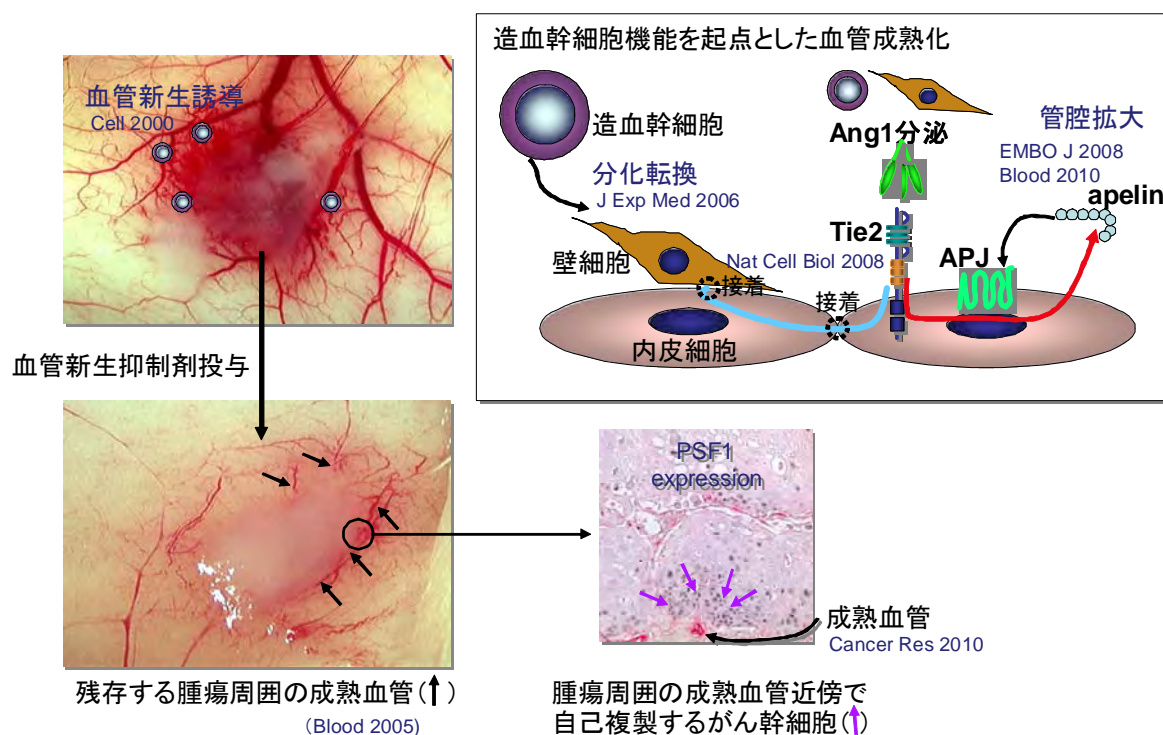


図 3-6 造血幹細胞ニッチ研究から、がん幹細胞ニッチ研究への展開  
(高倉による)<sup>20,21,22,23</sup>

<sup>20</sup> Okamoto R, Ueno M, Yamada Y, Takahashi N, Sano H, and Takakura N. Hematopoietic cells regulate the angiogenic switch during tumorigenesis. *Blood* 105: 2757-2763, 2005.

<sup>21</sup> Yamada Y, Takakura N. Physiological pathway of differentiation of hematopoietic stem cell population into mural cells. *J Exp Med* 203: 1055-1065, 2006.

<sup>22</sup> Kidoya H, Ueno M, Yamada Y, Mochizuki N, Nakata M, Yano T, Fujii R, Takakura N. Spatial and temporal role of the apelin/APJ system in the caliber size regulation of blood vessels during angiogenesis. *EMBO J*. 27:522-534, 2008.

