

(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

「情報と細胞機能」  
(2001-2006 年度)

研究総括 関谷剛男

2012 年 2 月 22 日

## 目次

要旨 .....	1
第1章 追跡調査について.....	3
1.1 調査の目的 .....	3
1.2 調査の対象 .....	3
1.3 研究領域の概要 .....	3
第2章 研究成果の発展状況や活用状況.....	10
2.1 参加研究者全体の動向.....	10
2.1.1 研究者の職位の推移.....	10
2.1.2 原著論文の発表件数.....	10
2.1.3 特許出願件数.....	12
2.1.4 研究者の受賞.....	17
2.1.5 研究者の研究助成金獲得状況.....	20
2.2 参加研究者の研究成果の発展状況.....	28
2.2.1 第1期生（13名）.....	28
2.2.2 第2期生（11名）.....	44
2.2.3 第3期生（8名） .....	56
2.3 第2章のまとめ .....	67
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.....	70
3.1 研究課題：有機アニオントランスポーター遺伝子群の機能解明と制がん剤デリバリーへの応用 .....	70
3.1.1 研究成果の発展状況.....	70
3.1.2 研究成果の科学技術の進歩への貢献.....	71
3.1.3 研究成果の応用に向けての発展状況.....	72
3.1.4 その他 .....	73
3.2 研究課題：ミトコンドリア病の病態発現機構の解明と遺伝子治療法の探索.....	76
3.2.1 研究成果の発展状況.....	76
3.2.2 研究成果の科学技術の進歩への貢献 .....	78
3.2.3 研究成果の応用に向けての発展状況 .....	79
3.3 研究課題：小脳失調症関連遺伝子の機能解明と治療に向けた標的遺伝子の導入技術開発 .....	80
3.3.1 研究成果の発展状況.....	80
3.3.2 研究成果の科学技術の進歩への貢献.....	82
3.3.3 研究成果の応用に向けての発展状況.....	83
3.3.4 その他 .....	83

3.4 研究課題:単一細胞での網羅的遺伝子発現解析によるマウス生殖細胞決定機構の解明 .....	86
3.4.1 研究成果の発展状況.....	86
3.4.2 研究成果の科学技術の進歩への貢献.....	87
3.4.3 研究成果の応用に向けての発展状況.....	89
3.4.4 その他 .....	89
3.5 第3章まとめ.....	91

## 要旨

戦略的創造研究推進事業の個人型研究(さきがけタイプ) 領域領域「情報と細胞機能」について、研究終了後5年を経た後、参加研究者の活動状況等を追跡調査し、客観的事実にもとづき、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た。

調査の対象は、2001年12月から2003年10月に3年間に渡って採択され、2005年3月～2007年3月に研究期間を終了した1期から3期の合計32名の研究者である。これらの研究者は関谷剛男研究総括(当時 三菱生命科学研究所 所長)のもと、8名の領域アドバイザーのサポートを得て、独創性の高い幅広い研究課題に挑戦し、それぞれの分野における新しい発見や新しい概念の提唱を行い、当該分野の研究の進展に大きく貢献した。

本追跡調査において、本領域の研究者が、さきがけ終了後、どのようなキャリアを経てそれぞれの研究成果をどのように発展させたかを明らかにし、さきがけ事業の意義を考察する。

第1章では、調査の目的、研究領域の概要、各研究者の採択時、終了時、および調査時の所属と役職の動向を示した。

第2章では、(1)研究者の職位の推移、(2)原著論文の発表件数、(3)特許出願件数、(4)受賞(5)研究助成金獲得状況等を調査し、その結果をもとに、参加研究者の全体の動向を追跡した。

職位については、さきがけ採択時は半数以上が助教授や助手であったが、調査時には、3割が准教授、5割が教授職を得ていることや、採択時には定職のなかった研究者もすべて、定職を得ている活躍している様子が窺えた。

論文発表件数は、32名の研究者の総論文数989報の内、さきがけ期間終了後に発表された論文数は668報と総論文数の67.5%に及んでいた。投稿誌は、世界的にレベルの高い専門誌も多く、被引用件数の高い論文も数多くあり、さきがけ終了後にも研究が進展している様子が窺える。

特許出願件数は、全体で62件であり、そのうち調査時点で、特許登録された件数は18件と全体の29%であった。残りの多くは「拒絶査定」もしくは「未審査請求によるみなし取下」となっている。また、特許登録のうち50%がJST単独出願のものであった。

受賞件数は、さきがけ期間中13件、さきがけ終了後23件、合計36件で、研究業績が評価されていることが分かる。阿部高明の8件を筆頭に、村田茂徳の5件、高橋倫子の4件、中田和人の3件、亀井康富、吉田秀郎、山下潤の2件など、複数受賞の研究者もいた。

研究助成金については、さきがけ終了後、全ての研究者が文部科学省の科研費の代表研究者として採択されている。吉田秀郎(1期生)と平井宏和(2期生)の2名は、さきがけ終了後、SORSTで、研究を発展させている。また、JSTの「産学共同シーズイノベーション化事業」、「シーズ発掘試験」、「研究成果展開事業」に進んでいる研究者、あるいはCRESTの研究打評者やERATOの研究総括として、活躍している研究者もいる。その他に、厚生労働省や経済産業省の大型の競争的研究資金を獲得して、活躍している研究者など、それぞれの研究者はさきがけ終了後の発展研究で注目すべき研究成果を多く出している。

個々の研究者に関しては、さきがけ期間中の研究成果と、さきがけ終了後の研究発展状況を、各研究者別にまとめ、研究の進展を把握した。

第3章は、「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」の観点から、第2章で際だった研究者4名について、詳細調査を実施した。

その結果、阿部高明と平井宏和はさきがけの研究成果を発展させて、それぞれ、医工学研究科の教授、医学研究科の教授の立場で、基礎研究から応用研究への展開を意識して、研究成果の応用に向けての発展を遂げている。

中田和人は生命環境科学研究所の教授として、齋藤通紀は基礎医学の教授として、斬新な手法による基礎研究の基盤を作りから、同分野における精力的な進展をもたらし、研究成果の科学技術の進歩への貢献していることが分かった。

これらの調査を通して、本領域は「細胞機能とその関わりを独創的な斬新な手法、アプローチで明らかにすることにより、生命システムの謎に挑む研究を対象とするものである。」としていたが、当時、挑戦的な研究を試みる若手の優秀な研究者が採択され、さきがけ期間中の研究成果がさらに発展して、科学技術の進歩へ貢献のみならず、応用に向けての展開もみごとに達成していることが判明した。さらに、さきがけ制度は若手研究者が、独自のアイデアを研究成果として、結実させ、その後、研究者として独立してゆくために大きな役割をになっていることも分かる。

## 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(さきがけタイプ)(以下、さきがけ研究)において、研究終了後一定期間を経た後、参加研究者の活動状況等を調査し、客観的事実にもとづき、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、事後評価を補完するとともに、科学技術振興機構(以下、JST)の事業及び事業運営の改善に資することを目的とする。

### 1.2 調査の対象

本追跡調査はさきがけ研究領域「情報と細胞機能」の32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。なお、さきがけは個人型研究であるため、各研究者がそれぞれに1研究課題を設定し、研究を展開しているため、参加研究者全員を調査した。

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	2001年12月-2005年3月	2005年4月-2011年9月	13
第2期	2002年11月-2006年3月	2006年4月-2011年9月	11
第3期	2003年10月-2007年3月	2007年4月-2011年9月	8

### 1.3 研究領域の概要

「情報と細胞機能」の研究総括は関谷剛男(当時 三菱生命科学研究所 所長)であり、研究領域の概要は以下のとおりである。<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> 「情報と細胞機能」 領域 HP、情報と細胞機能パンフレットなど

<http://www.jst.go.jp/kisoken/presto/>、

<http://www.jst.go.jp/kisoken/presto/ja/kenkyu/index.html>、

<http://www.jst.go.jp/kisoken/presto/complete/cellfunction/index.html>、

<http://www.jst.go.jp/kisoken/presto/ja/kenkyu/18cellfunction.html>、

<http://www.sakigake.jst.go.jp/pamphlet/18cellfunction.pdf>

この研究領域は、細胞がプログラム化された遺伝子情報(内的情報)でそれぞれの機能を発揮していること、この機能が環境等に由来する多くのシグナル(外的情報)の作用で様々な影響を受けていることの観点から、これらの内的ならびに外的情報と細胞機能との関わりを独創的で斬新な手法、アプローチで明らかにすることにより、生命システムの謎に挑む研究を対象にするものである。

具体的には、これら情報と細胞との相互作用の結果として発症するがん、痴呆などの高齢者の疾患、生活習慣病、アレルギー疾患など様々な疾患の病因解明ならびにその克服のための方法の探索に関する研究が含まれる。

このように、本領域は 内的ならびに外的情報と細胞機能との関わりに着目し、生命システムの謎の解明への展開をめざして研究を進めている。この領域の概要に沿って研究を行うため、8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。<sup>2</sup>

表 1-2 領域アドバイザー

領域アドバイザー	所属	役職	任期
菊谷 仁	大阪大学微生物病研究所	教授	2001年6月～2007年3月
渋谷 正史	東京大学医科学研究所	教授	同上
下遠野 邦忠	京都大学ウイルス研究所	教授	同上
中島 元夫	ジョンソン&ジョンソン株式会社	ディレクター	同上
野田 哲生	財団法人 癌研究会癌研究所	所長	同上
半田 宏	東京工業大学 大学院	教授	同上
古市 泰宏	株式会社 ジーンケア研究所	所長	同上
若林 敬二	国立がんセンター研究所	副所長	同上

(注) 所属と役職はさきがけ終了時点を記載

研究課題(研究者)の公募は2001年度から3年間にわたり、3度行い、総計32件の研究課題を採択した。表1-3に各期の研究課題、研究者ならびに所属機関と役職を示す。<sup>3</sup>

本領域は2001年6月に発足し、同年12月より1期生13名、2002年11月より2期生12名、2003年10月より3期生9名がそれぞれの研究を開始したが、2期生、3期生それぞれ1名の途中辞退者があり、

<sup>2</sup> 「情報と細胞機能」領域 HP <http://www.jst.go.jp/kisoken/presto/complete/cellfunction/index.html>、  
研究領域事後評価用資料

<http://www.jst.go.jp/pr/evaluation/problem/problem2/kisoken/h18/20070725/hyoka05.html>

<sup>3</sup> 研究領域事後評価用資料

<http://www.jst.go.jp/pr/evaluation/problem/problem2/kisoken/h18/20070725/sanko/05jyouho.pdf>

計32名が本領域の研究を全うし、2007年3月末日の3期生の研究期間の終了により本研究領域は終了した。

研究領域「情報と細胞機能」はライフサイエンスのすべての領域を含むと言って良いほどの幅広い設定となっており、門戸を広げて優れた若手研究者の登用を図ったものと理解される。本プロジェクトの研究目標に合致した将来に期待できる独創性の高い課題が採択されている。選択された課題は、ねらい通りライフサイエンスの広い領域に渡っており、ともすれば見落されがちな若手研究者による優れた研究が選ばれている。

表 1-3 研究課題と研究者(第1期、第2期、第3期) (2011年10月調査)

期 (採択年度)	研究課題	研究者	採択時所属・役職	終了時所属・役職	追跡調査時所属・役職
第1期生 (2001年度) (13名)	1分子からの定量的解析によるシナプス活性化機構の解明	芦高 恵美子	関西医科大学 医化学講座 講師	関西医科大学 医化学講座 講師	大阪工業大学工学部生命工学科 教授
	有機アニオントランスポーター遺伝子群の機能解明と制がん剤デリバリーへの応用	阿部 高明	東北大学 医学部 講師	東北大学 医学部 講師	東北大学大学院医工学研究科生体再生医工学 教授
	生きたマウスにおけるがん遺伝子産物活性化の観察	大場 雄介	大阪大学 微生物病研究所 助手	東京大学 大学院医学系研究科 助手	北海道大学大学院医学研究科病態医科学分野 准教授
	神経難病におけるタンパク質リフォールディング・分解能検出系の構築	小坂 仁	国立精神・神経センター 外来研究委員	神奈川県立こども医療センター 神経内科科長	神奈川県立こども医療センター 神経内科科長
	睡眠時呼吸障害と痴呆との関係解明	角谷 寛	京都大学 医学部 研究員	京都大学 大学院医学研究科 助教授	京都大学大学院医学研究科 准教授
	核内受容体コファクターによる脂肪形成の制御	亀井 康富	大阪バイオサイエンス研究所 研究員	国立健康・栄養研究所 特別研究員	東京医科歯科大学 特任教授
	ゴルジ体の多様性とその生理学的意義の解明	後藤 聡	国立遺伝学研究所 助手	三菱化学生命科学研究所 グループリーダー	慶應義塾大学 医学部 特任講師
	疾病の発症、進行におけるリン脂質因子の生体内動態解析	佐々木 雄彦	東京都臨床医学総合研究所 主任研究員	秋田大学 医学部 教授	秋田大学大学院医学系研究科 教授
	環境ストレスに応答する細胞内情報伝達機構の解明	武川 睦寛	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	名古屋大学 環境医学研究所 分子シグナル制御分野 教授
	新素材キャピラリーガス検出器による細胞機能解析	門叶 冬樹	山形大学 理学部 助手	山形大学 理学部 助手	山形大学 理学部 物理学科 准教授
	ミトコンドリア病の病態発現機構の解明と遺伝子治療法の探索	中田 和人	筑波大学 生物科学系 講師	筑波大学 大学院生命環境科学研究科 助教授	筑波大学 生命環境科学研究科 教授
	転写伸長反応の制御を介した細胞機能発現機構の解明	山口 雄輝	バイオテクノロジー開発技術研究組合 博士研究員	東京工業大学 大学院生命理工学研究科 助手	東京工業大学大学院生命理工学研究科 准教授
センサー型転写因子とセンサー型 RNase による生体防御ネットワークの解明	吉田 秀郎	京都大学 大学院生命科学研究所 研修員	京都大学 大学院理学研究科 助教授	兵庫県立大学大学院生命理学研究科 教授	

期 (採択年度)	研究課題	研究者	採択時所属・役職	終了時所属・役職	追跡調査時所属・役職
第2期生 (2002年度) (11名)	ミトコンドリア病発生制御分子の認識機構の解明	秋光 和也	香川大学 農学部 助教授	香川大学 農学部 教授	香川大学 農学部 教授
	染色体ゲノムの機能領域を区分するバウンダリーエレメントの解明とその応用	石井 浩二郎	久留米大学 分子生命科学研究 所 助手	久留米大学 分子生命科学研究 所 講師	大阪大学生命機能研究科・染色体機 能制御研究室 准教授
	シナプス回路形成機構のゲノム遺伝学的解析と精神 研究への応用	曾根 雅紀	日本学術振興会 特別研究員	京都大学 医学研究科 特任助教授	東邦大学理学部生物分子科学科 講師
	2光子励起法で解析する開口放出関連蛋白質の作 用機序と糖尿病の病態解明への応用	高橋 倫子	岡崎国立共同研究機構 生理 学研究所 助手	自然科学研究機構 生理学研究所 助手	東京大学大学院医学系研究科疾患生 命工学センター 構造生理学部門 講師
	がん抑制遺伝子 RB1CC1 の機能解明とがん克服へ の挑戦	茶野 徳宏	滋賀医科大学 医学部 助手	滋賀医科大学 医学部 助教授	滋賀医科大臨床検査医学講座 准教 授
	糖鎖構造マスターコントロール遺伝子群による細胞 機能の制御と創薬研究への応用	豊田 英尚	千葉大学 大学院薬学研究院 助手	千葉大学 大学院薬学研究院 助教授	立命館大学薬学部 教授
	組織特異的なアイソフォームの関与する新しい細胞 内ネットワークの解明	西 毅	Tufts School of Medicine, Research Assistant Professor	大阪大学 産業科学研究所 特任助手	大阪大学産業科学研究所 准教授
	小脳失調症関連遺伝子の機能解明と治療に向けた 標的遺伝子の導入技術開発	平井 宏和	St. Jude Children's Research Hospital 特別研究員	金沢大学 大学院医学系研究科 助教授	群馬大学大学院医学系研究科神経生 理学分野 教授
	低酸素シグナルによる生体機能調節機構の解明と 疾患治療への応用	牧野 雄一	東京大学 医科学研究所 教 務職員	東京大学 医科学研究所 助手	旭川医科大学内科学講座病態代謝内 科学分野 講師 医局長
	受精の膜融合を制御する分子メカニズムの解明と不 妊治療への応用	宮戸 健二	大阪大学 微生物病研究所 助手	国立成育医療センター研究所 室長	国立成育医療研究センター 生殖・ 細胞医療研究部 室長
脳のナトリウムレベルセンサーの解明と生活習慣病 克服への応用	渡辺 英治	岡崎国立共同研究機構 基礎 生物学研究所 助教授	岡崎国立共同研究機構 基礎生物 学研究所 助教授	自然科学研究機構 基礎生物学研究 所 准教授	

期 (採択年度)	研究課題	研究者	採択時所属・役職	終了時所属・役職	追跡調査時所属・役職
第3期生 (2003年度) (8名)	単一細胞での網羅的遺伝子発現解析によるマウス生殖細胞決定機構の解明	齋藤 通紀	理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター チームリーダー	理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター チームリーダー	京都大学基礎医学系生体構造医学講座 機能微細形態学 教授 京都大学 物質-細胞統合システム拠点・連携教授
	膜輸送分子 Protrudin による神経突起形成機構の解明と神経再生への応用	白根 道子	九州大学 生体防御医学研究所 COE 上級研究員	九州大学 生体防御医学研究所 助教授	九州大学生体防御医学研究所細胞機能制御学部門 准教授
	有糸分裂チェックポイント遺伝子 CHFR のがん診断・治療への応用	豊田 実	札幌医科大学 医学部 助手	札幌医科大学 医学部 講師	札幌医科大学医学部分子生物学講座 教授(2011年6月逝去)
	膜型増殖因子の持つ細胞増殖のアクセル機能とブレーキ解除機能の分子機構の解明	東山 繁樹	愛媛大学 医学部 教授	愛媛大学 大学院医学系研究科 教授	愛媛大学医学部 教授 愛媛大学 プロテオ医学研究センター プロテオミクスコアラボ長
	核マトリクス結合蛋白質による RNP 再構築と分配機構の解明	廣瀬 哲郎	Yale University School of Medicine, Postdoctoral Fellow	産業技術総合研究所 生物情報解析センター機能性 RNA 解析チーム チーム長	産業技術総合研究所 バイオメディカル情報研究センター 機能性 RNA 工学チーム 研究チーム長
	Wnt シグナルによる神経細胞のネットワーク形成制御	三木 裕明	東京大学 医科学研究所 助教授	東京大学 医科学研究所 助教授	大阪大学蛋白質研究所細胞内シグナル伝達研究室 教授
	ユビキチンと分子シャペロンの連携による細胞機能制御機構の解明	村田 茂穂	東京都臨床医学総合研究所 研究員	東京都臨床医学総合研究所 首席研究員	東京大学大学院薬学系研究科 教授
	新規試験管内誘導システムによる分化再生研究	山下 潤	京都大学 大学院医学研究科 助教授	京都大学 再生医科学研究所 助教授	京都大学 再生医科学研究所附属幹細胞医学研究センター 准教授

課題事後評価は各期の終了年度毎に、研究総括により実施され、それぞれの研究者の課題別評価結果がJSTのホームページに公表されている。<sup>4</sup>

研究領域事後評価は、2007年3月にJSTの審議会委員と外部専門家により、①研究領域の中で生み出された特筆すべき成果、②科学技術及び社会・経済・国民生活等に対する貢献、③問題点、等に関して評価が行われ、その結果が「研究領域事後評価資料」と共にJSTのホームページに公表されている。

研究領域事後評価報告書には、「今回の研究成果の中には当該分野の進展に大きく寄与したものが多く見いだされることから、本領域遂行の意義はたいへん大きなものがあつたと評価される。実際に、研究成果はライフサイエンスの広い範囲にわたり、それぞれの分野における新しい発見、新しい概念の提出があり、我が国のサイエンスの進展に大きく寄与したことは間違いない。また、本領域で支援された研究者の多くがその後、(教授に就任など)プロモーションされているのもその成果の証といえる。特定の研究機関に研究者が集中しておらず、全国的に網羅していることも評価される。<sup>5</sup>」との記述がある。

さきがけ期間中の成果には世界的に傑出したものが多く、特質すべき成果として下記を挙げている。

- ◇ アニオントランスポーターLST-2 遺伝子の研究によるがん細胞選択的な制がん剤導入、という方法を開発し、がん治療技術の開発に貢献しつつある(阿部)。
- ◇ 小胞体ストレス応答研究の新経路を見だし、当該研究分野に新しい展開をもたらしたとともに、更なる新展開を見せようとしている(吉田)。
- ◇ 糸状菌毒素 ACR に対する受容体研究や ACR 毒素生合成に関与する遺伝子クラスターの特定など、地味ではあるが独創的な研究を発展させた(秋光)。
- ◇ 膜輸送分子としての protrudin の機能解析を進め、神経突起形成機構に新展開をもたらし、神経変性疾患の解明にも貢献する研究を進めている(白根)。
- ◇ 巨大プロテアゾーム形成時に分子集合を司るシャペロン分子群を発見し新しい研究分野を展開させている(村田)。
- ◇ 2光子励起断層画像法を駆使し、膵島における開口放出機構の研究に新展開をもたらし、糖尿病の病態解明などにも貢献する成果を挙げている(高橋)。
- ◇ ゴルジ体が異なったユニットに分かれており、それぞれ異なった機能を担うことを明らかにした(後藤)。
- ◇ ミトコンドリアゲノム欠損変異を持つマウスを作製し、特定のゲノム領域の欠損がひの不妊に繋がることを見いだした(中田)。
- ◇ プルキニエ細胞を中心とした小脳特異的レンチウイルスベクターを開発し、応用への道を拓いた(平井)。

<sup>4</sup> 研究領域「情報と細胞機能」事後評価

[http://www.jst.go.jp/kisoken/presto/seika/h16\\_jigo/saiboukinou.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/presto/seika/h16_jigo/saiboukinou.pdf)、

[http://www.jst.go.jp/kisoken/presto/seika/h17\\_jigo/H17report06.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/presto/seika/h17_jigo/H17report06.pdf)、

[http://www.jst.go.jp/kisoken/presto/seika/h18\\_jigo/H18report02.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/presto/seika/h18_jigo/H18report02.pdf)

<sup>5</sup> 研究領域「情報と細胞機能」事後評価

<http://www.jst.go.jp/pr/evaluation/problem/problem2/kisoken/h18/20070725/hyoka05.html>

## 第2章 研究成果の発展状況や活用状況

### 2.1 参加研究者全体の動向

#### 2.1.1 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、研究者全員のさががけ採択時、終了時および調査時の職位の推移を図2-1に示した。

教授の数はさががけ終了時の3名(秋田大学の佐々木雄彦、香川大学の秋光和也、愛媛大学の東山繁樹)から、15名と5倍になっている。増えた12名のうち、同じ大学内で准教授(助教授)から教授に昇進した研究者は1名(筑波大学の中田和人)、同じく講師から教授に昇進した研究者は2名(東北大学の阿部高明、札幌医科大学の豊田実)である。その他の9名は元の大学もしくは研究機関から独立して他の大学の教授に昇進した研究者である。

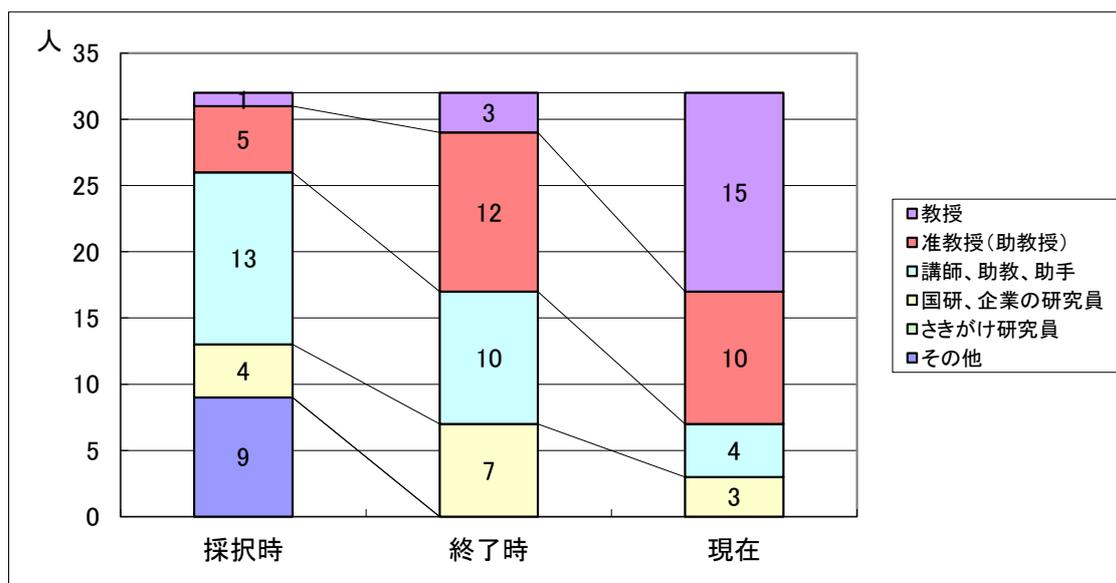


図 2-1 職位の推移-【情報と細胞機能】

#### 2.1.2 原著論文の発表件数

論文発表件数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、さががけ期間中と終了後の原著論文の数を比較した。

各研究者の論文は、論文データベースScopusを用いて検索し、①プロジェクト開始年から調査時点まで(1期生については2002年以降、2期生については2003年以降、3期生については2004年以降)に発表された原著論文(Article)数、ならびに、②プロジェクト終了時から調査時点まで(1期生については2005年以降、2期生については2006年以降、3期生については2007年以降)に発表さ

れた原著論文(Article)数を求め、②/①の比率を求めた。結果を表2-1に示した。

ただし、さきがけ期間の研究成果が、かならずしも、さきがけ期間中に論文として掲載されているとは限らない。またさきがけ期間中の論文にはさきがけ以前の研究成果が含まれている可能性もあるが、便宜上発表年で区分した。

2011年の論文は2011年9月時点でScopusに「Article」として登録されているもので、in pressのものには含まれていない。

表 2-1 研究者の論文(原著論文数)数 (2011年8月末検索 DB:SCOPUS)

期 (採択年度)	研究課題	研究者	①PJ開始 時からの 論文数	②PJ終了 後の 論文数	% ①/②
第1期生 (2001年度)	1分子からの定量的解析によるシナプス活性化機構の解明	芦高恵美子	24	19	79.2
	有機アニオントランスポーター遺伝子群の機能解明と制がん剤デリバリーへの応用	阿部高明	68	48	70.6
	生きたマウスにおけるがん遺伝子産物活性化の観察	大場雄介	59	44	74.6
	神経難病におけるタンパク質リフォールディング・分解能検出系の構築	小坂 仁	36	27	75.0
	睡眠時呼吸障害と痴呆との関係解明	角谷寛	8	6	75.0
	核内受容体コファクターによる脂肪形成の制御	亀井康富	38	33	86.8
	ゴルジ体の多様性とその生理学的意義の解明	後藤聡	15	12	80.0
	疾病の発症、進行におけるリン脂質因子の生体内動態解析	佐々木雄彦	78	52	66.7
	環境ストレスに応答する細胞内情報伝達機構の解明	武川睦寛	18	7	38.9
	新素材キャピラリーガス検出器による細胞機能解析	門叶冬樹	55	36	65.5
	ミトコンドリア病の病態発現機構の解明と遺伝子治療法の探索	中田和人	29	20	69.0
第2期生 (2002年度)	転写伸長反応の制御を介した細胞機能発現機構の解明	山口雄輝	65	47	72.3
	センサー型転写因子とセンサー型 RNase による生体防御ネットワークの解明	吉田秀郎	22	13	59.1
	ミトコンドリア病発生制御分子の認識機構の解明	秋光和也	27	21	77.8
	染色体ゲノムの機能領域を区分するバウンダリーエレメントの解明とその応用	石井浩二郎	3	1	33.3
シナプス回路形成機構のゲノム遺伝学的解析と精神研究への応用	曾根雅紀	8	5	62.5	
2光子励起法で解析する開口放出関連蛋白質の作用機序と糖尿病の病態解明への応用	高橋倫子	18	11	61.1	