<sup>23</sup> Yumi Nagahama, Masaya Ueno, Satoru Miyamoto, Eiichi Morii, Takashi Minami, Naoki Mochizuki, Hideyuki Saya, and Nobuyuki Takakura PSF1, a DNA Replication Factor Expressed Widely in Stem and Progenitor Cells, Drives Tumorigenic and Metastatic Properties *Cancer Res* 2010 70: 1215-1224.

## (2) 研究成果から生み出された科学技術的、社会的及び経済的な波及効果

造血幹細胞関連の特許は国内で審査請求中で、韓国、英国、カナダ等複数国でも PCT 出願が行われている。「脂肪組織を用いた心筋細胞の作製技術とその応用」については、既に特許が成立しており、心筋細胞関連での利用等が期待される。

再生医療での実用化は、大阪大学（澤芳樹教授）における拡張型心筋症患者への細胞シートの利用や東京女子医科大学（岡野光夫教授）における角膜移植などへの応用が進んでいる。高倉の研究もそれと軌を一にしたものであり、再生医療の実用化に寄与すると考えられる。

また、骨髄で血小板が放出される環境を試験管内で再現する、多孔薄膜、不織布複合膜を用いた 3 次元培養系の構築に成功し、この培養系を用いた iPS 細胞からの血小板大量産生のアプローチを試みるべく準備を進めている。JST の A-STEP 事業（研究成果最適展開支援事業）事業に 2009 年 10 月採択され、民間企業と共同で特許を出願した。膜の事業化とそれで作製する血小板の事業化を目指している。

このように、幹細胞の利用、細胞の培養生産技術等の活用による再生医療の実用化は進みつつあり、高倉の研究はその方向に具体的な成果を与えているといえる。

また、がん幹細胞の研究は、正常細胞からのがん細胞の発生、またその増殖等の研究に利用できる。白血病幹細胞については 1980 年代から関連研究があったが、高倉の研究では固形がんにおけるがん幹細胞の可視化と、その薬剤耐性を証明した。

がん幹細胞の研究者は 5, 6 年前にはほとんどいなかったが、数年前に癌学会でとりあげられ、近年では人材も増加している。

癌治療や癌診断の幹細胞利用に企業も関心を示しており、今後実用化に向けた研究がさらに拡大すると考えられる。

高倉の研究は基本的に以下の 4 つの領域で進められており、今後もその方向で展開し、科学技術的、社会的及び経済的な波及効果をあげると考えられる。このうち①～③はさきがけの研究成果の延長上にあるものといえる。

- ① 心筋細胞の作製とその再生医療等への応用
- ② 幹細胞を利用した血小板製造
- ③ がん幹細胞を利用したがん治療薬開発
- ④ 血管新生抑制剤開発

高倉のさきがけ期間以降に発表した論文の被引用件数を図3-7に示す。さきがけ期間終了後、年々、被引用件数が増加する傾向がみられる。2005年にMOLECULAR AND

CELLULAR BIOLOGYに掲載された論文<sup>24</sup>が継続的に引用されている他、2008年に NATURE CELL BIOLOGYに掲載された論文<sup>25</sup>は2009年に24件引用されている。

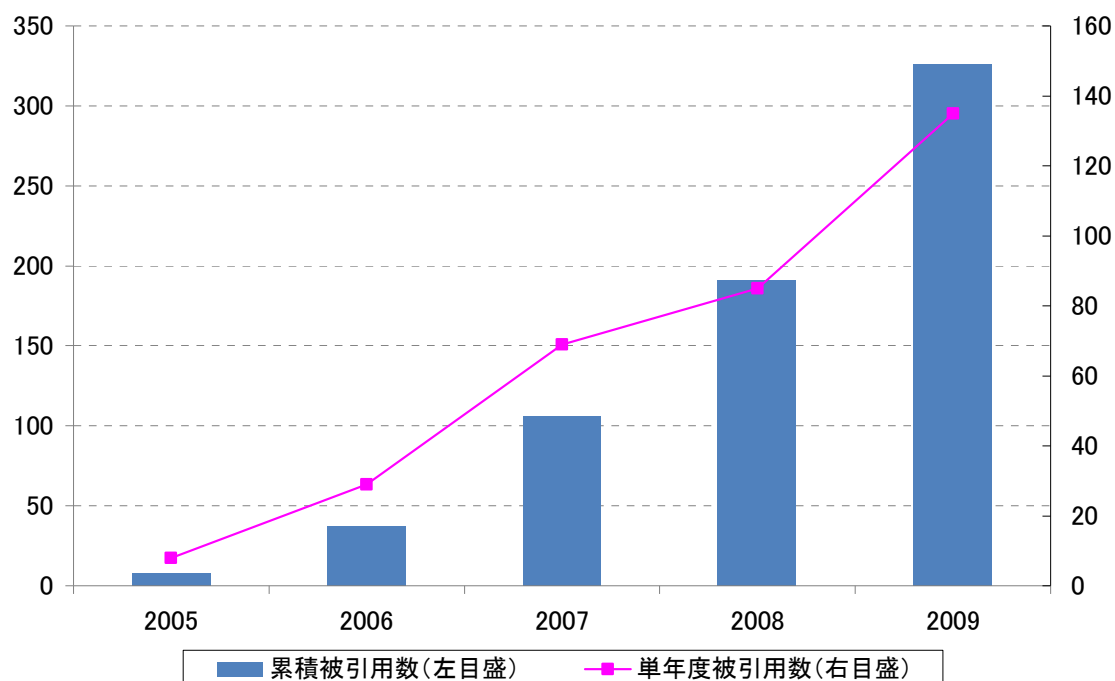


図 3-7 高倉の論文被引用件数推移

(3) その他（研究者からのさきがけの意義等についてのコメント）

ヒアリングにおいて、研究者からは以下のようなコメントがあった。

- ・ 「タイムシグナルと制御」は特に領域等は限定されておらず、研究成果とともに人材育成や人材交流的な側面が重視されていたのはよかった
- ・ 共同研究や研究面での交流は、プログラムの後5～10年経って開始されることもあり、そのような基盤として役立っている。その意味では日常の研究では交流しにくい異分野の人材との接点大きいプログラムのほうがよい
- ・ アウトプットの成果が求められるというより、他の人間はやっていない新領域をやるというエネルギーや思考能力が養われたという点で意義が大きかった。
- ・ アドバイザーには産学の著名な研究者が参加され、そのアドバイスが役に立った
- ・ さきがけの性質が最近アウトプット重視の方向になっているが、アウトプットを

<sup>24</sup> Fukuhara S, Sakurai A, Sano H, Yamagishi A, Somekawa S, Takakura N, Saito Y, Kangawa K, and Mochizuki N. Cyclic AMP potentiates VE-cadherin-mediated cell-cell contact to enhance endothelial barrier function through an Epac-Rap1 signaling pathway. *Mol Cell Biol* 25:136-146, 2005.

<sup>25</sup> Fukuhara S, Sako K, Minami T, Noda K, Kim HZ, Kodama T, Shibuya M, Takakura N, Koh GY, Mochizuki N. Differential function of Tie2 at cell-cell contacts and cell-substratum contacts regulated by angiopoietin-1. *Nat Cell Biol*. 10: 513-526, 2008.

求めるのは CREST のようなプログラムで考慮すべきではなかろうか。

- 若い人でいい人材が育つことが可能になるプログラムをさきがけ事業に期待している。どういう領域の人材を集めるかで研究の性質が決まってくる面があるので、その点も考慮してほしい。

### 3.2.5 蛋白翻訳後側鎖アミノ酸付加の分子機構（瀬藤 光利 第3期）

#### (1) 研究成果の発展状況や活動状況

瀬藤の研究は、論文、特許、招待講演件数等の点において、さきがけ期間中に比べてさきがけ終了後が顕著に増加している。これはさきがけ期間中は研究の萌芽の段階であったものが多く、それが終了後に具体的な成果として花開いているためといえる。