	がん抑制遺伝子 RB1CC1 の機能解明とがん克服への挑戦	茶野徳宏	31	19	61.3
	糖鎖構造マスターコントロール遺伝子群による細胞機能の制御と創薬研究への応用	豊田英尚	20	14	70.0
	組織特異的なアイソフォームの関与する新しい細胞内ネットワークの解明	西 毅	10	5	50.0
	小脳失調症関連遺伝子の機能解明と治療に向けた標的遺伝子の導入技術開発	平井宏和	20	18	90.0
	低酸素シグナルによる生体機能調節機構の解明と疾患治療への応用	牧野雄一	12	5	41.7
	受精の膜融合を制御する分子メカニズムの解明と不妊治療への応用	宮戸健二	28	24	85.7
	脳のナトリウムレベルセンサーの解明と生活習慣病克服への応用	渡辺英治	6	4	66.7
第3期生 (2003年度)	単一細胞での網羅的遺伝子発現解析によるマウス生殖細胞決定機構の解明	齋藤通紀	29	19	65.5
	膜輸送分子 Protrudin による神経突起形成機構の解明と神経再生への応用	白根道子	6	4	66.7
	有糸分裂チェックポイント遺伝子 CHFR のがん診断・治療への応用	豊田実	74	47	63.5
	膜型増殖因子の持つ細胞増殖のアクセラレーションとブレーキ解除機能の分子機構の解明	東山繁樹	55	34	61.8
	核マトリクス結合蛋白質による RNP 再構築と分配機構の解明	廣瀬哲郎	13	11	84.6
	Wnt シグナルによる神経細胞のネットワーク形成制御	三木裕明	25	15	60.0
	ユビキチンと分子シャペロンの連携による細胞機能制御機構の解明	村田茂穂	53	29	54.7
	新規試験管内誘導システムによる分化再生研究	山下 潤	36	18	50.0

32名の研究者の総論文数は989報で、さきがけ以降に発表された論文数は668報であり、総論文数に占める比率は67.5%であった。このように70%近くの論文が、さきがけ終了後に発表されていることからみて、さきがけ以降も研究が発展している様子がうかがえる。

### 2.1.3 特許出願件数

特許出願件数は基礎研究から産業への貢献を分析する一つの指標であると考えられるため、さきがけ研究採択以降に出願され、日本国特許、外国特許について、(i)発明者、(ii)出願人、(iii)出願番号、(iv)公開番号、(v)登録番号、(vi)名称、(vii)外国出願の有無、を特許庁のウェブサイトやデータベース等を用いて検索した。

その内、特許として登録されたものについて、表2-2に示した。

「特許出願件数」は、第1期生(32件)、第2期生(16件)、第3期生(14件)、合計(62件)である。  
出願件数の最も多いのは阿部高明(第1期生)で12件、次いで山下潤(第3期生)の7件、門  
叶冬樹(第1期生)の6件、の順である。

「特許登録件数」は、角谷、門叶、秋光、宮戸、豊田実、東山の6名が各2件ずつで、後の6名  
が1件ずつ、合計18件で出願件数の29%にあたる。登録されていない特許出願の中には「拒絶  
査定」もしくは「未審査請求によるみなし取下げ」となっているものも多くみられる。

登録特許のうち9件(50%)がJST単独出願で、2件がJSTと他の団体との共同出願である。大  
学からの出願は共願も含めて3件(千葉大学、香川大学、三重大学とヤクルト)、個人が出願人とな  
っているものが1件(宮戸健二ほか)ある。

「国際出願件数」は、登録特許18件のうち、芦高(1件)、角谷(1件)、宮戸(2件)、東山(1件)、の  
5件のみである。

表 2-2 特許リスト (2011年8月末検索 DB:ATMS)

番号	採択年度	研究者	出願番号	公開番号	特許番号	発明者/考案者	出願人/権利者	発明の名称	国際出願番号
1	2001年度 (平成13年)	芦高恵美子	特願 2004- 558466		特許 4427671号 (2009.12.25)	近江谷克裕、 芦高恵美子、 伊藤誠二	独立行政法人産業技術 総合研究所、独立行政法 人科学技術振興機構	蛋白質のプロセッシングを測 定するためのモニター蛋白質	PCT/JP2003/015828 WO2004/052934 (2004.6.24)
2	2001年度 (平成13年)	阿部高明	特願 2006- 224171	特開 2006- 345871	特許 4008481号 (2007.09.07)	阿部高明	独立行政法人科学技術 振興機構	腎臓の薬物排泄機能に関与 する有機アニオントランスポー ター	
3	2001年度 (平成13年)	角谷寛	特願 2005- 154821	特開 2006- 014729	特許 4726544号 (2011.04.22)	角谷寛、 南一成、 竹川高志	独立行政法人科学技術 振興機構	睡眠障害実験システム	
4	2001年度 (平成13年)	角谷寛	特願 2006- 513897		特許 4484873号 (2010.04.02)	角谷寛	独立行政法人科学技術 振興機構	レストレスレッグス症候群・周期 性四肢運動障害モデル動物	PCT/JP2005/009517 WO2005/115134 (2005.12.8)
5	2001年度 (平成13年)	亀井康富	特願 2002- 375432	特開 2004- 201595	特許 4219676号 (2008.11.21)	亀井康富	独立行政法人科学技術 振興機構	糖尿病改善薬をスクリーニング する方法	
6	2001年度 (平成13年)	佐々木雄彦	特願 2004- 244482	特開 2006- 061026	特許 4612360号 (2010.10.22)	佐々木雄彦、 多屋長治、 米川博通、 金保安則、 佐々木純子、 鈴木 聡	独立行政法人科学技術 振興機構	イノシトールリン脂質可視化プ ローブ遺伝子導入モデル動物	

7	2001年度 (平成13年)	門叶冬樹	特願 2003- 030797	特開 2004- 241298	特許 4058359号 (2007.12.21)	門叶冬樹、 櫻井敬久、 郡司修一、 岡田晃行	独立行政法人科学技術 振興機構、浜松ホトニク ス株式会社	キャピラリープレート、その製造 方法、ガス比例計数管、及び 撮像システム	
8	2001年度 (平成13年)	門叶冬樹	特願 2003- 272032	特開 2005- 032634	特許 3955836号 (2007.05.11)	門叶冬樹、 櫻井敬久、 郡司修一	独立行政法人科学技術 振興機構	ガス比例計数管及び撮像シス テム	
9	2002年度 (平成14年)	秋光和也	特願 2003- 095826	特開 2004- 300079	特許 4009720号 (2007.09.14)	秋光和也、 何森健、 徳田雅明	国立大学法人 香川大 学	希少糖による植物病害抵抗性 増幅剤	
10	2002年度 (平成14年)	秋光和也	特願 2004- 133197	特開 2005- 314275	特許 4671621号 (2011.01.28)	相沢慎一、 秋光和也、 水崎英明、 山崎祐未子	独立行政法人科学技術 振興機構	モノテルペンを含む細菌毒性 物質分泌阻害剤、及び該阻害 剤を用いる保存処理方法	
11	2002年度 (平成14年)	曾根雅紀	特願 2006- 235245	特開 2008- 054578	特許 4684189号 (2011.02.18)	曾根雅紀、 鍋島陽一	独立行政法人科学技術 振興機構	アルツハイマー病発症機構に 関わる遺伝子	
12	2002年度 (平成14年)	豊田英尚	特願 2005- 251063	特開 2007- 063400	特許 4719878号 (2011.04.15)	戸井田敏彦、 豊田英尚、 酒井信夫	国立大学法人千葉大学	アオヤギ由来のコンドロイチン 硫酸	
13	2002年度 (平成14年)	宮戸健二	特願 2005- 506852		特許 4696316号 (2011.03.11)	目加田英輔、 宮戸健二、 立花功、 武田吉人	目加田英輔、 宮戸健二、 立花功、 武田吉人	CD9/CD81二重欠損非ヒト 動物	PCT/JP2004/008261 WO2004/108924 (2004.12.16)
14	2002年度 (平成14年)	宮戸健二	特願 2007- 514559		特許 4448172号 (2010.01.29)	宮戸健二、 宮戸真美、 阿久津英憲	独立行政法人科学技術 振興機構	哺乳動物卵内への細胞外物 質の導入促進剤及び導入方 法	PCT/JP2006/307772 WO2006/117991 (2006.11.9)

15	2003年度 (平成15年)	豊田 実	特願 2003- 429300	特開 2005- 185143	特許 4537050号 (2010.06.25)	渡辺昌俊、高木 陽光、白石泰三、 山田泰司、豊田 実、松崎 健	国立大学法人三重大学、 株式会社ヤクルト本社	前立腺癌、そのリスク又はその 初期罹患の判定方法	
16	2003年度 (平成15年)	豊田実	特願 2006- 205786	特開 2007- 054059	特許 004426549号 (2009.12.18)	豊田実、時野隆 至、今井浩三、 秋野公臣、日野 田裕治、伊東文 生、篠村恭久	株式会社ジェネティックラ ボ、豊田実	新規遺伝子ACMG1のメチル 化を指標とする胃癌の診断方 法	
17	2003年度 (平成15年)	東山繁樹	特願 2003- 420642	特開 2005- 151949	特許 004526012号 (2010.06.11)	東山繁樹、 難波大輔	東山繁樹	細胞増殖抑制剤のスクリーニ ング方法および細胞増殖抑制 剤	
18	2003年度 (平成15年)	東山繁樹	特願 2005- 502697		特許 004408278号 (2009.11.20)	上野博之、 横田耕一、 東山繁樹	東山繁樹	新規RNAポリメラーゼIIIプロ モーター及びその製造方法並 びにその使用方法	PCT/JP2004/001665 WO2004/074474 (2004.9.2)

## 2.1.4 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かの一つの証左であるため、さきがけ期間中および さきがけ終了後の各研究者の受賞状況を調査し、表2-3に示した。

表 2-3 受賞リスト (2011年8月末検索)

(a) さきがけ期間中

受賞者名	賞の名称	授与機関	受賞年
阿部高明	研究奨励賞 「薬物トランスポーター遺伝子の機能解析と尿毒症物質除去システムの開発:腎薬物排泄機構を用いた新たな腎不全の診断と治療法の確立」	三共生命科学財団	2004
阿部高明	研究奨励賞 「腎臓特異的薬物トランスポーター遺伝子の機能解析と尿毒症物質除去システムの開発」	公益財団アステラス病態代謝研究会	2004
阿部高明	研究奨励賞 「トランスポーターを用いた新たな腎不全の診断と治療法の確立」	宮城腎臓協会	2004
阿部高明	東北医学会賞金賞 「有機アニオントランスポーター遺伝子群の発見とその臨床応用」	東北医学会	2003
阿部高明	奨励賞 「有機アニオントランスポーターoatp/LST の同定と薬物輸送機構の解明」	日本薬物動態学会	2003
阿部高明	ウルソ賞 「ヒト胆汁酸輸送機構にはヒト独自の有機アニオントランスポーター遺伝子が介在する」	胆汁酸研究会	2002
阿部高明	研究奨励賞 「消化器固形癌に特異的に発現している有機アニオントランスポーターLST-2 を用いた新規抗癌剤送達系の開発」	持田医学薬学振興財団	2002
武川睦寛	奨励賞 「プロテインキナーゼ及びホスファターゼによるストレス応答シグナル制御機構」	日本癌学会	2003
吉田秀郎	奨励賞 「高等動物の小胞体ストレス応答の分子機構」	日本生化学会	2003
秋光和也	平成 16 年度日本植物病理学会論文賞 「J. General Plant Pathology 68: 21-31(2002)」	日本植物病理学会	2004
高橋倫子	日本生理学会奨励賞 「インスリン開口放出機構の解析」	日本生理学会	2004
高橋倫子	第 45 回科学技術映像祭 基礎研究部門文部科学大臣賞 「インスリン開口放出の謎を追う」	科学技術映像祭	2004
渡辺英治	This Week in The Journal 「J. Neuroscience 24, 9276-9281 (2004)」	J. Neuroscience	2004

## (b) さきがけ終了後

受賞者名	賞の名称	授与機関	受賞年
阿部高明	奨励賞 「有機アニオントランスポーター遺伝子群の発見とその構造機能解析」	日本内分泌学会	2005
亀井康富	奨励賞 「転写調節共役因子による生体機能制御」	日本栄養・食糧学会	2006
亀井康富	文部科学大臣賞表彰「若手科学者賞」「基礎生物医学分野における遺伝子発現調節機構の研究」	文部科学省	2006
門叶冬樹	Best poster prize 4 <sup>th</sup> International Conference on New Developments in Photodetection/France	Intnat.Conf./France	2005
中田和人	第19回つくば奨励賞(若手研究者部門)「変異型ミトコンドリアゲノム関連疾患の逆遺伝学的研究」	茨城県科学技術振興財団	2009
中田和人	第4回日本学術振興会賞「ミトコンドリアゲノム突然変異によるミトコンドリア病発症機構の解明」	日本学術振興会	2008
中田和人	科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞「生命科学分野におけるミトコンドリア間相互作用の研究」	文部科学省	2006
山口雄輝	記念研究論文賞 「Science327(5971):1345-1350(2010)」	手島工業教育資金財団	2011
吉田秀郎	論文賞 「Cell Structure and Function 34, 1-10 (2009)」	日本細胞生物学会	2009
吉田秀郎	Top Author Award 「FEBS J. 274: 630-658 (2007)(Review)」	FEBS Journal	2007
秋光和也	学会賞 「カンキツと Alternaria 属菌間の相互反応に関する分子生物学的研究」	日本植物病理学会	2009
高橋倫子	NanoBio Seoul Best Poster Awards	NanoBio 社	2008
高橋倫子	Asia Islet Biology & Incretin Symposium Award	AIBIS	2010
宮戸健二	第3回生殖研究ワークショップ ポスター優秀賞	文部科学省	2008
白根道子	日本学術振興会賞 「細胞内小胞輸送による神経機能の制御機構の解明」	日本学術振興会	2009
豊田 実	児玉賞 「がんにおけるエピゲノム異常の解析とトランスレーショナルリサーチ」	日本電気泳動学会	2010
廣瀬哲郎	最優秀理事長賞 「核小体低分子 RNA による遺伝子発現のファインチューニング機構の解明」	公益財団アステラス病態代謝研究会	2006
村田茂徳	第6回日本学術振興会賞 「哺乳類プロテアソームの多様性と生物学的意義の解明」	日本学術振興会	2009
村田茂徳	三菱化学奨励賞 「哺乳類プロテアソームの多様性と分子基盤の解析」	日本分子生物学会	2007
村田茂徳	文部科学大臣表彰若手科学者賞 「生命科学分野における哺乳類プロテアソームの研究」	文部科学省	2007
村田茂徳	日本生化学会奨励賞 「プロテアソームによる適応免疫システム制御に関する研究」	日本生化学会	2007
村田茂徳	東京都医学研究機構職員表彰 「プロテアソーム(タンパク質分解酵素)の分子集合機構の解明」	東京都医学研究機構	2006

山下 潤	第 14 回高峰讓吉研究奨励賞「心血管細胞の分化制御機構の解明と医療応用に関する研究」	日本心血管内分泌代謝学会	2010
山下 潤	ベスト論文賞(基礎科学部門) 「Circulation 118(5):498-506(2008)」	Circulation 誌	2009

- ◇ 阿部高明(1期生)はさきがけ研究「有機アニオントランスポーター」関連の業績で8件の賞を受賞している。この研究成果が病気の診断・治療に幅広く応用される可能性が認められて、製薬会社系の研究資金財団からの研究奨励賞も多い。
- ◇ 亀井康富(1期生)は「肥満の脂肪組織におけるインプリンティング遺伝子の発現制御」および「骨格筋の萎縮・増殖の分子機構の解明」関連の研究成果で2件の賞を受賞している。日本栄養・食糧学会からの受賞はこの成果を反映しているものと考えられる。
- ◇ 中田和人(1期生)も「ミトコンドリアゲノム」関連の研究成果が、ミトコンドリア病だけでなく神経難病や統合失調症等の病態解明につながるとして、3件の受賞をしている。
- ◇ 高橋倫子(2期生)は「2光子励起画像法」を駆使して生体反応を可視化する技術で科学技術映像祭等4件の受賞をしている。
- ◇ 村田茂穂(3期生)は「タンパク分解酵素プロテアソーム」関連の業績で5件の賞を受賞している。プロテアソームが標的蛋白質を分解するための目印となるユビキチンと連携して多様な生体反応を制御している機構解明が評価された。

## 2.1.5 研究者の研究助成金獲得状況

研究者が獲得した研究助成金額が研究の重要性を示す一つの指標であると考えられるために、JST戦略的創造研究推進事業、JST産業連携事業、科研費(特別推進研究、特定領域、新学術創成)、最先端・次世代研究開発支援プログラム、FIRST、NEDOプロジェクト等の大型の外部研究資金の獲得状況を調査した。この中から研究代表者となっているもののみを抽出して、表2-4に示した。

さきがけ終了後、SORSTに採択されて、研究を継続しているのは、1期生の吉田秀郎(2001年12月～2005年3月)と2期生の平井宏和(2006年4月～2009年3月)の2名である<sup>6</sup>。

さきがけ期間終了後は、32名全員が研究代表者として文科省の科研費を受けて研究を継続している<sup>7</sup>。下記の研究者は文科省の科研費以外の研究資金も受けて研究を進展させている。

- ◇ 阿部高明は、JST「産学共同シーズイノベーション化事業・顕在化ステージ」(2007年度)および「産学共同シーズイノベーション化事業・育成ステージ」(2008年度)に採択されている。
- ◇ 門叶冬樹は、「研究成果展開事業・先端計測技術・機器開発プログラム(2011)」に参画し「ガス電子増殖による新型光検出器の開発」を担当している。
- ◇ 茶野徳宏と牧野雄一は、JST「シーズ発掘試験A(発掘型)」(2009年度)に採択されている。
- ◇ 平井宏和は、JSTの「研究成果展開事業・研究成果最適展開支援プログラム」(2009年度)に採択されている。
- ◇ 宮戸健二は、研究代表者として経産省NEDOの研究資金(2008年度)、厚労省の科研費(2010年度)を受けている。
- ◇ 斎藤通紀はCREST 研究領域「人工多能生細胞(iPS細胞)作成・制御等の医療基盤技術」研究総括:須田年生(2009年度～2011年度)の研究代表者として「生殖系列におけるゲノムリプログラミング機構の統合的解明とその応用」を担当。さらに、2011年度からERATO「斎藤全能性エピゲノムプロジェクト」の研究総括を担当している。
- ◇ 山下潤は厚労省の科研費・厚生科学基盤研究分野・再生医療実用化研究」(2008年度-2010年度)を受けている。
- ◇ 佐々木雄彦、高橋倫子、平井宏和、廣瀬哲郎、三木裕明の5名は2011年度COE「最先端次世代研究開発支援プログラム」[ライフ・イノベーション]に採択されている<sup>8</sup>。

また代表研究者ではないが、後藤聡、豊田英尚の2名は研究分担者(グループ長)として、CREST「糖鎖の生物機能の解明と利用技術」(研究代表者:西原祥子)(2002年度～2007年度)に参画している。平井宏和は厚労省「難治性疾患克服研究事業:研究代表者新潟大学西澤正豊教授」(2008年度-2010年度)にも参画している。

<sup>6</sup> SORST(文献No.25-26)(文献No.35)

<sup>7</sup> 科学研究費補助金データベース(文献No.12)

<sup>8</sup> 最先端次世代研究開発支援プログラム採択提案一覧[ライフ・イノベーション](文献No.62-67)

表 2-4 研究者の研究助成金獲得状況 (2011年8月末検索 DB:科研費 DB等)

【1期生】

研究者	研究費	研究テーマ名	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07	'08	'09	'10	'11
阿部高明			1期生		さきがけ期間後								
	科研費 基盤研究(B)	消化器固形癌に特異的なトランスポーターLST-2を用いた新規抗癌剤送達系の開発	■										
	科研費 基盤研究(B)	有機アニオントランスポーター遺伝子群に多様性と構造機能的解析		■									
	科研費 基盤研究(B)	ヒト有機アニオントランスポーターLST群の生体内機能と発現調節			■								
	科研費 特定領域研究	消化器固形癌特異的発現トランスポーターLST-2を用いた癌指向性抗癌剤の開発				■							
	科研費 基盤研究(B)	有機アニオントランスポーターの臨床応用					■						
	科研費 基盤研究(B)	ヒト腎臓トランスポーターのインビボ評価システムの開発							■				
	科研費 基盤研究(B)	トランスポーターを介した腎不全悪性サイクルの遮断と治療											■
	JST産学共同シーズイノベーション・顕在化ステージ	トランスポーター転写制御による革新的腎機能強化薬の開発(東北大学/(株)ジェノメンブレン)									■		
JST産学共同シーズイノベーション・育成ステージ	腎薬物排泄機構を用いた新たな腎不全治療法の確立(東北大学/(株)ジェノメンブレン)									■			
大場雄介			1期生		さきがけ期間後								
	科研費 若手研究(B)	Rasファミリー蛋白質Ralの活性化を生きた細胞内で観察し、その機能を解明する		■									
	科研費 若手研究(A)	多次元バイオイメージングで解明するがんと免疫の時空間シグナルネットワーク				■							
	科研費 特定領域研究	受容体サブタイプのモーダルシフトによるアンギオテンシン感受性調節機構の解明							■				
	科研費 基盤研究(B)	バイオイメージングによる上皮間葉・間葉上皮移行の分子基盤とダイナミクスの解明								■			
	科研費 基盤研究(B)	宿主細胞内シグナル伝達に着目したウイルス感染対策基盤											■
科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	微小環境の定量解析に資する培養・イメージングシステムの構築											■	
亀井康富			1期生		さきがけ期間後								
	科研費 特定領域研究	脂肪細胞機能におけるインプリンティング遺伝子産物の生理的・病態生理的意義の解明							■				
科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	肝臓の脂肪蓄積のエピジェネティクス制御の解析											■	
後藤聡			1期生		さきがけ期間後								
	科研費 特定領域研究(B)	発生における分子機構のイメージング	■										
	科研費 特定領域研究(B)→特定領域研究	多細胞個体における小胞輸送機能についての網羅的解析			■								
	科研費 特定領域研究	精子形成過程における核膜孔複合体の脱糖鎖と崩壊について				■							
	科研費 特定領域研究	分泌と分解による細胞外因子の制御メカニズム					■						
	科研費 特定領域研究	糖一核酸トランスポーターの細胞内局在と機能						■					
	科研費 特定領域研究	極性輸送の分子機構							■				
	科研費 特定領域研究	糖修飾による核膜孔複合体と核形態の維持メカニズム								■			
	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	mRNA局在による翻訳多様性の制御									■		
科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	mRNAの局在による膜蛋白質の翻訳後修飾の制御										■		

研究者	研究費	研究テーマ名	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07	'08	'09	'10	'11
			1期生			さきがけ期間後							
佐々木雄彦													
	科研費 特定領域研究	新規癌抑制タンパク質p110 $\gamma$ による細胞癌化抑制メカニズムの解明											
	科研費 若手研究(A)	ホスホイノシチド可視化マウスと遺伝子欠損マウスを用いた細胞遊走制御機構の解析											
	科研費 特定領域研究	細胞運動制御におけるがん抑制遺伝子産物PTENとホスホイノシチドの機能解析											
	科研費 特定領域研究	イノシトールリン脂質代謝酵素欠損による免疫不全症とメンブレントラフィック異常											
	科研費 特定領域研究	がん抑制遺伝子産物PTENとホスホイノシチドによる細胞運動制御機構の解明											
	科研費 特定領域研究	イノシトールリン脂質を作用点とした感染応答の制御											
	科研費 特定領域研究	脂質代謝異常による不随意運動の発現メカニズム											
	科研費 若手研究(A)	ホスファチジルイノシトールニリン酸代謝系の生理的、病態生理的意義に関する研究											
	科研費 特定領域研究	新規リン脂質代謝酵素欠損マウスでの著明な小胞輸送異常と病態											
	科研費 特定領域研究	細胞増殖・死の制御と癌の悪化におけるクラスIIIPI3キナーゼの役割											
	科研費 若手研究(A)	ホスファチジルイノシトールニリン酸生成酵素による生体機能調節											
	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	脂肪性肝炎と炎症性腸疾患の進展に寄与する脂質メディエーターの同定											
最先端次世代研究開発支援プログラム	病態関連膜脂質代謝の最先端研究—医薬応用への戦略的展開—												
武川睦寛													
	科研費 特定領域研究	ストレス応答キナーゼMTK1の活性制御機構とTGF $\beta$ 情報伝達系における役割の解明											
	科研費 特定領域研究	GADD45関連遺伝子とMTK1によるTh1免疫応答制御機構の解明と治療応用											
	科研費 若手研究(A)	Th1免疫応答におけるMTK1活性制御機構の解明と自己免疫疾患治療への応用											
	科研費 特定領域研究	ドッキング・サイトを介したMAPK経路の特異性維持機構と癌におけるその異常											
	科研費 基盤研究(B)	Th1病克服を目指したp38MAPK経路活性制御機構の解明と分子標的療法の開発											
	科研費 特定領域研究	ドッキング・サイトを介したMAPK経路の特異性維持機構と癌におけるその異常											
	科研費 基盤研究(B)	ストレス応答キナーゼMTK1による細胞増殖、炎症制御機構と疾患におけるその異常											
	科研費 特定領域研究	SUMO化・ユビキチン化によるMAPキナーゼ情報伝達経路活性制御機構の解明											
	科研費 特定領域研究	フィードバック・リン酸化によるMAPK経路の活性調節機構と増殖・発癌制御											
	科研費 基盤研究(B)	ストレス応答キナーゼMTK1による細胞死、細胞増殖制御機構と癌におけるその異常											
	科研費 特定領域研究	ストレス顆粒形成による蛋白質品質管理機構と疾患におけるその異常											
	科研費 特定領域研究	ストレス応答MAPK経路とPLKのクロストークによる細胞周期制御機構の解明											
科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	SUMO化及びO-GlcNAc化によるMAPキナーゼ経路の活性制御機構と疾患												
門叶冬樹													
	科研費 奨励研究(A)→若手研究(B)	10ピコ秒の時間分解能を有する重イオンTOF検出器の開発											
	科研費 特定領域研究	キャピラリーガス比例計数管を用いたcDNAマイクロアレイ解析装置の研究開発											
	科研費 若手研究(B)	新素材キャピラリープレートガス比例計数管を用いた宇宙X線偏光度検出器の開発研究											
	科研費 特定領域研究	高感度cDNAマイクロアレイ解析用キャピラリーガス比例計数管の実用化開発											
	科研費 若手研究(A)	ガラス毛细管ガス検出器を使った高感度光イメージングデバイスの開発											
	科研費 若手研究(A)	ガス光検出器の開発											
	科研費 基盤研究(B)	超高精度AMSシステムの開発											
JST研究成果展開事業「先端計測分析技術・機器開発プログラム」	ガス電子増殖による新型光検出器の開発												

研究者	研究費	研究テーマ名	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07	'08	'09	'10	'11
中田和人			1期生			さがりけ期間後							
	科研費 奨励研究(A)→若手研究(B)	突然変異mtDNAを用いたミトコンドリア間機能的相互作用の証明											
	科研費 若手研究(A)	モデルマウスを用いたミトコンドリア病の出生前治療法の開発											
	科研費 基盤研究(A)	モデルマウスを用いたミトコンドリアセントラルドグマの破綻病理の解明											
山口雄輝			1期生			さがりけ期間後							
	科研費 若手研究(B)	ノックアウトマウスを用いた基本転写伸長因子の生理機能の解明											
	科研費 若手研究(B)	生細胞内(insitu)でタンパク質間の相互作用を解析・同定する新規な方法の開発											
吉田秀郎			1期生			さがりけ期間後							
	科研費 特定領域研究	細胞質mRNAスプライシングによる小胞体ストレス応答の制御											
	科研費 基盤研究(B)	細胞質mRNAスプライシングによる小胞体ストレス応答の制御											
	科研費 基盤研究(B)	ゴルジ体ストレス応答を制御する転写調節機構の解明											
	科研費 特定領域研究	小胞体ストレス応答を制御するDECODE回路の解明											
	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	ロジスティクスの需要に応答した小胞輸送因子の発現調節機構											
	科研費 特定領域研究	遺伝学的手法を駆使したゴルジ体ストレス応答の制御因子の同定と解析											
	科研費 基盤研究(B)	bHLH-ZIP型転写因子群によるゴルジ体ストレス応答の制御ネットワークの解明											
	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	ゴルジ体ストレス応答における糖鎖修飾の役割と神経機能への貢献											
JST SORST	センサー型転写因子とセンサー型RNaseIによる生体防御ネットワークの解明												

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)	
JST				
その他	NEDO、厚生省など国の競争的資金制度に採択されたもの			



【2期生】

研究者	研究費	研究テーマ名	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07	'08	'09	'10	'11
秋光 和也			2期生			さきがけ期間後							
	科研費 特定領域研究(A)→特定領域研究	宿主特異的毒素を介した植物・糸状菌の分子応答機構の解明											
	科研費 基盤研究(A)	植物ミトコンドリア病の特異性決定分子機構の解明											
	科研費 基盤研究(S)	tRNA介在領域の分解能欠損による植物ミトコンドリア病発生機構											
石井 浩二郎			2期生			さきがけ期間後							
	科研費 若手研究(B)	反復DNAのクロマチン構築に関するRNA小分子の研究											
	科研費 特定領域研究	クロマチン構造変換の及ぼす調節領域を局限化する機構											
	科研費 特定領域研究	セントロメア新生機構の分子解剖											
	科研費 特定領域研究	クロマチン構造変換の及ぶ領域を調節し局限化する機構											
	科研費 特定領域研究	セントロメア新生機構の分子解剖											
	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	染色体構築の多様性を生み出すRNAプログラムの解明											
	科研費 若手研究(A)	染色体機能を調節する小分子RNA産生メカニズム											
科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	ゲノム伝達のための染色体構造と機能の世代を越えたアダプテーション												
曾根 雅紀			2期生			さきがけ期間後							
	科研費 若手研究(B)	神経細胞の変性と発生異常を引き起こす新規ショウジョウバエ変異体の解析											
	科研費 特定領域研究	アミロイド前駆体蛋白質の軸索小胞輸送と神経変性誘発に関わる新規遺伝子											
高橋 倫子			2期生			さきがけ期間後							
	科研費 若手研究(B)	2光子励起断層画像法を用いた膝島における開口放出関連蛋白質の機能解析											
	科研費 若手研究(A)	インスリン開口放出準備過程における調節機構の2光子励起解析											
	最先端次世代研究開発支援プログラム	先端的光技術によるインスリン開口放出機構の可視化と制御											
茶野 徳宏			2期生			さきがけ期間後							
	科研費 若手研究(A)	新規がん抑制遺伝子RB1CC1の体内機能解析											
	科研費 特定領域研究	新規がん抑制遺伝子RB1CC1の細胞生物学的機構の解明											
	科研費 特定領域研究	新規がん抑制遺伝子RB1CC1の細胞生物学的機構の解明											
	科研費 特定領域研究	新規がん抑制遺伝子RB1CC1の細胞生物学的機構の解明											
	科研費 特定領域研究	がん抑制遺伝子RB1CC1のシステム破綻による発がん機構とその制御											
	科研費 特定領域研究	がん抑制遺伝子RB1CC1のシステム破綻による発がん機構とその制御											
JST シーズ発掘試験A(発掘型)(滋賀県)	増殖チェックポイント異常を標的とする癌の診断と新しい抗がん剤の開発												
豊田 英尚			2期生			さきがけ期間後							
	科研費 特定領域研究	ショウジョウバエ機能獲得変異体を用いた新規糖鎖遺伝子の探索と機能の解明											
	科研費 特定領域研究	疾患関連糖鎖遺伝子変異体を用いた分子病態のプロテオーム解析											
	科研費 基盤研究(B)	マイクロダイセクションを用いた糖鎖の領域特異的解析法の開発											
西 毅			2期生			さきがけ期間後							
	科研費 新学術領域研究(研究課題提案型)	新しい生理活性脂質放出輸送系の網羅的探索と輸送体構造に基づく普遍的輸送機構の解明											
平井 宏和			2期生			さきがけ期間後							
	科研費 基盤研究(B)	グルタミン酸受容体の-アミノ酸残基のリン酸化と運動学習のリンクを証明する試み											
	科研費 特定領域研究	デルタ2グルタミン酸受容体の細胞内信号伝達経路の解明											
	科研費 若手研究(S)	ウイルスベクターを用いたレスキューマウス作出による遺伝子機能解析法確立とその応用											
	科研費 特定領域研究	デルタ2グルタミン酸受容体のNTDを介する新しい活性化様式の解明											
	JST 発展研究(SORST)	脊髄小脳変性症の根治的遺伝子治療法の開発											
最先端次世代研究開発支援プログラム	血管系細胞と神経細胞の融合を応用した小脳再生技術の開発												

研究者	研究費	研究テーマ名	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07	'08	'09	'10	'11
牧野雄一			2期生			さきがけ期間後							
	科研費 若手研究(B)	低酸素シグナルによるリンパ球機能制御機構の解明											
	科研費 特定領域研究	低酸素誘導性転写因子群を標的とする新規抗血管新生療法開発に関する研究											
	科研費 特定領域研究	HIF-1拮抗分子IPASの発現制御機構の解明と抗血管新生療法開発への応用											
科研費 特定領域研究	低酸素シグナル抑制分子IPASの発現制御法の開発とがん治療への応用												
宮戸健二			2期生			さきがけ期間後							
	科研費 基盤研究(B)	受精の膜融合を制御する分子メカニズム											
	科研費 基盤研究(B)	不妊病態に関わる膜融合因子の研究と生殖医療への応用											
	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	哺乳類における配偶子融合の分子認証機構の解明											
	経産省NEDO 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発	再生医療材料の安全性の確立と規格化及び臨床研究への応用											
厚労省 科研費 政策創薬総合研究事業	小児成長疾患に対するトランスレーショナルリサーチにおける技術的基盤の創成												
渡辺英治			2期生			さきがけ期間後							
	特定領域研究(A)→特定領域研究	Nav2イオンチャンネルの生理機能											

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)
JST			
その他	NEDO、厚労省など国の競争的資金制度に採択されたもの		

	科研費
	JST
	NEDO
	その他

【3期生】

研究者	研究費	研究テーマ名	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07	'08	'09	'10	'11
斎藤通紀					3期生			さきがけ期間後					
	科研費 特定領域研究	決定直後マウス生殖細胞に発現する遺伝子の網羅的解析											
	科研費 特定領域研究	マウス生殖細胞形成を規定する遺伝子発現ダイナミクスとその破綻機構の解明											
	科研費 基盤研究(B)	単一細胞マイクロアレイ法による生命現象解明の基盤創出											
	科研費 特定領域研究	生殖細胞エピゲノム獲得機構の解明とその再構成											
	科研費 若手研究(S)	多彩な細胞系譜の運命決定・恒常性を制御する転写因子Blimp1の統合的機能解明											
	JST CREST	人工多能性幹細胞(iPS細胞)作製・制御等の医療基盤技術「生殖系列におけるゲノムプログラミング機構の統合的解明とその応用」											
JST ERATO	全性能エピゲノム												
白根道子					3期生			さきがけ期間後					
	科研費 特定領域研究	膜シャペロンFKBP38によるプロテアソーム制御の分子機構の解析											
	科研費 特定領域研究	中枢神経系領域形成におけるFKBP38の機能解析											
	科研費 特定領域研究	ProtrudinによるRabおよび膜輸送の制御機構の解析											
	科研費 特定領域研究	神経管形成における多機能シャペロンFKBP38の機能解析											
	科研費 基盤研究(B)	神経変性疾患における膜輸送システムの関与の解析											
	科研費 特定領域研究	神経機能調節におけるRabファミリーの制御機構											
	科研費 特定領域研究	神経分化と機能制御における膜輸送の役割											
	科研費 若手研究(S)	神経機能制御における小胞膜輸送システムの関与											
	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	神経におけるリサイクリング小胞の機能解析											
	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	細胞内膜系調節によるシナプス制御の分子機構											
豊田実					3期生			さきがけ期間後					
	特定領域研究(C)→特定領域研究	消化器癌におけるDNAメチル化による遺伝子発現抑制のメカニズムの解析											
	科研費 基盤研究(B)	エピジェネティックな異常を標的とした消化器癌の新しい治療法の開発											
	科研費 特定領域研究	がんの発生と進展におけるDNAメチル化およびヒストン修飾異常の役割											
	科研費 基盤研究(B)	生体分子修飾の異常を標的とした消化器癌の個別化治療											
	科研費 基盤研究(B)	新規エピゲノム解析技術の開発と消化器癌の個性診断・個別化治療への応用											
科研費 基盤研究(B)	転写後レベルでのエピジェネティックな遺伝子調節機構と発癌における役割												
東山繁樹					3期生			さきがけ期間後					
	科研費 特定領域研究(C)→特定領域研究	膜結合型増殖因子と受容体型チロシンキナーゼを介したがん細胞の浸潤制御機構											
	科研費 基盤研究(B)	膜結合型増殖因子HB-EGF-カルボキシ末端の新規シグナリング-遺伝子転写抑制解除の分子機構											
	科研費 特定領域研究	膜結合型増殖因子の機能制御機構											
	科研費 基盤研究(B)	膜結合型増殖因子EGFファミリーのカルボキシ末端断片シグナリングの解析											
	科研費 基盤研究(B)	膜型増殖因子アンフィレグリンとエビレグリンのカルボキシ末端断片シグナルの解明											
科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	血管内皮細胞の増殖促進と抑制の新規バランス制御分子による腫瘍血管新生制御の解析												
廣瀬哲郎					3期生			さきがけ期間後					
	科研費 若手研究(B)	哺乳類の核内exosomeによって制御されるRNA分子種の同定と機構解析											
	科研費 特定領域研究	核内RNPリモデリングと品質管理機構の解明											
	科研費 基盤研究(B)	核内低分子RNAによる遺伝子発現の多様性獲得機構の解明											
	最先端次世代研究開発支援プログラム	細胞構造構築RNAの作用機序と存在意義の解明											
三木裕明					3期生			さきがけ期間後					
	科研費 特定領域研究	微小管安定性制御の情報伝達と細胞癌化											
	科研費 特定領域研究	レドックス制御と細胞がん化の情報伝達											
	科研費 若手研究(A)	アダプター蛋白IRS <sub>p53</sub> と巨大蛋白複合体による細胞機能制御											
	科研費 特定領域研究	レドックス制御と細胞がん化の情報伝達											
	科研費 特定領域研究	レドックス制御と細胞がん化の情報伝達											
	科研費 基盤研究(B)	タンパク質の酸化還元修飾による細胞機能制御											
	科研費 特定領域研究	レドックスシグナルと細胞がん化											
	科研費 若手研究(S)	細胞極性制御におけるリン脂質PIP <sub>3</sub> 輸送の役割											
最先端次世代研究開発支援プログラム	細胞内Mg <sup>2+</sup> 制御の分子実態解明とがん悪性シグナル												

研究者	研究費	研究テーマ名	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07	'08	'09	'10	'11
村田茂穂					3期生			さきがけ期間後					
	科研費 若手研究(B)	タンパク質品質管理を担うシャペロン依存型ユビキチンリガーゼの遺伝学的解析											
	科研費 特定領域研究	p57 <sup>kip2</sup> のユビキチンリガーゼ(E3)の同定											
	科研費 特定領域研究	タンパク質品質管理を担うシャペロン依存型ユビキチンリガーゼCHIPの遺伝学的解析											
	科研費 特定領域研究	プロテアソームの分子集合に関与する因子の同定と解析											
	科研費 若手研究(A)	胸腺特異的プロテアソームによる免疫制御機構の解析											
	科研費 特定領域研究	プロテアソームの形成と発現制御機構の解析											
山下潤					3期生			さきがけ期間後					
	科研費 若手研究(A)	マウスES細胞in vitro血管分化系による血管発生分化の分子機構の解析											
	科研費 特定領域研究	ES細胞を用いた心筋幹/前駆細胞の同定と心筋分化再生への応用											
	科研費 特定領域研究	ES細胞を用いた哺乳動物における網羅的発生関連遺伝子機能解析											
	科研費 特定領域研究	ヒトES細胞を用いたヒト発生および細胞分化解析システム											
	科研費 特定領域研究	ES細胞を用いた動脈リンパ管特異的分化誘導系の構築と血管多様化機構の解析											
	科研費 特定領域研究	ES細胞を用いた心血管系発生における機能遺伝子の網羅的同定											
	科研費 基盤研究(B)	ES細胞を用いた新しい心筋細胞分化多様化誘導法の開発と機能選択的心臓再生											
	科研費 特定領域研究	ES細胞を用いた新しい心筋前駆細胞の予見的同定法による心筋分化再生研究											
	科研費 特定領域研究	ES細胞を用いた動脈リンパ管分化機構の解析											
	科研費 特定領域研究	ES細胞を用いた新しい構成的発生生物学による分化におけるゲノム機能の網羅的解析											
	科研費 特定領域研究	ES細胞を用いた包括的動脈リンパ管分化多様化機構の解析											
	科研費 基盤研究(B)	ヒトES細胞を用いた包括的心臓再生治療戦略の開拓											
	科研費 特定領域研究	新しいES細胞分化システムを用いた細胞分化におけるゲノム機能の系統的解析											
	科研費 特定領域研究	動脈リンパ管特異的遺伝子を用いた新規多面的抗がん治療戦略の開発											
	科研費 基盤研究(B)	ES及びiPS細胞による新しい種子-土壌(シード&ソイル)心臓再生治療戦略の開発											
	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	細胞分化機構から見た血管-神経共通シグナルの意義の解明											
厚労省 科研費・厚生科学基盤研究分野・再生医療実用化研究	ヒト誘導多能性(iPS)細胞由来心臓細胞の分化誘導と移植医療応用に関する研究												

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)	
JST				
その他	NEDO、厚労省など国の競争的資金制度に採択されたもの			

	科研費
	JST
	NEDO
	その他

## 2.2 参加研究者の研究成果の発展状況

### 2.2.1 第1期生 (13名)

#### (1) 芦高恵美子「1分子からの定量的解析によるシナプス活性化機構の解明」

##### (a) さきがけ期間中の研究成果

ノシセプチン(N)とノシスタチン(NST)は、同一前駆体タンパクから産生され、痛覚伝達において、痛覚過敏反応と、その抑制という、相反する作用を示す。生物発光タンパクのエネルギー移動(BRET)解析法<sup>9</sup>を用い、生細胞における蛋白質のプロセッシング過程を定量的にモニターする方法を開発し、これを用いて、ノシセプチンとノシスタチンの動態解析を行い、前駆体蛋白質のプロセッシングに関わる酵素類を同定し、ノシセプチンとその受容体を介した痛覚反応のシグナル伝達系、ノシスタチンの受容体を介した痛覚反応の抑制など、ノシセプチン・ノシスタチンを中心とする痛覚反応系の多くの部分を明らかにした。

##### (b) さきがけ終了後の発展状況

ノシスタチンは、神経因性疼痛に伴い発症するアロディニア(異痛症)や炎症性疼痛に対し抑制効果を示す神経ペプチドである。痛覚制御ペプチド、ノシスタチンとノシセプチンの産生遊離機構の細胞個体レベルの解明、蛋白質分解による神経疼痛維持機構の解明、および、神経ペプチドノシスタチン結合蛋白質による疼痛制御の研究を通して、神経因性疼痛の発症には、脊髄後角の後シナプスにおけるNMDAグルタミン酸受容体や神経型一酸化窒素合成酵素(nNOS)の活性化が関与することを明らかにした。また、ノシスタチン結合蛋白質(NSP)の同定に成功した。NSPは後シナプス肥厚部に存在する機能不明の蛋白質であったが、NSP1に会合するカルシウムイオン透過性チャネルを明らかにし、NSP1が、侵害性刺激に対する痛覚過敏反応および炎症性疼痛における中枢性感作の維持機構に関与する分子であることを示した(科研費・基盤研究(C))。

2011年には、大阪工業大学工学部生命工学科の教授に迎えられ、「痛み」を分子から探る研究を継続すると共に、工学的技術を駆使した微粒子を利用した生体結合分子の単離や、イメージング技術による細胞機能の測定により、生命科学と工学の融合領域の研究を行っている。

---

<sup>9</sup> (Bioluminescence Resonance Energy Transfer: BRET) 生物発光蛋白質の共鳴エネルギー移動を利用したイメージング法

(c) 主な論文<sup>10</sup>

- ① Mabuchi T., Matsumura S., Okuda-Ashitaka E., Kitano T., Kojima H., Nagano T., Minami T., Ito S. Attenuation of neuropathic pain by the nociceptin/orphanin FQ antagonist JTC-801 is mediated by inhibition of nitric oxide production. *Eur.J.Neurosci.* 17(7):1384-1392(2003)
- ② Mabuchi T., Shintani N., Matsumura S., Okuda-Ashitaka E., Hashimoto H., Muratani T., Minami T., Baba A., Ito S. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is required for the development of spinal sensitization and induction of neuropathic pain. *J. Neurosci.* 24(33):7283-7291(2004)
- ③ Katano, T., Furue, H., Okuda-Ashitaka, E., Tagaya, M., Watanabe, M., Yoshimura, M. and Ito, S. N-Ethylmaleimide-sensitive fusion protein (NSF) is involved in central sensitization in the spinal cord through GluR2 subunit composition switch after inflammation. *Eur. J. Neurosci.* 27, 3161-3170, (2008)

(2) 阿部高明 「有機アニオントランスポーター遺伝子群の機能解明と制がん剤デリバリーへの応用」

(a) さきがけ期間中の研究成果

有機アニオントランスポーターは胆汁酸や甲状腺ホルモン、抱合型ステロイドなどの内因性化合物やジゴキシン、スタチン、メトトレキセートといった薬物やオピオイドなどのペプチド化合物を輸送する蛋白質である。このような有機アニオントランスポーター遺伝子はヒトおよびラットからこれまでに20数個見つかっているが阿部らはこのうち16個を発見した。

これら遺伝子群の機能解析とがん特異的発現調節のメカニズムを解明し、細胞選択的に抗がん剤等の薬物を送達する方法を開発するために、ヒト肝臓に特異的発現している有機アニオントランスポーター遺伝子(LST-1)<sup>11</sup>と相同性を有しているが、ヒト肝臓では弱く発現している、すい臓がんをはじめとするヒト消化器がん強く発現している新規有機アニオントランスポーター(LST-2)遺伝子を発見し、これをヒトがん細胞に導入すると、制がん剤メトトレキセート(MTX)を取り込みやすくなり、がん細胞の死滅・増殖抑制が強化されることを明らかにし、がん細胞に選択的に制がん剤を導入するユニークな方法を開発した。LST-2で特異的にトランスポートされる抗がん剤を工夫することにより、がん治療に大きく貢献するものと考えられ、さきがけ研究としてすばらしい成果を挙げた。

(b) さきがけ終了後の発展状況

---

<sup>10</sup> さきがけ研究期間以降の被引用件数の高い論文を3報選び発表年順に示した、以下の研究者も同様

<sup>11</sup> (Liver-Specific organic anion Transporter:LST) 肝臓特異的に発現している有機アニオントランスポーター

さきがけ研究で発見した、腎臓だけに発現している有機アニオントランスポーター (OATP-R)<sup>12</sup>は、ヒト腎臓において体内に蓄積した尿毒物質を体外に汲み出す働きをしていることを見出した。今まで根本的治療法がなかった慢性腎臓病の新たな治療ターゲットとして、OATP-Rを腎臓で増強させる薬剤を探索し、高脂血症薬であるスタチンにそのような効果があることを見つけ(科研費・基盤研究(B))、腎不全患者の腎障害の進行を抑制し透析導入時期を遅らせる新たな治療法に展開させた<sup>13</sup>(JST・産学共同シーズイノベーション)。

有機アニオントランスポーターLST-2はステロイドホルモンを輸送する事から癌の中でもホルモン感受性の高い乳癌に着目し、東北大学で手術を行った乳癌症例について、LST-2発現と臨床像との相関を検討し、LST-2陽性例は予後が良好で再発も少ないことが分かった。(科研費・基盤研究(B)) さらに、インスリン分泌と有機アニオントランスポーターの関係についても検討し、プシバスタチンが有機アニオントランスポーターにより膵ランゲルハンス島に取り込まれ、インスリン分泌を増強し、脂肪細胞の形態変化を促すことを明かにした(科研費・挑戦的萌芽研究)。

阿部はこれらの研究成果で、胆汁酸研究会ウルソ賞(2002)、持田医学薬学振興財団研究奨励賞(2002)、日本薬物動態学会奨励賞(2003)、東北医学会賞金賞(2003)、三共生命科学財団研究奨励賞(2004)、アステラス病態代謝研究会研究奨励賞(2004)、宮城腎臓協会研究奨励賞(2004)、日本内分泌学会研究奨励賞(2005)を受賞している。

#### (c) 主な論文

- ① Sasaki M., Suzuki H., Ito K., Abe T., Sugiyama Y. Transcellular transport of organic anions across a double-transfected Madin-Darby canine kidney II cell monolayer expressing both human organic anion-transporting polypeptide (OATP2/SLC21A6) and multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2/ABCC2). *J. Biol. Chem.* 277(8):6497-6503(2002)
- ② Arima S., Kohagura K., Xu H.-L., Sugawara A., Abe T., Satoh F., Takeuchi K., Ito S. Nongenomic vascular action of aldosterone in the glomerular microcirculation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 14(9):2255-2263(2003)
- ③ Mikkaichi T., Suzuki T., Onogawa T., Tanemoto M., Mizutamari H., Okada M., Chaki T., Masuda S., Tokui T., Eto N., Abe M., Satoh F., Unno M., Hishinuma T., Inui K.-I., Ito S., Goto J., Abe T. Isolation and characterization of a digoxin transporter and its rat

---

<sup>12</sup> (Organic Anion Transporting Polypeptide -R:OATP-R) 腎臓の尿細管細胞膜に特異的に発現している有機アニオントランスポーター、Rはreno-(腎臓の)を示す

<sup>13</sup> 東北大学プレスリリース(2009/10/30)、

<http://www.tohoku.ac.jp/japanese/2009/10/press20091030-01.html>

homologue expressed in the kidney. PNAS 101(10):3569-3574(2004)

### (3) 大場雄介 「生きたマウスにおけるがん遺伝子産物活性化の観察」

#### (a) さきがけ期間中の研究成果

蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET)<sup>14</sup>原理に基づく可視化技術を活用して、培養細胞で転写や細胞増殖等にかかわるRas蛋白質の活性化の様子、および、インターフェロンの産生ならびにその制御の様子を可視化する成果を挙げている。ゼブラフィッシュの個体レベルで、発生過程において細胞骨格の制御に関わるRhoファミリー蛋白質の1細胞レベルでのイメージングに成功している。しかし、動物個体における分子の動態を可視化するまでには至らなかった。

#### (b) さきがけ終了後の発展状況

FRETの原理を利用した蛍光センサーによる薬剤感受性試験法を開発し、慢性骨髄性白血病 (CML) の臨床検査に応用し、分子標的治療薬がCMLに有効かどうかを判定する方法を開発した。CMLは、分子標的治療薬の劇的な効果により内服薬でコントロールできるが、一部の患者では薬が効かない「耐性」という問題が生じている。この薬剤感受性試験法を用いることで、耐性細胞の検出のみならず治療開始前に治療薬の効果を予測できる可能性もあり、個々の患者に有効な治療薬を選択するテーラーメイド医療を行う一助になることが期待される<sup>15</sup>。

蛍光バイオイメージングの手法を用いて、インフルエンザウイルスが細胞内に侵入するしくみを解析し、ウイルスの細胞内侵入を制御する宿主細胞側因子となる新しい複合体を発見した。この標的は既存の抗インフルエンザ治療の標的とは全く異なることから、新たなコンセプトでのインフルエンザ治療法開発も期待できる<sup>16</sup>。この研究はJSTの研究成果最適展開支援事業の一環として実施された。

#### (c) 主な論文

- ① Honda K., Yanai H., Negishi H., Asagiri M., Sato M., Mizutani T., Shimada N., Ohba Y., Takaoka A., Yoshida N., Taniguchi T. IRF-7 is the master regulator of type-I interferon-dependent immune responses. *Nature* 434(7034):772-777 (2005)
- ② Honda, K., Ohba, Y., Yanai, H., Negishi, H., Mizutani, T., Takaoka, A., Taya, C.,

---

<sup>14</sup> (Fluorescence Resonance Energy Transfer:FRET) 蛍光共鳴エネルギー移動を利用したイメージング手法

<sup>15</sup> 北海道大学プレスリリース (2010/7/29)

[http://www.hokudai.ac.jp/bureau/topics/press\\_release/100729\\_pr\\_med.pdf](http://www.hokudai.ac.jp/bureau/topics/press_release/100729_pr_med.pdf)

<sup>16</sup> 北海道大学プレスリリース(2011/1/21)

[http://www.hokudai.ac.jp/bureau/topics/press\\_release/110121\\_pr\\_med\\_infl.pdf](http://www.hokudai.ac.jp/bureau/topics/press_release/110121_pr_med_infl.pdf)

Taniguchi, T. MyD88-IRF-7 signalling pathway for robust type-I interferon induction is contingent on spatiotemporal regulation. *Nature* 434(7036): 1035-1040. (2005)

- ③ Takaoka A., Wang Z., Choi M.K., Yanai H., Negishi H., Ban T., Lu Y., Miyagishi M., Kodama T., Honda K., Ohba Y., Taniguchi T. DAI (DLM-1/ZBP1) is a cytosolic DNA sensor and an activator of innate immune response. *Nature* 448(7152):501-505. (2007)

(4) 小坂仁 「神経難病におけるタンパク質リフォールディング・分解能検出系の構築」

(a) さきがけ期間中の研究成果

男児に発症し、進行性の運動障害と精神運動発達退行を呈する先天性大脳白質形成不全症Pelizaeus-Merzbacher病 (PMD)は中枢神経のプロピオリピドプロテイン (PLP)の異常により起こる。PLPと蛍光蛋白質GFAPとの融合蛋白質 (GFAP-PLP)を用いて解析し、異常型PLPが小胞体や細胞質に凝集体として局在することを見出した。この融合蛋白質を発現する細胞株を樹立し、凝集体の局在を解除する薬剤が、疾病の重症度に関連する短い半減期を延長することを明らかにし、薬剤探索の系として有用であることを見出した。

(b) さきがけ終了後の発展状況

2006年度からは、PMDの病理評価方法を確立し、それによる治療候補薬の効果の検討を行ない、小胞体ストレスを軽減する可能性のある薬物の投与で、先天性白質形成不全症モデルマウス(msd)の髄鞘化形成不全の軸索変性を一部改善する効果が認められた。薬物投与による副作用は、行動・病理学的に認められておらず、初めて先天性白質形成不全の臨床治療に近づいた。

現在は、更に改善度の強い候補薬を平行してスクリーニングしていく一方で(科研費・基礎研究(C))、神奈川県子供医療センター神経内科部長として臨床で小児の重症インフルエンザ脳症の治療法開発に取り組んでいる。

(c) 主な論文

- ① Inoue K., Osaka H., Thurston V.C., Clarke J.T.R., Yoneyama A., Rosenbarker L., Bird T.D., Modes M.E., Shaffer L.G., Lupski J.R. Genomic rearrangements resulting in PLP1 deletion occur by nonhomologous end joining and cause different dysmyelinating phenotypes in males and females. *Am. J. Human Genetics* 71(4):838-853(2002)
- ② Osaka H., Wang Y.-L., Takada K., Takizawa S., Setsuie R., Li H., Sato Y., Nishikawa K., Sun Y.-J., Sakurai M., Harada T., Hara Y., Kimura I., Chiba S., Namikawa K., Kiyama H., Noda M., Aoki S., Wada K. Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 binds to and stabilizes monoubiquitin in neuron. *Human Molecular Genetics* 12(16):1945-1958(2003)
- ③ Nishikawa K., Li H., Kawamura R., Osaka H., Wang Y.-L., Hara Y., Hirokawa T., Manago

Y., Amano T., Noda M., Aoki S., Wada K. Alterations of structure and hydrolase activity of parkinsonism-associated human ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 variants. *Biochem. Biophys. Res. Commu.* 304(1):176-183(2003)

(5) 角谷寛 「睡眠時呼吸障害と痴呆との関係解明」

(a) さきがけ期間中の研究成果

睡眠時呼吸障害を定量的に解析できるマウスを用いた実験系を構築し、睡眠時呼吸障害(SDB: Sleep-disordered breathing)の影響を解析し、これまでほとんど分子レベルでの解析がなされていなかった領域に一つの切り口を提供した。また、本邦における睡眠時呼吸障害を含む睡眠・リズム障害の有病割合やそれらが個人及び社会にどのような影響をもたらすかを解明するため、「京都睡眠と健康のコホート研究」(KSHS: Kyoto Sleep and Health Cohort Study)という総合的・多角的疫学研究を主任研究者として実施しその結果を解析した。