ストレス、加齢発達、記憶学習といったタイムシグナルに対して、生体は応答機構を備えている。応答の重要な制御ポイントに、ホルモンや神経ペプチドといった伝達物質やその受容体の輸送がある。伝達物質の細胞内輸送のルールとしてチューブリンという蛋白質でできる微小管が重要である。チューブリンはグルタミン酸やグリシンといった単アミノ酸の付加を受けるが、その酵素実体は明らかでなかった。瀬藤は酵素実体を明らかにすれば、生化学的、細胞生物学的、遺伝学的に細胞内輸送の制御の実体に切り込むことができると考えた。そこで、このチューブリンの翻訳後修飾が細胞内輸送の制御ポイントである可能性に注目し、酵素実体とその分子機構を明らかにすることを、さきがけでは研究した。

具体的には、さきがけ期間中は蛋白翻訳後修飾としての側鎖アミノ酸付加の機構と機能解析をテーマとし、微小管の構成分子 $\alpha$ 、 $\beta$ -チューブリンにグルタミン酸を付加する酵素を同定し、構造を決定、各チューブリンに特異的な酵素であることを示した。また、これらの酵素は大きなファミリーを形成していることを示した。<sup>26</sup>

さきがけ終了後は、さきがけのテーマである単アミノ酸側鎖付加機構について研究を深化させ、哺乳類においてグリシン及びグルタミン酸側鎖付加を行う酵素を同定した。独創的な着眼で、特にグリシン付加酵素の報告は世界初であった。機能的にも、神経細胞内の分子の極性にアミノ酸付加が重要であることを明らかにしている。<sup>27</sup>

また、さきがけ期間中に、質量顕微鏡をチューブリンを対象にした研究に利用し、マウス脳内でのチューブリンの分布を可視化する挑戦を開始した。

さきがけ応募時に既に質量顕微鏡開発の構想はあり、質量顕微鏡の開発はさきがけ期間中の2004年にすでに開始されており、全米科学者協会（AAAS、サイエンス誌の母体）の総会でも質量顕微鏡法について招待講演を行っている。ただしその成果は、直接的には科学技術振興機構の「先端計測分析技術・機器開発事業」の成果である。

後述するように、質量顕微鏡の製品化は現在既に行われており、多様な生体分子の研究に幅広く利用されつつある。

<sup>26</sup> <http://www.jst.go.jp/kisoken/presto/sakigakeweb/time/time3.html>

<sup>27</sup> Konishi Y. and Setou M.: Tubulin tyrosination navigates the kinesin-1 motor domain to axons, *Nature Neuroscience*, 2009 May;12(5):559-67.

2008年に発表した論文<sup>28</sup>は、米国分析化学会誌でこの時期最もダウンロードされた論文として紹介された。この装置開発と医学的応用の成果に関して Gordon Research Conferences やハーバード大学の Stanley Center Seminar 等の講演に招待され国際的に高い評価を受けている。

これ以外の成果として、以下があげられる。

- さきがけ期間中に、神経細胞の軸索の末端での蓄積を防ぐ蛋白質として **Scraper** を同定した。さきがけ終了後に、**Scraper** が神経伝達物質の放出を制御していることを明らかにした<sup>29</sup>。これは、ユビキチンプロテアソーム系の蛋白質分解が神経伝達に関与することを実証した世界で初めての報告である。セル誌の表紙になり、大きな反響を呼んだ。
- ポリグルタミンの翻訳後修飾はさきがけ以外（科研費・若手A）での研究成果であるが、さきがけ期間中にポリグルタミン欠損マウスを開発し、さきがけ終了後に論文文化した。