(b) さきがけ終了後の発展状況

睡眠調節機構を分子からシステムのレベルまで連携して理解するための研究を継続している。さきがけ研究で構築した無呼吸症候群モデルマウスを用いて遺伝子発現及び個体の行動を解析し、その結果から睡眠時呼吸障害(SDB)の病態を解明し、特定の要因にさらされた集団とさらされていない集団を追跡し、研究対象となる疾病の発生率を比較することで、要因と疾病発生の関連を調べる研究(コホート研究と呼ばれる)で得られた成果と比較し、システムとして睡眠をとらえることによって睡眠調節機構の解明と同時に、睡眠時無呼吸症候群(SAS: Sleep Apnea Syndrome)など睡眠異常の治療まで視野に入れた研究を進めている。

コホート研究として、大阪の男性販売従業員を対象とした調査、「ながはま0次コホート事業」という、1万人規模のゲノム疫学研究など、職域を対象とした多角的・総合的な睡眠の疫学的調査を継続実施している。

(c) 主な論文

- ① Tsuchiya Y., Minami I., Kadotani H., Nishida E. Resetting of peripheral circadian clock by prostaglandin E2. *EMBO Rep.* 6(3):256-261(2005)
- ② Nakayama-Ashida Y., Takegami M., Chin K., Sumi K., Nakamura T., Takahashi K.-I., Wakamura T., Horita S., Oka Y., Minami I., Fukuhara S., Kadotani H. Sleep-disordered breathing in the usual lifestyle setting as detected with home monitoring in a population of working men in Japan. *Sleep* 31(3):419-425(2008)
- ③ Takegami M., Suzukamo Y., Wakita T., Noguchi H., Chin K., Kadotani H., Inoue Y., Oka Y., Nakamura T., Green J., Johns M.W., Fukuhara S. Development of a Japanese version

of the Epworth Sleepiness Scale (JESS) based on Item Response Theory.  
Sleep Medicine 10(5):556-565(2009)

(6) 亀井康富 「核内受容体コファクターによる脂肪形成の制御」

(a) さきがけ期間中の研究成果

骨格筋は人体で最も大きい組織であり、エネルギー代謝、糖取込み、そして運動に重要な役割を果たす。寝たきり等により筋肉を使わない状態が続くと、筋量が減少し、骨格筋の機能が低下する(廃用性筋萎縮)。しかし、この廃用性筋萎縮の生じるメカニズムは不明である。核内受容体と相互作用するコファクター蛋白質PGC1 $\beta$ <sup>17</sup>とFOXO1<sup>18</sup>の遺伝子をそれぞれ導入したトランスジェニックマウスを解析し、PGC1 $\beta$ がエネルギー消費に関わる遺伝子の発現を亢進して肥満を抑制し、FOXO1の過剰発現は骨格筋量、赤筋繊維形成を促進する遺伝子の発現を抑え、筋萎縮をもたらすことを明らかにした。これらの成果は、肥満の予防、寝たきりによる筋萎縮への対処など生活習慣病や関連症状の予防改善につながる。

(b) さきがけ終了後の発展状況

2006-2007年度の「脂肪細胞機能におけるインプリンティング遺伝子産物の生理的・病態生理的意義の解明」において、肥満の脂肪組織の機能変化と肥満に合併する生活習慣病に関与する分子の同定を試みる過程で、(Peg1/Mest)<sup>19</sup>という遺伝子が脂肪細胞の肥大と関連することを見出した<sup>20</sup>(科研費・特定領域研究、医薬基盤プロジェクト研究費)。

2008年度には、さらに、FOXO1による筋萎縮は、蛋白質分解の促進、細胞増殖抑制、蛋白質合成の抑制、という経路の遺伝子発現を増強するためであることを解明した。さらに、FOXO1の標的遺伝子の候補として、筋萎縮時にFOXO1と同様の遺伝子発現パターンを示すリソソームタンパク分解酵素カテプシンL遺伝子の発現制御機構の解析から、カテプシンLのプロモーターにおいてもFOXO1結合領域が存在し、FOXO1によって活性化されることを解明した。また、転写因子のPaired box(PAX)に属するRXR $\gamma$ 遺伝子がインスリン感受性を上昇させ、筋肉内脂肪合成を増加させていることを示唆した(科研費・基盤研究(C))。

亀井は、これらの研究成果で文部科学省若手科学者賞(2006)、日本栄養・食糧学会奨励

---

<sup>17</sup> (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator:PGC) 骨格筋や褐色脂肪でエネルギー消費の遺伝子群の発現量を調節している転写共役因子

<sup>18</sup> (Forkhead box protein O1:FOXO1) Forkhead ドメインを有する転写因子群の O サブファミリー共役因子

<sup>19</sup> Mest は発生時に中胚葉で多く発現する機能未知の mRNA であったが、後に、インプリンティング遺伝子 Peg1 であることが、別のグループにより判明

<sup>20</sup> 「肥満研究」(2006) [http://wwwsoc.nii.ac.jp/jasso/topics/pdf/topics12\\_80.pdf](http://wwwsoc.nii.ac.jp/jasso/topics/pdf/topics12_80.pdf)

賞(2006)を受賞した。

(c) 主な論文

- ① Kamei Y., Ohizumi H., Fujitani Y., Nemoto T., Tanaka T., Takahashi N., Kawada T., Miyoshi M., Ezaki O., Kakizuka A. PPAR $\gamma$  coactivator 1 $\beta$ /ERR ligand 1 is an ERR protein ligand, whose expression induces a high-energy expenditure and antagonizes obesity. PNAS 100(21):12378-12383(2003)
- ② Kamei Y., Miura S., Suzuki M., Kai Y., Mizukami J., Taniguchi T., Mochida K., Hata T., Matsuda J., Aburatani H., Nishino I., Ezaki O. Skeletal muscle FOXO1 (FKHR) transgenic mice have less skeletal muscle mass, down-regulated type I (slow twitch/red muscle) fiber genes, and impaired glycemic control. J. Biol. Chem. 279(39):41114-41123(2004)
- ③ Suganami T., Tanimoto-Koyama K., Nishida J., Itoh M., Yuan X., Mizuarai S., Kotani H., Yamaoka S., Miyake K., Aoe S., Kamei Y., Ogawa Y. Role of the Toll-like receptor 4/NF- $\kappa$ B pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. Arterio. Thromb. Vascul. Biol. 27(1):84-91(2007)

(7) 後藤 聡 「ゴルジ体の多様性とその生理学的意義の解明」

(a) さきがけ期間中の研究成果

ゴルジ体は、蛋白質の糖鎖修飾において役割分担があること、細胞の種類や発生の過程で役割分担が変動すること、修飾蛋白質の分泌方向にもこの多様性が関与しているが、糖修飾の重要な制御メカニズムのひとつとして、ゴルジ体には様々な種類があることを、ショウジョウバエを用いて解明し、「ゴルジ体の多様性」というこれまでにない新しい仮説を提唱した。

(b) さきがけ終了後の発展状況

その後、その仮説を実証すべく、世界初の大規模「遺伝学的アプローチ」により脳の発達に必要な糖鎖とそれを制御する新しい遺伝子群を発見した。神経細胞の表面を覆っている糖鎖を作る遺伝子に変異を入れたショウジョウバエを作成し、その変異遺伝子をもつショウジョウバエの脳・神経節を調べ、糖鎖を作るために重要な遺伝子のリストを作成した。今回発見した遺伝子群の中に、ヒトの身体や脳の発達に必要な糖鎖を作る遺伝子も含まれていると考えられ、将来的には、これらの遺伝子の役割を研究することで、糖鎖の異常で生じた疾患の原因解明や治療につながると期待される。この研究は、文部科学省グローバルCOEプログラムのサポートによっておこなわれた<sup>21</sup>。

---

<sup>21</sup> 慶応義塾大学プレスリリース (2010/12/24)

2002年度のCREST「糖鎖の生物機能の解明と利用技術」(研究代表者:西原祥子)の「発生の機能解析グループ」のグループ長として、糖修飾の機能と機構の研究を担当した(2002年11月～2008年3月)<sup>22</sup>。

(c) 主な論文

- ① Sugimura K., Yamamoto M., Niwa R., Satoh D., Goto S., Taniguchi M., Hayashi S., Uemura T. Distinct developmental modes and lesion-induced reactions of dendrites of two classes of *Drosophila* sensory neurons. *J. Neurosci.* 23(9):3752-3760(2003)
- ② Kamiyama S., Suda T., Ueda R., Suzuki M., Okubo R., Kikuchi N., Chiba Y., Goto S., Toyoda H., Saigo K., Watanabe M., Narimatsu H., Jigami Y., Nishihara S. Molecular cloning and identification of 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate transporter. *J. Biol. Chem.* 278(28):25958-25963(2003)
- ③ Yano H., Yamamoto-Hino M., Abe M., Kuwahara R., Haraguchi S., Kusaka I., Awano W., Kinoshita-Toyoda A., Toyoda H., Goto S. Distinct functional units of the Golgi complex in *Drosophila* cells. *PNAS* 102(38):13467-13472(2005)

(8) 佐々木雄彦 「疾病の発症、進行におけるリン脂質因子の生体内動態解析」

(a) さきがけ期間中の研究成果

細胞内には様々なホスホイノシチド(PIs)結合蛋白質が存在し、それらの活性や局在を制御することで、PIsは多彩な細胞機能に関与し、精緻な代謝制御を行っている。そこで、ホスホイノシチド代謝酵素欠損マウスおよびPIs可視化マウスを作成し、その解析から、PI(4,5)P2をはじめとするホスホイノシチドの機能、役割に関して新しい知見を得た。この結果は、免疫疾患、がん、神経疾患等の発生、病態の理解に大きく貢献するものである。

(b) さきがけ終了後の発展状況

群馬大学・秋田大学連携グローバルCOEの秋田拠点リーダとして、PIs代謝の乱れはどのような細胞機能異常や病態を招くのか、なぜ生体内には多くのPIs代謝酵素アイソフォームが存在するのか、それぞれの特異的機能は何か、といった点から研究を進め、これらの疑問に纏

---

[http://www.keio.ac.jp/ja/press\\_release/2010/kr7a4300004kpqu-att/101224.pdf](http://www.keio.ac.jp/ja/press_release/2010/kr7a4300004kpqu-att/101224.pdf)

<sup>22</sup> CREST 研究関連資料

[http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/heisei14/pdf/pdf01/01\\_1/006.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/heisei14/pdf/pdf01/01_1/006.pdf)、

[http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/eval/jigo/20080611/7\\_tousa/tousa\\_06.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/eval/jigo/20080611/7_tousa/tousa_06.pdf)

わる興味深い知見を得ている。さらに、PIs 代謝酵素の阻害剤・活性化物質を探索し、癌、炎症性疾患、神経疾患、生活習慣病などの予防、診断、治療法の確立を目指している<sup>23</sup>。(科研費・特定領域研究など)

皮膚を傷つけたときに発生する微弱な電場が創傷治癒に重要な役割を果たしていることが従来から言われていたが、その仕組みは不明であった。秋田大学・英国アバディーン大学等の国際共同研究で、微弱な電気刺激が引き金となってSrc<sup>24</sup>とイノシトールリン脂質のシグナル伝達系が活性化されて、周囲の細胞が傷口に向かって移動し、創傷治癒を促進することを見出し、電場の発生と創傷治癒の仕組みを分子レベルで解明した。(Nature 2006、主な論文③)

2011年度の「最先端次世代研究開発支援プログラム」で、PIs代謝酵素を持たないマウスをヒト疾患モデル動物として活用し、これまで不明であった個々の酵素に特有の機能や病態発現機構を、世界に先駆けて解明することを目指している<sup>25</sup>。

#### (c) 主な論文

- ① Crackower M.A., Oudit G.Y., Kozieradzki I., Sarao R., Sun H., Sasaki T., Hirsch E., Suzuki A., Shioi T., Irie-Sasaki J., Sah R., Cheng H.-Y.M., Rybin V.O., Lembo G., Fratta L., Oliveira-dos-Santos A.J., Benovic J.L., Kahn C.Ronald, Izumo S., Steinberg S.F., Wymann M.P., Backx P.H., Penninger J.M. Regulation of myocardial contractility and cell size by distinct PI3K-PTEN signaling pathways. *Cell* 110(6):737-749(2002)
- ② Horie Y., Suzuki A., Kataoka E., Sasaki T., Hamada K., Sasaki J., Mizuno K., Hasegawa G., Kishimoto H., Iizuka M., Naito M., Enomoto K., Watanabe S., Mak T.W., Nakano T. Hepatocyte-specific Pten deficiency results in steatohepatitis and hepatocellular carcinomas. *J. Clin. Invest.* 113(12):1774-1783(2004)
- ③ Zhao M., Song B., Pu J., Wada T., Reid B., Tai G., Wang F., Guo A., Walczysko P., Gu Y., Sasaki T., Suzuki A., Forrester J.V., Bourne H.R., Devreotes P.N., McCaig C.D., Penninger J.M. Electrical signals control wound healing through phosphatidylinositol-3-OH kinase- $\gamma$  and PTEN. *Nature* 442(7101):457-460(2006)

#### (9) 武川睦寛 「環境ストレスに応答する細胞内情報伝達機構の解明」

---

<sup>23</sup> 群馬大学・秋田大学連携グローバル COE プログラム

<http://www.imcr.gunma-u.ac.jp/gcoe/jpn/research/index.html>

<sup>24</sup> Src タンパク質はチロシンキナーゼ活性を持つ非受容体型レセプター

<sup>25</sup> 最先端次世代研究開発支援プログラム

[http://www8.cao.go.jp/cstp/sentan/jisedai/kenkyugaiyo\\_life2.pdf#page=6](http://www8.cao.go.jp/cstp/sentan/jisedai/kenkyugaiyo_life2.pdf#page=6)

(a) さきがけ期間中の研究成果

生体のストレス応答、免疫制御機構を分子レベルで解明するため、MTK1を代表とするストレス応答MAPKKK<sup>26</sup>の活性制御機構と生理機能を解析し、ストレス応答シグナルの伝達経路の解明など、本領域の目指した目的に答える成果をあげた。しかし、終了時には、下流に位置する分子の十分な解明にまで至らなかった。

(b) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ終了後も、引き続きストレス刺激の応答について、研究を進めている。例えば、紫外線やガンマ線のような放射線、温度変化、浸透圧変化、オキシダントなど、一般的に「環境ストレス」と呼ばれる物理化学的な刺激では、リガンド(化学物質)とそれに結合する受容体という従来の概念や方法論をそのままでは適用できない。したがって、非リガンド性の刺激を細胞が如何にして認識し、どのような経路で処理しているかに関して、哺乳類細胞のストレスセンサーは極めて重要であるにも関わらず、その実体は不明である。ストレス刺激でリン酸化をうける蛋白質の同定や、レトロウイルスcDNAライブラリを用いた機能的スクリーニング法等により、ストレスセンサーによって感知されたストレス刺激がどのようにしてSAPK (Stress-activated protein kinase)カスケードの活性化を引き起こすのかという研究を行ない、ヒトのストレス応答MAPKKKの一つであるMTK1が、DNA損傷やTGF- $\beta$ によって発現誘導されるGADD45蛋白質<sup>27</sup>によって活性化され、その結果、細胞死や免疫応答、発癌などの重要な細胞機能が制御されていることを見出した(科研費特定領域研究他)。

武川はこれらの研究成果により、日本癌学会奨励賞(2003)を受賞した。

(c) 主な論文

- ① Mita H., Tsutsui J., Takekawa M., Witten E.A., Saito H. Regulation of MTK1/MEKK4 kinase activity by its N-terminal autoinhibitory domain and GADD45 binding. *Mol. Cell. Biol.* 22(13):4544-4555(2002)
- ② Itoh M., Adachi M., Yasui H., Takekawa M., Tanaka H., Imai K. Nuclear export of glucocorticoid receptor is enhanced by c-Jun N-terminal kinase-mediated phosphorylation. *Mol. Endocrinol.* 16(10):2382-2392(2002)
- ③ Sakon S., Xue X., Takekawa M., Sasazuki T., Okazaki T., Kojima Y., Piao J.-H., Yagita H., Okumura K., Doi T., Nakano H. NF- $\kappa$ B inhibits TNF-induced accumulation of ROS

---

<sup>26</sup> (MAP kinase kinase kinase:MAPKKK)分裂促進因子活性化タンパク質(MAP)キナーゼ・キナーゼをリン酸エステル化する酵素. ストレスに反応する細胞内信号伝達系構成因子の一つ

<sup>27</sup> gadd45 遺伝子は、遺伝子損傷によって発現が誘導される遺伝子群の一つであり、GADD45 タンパク質は、DNA修復、細胞周期の制御、およびアポトーシスの制御などの重要なプロセスに関与している。

that mediate prolonged MAPK activation and necrotic cell death.  
EMBO J. 22(15):3898-3909(2003)

(10) 門叶冬樹 「新素材キャピラリーガス検出器による細胞機能解析」

(a) さきがけ期間中の研究成果

細胞内の出来事を可視化することは重要である。その観点から、細胞内の発光現象を精度良く定量的に測定できる新しい光イメージングデバイスとして、新素材キャピラリープレートガス検出器を応用すべく様々な検討をした。キャピラリープレートガス検出器を用いた2次元フォトンカウンティング法により、細胞機能を効率よく高感度に解析するための「光イメージングシステム開発」を目指し、光増殖デバイスとして、キャピラリープレートのガス検出器としての最適化、光増殖デバイスとして動作させるためのガスの最適化、および、光電面のガス中における化学的・物理的特性の研究を行った。しかし、所期の目的である細胞への応用に対する検討にまでは至らなかった。

(b) さきがけ終了後の発展状況

門叶は素粒子・原子核・宇宙物理を専門としており、新元素探査実験、高エネルギー宇宙物理学、新イメージングデバイスの開発と応用の研究を主体としている。さきがけ研究終了後も、X線-TeVガンマ線、宇宙線観測による宇宙物理学、加速器を用いた新元素探索のための原子核物理学の研究を推進し、宇宙物理学方面への応用で成果を上げているが、さきがけ研究で期待されたその測定技術を分子生物学や医療診断、創薬などに応用した成果は報告されていない。

JSTの2011年度「研究成果開発事業・先端計測分析技術・機器開発プログラム・要素技術タイプ」に採択され、チームリーダーとして、「ガス電子増殖による新型光検出器の開発」の課題で、従来の光電子倍增管や半導体受光素子よりも、広い有効面積、高い感度特性と均一性を兼ね備え、かつ高磁場環境下でも動作可能な新しい高感度光センサーを開発し、学術研究のみならず広い分野での産業利用につなげることを目指している<sup>28</sup>。

門叶はフランスで開かれたPhotodetectionの新規開発に関する国際会議でベスト・ポスター賞(2005)を受賞した。

(c) 主な論文

- ① Enomoto R., Tanimori T., Naito T., Yoshida T., Yanagita S., Mori M., Edwards P.G., Asahara A., Bicknell G.V., Gunji S., Hara S., Hara T., Hayashi S., Itoh C., Kabuki S.,

---

<sup>28</sup> JST 研究成果展開事業・先端計測技術・機器開発プログラム・(2011)

<http://www.jst.go.jp/sentan/sentan201105.pdf>

Kajino F., Katagiri H., Kataoka J., Kawachi A., Kifune T., Kubo H., Kushida J., Maeda S., Maeshiro A., Matsubara Y., Mizumoto Y., Moriya M., Muraishi N., Muraki Y., Nakase T., Nishijima K., Ohishi M., Okumura K., Patterson J.R., Sakurazawa K., Suzuki R., Swaby D.L., Takano K., Takano T., Tokanai F., Tsuchiya K., Tsunoo H., Uruma K., Watanabe A., Yoshikoshi T. The acceleration of cosmic-ray protons in the supernova remnant RX J1713.7-3946. *Nature* 416(6883):823-826(2002)

- ② Tsuchiya K., Enomoto R., Ksenofontov L.T., Mori M., Naito T., Asahara A., Bicknell G.V., Clay R.W., Doi Y., Edwards P.G., Gunji S., Hara S., Hara T., Hattori T., Hayashi Sei., Itoh C., Kabuki S., Kajino F., Katagiri H., Kawachi A., Kifune T., Kubo H., Kurihara T., Kurosaka R., Kushida J., Matsubara Y., Miyashita Y., Mizumoto Y., Moro H., Muraishi H., Muraki Y., Nakase T., Nishida D., Nishijima K., Ohishi M., Okumura K., Patterson J.R., Protheroe R.J., Sakamoto N., Sakurazawa K., Swaby D.L., Tanimori T., Tanimura H., Thornton G., Tokanai F., Uchida T., Watanabe S., Yamaoka T., Yanagita S., Yoshida T., Yoshikoshi T. Detection of sub-TeV gamma rays from the Galactic center direction by CANGAROO-II. *Astrophysical J.* 606(2 ID):L115-L118(2004)
- ③ Morita K., Morimoto K., Kajii D., Haba H., Ideguchi E., Peter J.C., Kanungo R., Katori K., Koura H., Kudo H., Ohnishi T., Ozawa A., Suda T., Sueki K., Tanihata I., Xu H., Yerebin A.V., Yoneda A., Yoshida A., Zhao Y.-L., Zheng T., Goto S., Tokanai F. Production and decay properties of  $^{272}111$  and its daughter nuclei. *J. Phys.Soc. Japan* 73(7):1738-1744(2004)

(11) 中田和人 「ミトコンドリア病の病態発現機構の解明と遺伝子治療法の探索」

(a) さきがけ期間中の研究成果

病原性欠失突然変異型ミトコンドリアDNA(欠失型mtDNA)が引き起こす多様な病態の実体を精査しその病態発現機構を解明し、mtDNAの突然変異に起因する様々な疾患群の効果的な治療法を探索するため、変異ミトコンドリアDNAを導入した疾患モデルマウス(mito-mice)の病態解析から、細胞内のミトコンドリアの分裂、融合を介して内容物を交換していることを明らかにした。一方、モデルマウスを用いた治療法の開発は、ミトコンドリアへの外来遺伝子導入の難しさから不発に終わった。

(b) さきがけ終了後の発展状況

ミトコンドリアゲノム(mDNA)に突然変異を導入したマウスの男性機能を解析し、ミトコンドリアゲノム変異が男性不妊症の直接的原因となることを世界に先駆けて証明した。mDNAの突然変異によるエネルギー欠乏が精子細胞の減数分裂の停止を誘発し、これが精子数の低下の

原因となっていることを突き止めた<sup>29</sup>。

変異mtDNAをミトコンドリアごとマウス受精卵に導入し、人工的にmtDNA変異マウスを作製するという斬新な手法を用いて、変異DNAによりミトコンドリア病発病メカニズムを解析した。その結果、変異型と正常型のミトコンドリアの比率がある一定の値を超えれば発病するが、それ以下の場合には異常を生じないことを見出し、細胞内の多数のミトコンドリアがあたかも全体で1つの機能を担うとする新しい仮説「ミトコンドリア連携説」を提唱した。ミトコンドリア病にとどまらず、各種神経難病や統合失調症などの病態解明と制御法開発へと結び付くことも期待される成果である。

中田は、これらの研究成果で、文部科学省若手科学者賞(2006)、日本学術振興会賞(2008年)<sup>30</sup>、茨城県科学振興財団つくば奨励賞(2009)を受賞した。

#### (c) 主な論文

- ① Sato A., Kono T., Nakada K., Ishikawa K., Inoue S.-I., Yonekawa H., Hayashi J.-I. Gene therapy for progeny of mito-mice carrying pathogenic mtDNA by nuclear transplantation. PNAS 102(46):16765-16770(2005)
- ② Nakada K., Sato A., Yoshida K., Morita T., Tanaka H., Inoue S.-I., Yonekawa H., Hayashi J.-I. Mitochondria-related male infertility. PNAS 103(41):15148-15153(2006)
- ③ Ishikawa K., Takenaga K., Akimoto M., Koshikawa N., Yamaguchi A., Imanishi H., Nakada K., Honma Y., Hayashi J.-I. ROS-generating mitochondrial DNA mutations can regulate tumor cell metastasis. Science 320(5876):661-664(2008)

#### (12) 山口雄輝 「転写伸長反応の制御を介した細胞機能発現機構の解明」

##### (a) さきがけ期間中の研究成果

細胞内の蛋白質とDNA 間の相互作用を可視化することで、遺伝情報発現の中心を担う酵素であるRNA ポリメラーゼII (RNAPII) の「動き」を明らかにし、転写開始段階での制御とともに、いったん開始してしまったmRNA合成の制御が重要であることを明らかにした。また、負の成長因子(NELF: Negative Elongation Factor)の生化学的解析から、熱ショック応答、性ホルモン応答、炎症応答における転写伸長因子の役割、および、ショウジョウバエの体節形成における転写伸長因子の役割等を解明した。

##### (b) さきがけ終了後の発展状況

---

<sup>29</sup> JST・筑波大学共同発表(2006/10/3) <http://www.jst.go.jp/pr/announce/20061003/index.html>

<sup>30</sup> 第4回(平成19年度)日本学術振興会賞受賞者  
[http://www.jsps.go.jp/jsps-prize/ichiran\\_4rd/18\\_nakata.html](http://www.jsps.go.jp/jsps-prize/ichiran_4rd/18_nakata.html)

その後、阻害剤と結合する蛋白質に着目して、研究を展開している。アトラジンは世界で最も多く使われるトリアジン系の除草剤の1つだが、植物だけでなく動物に対しても生殖器系などに悪影響を及ぼすことが指摘されている。アフィニティークロマトグラフィーでアトラジン結合蛋白質を探索し、ミトコンドリアのF1F0-ATP合成酵素を同定した。アトラジンはF1F0-ATP合成酵素を阻害し、細胞内のATPプールを減少させることで精子の運動性低下を引き起こすことを突き止めた(科研費・若手研究(B))。

サリドマイドは妊婦の服用で胎児の四肢などに深刻な発達障害を引き起こし、奇形児を生み出した薬として世界的によく知られている。サリドマイドがどのようにして四肢などに発達障害を引き起こすのかは依然として解決されていない。山口らは、東北大学加齢医学研究所と協力して、サリドマイドが結合する主要な標的因子としてセレブロン(Cereblon:CRBN)と呼ばれる蛋白質を同定した。サリドマイドはセレブロンに結合して、E3ユビキチンリガーゼ複合体を形成する機能を阻害して催奇形性を開始するということが判った。本成果は催奇性を軽減させたサリドマイド誘導体など有用な新薬開発に貢献できるものと期待されている。この論文は(Science 2010)に掲載され、手島精一工業教育資金財団・研究論文賞(2011)を受賞した<sup>31</sup>。

#### (c) 主な論文

- ① Nishi T., Shimizu N., Hiramoto M., Sato I., Yamaguchi Y., Hasegawa M., Aizawa S., Tanaka H., Kataoka K., Watanabe H., Handa H. Spatial redox regulation of a critical cysteine residue of NF- $\kappa$ B in vivo. *J.Biol. Chem.* 277(46):44548-44556(2002)
- ② Wu C.-H., Yamaguchi Y., Benjamin L.R., Horvat-Gordon M., Washinsky J., Enerly E., Larsson J., Lambertsson A., Handa H., Gilmour D. NELF and DSIF cause promoter proximal pausing on the hsp70 promoter in *Drosophila*. *Genes Develop.* 17(11): 1402-1414(2003)
- ③ Yamada T., Yamaguchi Y., Inukai N., Okamoto S., Mura T., Handa H. P-TEFb-mediated phosphorylation of hSpt5 C-terminal repeats is critical for processive transcription elongation. *Mol. Cell* 21(2):227-237(2006)

(13) 吉田 秀郎 「センサー型転写因子とセンサー型RNase による生体防御ネットワークの解明」

#### (a) さきがけ期間中の研究成果

小胞体と核の間の情報伝達機構(小胞体ストレス応答)の構造修復に関与する小胞体シャペロンの誘導ならびに異常蛋白質の分解の基本機構を明らかにし、生態防御機構の謎の一つを明らかにするユニークな成果をあげた。また、その鍵となるRNA切断酵素として働くIRE1が、こ

---

<sup>31</sup> 東工大クロニクル No.463 <http://www.bio.titech.ac.jp/out/information/grad/bi/topix/20110223.pdf>

れまでに知られていないまったく新しい機構で前駆体RNAのスプライシングに関与していることを発見している。これら一連の発見は、これまでの概念をやぶり、教科書の記述を変える独創的な成果である。

#### (b) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ終了後、SORST(2004年12月～2007年3月)に採択され、小胞体ストレス応答を制御する細胞質スプライシング、および、ゴルジ体と核の間の情報伝達機構の解析を行い、従来の核スプライシング反応と異なり、スプライシング反応が細胞質で進行することで小胞体ストレスに迅速に対処する生理学的意義を明らかにし、「ゴルジ体ストレス応答」という新概念を提起した<sup>32</sup>。このように独自の方向性で細胞質スプライシングの領域を開拓してきた貢献は事後評価でも高く評価された<sup>33</sup>。

「mRNAのスプライシングは核で起こる」というのが常識である。しかしながら、細胞質で起こるスプライシング機構も存在し、小胞体ストレス応答を制御する主要な調節機構である。この細胞質スプライシングという、従来の核スプライシングとは全く機構が異なる新規のmRNAスプライシングの分子機構を明らかにし、「核とゴルジ体間のコミュニケーション」による「ゴルジ体ストレス応答」の存在意義と、その分子機構を解明した。(科研費・特定領域研究など)

吉田はこれらの成果で、日本生化学会・奨励賞(2003)を受賞し、FEBS Journalに掲載されたレビュー「ER stress and diseases」(2007)でFEBS「Top Author Award」(2007)を受賞し、Cell Struct. Funct. (2009)の論文で第14回(2009年度)日本細胞生物学会・論文賞を受賞した<sup>34</sup>。

#### (c) 主な論文

- ① Lee K., Tirasophon W., Shen X., Michalak M., Prywes R., Okada T., Yoshida H., Mori K., Kaufman R.J. IRE1-mediated unconventional mRNA splicing and S2P-mediated ATF6 cleavage merge to regulate XBP1 in signaling the unfolded protein response. *Genes Develop.* 16(4):452-466(2002)
- ② Okada T., Yoshida H., Akazawa R., Negishi M., Mori K. Distinct roles of activating transcription factor 6 (ATF6) and double-stranded RNA-activated protein kinase-like endoplasmic reticulum kinase (PERK) in transcription during the mammalian unfolded protein response. *Biochem.J.* 366(2):585-594(2002)

---

<sup>32</sup> SORST 研究終了報告書 [http://www.jst.go.jp/kisoken/sorst/hyouka/2006/pdf/h18\\_yoshidah.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/sorst/hyouka/2006/pdf/h18_yoshidah.pdf)

<sup>33</sup> SORST 研究課題別事後評価結果

[http://www.jst.go.jp/kisoken/sorst/hyouka/2007/pdf\\_documents/2007j\\_25.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/sorst/hyouka/2007/pdf_documents/2007j_25.pdf)

<sup>34</sup> 第14回日本細胞生物学会論文賞受賞者

[http://www.nacos.com/jsbc/jsbc/jsbc\\_act\\_thesis\\_winners.html](http://www.nacos.com/jsbc/jsbc/jsbc_act_thesis_winners.html)

- ③ Romero-Ramirez L., Cao H., Nelson D., Hammond E., Lee A.-H., Yoshida H., Mori K., Glimcher L.H., Denko N.C., Giaccia A.J., Le Q.-T., Koong A.C. XBP1 is essential for survival under hypoxic conditions and is required for tumor growth. *Cancer Res.* 64(17):5943-5947(2004)

## 2.2.2 第2期生 (11名)

### (1) 秋光和也 「ミトコンドリア病発生制御分子の認識機構の解明」

#### (a) さきがけ期間中の研究成果

植物ミトコンドリア病を引き起こす糸状菌が生産する毒素ACRの作用点はカンキツ品種ラフレモンのミトコンドリアであり、その作用機構はミトコンドリア膜への穴の形成による機能障害である。この宿主特異的ACR毒素に対する受容体のラフレモンミトコンドリアゲノム遺伝子ACRSを同定し、ミトコンドリア膜に穴を開ける機構を明らかにした。さらに、核遺伝子でコードされる30KD蛋白質がACRSmRNAに結合して翻訳を阻害することによりACRSの産生を抑え毒素耐性をもたらすことを発見した。これらの成果は研究の目的を見事に達成した成果として高く評価されている。

#### (b) さきがけ終了後の発展状況

植物の病原性・毒素生合成に関与する遺伝子群を明らかにし、ACRSmRNA結合30kDタンパクのプロモーター解析などから、植物病原菌と宿主植物間における特異性決定機構を解明し、感受性品種プロモーターに存在するネガティブレギュレーターの結合サイトが抵抗性品種のプロモーターには存在しないことを明らかにした。(科研費・基盤研究)

果樹・樹木の耐病性に関する分子生物学的知見は少ない。そこで、ラフレモン抵抗性を示す約20の抵抗性関連遺伝子を用いて、カンキツ防御機構の解明に関する研究を行い、宿主特異的毒素の病原体関連分子パターン(PAMPs: Pathogen Associated Molecular Pattern)としての役割や、新規耐病性遺伝子の役割を解明した。カンキツからの揮発性物質の主因子であるモノテルペンの生合成、機能、生物活性に関する研究も進展している。(科研費萌芽研究など)

秋光は「カンキツとAlternaria属菌間の相互反応に関する分子生物学的研究」で平成21年度日本植物病理学会・学会賞(2009年度)を受賞した<sup>35</sup>。

#### (c) 主な論文

- ① Gomi K., Yamasaki Y., Yamamoto H., Akimitsu K. Characterization of a hydroperoxide

---

<sup>35</sup> 2009年度日本植物病理学会・学会賞 <http://www.ppsj.org/about-award.html>

lyase gene and effect of C 6-volatiles on expression of genes of the oxylipin metabolism in Citrus. *J.Plant Physiol.* 160(10):1219-1231(2003)

- ② Ito K., Tanaka T., Hatta R., Yamamoto M., Akimitsu K., Tsuge T. Dissection of the host range of the fungal plant pathogen *Alternaria alternata* by modification of secondary metabolism. *Mol.Microbiol.* 52(2):399-411(2004)
- ③ Tsukuda S., Gomi K., Yamamoto H., Akimitsu K. Characterization of cDNAs encoding two distinct miraculin-like proteins and stress-related modulation of the corresponding mRNAs in *Citrus jambhiri* Lush. *Plant Mol. Biol.* 60(1):125-136(2006)

(2) 石井浩二郎 「染色体ゲノムの機能領域を区分するバウンダリーエレメントの解明とその応用」

(a) さきがけ期間中の研究成果

高等生物ヘテロクロマチンのモデル系として最適な分裂酵母を用いて、ヘテロクロマチン構造を遮断するバウンダリーエレメントの分子機構を解明するという大きな課題に挑み、siRNA(small interfering RNA)生成に関与するSIRE (siRNA Regulatory Element) の解明、核膜孔複合体への染色体の相互作用の存在などヘテロクロマチンと非ヘテロクロマチン構造領域を決定する要因に関してしかるべき成果を挙げた。しかし、いずれも、既にこの分野では考えられていたことを分裂酵母でその存在を示したに留まった。

(b) さきがけ終了後の発展状況

分裂酵母セントロメアヘテロクロマチンの反復DNA領域から産出されているsiRNA産生誘導の分子機構の解明を試みた(科研費・若手研究(B))。また、人為的操作で致命的なセントロメア傷害を誘発した分裂酵母細胞集団よりネオセントロメア獲得細胞を遺伝的に選択できるシステムを構築し、セントロメア新生現象の分子レベルでの機構解明を試み、さらに、セントロメア新生機構の分子解剖の研究を行ない、ヘテロクロマチンがセントロメア障害に際し染色体応答の調節に関与していることを示唆した(科研費・特定領域研究)。

現在、染色体構築の多様性を生み出すRNAプログラムの解明研究を進めている(科研費・新学術領域研究)。

(c) 主な論文

- ① Ishii K., Laemmli U.K. Structural and dynamic functions establish chromatin domains. *Mol.Cell* 11(1):237-248(2003)
- ② Saitoh S., Ishii K., Kobayashi Y., Takahashi K. Spindle checkpoint signaling requires the Mis6 kinetochore subcomplex, which interacts with Mad2 and mitotic spindles. *Mol. Biol. Cell* 16(8):3666-3677(2005)

- ③ Ishii K., Ogiyama Y., Chikashige Y., Soejima S., Masuda F., Kakuma T., Hiraoka Y., Takahashi K. Heterochromatin integrity affects chromosome reorganization after centromere dysfunction. *Science* 321(5892):1088-1091(2008)

(3) 曾根雅紀 「シナプス回路形成機構のゲノム遺伝学的解析と精神研究への応用」

(a) さきがけ期間中の研究成果

シナプス局在蛋白質を網羅的に同定し、シナプス分子の突然変異体ライブラリを作成し、その表現型を解析する過程で、アルツハイマー病の原因蛋白質アミロイドの前駆体遺伝子 (APP: Amyloid precursor protein gene) のシナプスへの輸送に関与すると考えられる蛋白質をコードする「517遺伝子」(仮称)を同定した。しかし、その機能、特にアルツハイマー病の理解と関連する機能の解明は端緒についたばかりでさきがけ研究が終了した。

(b) さきがけ終了後の発展状況

その後、細胞内蛋白質を輸送するメカニズムが、神経発生および神経変性にどのような役割を果たしているのかを知るため、シナプス間隙に局在する蛋白質をコードしている (HIG: Hikaru genki) 蛋白質とAPP蛋白質の輸送がどのように調節されているのかを調べる過程で、APP蛋白質をシナプスに輸送するために必要な新しい遺伝子を発見し、「yata遺伝子」と名付けた。yata変異体ショウジョウバエで神経変性様症状が起きる原因を明らかにするとともに、アルツハイマー病との関連を調べている(科研費・特定領域研究など)。

神経変性疾患ショウジョウバエモデルの解析から、ポリグルタミン病(ハンチントン舞踏病やある種の脊髄小脳変性症など)や前頭側頭型認知症などの治療法開発の基礎となる生物学的知見を明らかにした(科研費・若手研究(B))。さらに、行動が異常になる変異体ショウジョウバエの解析を通じて、脳の機能メカニズムを明らかにすることを目指している。

(c) 主な論文

- ① Yoshizawa M., Sone M., Matsuo N., Nagase T., Ohara O., Nabeshima Y.-I., Hoshino M. Dynamic and coordinated expression profile of dbl-family guanine nucleotide exchange factors in the developing mouse brain. *Gene Expression Patterns* 3(3):375-381(2003)
- ② Hoshino M., Nakamura S., Mori K., Kawauchi T., Terao M., Nishimura Y.V., Fukuda A., Fuse T., Matsuo N., Sone M., Watanabe M., Bito H., Terashima T., Wright C.V.E., Kawaguchi Y., Nakao K., Nabeshima Y.-I. Ptf1a, a bHLH transcriptional gene, defines GABAergic neuronal fates in cerebellum. *Neuron* 47(2):201-213(2005)
- ③ Yoshizawa M., Kawauchi T., Sone M., Nishimura Y.V., Terao M., Chihama K., Nabeshima Y.-I., Hoshino M. Involvement of a Rac activator, P-Rex1, in neurotrophin-derived signaling and neuronal migration. *J. Neurosci.* 25(17):4406-4419(2005)

#### (4) 高橋倫子 「2光子励起法で解析する開口放出関連蛋白質の作用機序と糖尿病の病態解明への応用」

##### (a) さきがけ期間中の研究成果

自ら確立した2光子励起断層画像法を駆使して、膵ランゲルハンス島における開口放出の機構を可視化し、しかもSNARE<sup>36</sup>分子のレベルで明らかにし、膵ランゲルハンス島における複合型開口放出抑制の生理的意義など多くの発見を行った。この知見を生かし糖尿病の病態解明に役立てて社会貢献につながることを期待される。

##### (b) さきがけ終了後の発展状況

膵ランゲルハンス島標本内部で起こるインスリン開口放出過程を、2光子励起画像法を用いて定量解析する手法を確立し、同時多重染色性を応用して、開口放出の起こる時期にSNARE蛋白質がどのように構造変化するかを検討した。また、細胞膜に発現するSNAP25の複合化と膜融合の関連や生化学的性質を検討した。さらに、SNAP25とsyntaxin 1の2量体化を調節するシャペロン蛋白質として機能するMunc18の変異体やMunc18の過剰発現系による分泌頻度と開口放出様式の変化を、2光子励起画像法を用いて実時間解析し、膵内分泌細胞における開口放出の制御機構を解明した(科研費・若手研究(A)・基盤研究(C))。

2011年度「最先端次世代研究開発支援プログラム」に「先端光技術によるインスリン開口放出機構の可視化と制御」の研究課題が採択され、生体深部の微細観察を可能にする2光子励起画像法と新規開発中の蛍光色素を用いて蛋白質間の相互作用と生理現象の関連を解析する。これにより糖尿病の病態解明や治療法開発につながることを期待されている<sup>37</sup>。

高橋はこれらの成果で、日本生理学会・奨励賞(2004)、科学技術映像祭・基礎研究部門文部科学大臣賞(2004)、NanoBio社の「Seoul Best Poster Awards」(2008) および、AIBSの「Symposium Award」(2010)を受賞した。

##### (c) 主な論文

- ① Kasai K., Ohara-Imaizumi M., Takahashi N., Mizutani S., Zhao S., Kikuta T., Kasai H., Nagamatsu S., Gomi H., Izumi T. Rab27a mediates the tight docking of insulin granules onto the plasma membrane during glucose stimulation.  
J.Clinical Invest. 115(2):388-396(2005)

---

<sup>36</sup> (Soluble N-ethylmaleimide sensitive factor attachment receptor:SNARE) SNARE 分子は、特定の輸送小胞がどの細胞内小器官と融合するか、という細胞内の膜流通を管理する重要因子

<sup>37</sup> 最先端次世代研究開発支援プログラム

[http://www8.cao.go.jp/cstp/sentan/jisedai/kenkyugaiyo\\_life2.pdf#page=26](http://www8.cao.go.jp/cstp/sentan/jisedai/kenkyugaiyo_life2.pdf#page=26)

- ② Fukui K., Yang Q., Cao Y., Takahashi N., Hatakeyama H., Wang H., Wada J., Zhang Y., Marselli L., Nammo T., Yoneda K., Onishi M., Higashiyama S., Matsuzawa Y., Gonzalez F.J., Weir G.C., Kasai H., Shimomura I., Miyagawa J.-I., Wollheim C.B., Yamagata K. The HNF-1 target Collectrin controls insulin exocytosis by SNARE complex formation. *Cell Metab.* 2(6):373-384(2005)
- ③ Miura A, Yamagata K, Takahashi N., Shimomura I et al.: Hepatocyte nuclear factor-4  $\alpha$  is essential for glucose-stimulated insulin secretion by pancreatic beta-cells. *J.Biol.Chem.* 281: 5246-5257 (2006)

(5) 茶野徳宏 「がん抑制遺伝子RB1CC1の機能解明とがん克服への挑戦」

(a) さきがけ期間中の研究成果

ヒト骨肉腫治療の障壁となっていた抗がん剤耐性に関する遺伝子スクリーニング過程で発見した新規のがん抑制遺伝子RB1CC1<sup>38</sup>について、その標的となる分子あるいは関連する分子を明らかにし、がん克服への新たな切り口として応用することを目指して、RB1CC1に結合する蛋白質を同定した。

(b) さきがけ終了後の発展状況

新規のがん抑制遺伝子RB1CC1の機能解析で、RB1CC1は核内クロマチンリモデリングファクターhSNF5/INI1と複合体(RB1CC1-hSNF5 complex)を形成し、更にp53とも複合体を形成し、これを安定化、持続させることにより、RB1経路は増強され、細胞増殖が抑制されることが判った。また、RB1CC1の発現状態が乳癌症例の生存率に大きく関与していることを明らかにし、RB1CC1の細胞質および細胞核内での機能を病理標本で判別する手法と、RB1、p53の免疫組織化学的評価と組み合わせることで、簡便に乳癌の予後判定する方法を開発した(科研費・特定領域研究)。

JSTの平成21年度(2009年度)シーズ発掘試験A(発掘型)の滋賀県のテーマとして、「増殖チェックポイント異常を標的とする癌の診断と新しい抗癌剤の開発」が採択され<sup>39</sup>、頭頸部癌を臨床適用候補の第一として、実用化試験が進められている。新規抗癌剤開発についてはDNAヘリカーゼを標的とする核酸製剤RNAiを作成し、シスプラチン(CDDP)併用下で特に良好な

<sup>38</sup> (RB1-inducible Coiled-Coil-1:RB1CC1):網膜芽細胞腫遺伝子(RB1)の発現を調節することにより細胞のがん化を抑えるがん抑制遺伝子

<sup>39</sup> JST 平成 21 年度シーズ発掘試験 A(発掘型) 採択課題・滋賀県

[http://www.jst.go.jp/chiiki/seeds/kadai/h21saitaku\\_a06.html](http://www.jst.go.jp/chiiki/seeds/kadai/h21saitaku_a06.html)

抗腫瘍効果を示すことを明らかにし、現在、医師主導の治験を行うべく検討されている。

(c) 主な論文

- ① Ushiyama T., Chano T., Inoue K., Matsusue Y. Cytokine production in the infrapatellar fat pad: Another source of cytokines in knee synovial fluids. *Annals Rheumatic Diseases* 62(2):108-112(2003)
- ② Serra M., Reverter-Branchat G., Maurici D., Benini S., Shen J.-N., Chano T., Hattinger C.-M., Manara M.-C., Pasello M., Scotlandi K., Picci P. Analysis of dihydrofolate reductase and reduced folate carrier gene status in relation to methotrexate resistance in osteosarcoma cells. *Annals Oncology* 15(1):151-160(2004)
- ③ Kawakami T., Chano T., Minami K., Okabe H., Okada Y., Okamoto K. Imprinted DLK1 is a putative tumor suppressor gene and inactivated by epimutation at the region upstream of GTL2 in human renal cell carcinoma. *Human Mol. Genetics* 15(6):821-830(2006)

(6) 豊田英尚 「糖鎖構造マスターコントロール遺伝子群による細胞機能の制御と創薬研究への応用」

(a) さきがけ期間中の研究成果

ショウジョウバエを材料に、糖鎖構造を制御するマスターコントロール遺伝子群を明らかにする壮大な研究であったが、地道な生化学的手法を駆使して、糖鎖構造に変化をもたらす unbas-1、glycomaster-1 など、従来からの糖転移酵素や糖ヌクレオチド輸送体の遺伝子とは異なる糖鎖関連遺伝子を同定した。

(b) さきがけ終了後の発展状況

2002年度のCREST「糖鎖の生物機能の解明と利用技術」(研究代表者:西原祥子)の糖鎖構造解析グループのグループ長として、「野生型とショウジョウバエ糖鎖関連遺伝子RNAiノックダウン体の糖鎖構造解析」を担当し、野生型、及び、ショウジョウバエ糖鎖関連遺伝子RNAi 変異体の糖鎖分析を行った(2002年11月～2008年3月)<sup>40</sup>。

世界的関心を集めているiPS細胞およびES細胞を含む、様々な細胞の表面糖鎖をターゲッ

---

<sup>40</sup> CREST 研究終了報告書

[http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/heisei14/pdf/pdf01/01\\_1/006.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/heisei14/pdf/pdf01/01_1/006.pdf),

CREST 研究課題別事後評価結果

[http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/eval/jigo/20080611/7\\_tousa/tousa\\_06.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/eval/jigo/20080611/7_tousa/tousa_06.pdf)

トとして糖鎖工学研究を行なっている。本テーマは糖鎖工学センターとの共同研究として、2008年度 立命館グローバル・イノベーション研究機構(R-GIRO)のプログラムとしておこなわれた。

レーザーマイクロダイセクション(LMD)<sup>41</sup>を用いて、糖鎖の領域特異的解析を行い、ショウジョウバエを用いた遺伝学的手法と、糖鎖の超微量分析法の併用によって、これまでにないユニークな研究を可能とした。具体的には、糖鎖構造を支配している新しい遺伝子を探索してその機能を解析し、得られた情報をヒトに応用することによって創薬研究への展開を試みている(科研費・基盤研究(B)など)。

(c) 主な論文

- ① Barth H., Schafer C., Adah M.I., Zhang F., Linhardt R.J., Toyoda H., Kinoshita-Toyoda A., Toida T., Van Kuppevelt T.H., Depla E., Von Weizsacker F., Blum H.E., Baumert T.F. Cellular Binding of Hepatitis C Virus Envelope Glycoprotein E2 Requires Cell Surface Heparan Sulfate. *J. Biol. Chem.* 278(42):41003-41012(2003)
- ② Kamiyama S., Suda T., Ueda R., Suzuki M., Okubo R., Kikuchi N., Chiba Y., Goto S., Toyoda H., Saigo K., Watanabe M., Narimatsu H., Jigami Y., Nishihara S. Molecular cloning and identification of 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate transporter. *J. Biol. Chem.* 278(28):25958-25963(2003)
- ③ Vongchan P., Warda M., Toyoda H., Toida T., Marks R.M., Linhardt R.J. Structural characterization of human liver heparan sulfate. *Biochim. Biophys. Acta-General Subjects* 1721(40546):1-8(2005)

(7) 西 毅 「組織特異的なアイソフォームの関与する新しい細胞内ネットワークの解明」

(a) さきがけ期間中の研究成果

細胞内膜系や特定の細胞における細胞外の酸性化など、様々な生理現象に重要な役割をはたしている多サブユニット複合体(V-ATPase)の新規アイソフォームを同定し、細胞内での新しい蛋白質間のネットワークと、その病気への係わりを明らかにするための機能解析を試みた。

(b) さきがけ終了後の発展状況

2006-2007年度には、脂質メディエーターを初めとするいくつかの情報伝達物質で放出機構の分かっていない情報伝達物質の放出機構を検討し、血液中に存在する重要な脂質メディエーターであるスフィンゴシン1リン酸(S1P)の血小板活性化に伴う細胞外への放出にABCA型と性質の似た輸送体が関与することを明らかにした。このときに赤血球の反転膜を用いることで、

---

<sup>41</sup> 切片上の標的とする細胞塊をレーザーで切り出して回収することのできる研究ツール

S1Pの輸送活性を直接測定できる系を確立した。また、ABC輸送体<sup>42</sup>のA型ファミリーに属するオーファン輸送体の中からABCA7が血小板に強く発現することを見いだした(科研費・基盤研究(C))。

2009年度からは、輸送体を標的にする新しい創薬を目指して、オーファン輸送体の中から生理活性脂質の輸送体を網羅的に探索し、生理機能と3次元構造を明らかにし、細胞間情報伝達の研究に新たな領域を確立する研究を行っている(科研費・新学術領域研究・基盤研究(C))。

(c) 主な論文

- ① Shao E., Nishi T., Kawasaki-Nishi S., Forgacs M. Mutational analysis of the non-homologous region of subunit A of the yeast V-ATPase. *J. Biol. Chem.* 278(15):12985-12991(2003)
- ② Kobayashi N., Nishi T., Hirata T., Kihara A., Sano T., Igarashi Y., Yamaguchi A. Sphingosine 1-phosphate is released from the cytosol of rat platelets in a carrier-mediated manner. *J. Lipid Res.* 47(3):614-621(2006)
- ③ Kawahara A., Nishi T., Hisano Y., Fukui H., Yamaguchi A., Mochizuki N. The sphingolipid transporter Spns2 functions in migration of zebrafish myocardial precursors. *Science* 323(5913):524-527(2009)

(8) 平井宏和 「小脳失調症関連遺伝子の機能解明と治療に向けた標的遺伝子の導入技術開発」

(a) さきがけ期間中の研究成果

産生細胞の培養液のpHに依存して産生されたレンチウイルスベクターがプルキンエ細胞に高い親和性を持つことを発見し、このウイルスベクターを用いて、プルキンエ細胞に特異的かつ効率的に遺伝子導入する技術を開発した。特異的で、高い効率の遺伝子導入を可能にしたことは、分子レベルでの小脳の機能解明、ならびに、小脳疾患の理解とその対策に大きく貢献する優れた成果といえる。

(b) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ研究終了後、SORST「脊髄小脳変性症の根治的遺伝子治療法の開発」(2006年4月～2009年3月)に採択され、マウスを用いた動物実験で難病の脊髄小脳変性症の症状を軽減させることに成功した。小脳の神経細胞に変異を有するマンヤド・ジョセフ病原因遺伝子を導

---

<sup>42</sup> (ATP-Binding Cassette transporter:ABC) ATP 結合カセット輸送体は ATP のエネルギーを用いて物質の輸送を行う膜輸送体の一群

入したマウスは患者と同じように平衡障害があり、小脳は著しく萎縮しており、神経細胞内には毒性蛋白質の塊が蓄積していた。このマウスの小脳にレンチウイルスベクターを用いて CRAG<sup>43</sup>遺伝子を導入したところ運動失調が大幅に改善し、小脳神経細胞の毒性をもつ蛋白質塊の量が劇的に減少し、ダメージを受けていた神経細胞が回復していた<sup>44</sup>。

さががけ・SORSTと一部併行して、科研費で行った、HIV由来レンチウイルスベクターを用いた小脳プルキンエ細胞への選択的遺伝子導入法の研究成果は、生物系の「最近のユニークな研究成果の例」として科研費NEWSに紹介されている<sup>45</sup>。

JSTの2009年度「研究成果展開事業・研究成果最適展開支援プログラム」[本格研究開発]医療技術分野の課題として「小脳変性疾患遺伝子治療法の開発」が採択され<sup>46</sup>、また、厚生労働省・難治性疾患克服研究事業「運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究班」(研究代表者:新潟大学西澤正豊教授)(2008年度-2010年度)の研究分担<sup>47</sup>、群馬大学・秋田大学連携グローバルCOEプログラム「生体調節シグナルの統合的研究」にも参画<sup>48</sup>、さらに、2011年度「次世代研究開発支援プログラム」に「血球系細胞と神経細胞の融合を応用した小脳再生技術の開発」の研究課題に採択され、白血球と神経細胞の融合を制御するメカニズムを解明し、薬を使わない新しい治療法の可能性を探る<sup>49</sup>。

#### (c) 主な論文

- ① Hirai H., Launey T., Mikawa S., Torashima T., Yanagihara D., Kasaura T., Miyamoto A., Yuzaki M. New role of  $\delta$  2-glutamate receptors in AMPA receptor trafficking and cerebellar function. *Nature Neurosci.* 6(8):869-876(2003)

---

<sup>43</sup> (CRAM-Associated GTPase:CRAG)はポリグルタミン病の原因物質であるポリグルタミン変性蛋白質(PolyQ)の分解を促進させる

<sup>44</sup> JST・群馬大学プレスリリース (2008/3/14)

<http://www.jst.go.jp/pr/announce/20080314/index.html>、SORST 研究終了報告書

<http://www.jst.go.jp/kisoken/sorst/hyouka/2008/pdf/h20%20hirai.pdf>

<sup>45</sup> 科研費 NEWS (2008)

[http://www.jsps.go.jp/j-grantsinaid/31\\_result/data/seibutsu/17\\_Hirai.pdf](http://www.jsps.go.jp/j-grantsinaid/31_result/data/seibutsu/17_Hirai.pdf)

<sup>46</sup> JST 研究成果展開事業・研究成果最適展開支援プログラム

<http://www.jst.go.jp/a-step/kadai/h21honkaku.html>

<sup>47</sup> 厚生労働省・難治性疾患克服研究事業(2008) <http://www.nanbyou.or.jp/pdf/sinkei2.pdf>

<sup>48</sup> 群馬大学・秋田大学連携グローバル COE プログラム

<http://www.imcr.gunma-u.ac.jp/gcoe/jpn/organization/members/hirai/index.html>

<sup>49</sup> 最先端次世代研究開発支援プログラム

[http://www8.cao.go.jp/cstp/sentan/jisedai/kenkyugaiyo\\_life3.pdf#page=11](http://www8.cao.go.jp/cstp/sentan/jisedai/kenkyugaiyo_life3.pdf#page=11)