## (2) 研究成果から生み出された科学技術的、社会的及び経済的な波及効果

### ① 質量顕微鏡関連<sup>30</sup>

質量顕微鏡 (high resolution Imaging Mass Spectroscopy:IMS) は、質量分析 (MS) と顕微鏡を融合して開発された技術である。一般的な質量分析法は、試料中の分子の種類を明らかにできるが、分子の位置情報を得ることができない。一方、従来の顕微鏡は位置情報を得ることができるが、未知分子の同定はできない。この両方の長所を生かし、短所を補うべく開発されたのが質量顕微鏡である。

質量顕微鏡では、プローブを準備する必要なしに MS によって分子の種類に関する情報を得ることができる。また、顕微鏡的 2 次元走査により、細胞や切片中の位置情報を得ることができる。問題はどのようにして局所から物質をイオン化するかである。

イオンをぶつけてイオン化しマッピングする方法は、1950年代から SIMS (Secondary Ion-microprobe Mass Spectrometry) と呼ばれ、鉄鋼産業や半導体産業では広く利用されてきた。この方法では、イオンビーム (1次イオン) を試料に照射した時に放射される試料のイオン (2次イオン) を質量分析する。しかし、SIMS では生体分子の多くはバラバラになってしまい、利用することができなかった。

<sup>28</sup> Shimma S, Sugiura Y, Hayasaka T, Zaima N, Matsumoto M, Setou M: Mass imaging and identification of biomolecules with MALDI-QIT-TOF-based system **Anal. Chem.**, 2008, 80(3), 875-885.

<sup>29</sup> Yao I, Takagi H, Ageta H, Kahyo T, Sato S, Hatanaka K, Fukuda Y, Chiba T, Morone N, Yuasa S, Inokuchi K, Ohtsuka T, MacGregor GR, Tanaka K and Setou M: SCRAPER-dependent ubiquitination of active zone protein RIM1 regulates synaptic vesicle release, **Cell**, 2007, 130, 5, 943-957.

<sup>30</sup> 実験医学 Vol.28no.1(2010-1)参照。

それが、1980年代以降レーザーの利用が開始され、マトリックス支援レーザー脱離イオン化法 (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization, MALDI) の開発により、生体分子を対象にできるようになった。マトリックスと呼ばれる物質が試料組織切片に塗布されると、レーザー光の照射で試料のイオン化がソフトに行われる。イオン化が可能になれば、イオンの質量と電荷の比を検出器で測定し、その情報をもとにイオン化される前の物質の同定もしくは推定が可能になる。2002年に島津製作所の田中耕一氏はこの発明でノーベル賞を受賞した。MALDI-TOFMS (TOFMS は Time of Flight Mass Spectrometry、飛行時間型質量分析法)装置は、日本、米国、欧州で各々別々に開発、発売された。

質量顕微鏡はこの MALDI を 2次元スキャンし、専用のソフトウェアを使用することで注目する分子のマスペクトルを抽出し、切片上の各点でのシグナル強度を色分布で表現する。

さきがけが萌芽となった顕微鏡レベルの解像度の質量イメージングは先端計測プロジェクトで実現した。質量分析を用いたイメージング装置は、瀬藤と島津製作所とのグループや欧米各社から 2006年頃にリリースされた。2009年秋の段階で、高解像度な質量顕微鏡はプロトタイプ機の開発が完了して、島津製作所が受注生産を行っている。<sup>31</sup>

質量顕微鏡は、脂質、糖脂質、蛋白質を含めて原理的にあらゆる種類の生体分子のイメージングに活用できる。研究分野への利用のみでなく、新たなバイオマーカー探索や診断に利用できる可能性がある。実際に胃癌組織に特異的に発現している蛋白質の検出等の研究が進められており、今後の活用が期待される。特許についてもかなりの数が出願申請されており、その実用化が進むと考えられる。

多くの分析技術は、0次元→1次元→2次元→3次元といった形で進化し、そのプロセスで質的転換や応用範囲の拡大が行われた。具体的には、放射線の2次元解析技術としてX線技術が開発され、さらにそれが3次元のX線CTに展開された。NMRの応用も3次元のNMR-CTに展開され、診断用途や蛋白質の立体構造解析に展開された。

同様に、質量分析の2次元、3次元技術である質量顕微鏡は、さらに技術開発が進められ、用途開発も進む可能性が高い。

## ② 老化研究への展開

瀬藤は老化を「死亡率を時間で2回微分したもの」としてとらえている。死亡率は0歳～14歳で徐々に低下し、14歳以降は80歳近くまで増加する。この14歳以降80歳までの死亡率の増加において、30歳の間より40歳の間がなぜ死にやすいかという点に興味があるとしている。これは30歳と40歳の細胞では何が物質的に異なるのかという問題に置き換えて考えることができる。

---

<sup>31</sup> <http://www.shimadzu.co.jp/news/tec/tec02.html>

細胞内の物質は階層的には、ゲノム→エピゲノム→トランスクリプトーム→プロテオーム→メタボローム→（フェノーム）となっている。この階層の下に行けば行くほどカオティックな状況が出現し、環境因子から生体に入るシグナルが大きな影響を与えるようになる。

現在年齢が上がることによるゲノムの変化はないとされている。テロメアが回数券のように年齢で単調減少し寿命を規定するという仮説（ヘイフリック仮説）は、ブラックバーンの研究により、テロメラーゼが通常の細胞内でも常時修復していることがわかり、否定された。（ただし、CNV（コピーナンバーバリエーション）等によって、同じ個体のゲノムが多少変化する可能性はまだある。）

現在多くの研究者が注目しているのはエピゲノムの研究である。それらの研究の進展により、DNAのメチル化に関与する因子やクロマチン構造を制御しているスイッチが、分化や老化を制御できる可能性がある。瀬藤らが発見した、染色体の構造変化に関わるヒストン及びそのシャペロンの蛋白翻訳後修飾を行うグリシン化酵素も、分化や老化に関与しているのではないかというのが、瀬藤の仮説である。グリシン化はリン酸化、アセチル化、メチル化、ユビキチン化等とどのような論理関係にあるのかを明らかにするため、質量顕微鏡も利用した研究を進めていきたいとしている。

瀬藤のさきがけ期間以降に発表した論文の被引用件数を図3-8に示す。論文の被引用は2006年までほとんどなかったが、2007年以降急速に増加している。これは論文が発表された年が2006年以降であることによるが、質量顕微鏡の実用化とその利用が急速に進んだことを示している。