- ② Hirai H., Pang Z., Bao D., Miyazaki T., Li L., Miura E., Parris J., Rong Y., Watanabe M., Yuzaki M., Morgan J.I. Cbln1 is essential for synaptic integrity and plasticity in the cerebellum. *Nature Neurosci.* 8(11):1534-1541(2005)
- ③ Jin D., Liu H.-X., Hirai H., Torashima T., Nagai T., Lopatina O., Shnayder N.A., Yamada K., Noda M., Seike T., Fujita K., Takasawa S., Yokoyama S., Koizumi K., Shiraiishi Y., Tanaka S., Hashii M., Yoshihara T., Higashida K., Islam M.S., Yamada N., Hayashi K., Noguchi N., Kato I., Okamoto H., Matsushima A., Salmina A., Munesue T., Shimizu N., Mochida S., Asano M., Higashida H. CD38 is critical for social behaviour by regulating oxytocin secretion. *Nature* 446(7131):41-45(2007)

(9) 牧野雄一 「低酸素シグナルによる生体機能調節機構の解明と疾患治療への応用」

(a) さきがけ期間中の研究成果

低酸素応答性転写因子のネットワークを分子レベルで解析し、低酸素が関与する疾患の治療法開発に役立てることを目的として、IPAS<sup>50</sup>プロモーターの低酸素条件下での活性化、および、IPAS遺伝子と同じDNA塩基配列上に存在するHIF-1 $\alpha$ <sup>51</sup>遺伝子の発現とHIF-1 $\alpha$ のIPASプロモーターへの結合と活性化への関与を明らかにした。また、IPASmRNAへの特異的スプライシングに関与するRNA結合蛋白質を明らかにした。これらの成果は、低酸素シグナルによる生体機能調節機構の解明に貢献した優れた成果といえる。

(b) さきがけ終了後の発展状況

IPAS遺伝子転写調節機構、IPASmRNA選択的スプライシング制御機構の解析から、IPASプロモーター活性が低酸素により増強されることを示した。さらに、低酸素応答性配列を同定し、同配列にHIF-1が結合することを明らかにした。また、選択的スプライシング制御に関わるIPAS mRNA結合蛋白質を同定し、この蛋白質の発現抑制系を確立した。この成果は腫瘍などの血管新生抑制療法の開発につながる。また、低酸素シグナル抑制分子IPASの発現制御法の開発とがん治療への応用を目指した研究もおこなった(科研費・特定領域研究)。

抗HIF-1分子IPASトランスジェニックマウスの創傷治癒モデルの解析で、HIF-1機能抑制により創傷治癒が遅延することを見出した。マウス培養細胞でHIF-1 $\alpha$ 発現をsiRNAにより抑制するシステムを樹立した。また、低酸素応答装置による免疫細胞機能調節機構の解明と新規抗炎症療法の開発研究を実施している(科研費・基盤研究(C))。

JSTの2009年度シーズ発掘試験A(発掘型)として北海道から「低酸素応答性転写因子を標

---

<sup>50</sup> (Inhibitory PAS domain protein:IPAS):内因性のHIF-1シグナル抑制分子

<sup>51</sup> (Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$ :HIF-1 $\alpha$ ):低酸素によって活性化される転写因子

的とする新規糖尿病性腎症治療法の開発」が採択されている。<sup>52</sup>

(c) 主な論文

- ① Matsumoto M., Makino Y., Tanaka T., Tanaka H., Ishizaka N., Noiri E., Fujita T., Nangaku M. Induction of renoprotective gene expression by cobalt ameliorates ischemic injury of the kidney in rats. J. Am. Soc. Nephrol. 14(7):1825-1832(2003)
- ② Makino Y., Nakamura H., Ikeda E., Ohnuma K., Yamauchi K., Yabe Y., Poellinger L., Okada Y., Morimoto C., Tanaka H. Hypoxia-Inducible Factor Regulates Survival of Antigen Receptor-Driven T Cells. J. Immunology 171(12):6534-6540(2003)
- ③ Ameln H., Gustafsson T., Sundberg C.J., Okamoto K., Jansson E., Poellinger L., Makino Y. Physiological activation of hypoxia inducible factor-1 in human skeletal muscle. FASEB J. 19(8):1009-1011(2005)

(10) 宮戸健二 「受精の膜融合を制御する分子メカニズムの解明と不妊治療への応用」

(a) さきがけ期間中の研究成果

受精の膜融合過程に関わる因子群を明らかにし、生きた細胞における受精の過程で起こる現象を可視化することで、CD9欠損卵に導入したCD9-EGFP遺伝子の発現で、CD9-EGFP融合蛋白質が機能し、卵細胞膜微絨毛の再形成、精子との膜融合能の回復をもたらすことを見いだした。

(b) さきがけ終了後の発展状況<sup>53</sup>

受精の膜融合を制御する分子メカニズムの研究で、不妊病態にかかわる膜融合因子の解明、受精・細胞融合に関わるエキソソームの機能解明などを行い、生殖医療、不妊治療への応用を目指し、卵細胞膜タンパクCD9欠損マウスの受精異常の解析から、膜融合に関わる新しいメカニズムが存在することを明らかにした。CD9欠損卵ではほとんど受精が起らず、多数の精子が透明帯と卵細胞膜のすき間に溜まった状態になることが観察され、透明帯を人為的に除去したCD9欠損卵に精子を加えると、精子は卵細胞膜には結合するが、融合はきわめて稀に

---

<sup>52</sup> JST 平成 21 年度シーズ発掘試験A(発掘型)採択課題

[http://www.jst.go.jp/chiiki/seeds/kadai/h21saitaku\\_a01.html#hokkaido](http://www.jst.go.jp/chiiki/seeds/kadai/h21saitaku_a01.html#hokkaido)

<sup>53</sup> 国立成育医療研究センター研究所 生殖・細胞医療研究部

HP<http://www.nch.go.jp/reproduction/index.html>

しか起こらないことを明らかにした。また、CD9を含む膜構造体(エクソソーム、Exosomeと命名)が卵から放出され、この膜構造体が精子の融合活性を制御することを明らかにした(科研費・基盤研究・挑戦的萌芽研究など)。

厚労省政策創薬総合研究[重点研究](2009年度～2010年度)に「小児成長疾患に対するトランスレーショナルリサーチにおける技術基盤の創成」の課題が採択され研究を行っている<sup>54</sup>。

宮戸は、文部科学省「生殖研究ワークショップ」でポスター優秀賞(2008)を受賞した。

#### (c) 主な論文

- ① Iwamoto R., Yamazaki S., Asakura M., Takashima S., Hasuwa H., Miyado K., Adachi S., Kitakaze M., Hashimoto K., Raab G., Nanba D., Higashiyama S., Hori M., Klagsbrun M., Mekada E. Heparin-binding EGF-like growth factor and ErbB signaling is essential for heart function. PNAS 100(6):3221-3226(2003)
- ② Takeda Y., Tachibana I., Miyado K., Kobayashi M., Miyazaki T., Funakoshi T., Kimura H., Yamane H., Saito Y., Goto H., Yoneda T., Yoshida M., Kumagai T., Osaki T., Hayashi S., Kawase I., Mekada E. Tetraspanins CD9 and CD81 function to prevent the fusion of mononuclear phagocytes. J.Cell Biol. 161(5):945-956(2003)
- ③ Nishiyama N., Miyoshi S., Hida N., Uyama T., Okamoto K., Ikegami Y., Miyado K., Segawa K., Terai M., Sakamoto M., Ogawa S., Umezawa A. The significant cardiomyogenic potential of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in vitro. Stem Cells 25(8):2017-2024(2007)

#### (11) 渡辺英治 「脳のナトリウムレベルセンサーの解明と生活習慣病克服への応用」

##### (a) さきがけ期間中の研究成果

脳に発現していて細胞外ナトリウム濃度の変化を検出するレベルセンサーとして機能するNaxが、脳弓下器官中の神経細胞に巻き付いているグリア細胞性薄膜で特異的に発現することでその役割をはたしていることを明らかにした。所期の目的を達成するとともに、塩分摂取の制御機構における神経細胞とグリア細胞間のネットワークなど、さらに詳細な解明への糸口となる。

##### (b) さきがけ終了後の発展状況

体液中のナトリウム濃度検知機構の解明を進め、グリア細胞上のセンサー分子により感知された情報が、どのようにして神経細胞に伝えられているのか研究し、これらのグリア細胞は、細

---

<sup>54</sup> HS 財団政策創薬総合研究[重点研究]

[http://www.jhsf.or.jp/project/total/human\\_juten\\_2009.pdf](http://www.jhsf.or.jp/project/total/human_juten_2009.pdf)

胞外液中のNa濃度の上昇に従ってグルコース代謝が増加し、その結果産生される乳酸が、グリア細胞に取り囲まれた抑制性のGABA神経に対して活性化因子として働いていることを明らかにした<sup>55</sup>(科研費・基盤研究(C))。

高ナトリウム血症の発症機構の解明研究から、原因不明だった高ナトリウム血症は脳の体液Naレベルセンサーに対して抗体が産生される自己免疫疾患であることを発見した。原因不明の本態性高Na血症の一症例を解析し、患者の体内でNaxに対する自己抗体が産生されていたことを見出した<sup>56</sup>。

#### (c) 主な論文

- ① Niisato K., Fujikawa A., Komai S., Shintani T., Watanabe E., Sakaguchi G., Katsuura G., Manabe T., Noda M. Age-dependent enhancement of hippocampal long-term potentiation and impairment of spatial learning through the Rho-associated kinase pathway in protein tyrosine phosphatase receptor type Z-deficient mice. *J. Neurosci.* 25(5):1081-1088(2005)
- ② Watanabe E., Hiyama T.Y., Shimizu H., Kodama R., Hayashi N., Miyata S., Yanagawa Y., Obata K., Noda M. Sodium-level-sensitive sodium channel Nax is expressed in glial laminate processes in the sensory circumventricular organs. *Am. J. Physiol. - Regulatory Integrative and Comparative Physiol.* 290(3):R568-R576(2006)
- ③ Shimizu H., Watanabe E., Hiyama T.Y., Nagakura A., Fujikawa A., Okado H., Yanagawa Y., Obata K., Noda M. Glial Nax Channels Control Lactate Signaling to Neurons for Brain [Na<sup>+</sup>] Sensing. *Neuron* 54(1):59-72(2007)

### 2.2.3 第3期生(8名)

(1) 齋藤通紀「単一細胞での網羅的遺伝子発現解析によるマウス生殖細胞決定機構の解明」

#### (a) さきがけ期間中の研究成果

マウスを材料に生殖細胞形成機構の解明を目指し、数個から十数個の細胞を起源に約40個の始原生殖細胞が形成される過程、その1個ずつがそれぞれ生殖原器へ移行する過程で、発現、あるいは、発現抑制される遺伝子を明らかにした。特に細胞1個ずつにおける遺伝子発現を知ることが鍵となる計画において、それを可能とした単一細胞cDNAマイクロアレイ法の開

---

<sup>55</sup> 基礎生物学研究所プレスリリース(2007/4/6) <http://www.nibb.ac.jp/press/100527/100527.html>

<sup>56</sup> 基礎生物学研究所プレスリリース(2010/5/27)  
[http://www.nibb.ac.jp/press/070329/070329\\_open.html](http://www.nibb.ac.jp/press/070329/070329_open.html)

発は、他の研究領域でも威力を発揮できる優れた成果である。

(b) さきがけ終了後の発展状況

発生の過程において、体細胞と生殖細胞が分離される機構、それにより生殖細胞が獲得する特性を理解し、生殖細胞のみに託されたゲノム情報再編・継承、全能性維持／再獲得の機構を理解・再構成することを目的とした研究を進め<sup>57</sup>、始原生殖細胞に特異的に発現する遺伝子群の発現誘導メカニズムの解析から、始原生殖細胞誕生のシグナル原理を明らかにし、培養した胚体外胚葉から高い効率と再現性で、正しい遺伝子発現と正しい後成的ゲノム修飾を有する始原生殖細胞を誘導することに成功した。さらに、誘導した始原生殖細胞をマウス新生児の精巣に移植すると健全な精子に分化し、健全な子孫を形成することを証明した。これらの研究は生殖細胞の発生機構の解明に貢献するとともに、不妊治療を含む生殖医療・再生医療研究の基盤になると注目される<sup>58</sup> (科研費・特定領域研究)。

CREST 研究領域「人工多能生細胞 (iPS細胞) 作成・制御等の医療基盤技術」研究総括：須田年生 (2009年度～2011年度) の研究代表者として、「生殖系列におけるゲノムプログラミング機構の統合的解明とその応用」で研究を展開し、さらに、2011年度からERATO「斎藤全能性エピゲノムプロジェクト」の研究総括として活躍している<sup>59</sup>。

(c) 主な論文

- ① Ohinata Y., Payer B., O'Carroll D., Ancelin K., Ono Y., Sano M., Barton S.C., Obukhanych T., Nussenzweig M., Tarakhovsky A., Saitou M., Surani M.A. Blimp1 is a critical determinant of the germ cell lineage in mice. *Nature* 436(7048):207-213(2005)
- ② Seki Y., Hayashi K., Itoh K., Mizugaki M., Saitou M., Matsui Y. Extensive and orderly reprogramming of genome-wide chromatin modifications associated with specification and early development of germ cells in mice. *Develop. Biol.* 278(2):440-458(2005)
- ③ Horsley V., O'Carroll D., Tooze R., Ohinata Y., Saitou M., Obukhanych T., Nussenzweig M., Tarakhovsky A., Fuchs E. Blimp1 Defines a Progenitor Population that Governs Cellular Input to the Sebaceous Gland. *Cell* 126(3):597-609(2006)

---

<sup>57</sup> 京都大学基礎医学系生体構造医学講座・機能微細形態学

HP[http://www.med.kyoto-u.ac.jp/J/grad\\_school/introduction/1103/](http://www.med.kyoto-u.ac.jp/J/grad_school/introduction/1103/)

<sup>58</sup> 科研費 NEWS・最近の研究成果トピックス・生物系

[http://www.jsp.go.jp/j-grantsinaid/22\\_letter/data/news\\_2009\\_vol2/news\\_2009\\_vol2.pdf](http://www.jsp.go.jp/j-grantsinaid/22_letter/data/news_2009_vol2/news_2009_vol2.pdf)

<sup>59</sup> 京大・JST 共同発表 (2011/8/5) CREST <http://jst.go.jp/pr/announce/20110805/index.html>、

ERATO [http://www.jst.go.jp/erato/project/sze\\_P/sze\\_P-j.html](http://www.jst.go.jp/erato/project/sze_P/sze_P-j.html)

## (2) 白根道子 「膜輸送分子Protrudinによる神経突起形成機構の解明と神経再生への応用」

### (a) さきがけ期間中の研究成果

神経細胞は遠く離れた別の細胞と接続して神経回路を作るために、長い神経突起という特殊な構造を有している。神経細胞が突起を伸ばす時は突起の表面積も増えるためその膜を形成する必要がある。白根は自ら見いだした新しい膜輸送蛋白質Protrudinの解析から、「膜リサイクリング」<sup>60</sup>による神経突起伸長という新たな分子機構を発見し、神経突起形成機構の新しい局面を開いた。この業績はほぼ独力でなされたきわめて独創性の高い研究成果で、独自のProtrudin世界を作り出したことはさきがけ研究の誇るべき成果である。

### (b) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ研究でやり残したProtrudinとリン脂質との関連の解明など、Protrudin関連の研究をさらに発展させ、神経細胞における膜輸送の異常、脂質分布の異常、神経疾患の発症、神経・グリア接着の異常、および、小胞膜輸送制御の神経疾患との関連等を解析し、Protrudinを介した輸送システムが樹状突起スパインにおいても重要であること、およびそのシステムに関与する新たなシグナル脂質を発見した。

発生期の神経管形成に膜輸送制御分子であるRabの異常が関係することが知られている。Protrudinのドメイン解析から、Rabおよびリン脂質との機能的関連、Rab蛋白質のプロテアソーム依存的分解および、膜輸送との関係について検討し、さらに、Protrudin-FKBP38-Rab複合体による小胞膜輸送制御機構と、神経発生、神経機能調節における作用機序を解明するために、神経細胞の分化、移動、構築、機能制御に焦点を当て、膜シャペロン蛋白質FKBP38と膜輸送制御蛋白質ProtrudinによるRab-GTPaseファミリーの制御機構を解明した。引き続き、ヒトの二分脊椎などの神経形成不全や遺伝性痙性対麻痺などの神経疾患の病因への関与を明らかにし、治療への応用を目指している(科研費・特定領域研究)。

白根は「細胞内小胞輸送による神経機能の制御機構の解明」の業績で第6回(2009年度)日本学術振興会賞を受賞した<sup>61</sup>。

### (c) 主な論文

---

<sup>60</sup> 九大広報 56号(2008)

[http://www.kyushu-u.ac.jp/magazine/kyudai-koho/No.56/No.56\\_23-26.pdf](http://www.kyushu-u.ac.jp/magazine/kyudai-koho/No.56/No.56_23-26.pdf)

<sup>61</sup> 第6回(2009年度)日本学術振興会賞受賞者

[http://www.jsps.go.jp/jsps-prize/ichiran\\_6th/20\\_shirane.html](http://www.jsps.go.jp/jsps-prize/ichiran_6th/20_shirane.html)

- ① Wang H.-Q., Nakaya Y., Du Z., Yamane T., Shirane M., Kudo T., Takeda M., Takebayashi K., Noda Y., Nakayama K.I., Nishimura M. Interaction of presenilins with FKBP38 promotes apoptosis by reducing mitochondrial Bcl-2. Human Mol. Genetics 14(13):1889-1902(2005)
- ② Shirane M., Nakayama K.I. Protrudin induces neurite formation by directional membrane trafficking. Science 314(5800):818-821(2006)
- ③ Nakagawa T., Shirane M., Lemura S.-I., Natsume T., Nakayama K.I. Anchoring of the 26S proteasome to the organellar membrane by FKBP38. Genes to Cells 12(6):709-719(2007)

(3) 豊田 実 「有糸分裂チェックポイント遺伝子CHFRのがん診断・治療への応用」

(a) さきがけ期間中の研究成果

がんにおいては、しばしば細胞周期のチェックポイントに関与する遺伝子に異常が起きている。ヒト腫瘍における抗がん剤感受性と有糸分裂チェックポイントで機能するCHFR遺伝子の異常メチル化を中心に、相互作用をする分子、シグナル伝達経路などいくつかの方向から解析し、CHFRがNF- $\kappa$ Bを抑制する可能性を示唆した。

(b) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ研究と並行して、これまで報告がほとんどない低酸素誘導性アポトーシスに関連する遺伝子群の異常メチル化と発現抑制について検討し、アポトーシス促進に関与するBH3-onlyファミリー遺伝子の一つであるBNIP3が大腸癌、胃癌および膵癌において、異常メチル化により不活化されていることを明らかにした。がんの発生と進展におけるDNAメチル化およびヒストン修飾異常の役割を解明するために、マイクロアレイを用いて、脱メチル化により発現誘導される遺伝子の解析を行い、多数の新規がん抑制遺伝子候補を同定した。さらに、網羅的エピゲノム解析により、DNAメチル化、ヒストン修飾と機能性RNAとの関連を解析し、ヒストンH3K4のピークが未知のnon-coding RNAのエピジェネティックな異常を解析するための分子マーカーとして有用であることを明らかにした(科研費・特定領域研究)。

さらに、2007年度からは、新規エピゲノム解析技術の開発と消化器癌の個性診断・個別化治療への応用および転写後レベルでのエピジェネティックな遺伝子調節機構と発癌における役割について研究を進めた(科研費・基盤研究(B))。

豊田は「がんにおけるエピゲノム異常の解析とトランスレーショナルリサーチ」の業績で第49回(2010年)日本電気泳動学界児玉賞を受賞したが<sup>62</sup>、2011年6月に胆管がんのため、逝去された。

---

<sup>62</sup> 第49回(2010年)日本電気泳動学界児玉賞 <http://www.jes1950.jp/kodamasho-jyushousha.pdf>

(c) 主な論文

- ① Suzuki H., Watkins D.N., Jair K.-W., Schuebel K.E., Markowitz S.D., Chen W.D., Pretlow T.P., Yang B., Akiyama Y., Van Engeland M., Toyota M., Tokino T., Hinoda Y., Imai K., Herman J.G., Baylin S.B. Epigenetic inactivation of SFRP genes allows constitutive WNT signaling in colorectal cancer. *Nature Genetics* 36(4):417-422(2004)
- ② Shen L., Toyota M., Kondo Y., Lin E., Zhang L., Guo Y., Hernandez N.S., Chen X., Ahmed S., Konishi K., Hamilton S.R., Issa J.-P.J. Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon cancer. *PNAS* 104(47):18654-18659(2007)
- ③ Toyota M., Suzuki H., Sasaki Y., Maruyama R., Imai K., Shinomura Y., Tokino T. Epigenetic silencing of microRNA-34b/c and B-cell translocation gene 4 is associated with CpG island methylation in colorectal cancer. *Cancer Res.* 68(11):4123-4132(2008)

(4) 東山繁樹 「膜型増殖因子の持つ細胞増殖のアクセル機能とブレーキ解除機能の分子機構の解明」

(a) さきがけ期間中の研究成果

膜型増殖因子 (proHB-EGF)<sup>63</sup>が、細胞外のリガンド刺激で膜型メタロプロテアーゼ (ADAMS)<sup>64</sup>による切断を受け、細胞外ドメインは細胞増殖因子として機能し、細胞膜に残るC末端ペプチドは核内に移行して転写抑制因子を核外に追い出すブレーキ解除の機能を発揮する分子機構を明らかにした。特に、Eve蛋白質、細胞核に存在する転写制御因子 (PLZF) とC末端ペプチドとの相互作用によるブレーキ解除機能の解明は、ユニークな成果である。

(b) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ終了後、引き続き、細胞膜結合型増殖因子の代表例としてproHB-EGFを用いて、細胞膜表面での切断後に産生されるC-末端フラグメント(CTF)の機能を解析した。その結果、CTFはエンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれ、小胞輸送の逆経路を経て核膜内膜に局在すること、複数の転写抑制因子と相互作用し、細胞増殖に必須の遺伝子発現を制御すること、いくつかの癌腫でCTFシグナルが恒常的に入っていることを明らかにした(科研費・特定領域研究)。

また、CTFと同時に、切断されずに細胞膜に残る断片(Unshed form)が、共にエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ、ヒストン蛋白質のメチル化を抑制して転写抑制を起こすことが

---

<sup>63</sup> (Heparin-binding EGF-like Growth Factor: HB-EGF) EGFファミリーの膜結合型細胞増殖因子で、心臓の形成、心筋の維持、皮膚の創傷治癒など、生体内の様々な部位で増殖分化因子として働いている

<sup>64</sup> (A disintegrin and metalloprotease: ADAMTS) 細胞外マトリックスの分解・代謝に関わる

分かった(科研費・基盤研究(B))。

さらに、膜型増殖因子のER/核膜オート・トランスロケーション分子機構の解明とがん特性診断への応用(科研費・挑戦的萌芽研究)、および、科研費・新学術領域研究「がん微小環境ネットワークの統合的研究」(領域代表宮園浩平)(2010年度-2014年度)の公募研究で「血管内皮細胞の増殖促進と抑制の新規バランス制御分子による腫瘍血管新生制御の解析」の研究を進めている<sup>65</sup>。

(c) 主な論文

- ① Sahin U., Weskamp G., Kelly K., Zhou H.-M., Higashiyama S., Peschon J., Hartmann D., Saftig P., Blobel C.P. Distinct roles for ADAM10 and ADAM17 in ectodomain shedding of six EGFR ligands. *J. Cell Biol.* 164(5):769-779(2004)
- ② Ongusaha P.P., Kwak J.C., Zwible A.J., Macip S., Higashiyama S., Taniguchi N., Fang L., Lee S.W. HB-EGF is a potent inducer of tumor growth and angiogenesis. *Cancer Res.* 64(15):5283-5290(2004)
- ③ Shirakata Y., Kimura R., Nanba D., Iwamoto R., Tokumaru S., Morimoto C., Yokota K., Nakamura M., Sayama K., Mekada E., Higashiyama S., Hashimoto K. Heparin-binding EGF-like growth factor accelerates keratinocyte migration and skin wound healing. *J. Cell Sci.* 118(11):2363-2370(2005)

(5) 廣瀬哲郎 「核マトリクス結合蛋白質によるRNP再構築と分配機構の解明」

(a) さきがけ期間中の研究成果

哺乳類の遺伝子は、数多くの長大なイントロンによって分断されている。そのため遺伝子が発現するためには、RNAスプライシング機構が重要な役割を果たしているが、それに至る分子メカニズムは理解されていない。核マトリクス結合因子SRm160による成熟mRNAの核外輸送や欠陥mRNAの核内留め置きによる品質管理の機構解明を研究する過程で、SRm160と同じ分子量で異なる新規因子IBP160(Intron Binding Protein 160kDa)を見出し、それがイントロンに結合してスプライシング中間体C1複合体形成の中心的役割をしていることを明らかにした。本研究は思わぬ発見から理解を大きく変換させる結果につながった。1980年代以来のSteiz博士の研究の継続からの脱皮となる成果でもある。mRNAの品質管理、ノンコーディングRNA(ncRNA)の品質管理、細胞内輸送が今後の大きな課題と考えられる。

(b) さきがけ終了後の発展状況

---

<sup>65</sup> 科研費「新学術領域研究(研究領域提案型)」生物系・公募研究  
<http://cancer-microenvironment.jp/koubo.html>

さきがけ研究で発見したスプライシング反応後のイベントに関与する新規因子IBP160の機能解明とRNAの品質管理の研究を行い、蛋白質をコードしないncRNAの多面的な機能解析を通して、RNAが持つ新規な生理機能や遺伝子発現制御機構を発見するとともに、疾患や再生分化などにかかわる重要なncRNAの探索を行った。また、バイオインフォマティクスを駆使した解析ツールの開発、微量RNAを解析する技術開発、さらにはそれらの手法を用いた機能解析を展開している(科研費・特定領域研究など)。

2011年度の「最先端次世代研究開発支援プログラム」に「細胞内構造構築RNAの作用機序と存在意義の解明」の研究課題が採択され、非コードRNAを中心に細胞構造が作られる過程を研究し、RNAの働きを明らかにすることで、RNAの作用点を標的とした新しい医薬品の開発基盤確立が期待される<sup>66</sup>。

廣瀬は「核小体低分子RNAによる遺伝子発現のファインチューニング機構の解明」でアステラス病態代謝研究会・最優秀理事長賞(2006年度)を受賞した<sup>67</sup>。

#### (c) 主な論文

- ① Hirose T., Ideue T., Nagai M., Hagiwara M., Shu M.-D., Steitz J.A. A Spliceosomal Intron Binding Protein, IBP160, Links Position-Dependent Assembly of Intron-Encoded Box C/D snoRNP to Pre-mRNA Splicing. *Mol. Cell* 23(5):673-684(2006)
- ② Nojima T., Hirose T., Kimura H., Hagiwara M. The interaction between cap-binding complex and RNA export factor is required for intronless mRNA export. *J. Biol. Chem.* 282(21):15645-15651(2007)
- ③ Sasaki Y.T.F., Ideue T., Sano M., Mituyama T., Hirose T. MEN  $\epsilon / \beta$  noncoding RNAs are essential for structural integrity of nuclear paraspeckles. *PNAS* 106(8):2525-2530(2009)

#### (6) 三木裕明 「Wntシグナルによる神経細胞のネットワーク形成制御」

##### (a) さきがけ期間中の研究成果

多くの研究者が集中するWntシグナル伝達系の研究において、情報伝達因子Dishevelled (Dvl)の発現から微小管安定化に至る分子メカニズムを追究し、神経突起のうち軸索ではなく樹状突起の伸長に特異的にDvlの発現が関与していることを明らかにした。

---

<sup>66</sup> 最先端次世代研究開発支援プログラム

[http://www8.cao.go.jp/cstp/sentan/jisedai/kenkyugaiyo\\_life3.pdf#page=13](http://www8.cao.go.jp/cstp/sentan/jisedai/kenkyugaiyo_life3.pdf#page=13)

<sup>67</sup> アステラス病態代謝研究会平成18年度最優秀理事長賞

<http://www.astellas.com/jp/byoutai/assist/h18.html>

(b) さきがけ終了後の発展状況

その後、細胞がん化に重要なWntシグナルの伝達因子Dvl1に結合する新規因子として見つけたNucleoredoxin (NRX) のがん化への関与について調べ、ストレス応答性のWntシグナル伝達制御における役割をより明確にした。さらに、NRXの機能について調べ、NRX遺伝子欠損マウスは出産期前後に死亡し、骨や心臓に異常が観察された。頭骨由来細胞ではWntシグナルが活性化していたが、心臓由来細胞では減弱していた。この原因はDvlのユビキチン化が亢進し、蛋白質量が減少しているためであった。またNRXの新規結合因子Fli-Iを発見し、NRXがFli-IとMyD88を結びつけ自然免疫応答を抑制することも見つけた(科研費・特定領域研究)。

2011年度には、「最先端次世代研究開発支援プログラム」に「細胞内Mg<sup>2+</sup>制御の分子実態解明とがん悪性シグナル」の研究課題が採択された。この研究は、必須ミネラルとして知られながら研究が遅れていたマグネシウムの細胞増殖制御など予想外の役割を解析し、がん転移におけるマグネシウム制御蛋白質の働きを解明することで、がん転移防止薬の開発に貢献が期待される、ユニークな研究である<sup>68</sup>。

(c) 主な論文

- ① Yamaguchi H., Lorenz M., Kempiak S., Sarmiento C., Coniglio S., Symons M., Segall J., Eddy R., Miki H., Takenawa T., Condeelis J. Molecular mechanisms of invadopodium formation: The role of the N-WASP-Arp2/3 complex pathway and cofilin. *J. Cell Biol.* 168(3):441-452(2005)
- ② Bierne H., Miki H., Innocenti M., Scita M., Gertler F.B., Takenawa T., Cossart P. WASP-related proteins, Abi1 and Ena/VASP are required for *Listeria* invasion induced by the Met receptor. *J. Cell Sci.* 118(7):1537-1547(2005)
- ③ Funato Y., Michiue T., Asashima M., Miki H. The thioredoxin-related redox-regulating protein nucleoredoxin inhibits Wnt-beta-catenin signalling through dishevelled. *Nature cell biol.* 8(5):501-508(2006)

(7) 村田茂穂 「ユビキチンと分子シャペロンの連携による細胞機能制御機構の解明」

(a) さきがけ期間中の研究成果

さきがけ研究の開始時はユビキチンリガーゼの網羅的同定を目指していたが、目指していた方向とは異なる局面で研究が展開された。すなわち、多数の構成ユニットを集めて巨大なプロテアソームを形成するときに分子集合を司るシャペロン分子PAC1、PAC2さらにはPAC3を発見

---

<sup>68</sup> 最先端次世代研究開発支援プログラム

[http://www8.cao.go.jp/cstp/sentan/jisedai/kenkyugaiyo\\_life3.pdf#page=36](http://www8.cao.go.jp/cstp/sentan/jisedai/kenkyugaiyo_life3.pdf#page=36)

し、2005年にNature誌で研究結果の発信をしたことは誇るべき成果である。これは人知の及ばない自然の謎に直面した結果であり、得られた成果も際立ったものになった。さきがけ研究の醍醐味といえる。

#### (b) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ研究で発見したプロテアソームの分子集合反応を促進する新しい分子シャペロン PAC1、PAC2、PAC3の機能解析から、細胞内における主要な蛋白質分解酵素であるプロテアソーム形成の分子機構の解明に成功した。この他にも新しいプロテアソームのサブユニット Rpn13を発見し、それがプロテアソームに結合することが知られていた脱ユビキチン化酵素 UCH37の受容体活性の発揮に必須であることを明らかにした。プロテアソームがユビキチン化蛋白質を認識する機構についてはこれまで複数の分子の関与が知られていたが、プロテアソームのサブユニットの一つであるRpn10のUIMと呼ばれるドメインがプロテアソームのユビキチン鎖受容に重要な役割を果たしていることを明らかにし、20Sプロテアソームの詳細な形成機構を世界で初めて明らかにした(科研費・特定領域研究)。

あらゆる病原体に対応可能な獲得免疫システムは、胸腺において未熟T細胞が適切に選別されることにより形成される。胸腺において「正の選択」と呼ばれる有用なT細胞を選別する細胞である胸腺皮質上皮細胞に特異的に発現する新しい蛋白質分解酵素「胸腺プロテアソーム」を発見し、免疫系が「自己」と「非自己」を識別する胸腺内選択の分子機構を世界で初めて実証した。胸腺プロテアソームは胸腺において特殊なペプチドレパトアを産生し、発達途上のT細胞に提示することにより正の選択を制御していることを明らかにした。また、胸腺組織に特異的に発現する新規なプロテアソームのサブユニットを発見し、胸腺におけるT細胞の発達に必要な役割を果たしていることを明らかにした(科研費・若手研究(A))。

村田はこれらプロテアソーム関連の研究成果で、東京都医学研究機構職員表彰(2006年)、日本分子生物学会三菱化学奨励賞(2006年)、文部科学大臣表彰若手科学者賞(2007年)、日本生化学会奨励賞(2007年)、第6回日本学術振興会賞(2007年)を受賞した<sup>69</sup>。

#### (c) 主な論文

- ① Komatsu M., Waguri S., Ueno T., Iwata J., Murata S., Tanida I., Ezaki J., Mizushima N., Ohsumi Y., Uchiyama Y., Kominami E., Tanaka K., Chiba T. Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in Atg7-deficient mice. *J. Cell Biol.* 169(3):425-434(2005)
- ② Komatsu M., Waguri S., Chiba T., Murata S., Iwata J.-I., Tanida I., Ueno T., Koike M., Uchiyama Y., Kominami E., Tanaka K. Loss of autophagy in the central nervous system

---

<sup>69</sup> 東大薬学部蛋白質代謝学教室 HP <http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~tanpaku/murata.html>

causes neurodegeneration in mice. Nature441(7095):880-884(2006)

- ③ Komatsu M., Waguri S., Koike M., Sou Y.-s., Ueno T., Hara T., Mizushima N., Iwata J.-i., Ezaki J., Murata S., Hamazaki J., Nishito Y., Iemura S.-i., Natsume T., Yanagawa T., Uwayama J., Warabi E., Yoshida H., Ishii T., Kobayashi A., Yamamoto M., Yue Z., Uchiyama Y., Kominami E., Tanaka K. Homeostatic Levels of p62 Control Cytoplasmic Inclusion Body Formation in Autophagy-Deficient Mice. Cell 131(6):1149-1163(2007)

(8) 山下潤 「新規試験管内誘導システムによる分化再生研究」

(a) さきがけ期間中の研究成果

ES細胞由来Flk1<sup>70</sup>陽性中胚葉細胞を種々の条件下での2次元培養し、心筋前駆細胞、心筋細胞への分化、また、動脈・静脈・リンパ管3種類の内皮細胞への誘導に成功し、これら分化の過程における蛋白質因子の動態を明らかにした。これらの研究成果は、世界をリードし、あるいは互角に戦っている独自性の高いものである。

(b) さきがけ終了後の発展状況

これまでES細胞研究で蓄積した知見およびノウハウをiPS細胞に適用し、将来心筋再生医療を実現することを目的として、強力な心筋再生能を有する新しい心筋前駆細胞を分化誘導・純化する方法を開発し、ヒトiPS細胞を用いた自己拍動する機能的な心筋細胞の誘導に成功した。さらに、免疫抑制剤サイクロスポリンA(CSA)が強力な心筋前駆細胞および心筋細胞の分化誘導効果を有していることを見出し、これにより心筋系列細胞の誘導効率は10-20倍増加し、潤沢な心筋前駆細胞の採取が可能となり、新しい心筋前駆細胞治療の可能性を開いた。(科研費・挑戦的萌芽研究)

心血管分化誘導にも成功しており、ES細胞およびiPS細胞を用いて分化におけるゲノム機能の網羅的解析を進め、動静脈分化および心筋分化における遺伝子プロファイルを作成し、さらに、心筋及び心筋前駆細胞に分化させる特異的遺伝子群を同定した。心筋細胞分化機構の解析から、心筋を増殖させる技術も開発し、ES細胞およびiPS細胞を高効率で心筋や血管などの細胞に分化誘導することに成功した。(科研費・特定領域研究など)

厚生労働省・科研費補助金・厚生科学基盤研究分野の再生医療実用化研究(2008年度-2010年度)に採択され、主任研究者として「ヒト誘導多能性幹(iPS)細胞由来心臓細胞の分化誘導と移植医療応用に関する研究」を行った<sup>71</sup>。

山下はこれらの研究成果で、第14回(2010年度)日本心血管内分泌代謝学会・高峰譲吉研

---

<sup>70</sup> Flk1 は血管内皮細胞増殖因子(VEGF)受容体の一つで血球・血管系細胞の最も早期の分化マーカー

<sup>71</sup> 厚生省科研費成果データベース <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do>

究奨励賞および、(Circulation 2008)の論文で同誌基礎科学部門のベスト論文賞を受賞した<sup>72</sup>。

(c) 主な論文

- ① Kobayashi T., Tahara Y., Matsumoto M., Iguchi M., Sano H., Murayama T., Arai H., Oida H., Yurugi-Kobayashi T., Yamashita J.K., Katagiri H., Majima M., Yokode M., Kita T., Narumiya S. Roles of thromboxane A2 and prostacyclin in the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice. J. Clinical Invest.114(6):784-794(2004)
- ② Yamashita J.K., Takano M., Hiraoka-Kanie M., Shimazu C., Peishi Y., Yanagi K., Nakano A., Inoue E., Kita F., Nishikawa S.-I. Prospective identification of cardiac progenitors by a novel single cell-based cardiomyocyte induction. FASEB J. 19(11):1534-1536(2005)
- ③ Narazaki G., Uosaki H., Teranishi M., Okita K., Kim B., Matsuoka S., Yamanaka S., Yamashita J.K. Directed and systematic differentiation of cardiovascular cells from mouse induced pluripotent stem cells. Circulation 118(5):498-506(2008)

---

<sup>72</sup> 山下研究室 NEWS<http://yamashitalab.blog78.fc2.com/blog-entry-3.html>

## 2.3 第2章のまとめ

さきがけ研究「情報と細胞機能」に従事した32名の研究者は、さきがけ終了後、その研究成果をもとにしてそれぞれ代表研究者として科研費はじめ各種の大型競争的研究資金を獲得し、独自の研究テーマを発展させ、多くの優れた論文を発表している。その成果が世間に認められて、沢山の賞を受賞し、大学教授など、研究リーダーとしてのポジションも獲得している。

さきがけ研究であげた基礎的な研究成果が、その後の研究で病態解明や診断・治療法に結び付く成果に発展している例も多くみられる。その中から特筆すべき具体例をあげると：

- ① 阿部高明は、JSTの「産学共同シーズイノベーション・育成ステージ化事業」の支援を受け、さきがけで発見した、ヒト腎臓の物質排泄に重要な役割を担う有機アニオントランスポーター(OATP-R)を標的として、スタチンなどのOATP-R増強剤を投入し、尿毒症物質を体外に排泄させ慢性腎不全患者の腎障害の進行を抑制し透析導入時期を遅らせる新たな治療法に発展させた。
- ② 大場雄介は、FRET利用のセンサーを使った薬剤感受性試験方法を開発し、慢性骨髄性白血病(CML)の臨床検査に応用し分子標的治療薬がCMLに有効かどうかを判定する技術を開発した。
- ③ 後藤聡は、世界初の「遺伝学的アプローチ」により脳の発達に必要な糖鎖とそれを制御する遺伝子群を発見し、糖鎖の異常で生じる疾患の原因解明や治療法につながる期待されている。
- ④ 佐々木雄彦は、群馬大学・秋田大学連携グローバルCOEプログラムで、国際的ネットワークを活用して、PLs代謝酵素の阻害剤・活性化物質を探索し、がん、炎症性疾患、神経疾患、生活習慣病などの予防、診断、治療法の確立を目指している。  
また、「病態関連膜脂質代謝の最先端研究—医薬応用への戦略的展開—」の研究課題は2011年度の「最先端次世代研究開発支援プログラム」に採択された。
- ⑤ 中田和人は、ミトコンドリアゲノム変異が男性不妊の原因になることを世界に先駆けて証明し、ミトコンドリア男性不妊の人工授精や核移植法を駆使した治療法の検討に道を開いた。
- ⑥ 山口雄輝は、サリドマイドによる催奇性の主要な標的分子「セレブロン」を同定し、催奇性発症機構を解明した。本成果は催奇性を軽減させたサリドマイド誘導体など有用な新薬開発に貢献できるものと期待されている。
- ⑦ 秋光和也は、植物ミトコンドリア病の発生機構を研究し、ラフレモン抵抗性を示す遺伝子の発現様式や機能を明らかにした。
- ⑧ 高橋倫子は、2光子励起法を用いて膵臓内分泌細胞における開口放出の制御機構を解明した。「先端的な光技術によるインスリン開口放出機構の可視化と制御」の研究課題は2011年度の「最先端次世代研究開発支援プログラム」に採択された。

- ⑨ 茶野徳宏は、RB1CC1 の発現状態が乳がん患者の生存率に関与していることを見出し、臨床的予後の類推、治療選択に寄与することを見出した。また、「増殖チェックポイント異常を標的とする癌の診断と新しい抗がん剤の開発」が JST の 2009 年度「シーズ発掘試験 A」の滋賀県のテーマに採択され、頭頸部がんへの実用化試験が進められている。
- ⑩ 平井宏和は、HIV 由来レンチウイルスベクターを用いて、神経細胞、特に小脳プルキンエ細胞への選択的遺伝子導入法を開発し、脊髄小脳変性症の遺伝子治療につながる成果として注目されている。JST 研究成果展開事業・研究成果最適展開支援プログラム・2009 年度 [本格研究開発]課題として「小脳変性疾患遺伝子治療法の開発」が採択され、起業家:水谷武夫・(株)ディ・シー・エスと共同で開発を進めている。また、「血球系細胞と神経細胞の融合を応用した小脳再生技術の開発」が 2011 年度「次世代研究開発支援プログラム」の研究課題に採択された。
- ⑪ 牧野雄一の「低酸素応答性転写因子を標的とした新規糖尿病性腎症治療法の開発」が JST の 2009 年度「シーズ発掘試験 A」の北海道のテーマとして採択されている。
- ⑫ 斎藤通紀は、多能性幹細胞からの生殖細胞の誘導、微量細胞のエピゲノム測定法の開発、始原生殖細胞の増殖基盤の解明等で成果を上げ、CREST 研究領域「人工多能生細胞 (iPS 細胞) 作成・制御等の医療基盤技術」研究総括:須田年生 (2009 年度～2011 年度) の研究代表者として「生殖系列におけるゲノムプログラミング機構の統合的解明とその応用」を担当。さらに、2011 年度から ERATO「斎藤全能性エピゲノムプロジェクト」の研究総括を任せられ、生殖細胞の持つエピゲノム制御機構を解明・再構成して全能性の分子基盤を明らかにすることを目指す。
- ⑬ 廣瀬哲郎は、「細胞内構造構築 RNA の作用機序と存在意義の解明」が 2011 年度の「最先端次世代研究開発支援プログラム」の研究課題に採択され、非コード RNA を中心に細胞構造が作られる過程を研究し、RNA の働きを明らかにする。これにより、RNA の作用点を標的とした新しい医薬品の実用化が期待されている。
- ⑭ 三木裕明は、「細胞内  $Mg^{2+}$  制御の分子実態解明とがん悪性シグナル」の研究課題が、2011 年度の「最先端次世代研究開発支援プログラム」に採択され、マグネシウムが細胞増殖の制御など予想外の役割をにない、その制御機構の破綻ががん転移などの重要疾患にかかわることを明らかにするユニークな研究を展開する。
- ⑮ 村田茂穂は、胸腺皮質上皮細胞に特異的に発現する新しい蛋白質分解酵素「胸腺プロテアソーム」を発見し、免疫系が「自己」と「非自己」を識別する胸腺内選択の分子機構を世界で初めて実証した。また、胸腺組織に特異的に発現する新規なプロテアソームのサブユニットを発見し、胸腺における T 細胞の発達に必要な役割を果たしていることを明らかにした。
- ⑯ 山下潤は、新しい ES 細胞分化システムを用いた細胞分化におけるゲノム機能の系統的解析で成果を上げ、厚生労働省・科研費補助金・厚生科学基盤研究分野の再生医療実

用化研究に採択され、主任研究者として「ヒト誘導多能性幹 (iPS) 細胞由来心臓細胞の分化誘導と移植医療応用に関する研究」を行っている。

以上の他にも、さきがけ研究が転機とな、その後の研究が進展し研究成果が世間に認められ、今後の発展が期待されるケースが多くあり、さきがけ研究の成果が認められる。

### 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

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について、詳しく知るために、第2章の調査結果で得られた、原著論文、特許、および受賞等のデータを基に、研究総括と討議して、本領域の代表事例について、研究課題を4件選定した。

研究課題	研究者
有機アニオントランスポーター遺伝子群の機能解明と制がん剤デリバリーへの応用	阿部高明
ミトコンドリア病の病態発現機構の解明と遺伝子治療法の探索	中田和人
小脳失調症関連遺伝子の機能解明と治療に向けた標的遺伝子の導入技術開発	平井宏和
単一細胞での網羅的遺伝子発現解析によるマウス生殖細胞決定機構の解明	斎藤通紀

#### 3.1 研究課題：有機アニオントランスポーター遺伝子群の機能解明と制がん剤デリバリーへの応用

阿部高明（東北大学大学院 医工学系研究科 第1期生）

##### 3.1.1 研究成果の発展状況

有機アニオントランスポーター遺伝子群は胆汁酸や甲状腺ホルモン、抱合型ステロイドなどの内因性化合物やジゴキシン、プラバスタチン、メトトレキセートといった薬物やオピオイドなどのペプチド化合物を輸送する蛋白質である。その機能解析とがん特異的発現調節のメカニズム解明を通して新たな制がん剤送達系を開発することを目指して、さきがけ期間中は、LST-2遺伝子を用いて、がん細胞選択的制がん剤導入によるがん治療へのユニークな方法を開発した[1]。

阿部はさきがけ期間中ならびにさきがけ終了後、表1に示した研究助成金を獲得し、基礎研究から応用研究へと、さらに研究を展開させている。

研究助成金	研究課題	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
さきがけ 情報と細胞機能	有機アニオントランスポーター遺伝子群の機能解明と制がん剤デリバリーへの応用											
科研費 基礎研究(B)	消化器固形癌に特異的なトランスポーターLST-2を用いた新規抗癌剤送達系の開発											
科研費 基礎研究(B)	有機アニオントランスポーター遺伝子群に多様性と構造機能的解析											
科研費 基礎研究(B)	ヒト有機アニオントランスポーターLST群の生体内機能と発現調節											
科研費 基礎研究(B)	有機アニオントランスポーターの臨床応用											
科研費 基礎研究(B)	ヒト腎臓トランスポーターのインビボ評価システムの開発											
科研費 基礎研究(B)	トランスポーターを介した腎不全悪性サイクルの遮断と治療											
JST産学共同シーズイノベーション・顕在化ステージ	トランスポーター転写制御による革新的腎機能強化薬の開発(東北大学/樹シエンメンブ)											
JST産学共同シーズイノベーション・育成ステージ	腎薬物排泄機構を用いた新たな腎不全治療法の確立(東北大学/樹シエンメンブ)											

表1. さきがけ期間中ならびにさきがけ終了以降に獲得した主な研究助成金

基礎研究としては、科研費 基礎研究(B)において研究を展開し、2007年度からは、その応用として、JST産学共同シーズイノベーション育成ステージから顕在化ステージへと展開している。

### 3.1.2 研究成果の科学技術の進歩への貢献

#### (1) 研究成果から生み出された科学技術の進歩に関して

阿部はさきがけ研究以前から、有機アニオントランスポーターに着目しヒトやラットの肝臓、腎臓や生殖腺などから、それぞれ、新規トランスポーター「LST」、「OATP」、「GSP」を発見し[2]、その性状を明らかにしている。図1は有機アニオントランスポーターの系統発生的関係を示したものである[3]。

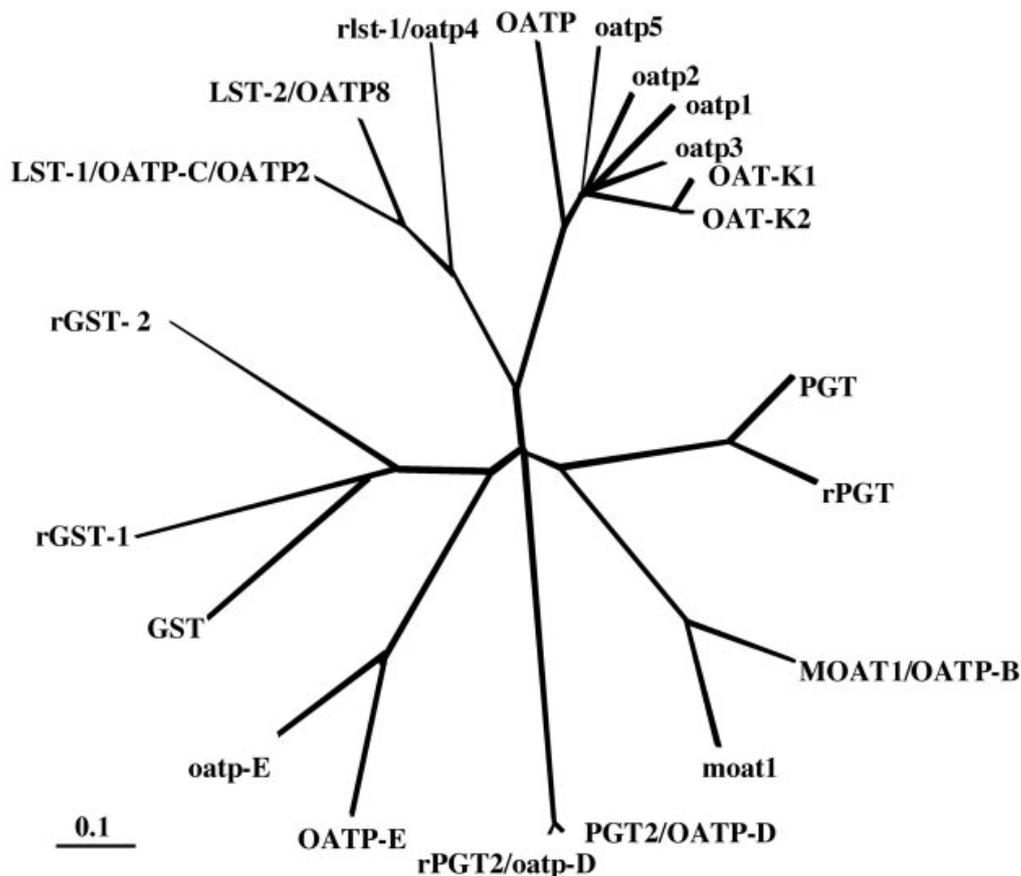


図1. ヒトGST、ラットGST1、ラットGST2、OATP-E、OATP-D等の系統発生的関係図  
枝の長さは距離を表わしている

### 3.1.3 研究成果の応用に向けての発展状況

#### (1) 慢性腎臓病の治療法の開発

阿部らは腎臓における排泄メカニズムの研究から、2004年にヒト腎臓の物質排泄において重要な役割を担う輸送タンパク質遺伝子OATP-Rを発見し、今まで根本的治療法のなかった慢性腎臓病の新たな治療のターゲットとなりうることを示した[4]。

2007年度からの「産学共同シーズイノベーション育成ステージ事業」顕在化ステージにおける、「トランスポーター転写制御による革新的腎機能強化薬の開発」では、腎臓特異的にヒトOATP-Rを過剰発現させたトランスジェニックラットを作製し、腎臓からの尿毒症物質の排泄を促進していることが示した。また、血圧の正常化や腎臓内の炎症改善および心肥大抑制効果があり、生存率が向上する傾向を確認した。

更にはOATP-Rを腎臓で増強させる薬剤を探索し、高脂血症薬であるスタチンに同様の効果があることを見つけ、慢性腎不全患者へのスタチン等のOATP-R増強剤の投与により尿毒

症物質を体外にくみ出すことで腎不全患者の腎障害の進行を抑制し透析導入時期を遅らせる新たな治療法に展開させた[5]。これらの成果は慶応義塾大学先端生命科学研究所の曾我朋義教授の研究グループとの共同研究の賜である。

一方、共同開発企業の(株)ジェノメンブレンでは、ヒト腎臓に特異的に発現しているトランスポーターの活性を制御する薬剤探索のハイスループット・スクリーニング系を開発し、様々な薬剤を検討した結果、候補化合物の探索に成功した。このスクリーニング系は、画期的な腎機能強化薬を開発するためのツールとなるものと期待される。

## (2) 乳癌臨床研究への応用

有機アニオントランスポーターはステロイドホルモンを輸送する事から癌の中でもホルモン感受性の高い乳癌に着目し、東北大学病院で手術を行った乳癌症例について、免疫染色にてLST-2発現と臨床像との相関を検討した。その結果、予後が明らかな症例102例において、LST-2陽性例は有意に予後良好であり、また再発例も少ないことを判明した。また、LST-2の輸送基質である抗癌剤MTX使用例79例では、陽性例は有意に予後良好であったが、全102例の検討に比較してp値の向上が見られず、またMTX非使用例でも同様の傾向を示すことから、LST-2発現下でのMTX投与の劇的な治療効果向上および、*in vitro*、*in vivo*の結果の証明には至らなかった[6]。

## (3) 糖尿病に治療への展開

2009年度には科研費・挑戦的萌芽研究「インスリン分泌と有機アニオントランスポーターの関係」についても検討し、ラットの膵臓において *oatp1*、*oatp2*、*oatp3* が発現している事、ラットインスリンノーマ細胞である INS-1e 細胞においても *oatp3* が発現している事を確認した。プラバスタチンは INS-1e 細胞内に輸送され、この輸送は *oatp* ファミリーの阻害剤として知られる BSP と rifampicin によって抑制された。また、プラバスタチンを投与した糖尿病モデルマウス db/db マウスでは糖耐性、インスリン抵抗性が改善され、膵ラ島からのインスリン分泌が促進した。これらのことからプラバスタチンが有機アニオントランスポーターにより膵ラ島に取り込まれ、インスリン分泌を増強し、脂肪細胞の形態変化を促すことを明かにした。

## 3.1.4 その他

### (1) 受賞

阿部は、さきがけ期間中には、その成果が評価され、胆汁酸研究会ウルソ賞 (2002)、持田医学薬学振興財団研究奨励賞 (2002)、日本薬物動態学会奨励賞 (2003)、東北医学会賞金賞 (2003)、三共生命科学財団研究奨励賞 (2004)、アステラス病態代謝研究会研究奨励賞 (2004)、宮城腎臓協会研究奨励賞 (2004) を受賞した。さきがけ終了後にも、研究をさらに発展させ、日本内分泌学会研究奨励賞 (2005)、CKD アワード優秀

賞(2009)、腎不全病態治療研究会優秀賞、FORNT-J 優秀演題 1 位(2009)を受賞している。

## (2) JSTやさきがけに対する意見

本研究領域「情報と細胞機能」は所属機関や指導者の名声等にとらわれない幅広い人材を登用して、関谷研究総括のもとに運営された。ある意味で少し無謀なところもあったがチャレンジングな集まりのような気がしたが、さきがけの精神が活かされ、良い研究成果に結びついた。

昨今は、財政逼迫により科学研究費が伸び悩む中、有名な大教授、大教室に所属あるいは関連する研究者が業績を出して、その結果として選考され研究費がさらに集まるという状況は深まりつつあるので、さきがけの精神を忘れずに幅広い(ボスのコネなど無い)人材の登用と育成を図って欲しい。

また、このような追跡調査もとにJSTは新たなグラントの創出も考慮してほしい。

## [参考資料]

[1] Abe, T., Unno, M., Onogawa, T., Tokui, T., Noriko Kondo, T., Nakagomi, R., Adachi, H., Fujiwara, K., Okabe, M., Suzuki, T., Nunoki, K., Sato, E., Kakyo, M., Nishio, T., Sugita, J., Asano, N., Tanemoto, M., Seki, M., Date, F., Ono, K., Kondo, Y., Shiiba, K., “LST-2, a human liver-specific organic anion transporter, determines methotrexate sensitivity in gastrointestinal cancers” *Gastroenterol*, 120, 1689, 2001

[2] Adachi, H., Suzuki, T., Abe, M., Asano, N., Mizutamari, H., Tanemoto, M., Nishio, T., Onogawa, T., Toyohara, T., Kasai, S., Satoh, F., Suzuki, M., Tokui, T., Unno, M., Shimosegawa, T., Matsuno, S., Ito, S., Abe, T. “Molecular characterization of human and rat organic anion transporter OATP-D” *Amer. J. Physiol.-Renal Physiol.*, 285, F1188, 2003