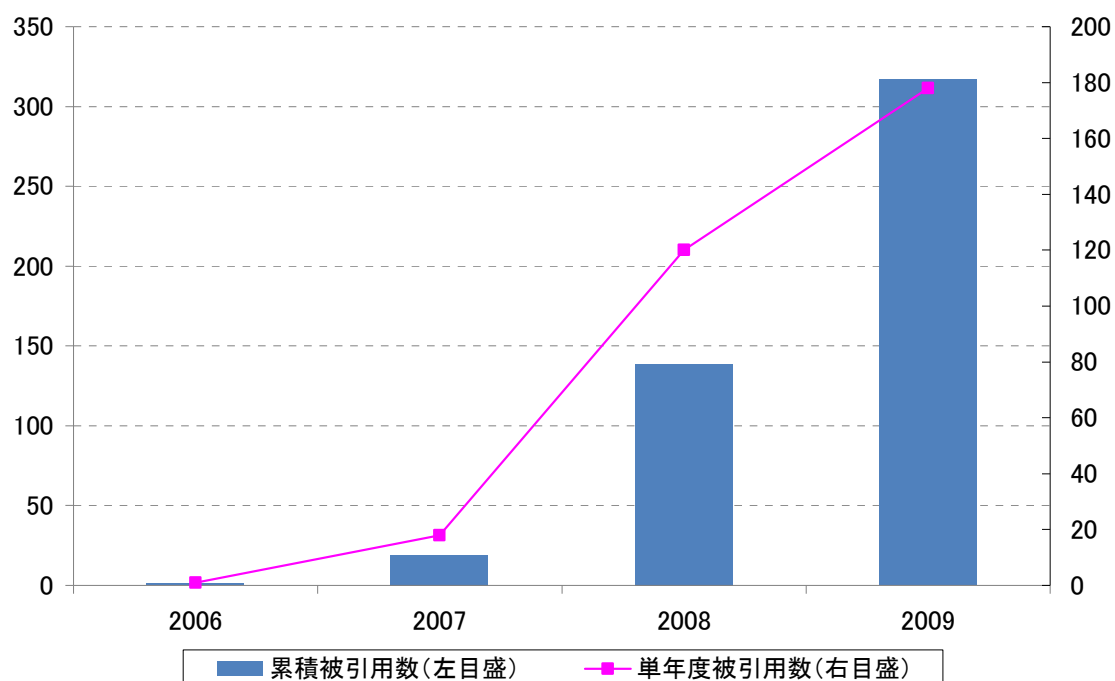


図 3-8 瀬藤の論文被引用件数推移

(3) その他（研究者からのさきがけの意義等についてのコメント）

ヒアリングにおいて、研究者からは以下のようなコメントがあった。

- ・ さきがけについては、その期間中の研究成果よりも、その後の成果を重視し研究を進めてきたが、研究総括を含めて、それを支援して頂いた。実際にさきがけ終了後に、論文、特許、招待講演、製品化等の成果が出てきた。
- ・ さきがけで独立したので、以降のすべての研究の発展、展開のきっかけはさきがけにある。研究総括の紹介で企業との繋がりができ、生理学研究所のナノ形態生理学部門の助教授に行ったことで、質量顕微鏡開発に成功できたと思う。

### 3.3 第3章のまとめ

研究総括へのヒアリング及び詳細調査対象となる5名の研究者を通じて、さきがけ終了後の発展状況を把握した。

研究総括からは、当領域からの発展状況として以下のような認識が示された。

- ・ ライフサイエンス分野で研究成果を出すには一般的に時間がかかるが、すぐに成果を出すというより、新しいコンセプトにつながる仮説提示型の研究を重視した。
- ・ 上記の考え方で、すぐには論文につながるような成果の出にくい研究もあったが、さきがけ終了後5~10年経って研究成果が出て、評価が高まる研究者も多いと考える。
- ・ 研究者間の交流、アドバイザーによる指導により、人材育成、人材交流の意味が大きく、その点でかなり成果をあげた。
- ・ ライフサイエンス分野の研究では、より研究期間が長いほうが望ましい面がある。ただし、提示された領域の中に限定された研究や出口の見える研究が求められる中で、さきがけは大きな役割があるといえ、今後もこのようなスキームは継続すべきである。

詳細調査対象の各研究者へのインタビューを通じて、上記の認識が裏付けられた。また、さきがけ研究が発展した結果として、以下のような事例を抽出し、本領域の特徴を浮き彫りにした。

星は、アルツハイマー病の発症原因研究で成果をあげるのみでなく、その成果を利用した治療や診断等の応用研究を行い、成果をあげつつある。

菊地は、生体内分子をリアルタイムに可視化して生物機能を示す手法開発で成果をあげ、それは他のさきがけ研究者を含めて多くの研究者に利用されている。

鈴木は、糖鎖代謝に係る場と物質に新たな知見を与えて研究領域を拡大させ、さらに糖鎖代謝とオートファジー（細胞内の蛋白質を分解する仕組み）との係りにも研究領域を拡大しつつある。

高倉は、造血幹細胞と血管新生の研究を進め、その成果を再生医療の臨床応用や癌の診断・治療に拡大しつつある。

瀬藤は、質量顕微鏡の開発とその利用により論文、特許等が急速に増加するとともに、さきがけで成果をあげた蛋白質翻訳後のアミノ酸付加等について、老化との係りに関する研究を進めている。