[3] Suzuki, T., Onogawa, T., Asano, N., Mizutamari, H., Mikkaichi, T., Tanemoto, M., Abe, M., Satoh, F., Unno, M., Nunoki, K., Suzuki, M., Hishinuma, T., Goto, J., Shimosegawa, T., Matsuno, S., Ito, S., Abe, T. “Identification and characterization of novel rat and human gonad-specific organic anion transporters” *Mol. Endocrinol.*, 17,1203, 2003

[4] Mikkaichi, T., Suzuki, T., Onogawa, T., Tanemoto, M., Mizutamari, H., Okada, M., Chaki, T., Masuda, S., Tokui, T., Eto, N., Abe, M., Satoh, F., Unno, M., Hishinuma, T., Inui, K.-I., Ito, S., Goto, J., Abe, T.” Isolation and characterization of a digoxin transporter and its rat homologue expressed in the kidney” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101, 3569, 2004

[5] Toyohara, T., Suzuki, T., Morimoto, R., Akiyama, Y., Souma, T., Shiwaku, H.O., Takeuchi, Y., Mishima, E., Abe, M., Tanemoto, M., Masuda, S., Kawano, H., Maemura, K., Nakayama, M., Sato, H., Mikkaichi, T., Yamaguchi, H., Fukui, S., Fukumoto, Y., Shimokawa, H., Inui, K.-I., Terasaki, T., Goto, J., Ito, S., Hishinuma, T., Rubera, I., Tauc, M., Fujii-Kuriyama, Y., Yabuuchi, H., Moriyama, Y., Soga, T., Abe, T. ,”SLCO4C1 transporter eliminates uremic toxins and attenuates hypertension and renal inflammation” J. Am. Soc. Nephrology, 20, 2546, 2009

[6] Muto, M., Onogawa, T., Suzuki, T., Ishida, T., Rikiyama, T., Katayose, Y., Ohuchi, N., Sasano, H., Abe, T., Unno, M. “Human liver-specific organic anion transporter-2 is a potent prognostic factor for human breast carcinoma” Cancer Sci., 98, 1570, 2007

### 3.2 研究課題：ミトコンドリア病の病態発現機構の解明と遺伝子治療法の探索

(研究者名 中田和人 筑波大学 生命環境科学研究科 教授 第1期)

#### 3.2.1 研究成果の発展状況

##### (1) さきがけ期間中の研究成果

ミトコンドリア DNA (mtDNA) の突然変異に起因する様々な疾患群の効果的な治療法を探索することを目指して、病原性欠失突然変異型 mtDNA (欠失型 mtDNA) が引き起こす多様な病態の実体を精査し、その病態発現機構を解明し、変異 mtDNA を導入した疾患モデルマウス (mito-mice) の病態解析から、細胞内のミトコンドリアの分裂、融合を介して内容物を交換していることを明らかにした[1]。一方、モデルマウスを用いた治療法の開発に関しては、ミトコンドリアへの外来遺伝子導入の難しさから不発に終わった。

##### (2) さきがけ終了後の発展状況

- ① 2005年度～2007年度科研費 若手研究(A)「モデルマウスを用いたミトコンドリア病の出生前治療法の開発」において、欠失突然変異型 mtDNA を導入したモデルマウスを用い、mtDNA の突然変異に起因するミトコンドリア病の治療法の探索を行った。欠失突然変異型 mtDNA を導入したモデルマウスの骨髄を正常マウスに移植した新たなモデルを作製して、貧血症の発症において欠失突然変異型 mtDNA の蓄積が単独で病原性を発揮できることを明らかにした[2]。
- ② ミトコンドリアゲノムに突然変異を導入したマウスの男性機能を解析し、ミトコンドリアゲノム変異が男性不妊の原因になることを明らかにした。その結果、突然変異が導入されたマウスでは、精子数の減少と精子運動能の低下が起り、重度の男性不妊に陥ってしまうことが分かった。そして、ミトコンドリアゲノムの突然変異によるエネルギー欠乏が精細胞の減数分裂の停止を誘発し、これが精子数の低下の原因となっていることを突き止めた[3]。この研究は、佐藤晃嗣(筑波大学大学院講師)、林純一(筑波大学大学院教授)、米川博通(東京都医学研究機構 副所長)、田中宏光(大阪大学 助手)、森田隆(大阪市立大学 教授)らのグループとの共同研究として実施された。
- ③ ミトコンドリアゲノム突然変異によるミトコンドリア病発症機構の解明: 変異mtDNAをミトコンドリアごとマウス受精卵に導入し、人工的にミトコンドリアゲノム変異マウスを作製するという斬新な手法を用いて、変異DNAによりミトコンドリア病発病メカニズムを解析した。その結果、変異型と正常型のミトコンドリアの比率がある一定の値を超えれば発病するが、それ以下の場合には異常を生じないことを見出し、細胞内の多数のミトコンドリアがあたかも全体で1つの機能を担うとする新しい仮説「ミトコンドリア連携説」を提議した。ミトコンドリア病にとどまらず、各種神経難病や統合失調症などの病態解明と制御法開発へと結び付くことも期待さ

れる成果である[4]。

これらの業績で中田は、日本学術振興会賞(2008年)、茨城県科学振興財団つくば奨励賞 (2009)を受賞した。

- ④ 2010年度～2011年度は科研費 挑戦的萌芽研究において、「病原性ミトコンドリアゲノムの臓器特異性維持・排除機構の解析」、2011年度は、基盤研究(A)において、「モデルマウスを用いたミトコンドリアセントラルドグマの破たん病理の解明の研究」を実施している。

図1は欠失型mtDNAを導入したマウスの病態の発症を示したものである。

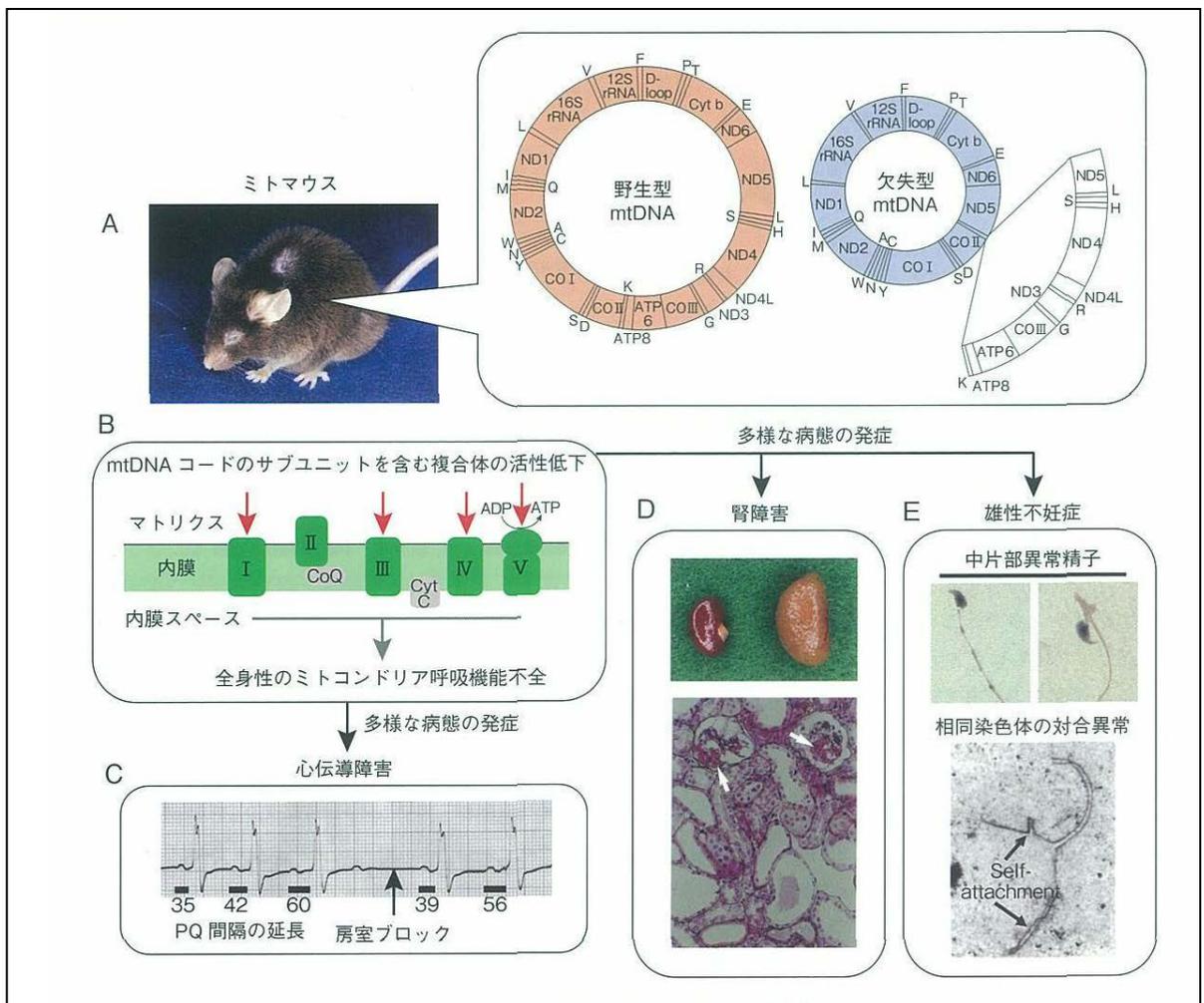


図1 欠失型 mtDNA を 80%以上含有するミトマウスで見られる病態例

(実験医学, 26, 2063, 2008)

- A) ミトマウスに導入されている欠失型 mtDNA, B) 欠失型 mtDNA の病原性, C) ミトマウスで見られる心伝導障害, D) ミトマウスで見られる腎障害, E) ミトマウス

で見られる雄性不妊症に関する変化

### 3.2.2 研究成果の科学技術の進歩への貢献

変異ミトコンドリア DNA をミトコンドリアごとマウス受精卵に導入し、人工的にミトコンドリアゲノム変異マウスを作製するという斬新な手法を用いることで、変異 DNA による発病メカニズムを解析した。その結果、変異型と正常型のミトコンドリアの比率がある一定の値を超えれば発病するが、それ以下の場合には異常を生じないことを見出し、細胞内の多数のミトコンドリアがあたかも全体で1つの機能を担うとする新しい仮説「ミトコンドリア連携説」を提議し、ミトコンドリア病の発症機構の理解を可能にした。

このことは、ミトコンドリア病にとどまらず、各種神経難病や統合失調症などの病態解明と制御法開発へと結び付くことも期待され、科学技術の進歩に貢献する成果である

また、中田は 2008 年に、実験医学の特集「ミトコンドリアの遺伝機構とエネルギー代謝制御」を林 純一教授と企画し、ミトコンドリア研究の最先端を取り上げている。中田は「ミトコンドリアゲノムに起因するエネルギー代謝異常と病態発症」について、ミトコンドリアに異常をもつモデルマウスを用いて、肥大型心筋症、神経変性疾患、糖尿病、ミトコンドリア病、早期老化等との因果関係を示し、ミトコンドリア研究の進展に貢献している。図 2 はミトコンドリアゲノムと疾患の関係を模式的に示したものである。

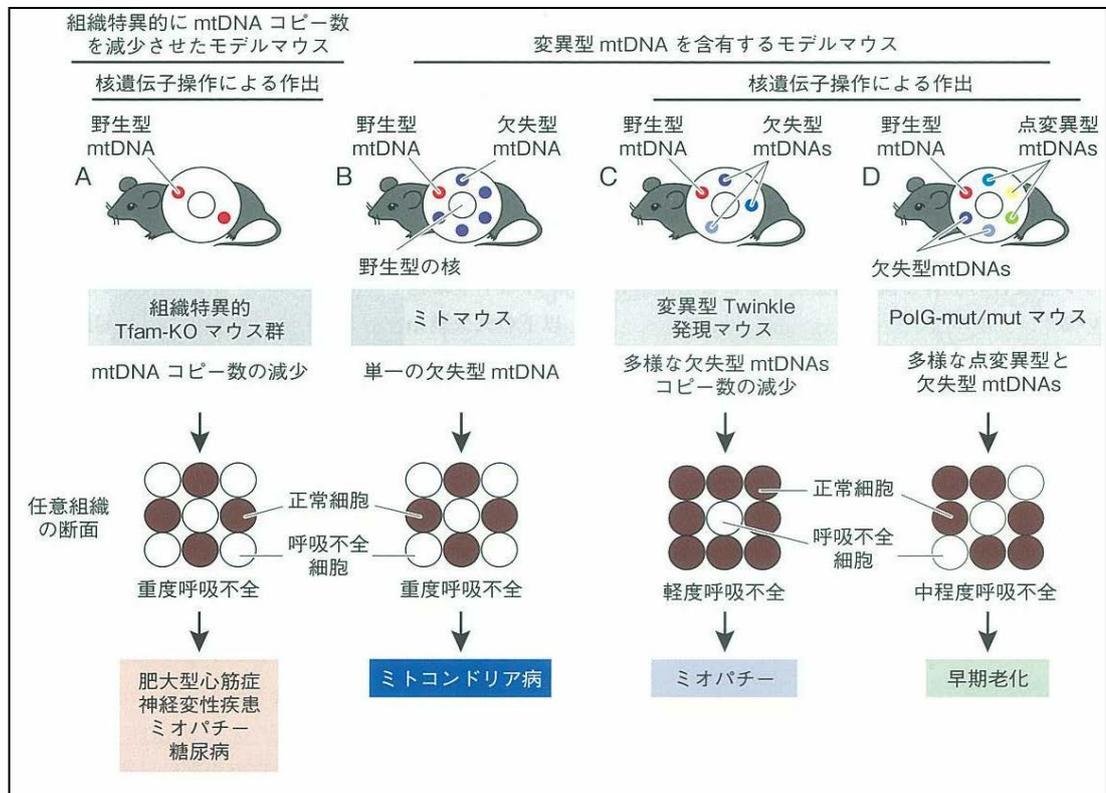


図 2 ミトコンドリアゲノムに異常を保つモデルマウス群 (実験医学, 26,2061,2008)

### 3.2.3 研究成果の応用に向けての発展状況

#### (1) 疾患発症の解明から医療への展開

10年ほど前から、突然変異型 mtDNA 分子種が糖尿病、パーキンソン病やアルツハイマー病等の神経変性疾患の組織や癌組織や老化個体の組織から検出され、変異型 mtDNA を発端としたミトコンドリア呼吸不全が原因となるミトコンドリア病因説が提唱されている。

また、ミトコンドリア病は神経、筋などエネルギー要求性の高い組織で生じる疾患で、厚労省より特定疾患に認定されて、治療法の確立が期待されている。

ミトコンドリアの動的特性に関する基礎研究から、ミトコンドリアの破綻が引き起こす現象・疾患に新たな視点が導入されつつあり、今後の研究の進展が大きく医学に貢献するものと考えられる。

#### [参考文献]

[1] Nakada K., Sato A., Sone H., Kasahara A., Ikeda K., Kagawa Y., Yonekawa H., Hayashi J.-I.

“Accumulation of pathogenic mtDNA induced deafness but not diabetic phenotypes in mito-mice”

Biochem. J. Biophys. Res. Commun., 323, 175-184, 2004

[2] Inoue, S.-I., Yokota, M., Nakada, K., Miyoshi, H., Hayashi, J.-I. “Pathogenic mitochondrial DNA-induced respiration defects in hematopoietic cells result in anemia by suppressing erythroid differentiation”FEBS Letters, 581 (9), 1910-1916, 2007

[3] Nakada K., Sato A., Yoshida K., Morita T., Tanaka H., Inoue S.-I., Yonekawa H., Hayashi J.-I. Mitochondria-related male infertility. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103, 15148-15153, 2006

[4] Nakada, K., Sato, A., Hayashi, J.-I. “A model mouse for mitochondrial DNA-based diseases” Clin. Neurol., 48, 1013-1015, 2008)

[5] Nakada, K., Sato, A., Hayashi, J.-I. “Mitochondrial functional complementation in mitochondrial DNA-based diseases” Intl. J. Biochem. Cell Biol., 41, 1907-1913, 2009

### 3.3 研究課題：小脳失調症関連遺伝子の機能解明と治療に向けた標的遺伝子の導入技術開発

平井宏和（群馬大学大学院医学系研究科・脳神経病態制御学講座神経生理学分野  
第2期生）

#### 3.3.1 研究成果の発展状況

##### (1) さきがけ期間中の研究成果

小脳の特定神経細胞群への遺伝子導入技術を開発し、遺伝子欠損によって発達障害を引き起こした小脳に正常遺伝子を導入することにより、その障害の回復することを目指し、レンチウイルスベクターを用いて、プルキンエ細胞への遺伝子導入を実現した。本法により、特異的かつ高い効率の遺伝子導入が可能になったことは、小脳の機能に関する分子レベルでの解明、ならびに、小脳疾患の理解とその対策に大きく貢献すると考えられ優れた成果として評価された[1, 2]。

##### (2) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ期間中ならびにその後、獲得した主な研究助成金は、表1の通りであり、研究助成金ごとの研究内容、成果のうち、本研究終了後の継続・発展に関係することは以下のとおりであった。

研究費	研究テーマ名	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07	'08	'09	'10	'11
		2期生					さきがけ期間後					
科研費 基盤研究(B)	グルタミン酸受容体のアミノ酸残基のリン酸化と運動学習のリンクを証明する試み											
科研費 特定領域研究	デルタ2グルタミン酸受容体の細胞内信号伝達経路の解明											
科研費 若手研究(S)	ウイルスベクターを用いたレスキューマウス作出による遺伝子機能解析法確立とその応用											
科研費 特定領域研究	デルタ2グルタミン酸受容体のNTDを介する新しい活性化様式の解明											
JST発展研究(SORST)	脊髄小脳変性症の根治的遺伝子治療法の開発											
最先端次世代研究開発支援プログラム	血管系細胞と神経細胞の融合を応用した小脳再生技術の開発											

表1. さきがけ期間中ならびにさきがけ終了以降に獲得した主な研究助成金

①2006年度～2009年度には、SORST「脊髄小脳変性症の根治的遺伝子治療法の開発」において、小脳の神経細胞に変異を有するマッシュド・ジョセフ病原因遺伝子をもつマウスを作製した。このマウスは患者と同じように平衡障害があり、小脳は著しく萎縮しており、神経細胞内には毒性たんぱく質の塊が蓄積していた。このマウスの小脳に、レンチウイルスベクターを用いて、「CRAG」遺伝子を導入したマウスの運動失調が大幅に改善した。CRAGを導入したマウスの小脳神経細胞では、毒性をもつたんぱく質の塊の量が劇的に減少し、ダメージを受けていた神経細胞が回復していた。図1はベクターの構造とその効果を示したものである。この研究は東京薬科大学 柳 茂教授、群馬大学 山

口晴保教授との共同研究として行われた。

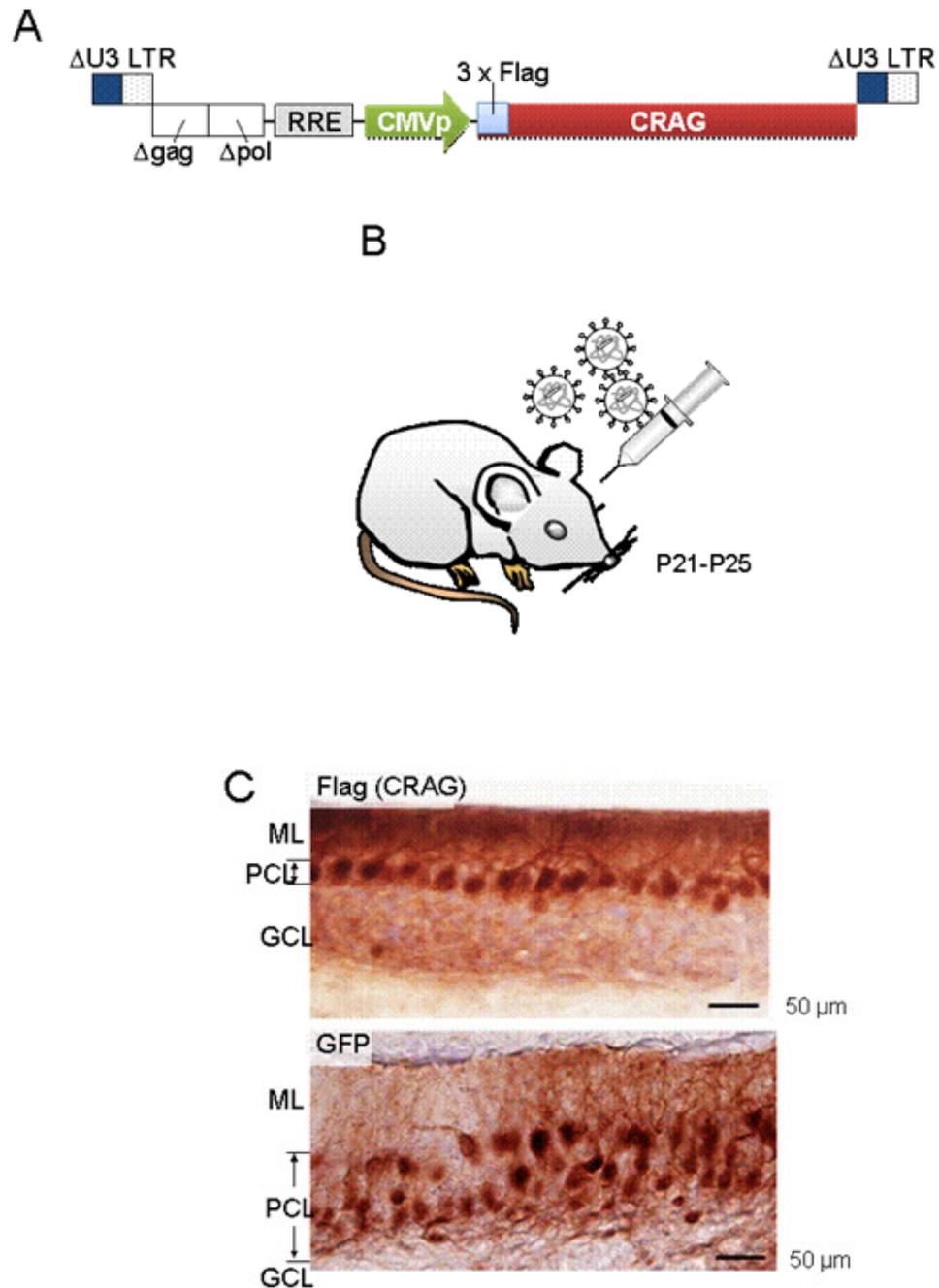


図1 CRAGを発現するレンチウイルスベクターの小脳への接種

- (A) CRAGを発現するレンチウイルスベクターのプロウイルスの構造。
- (B) CRAG発現レンチウイルスベクターを生後21日から25日の脊髄小脳変性症モデルマウス小脳に接種した。
- (C) CRAG発現ウイルス接種2ヶ月後の小脳皮質(上)。プルキンエ細胞がきれいに配列している。コ

ントロールとして緑色蛍光たんぱく質(GFP)発現ウイルスを接種したマウスの小脳皮質(下)を示す。プルキンエ細胞の配列の乱れは改善していない。ML, 分子層; PCL, プルキンエ細胞層; GCL, 顆粒細胞層

② 2007年度から2011年度は科研費 若手研究(S)「ウイルスベクターを用いたレスキューマウス作出による遺伝子機能解析法確立とその応用」において、HIV由来レンチウイルスベクターを用いて、生後すぐから成熟後の様々な発達段階における神経細胞、特に小脳プルキンエ細胞への選択的遺伝子導入法の開発を行なった。また、ウイルスベクターを用いた神経変性疾患に対する遺伝子治療に関しては、生物系の「最近のユニークな研究成果の例：脊髄小脳変性症の遺伝子治療法の開発に動物実験で成功」として科研費NEWS(2008)に紹介されている。

一連の研究で開発した遺伝子導入技術を用いて、発達障害を示すCD38ノックアウトマウスの視床下部にCD38遺伝子をレスキューしたところ、顕著な症状の回復が見られた。この成果は、ネイチャー誌のarticleとして掲載された[3]。さらに本技術を使って、大脳基底核の神経細胞変性を示すINPP4Aノックアウトマウスの基底核に、生後2日の時点でINPP4A遺伝子をレスキューしたところ、神経細胞死をほぼ完全に抑制することに成功した。この成果もネイチャー誌に掲載された[4]。

### 3.3.2 研究成果の科学技術の進歩への貢献

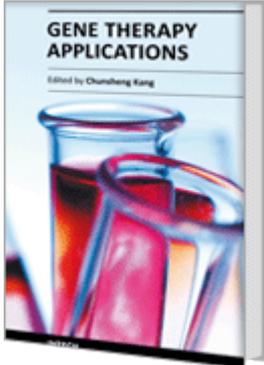
#### (1) 遺伝子の機能の解明のための手法

未知の遺伝子の機能の解明ために、対象となる遺伝子を欠損させた「ノックアウトマウス」は重要な役割を果たしているが、多くの遺伝子は脳内、内臓や骨格筋などさまざまな組織で発現しており、どの部位の遺伝子の欠損がキイとなるかを知ることができない。そこで、この点を解決する手法の一つとして遺伝子レスキューマウスの作出が重要な位置を占める。レスキューマウスは、ノックアウトマウスのある1つの領域、あるいは細胞群にのみ欠損している遺伝子を回復させたマウスである。

特定の領域に限局した遺伝子のレスキュー法として(特に神経細胞の場合)、ウイルスベクターを用いる方法が極めて有効であり、レンチウイルスベクターを用いてレスキューマウスを作出するというアプローチを実現し、その遺伝子の役割を、生体(行動)一細胞一ゲノムレベルで解明することを可能とした[5]。

#### (2) 遺伝子治療法の展開

2011年8月には、オープンアクセスの遺伝子治療専門書「Gene Therapy Applications」が出版され、「22章小脳疾患に対する遺伝子治療研究の最新の進展」を分担記述し、同分野の研究の進展に貢献している。

	<p>22.</p> <p>Recent Developments in Gene Therapy Research Targeted to Cerebellar Disorders (Hirokazu Hirai and Akira Iizuka)</p>
---	---

### 3.3.3 研究成果の応用に向けての発展状況

(1) 2008年度-2010年度には、厚生労働省・難治性疾患克服研究事業「運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究班」（研究代表者：新潟大学西澤正豊教授）の分担研究者として、「脊髄小脳変性症遺伝子治療用ウイルスベクターの開発」を進めている。ウイルスベクターを用いた神経細胞への選択的遺伝子導入法の開発は神経変性疾患に対する遺伝子治療の可能性を示唆している[6]。

(2) 2009年度には、JST研究成果展開事業・研究成果最適展開支援プログラム、第1回[本格研究開発]医療技術分野の課題として「小脳変性疾患遺伝子治療法の開発」が採択され、起業家：水谷武夫・榎ディ・シー・エスと共同で開発を進めている。この研究開発では、臨床応用を視野にマウスではなくマーモセットを使用することとし、マーモセットの飼育設備を整備し繁殖を開始した。現在、35頭のマーモセットを用いて、ヒトへの臨床応用を目指して研究開発を行っている。

(3) 2011年度からは、「次世代研究開発支援プログラム」の研究課題として、「血球系細胞と神経細胞の融合を応用した小脳再生技術の開発」が採択され、白血球と神経細胞の融合を制御するメカニズムを解明し、薬剤を使用しない新しい治療法の可能性をマウスとマーモセットを用いて探索している。

### 3.3.4 その他

#### (1) 報道

2011年10月には読売新聞および毎日新聞で、「難病の脊髄小脳変性症、発症の仕組み一部解明」が取り上げられ、「歩行障害などの運動失調をもたらす難病「脊髄小脳変性症（SCA）」の一種、SCA14型の原因となる酵素が、生物内で細胞内部への情報伝達を担

う「たんぱく質リン酸化酵素C（プロテインキナーゼC=PKC）」の機能を妨害していることを、群馬大大学院の平井宏和教授（神経生理学）らの共同研究グループが突き止めた。」と記載されている。この研究は、さきがけ～SORST研究で開発したレンチウイルスベクターを用いた遺伝子導入技術を応用した。正常マウスの小脳プルキンエ細胞に変異したSCA14の原因遺伝子を導入し、このマウスを解析することでSCA14の病態を解明した。

## (2) さきがけに対する意見

アメリカでポスドクとして研究をしていた平井にとって、さきがけの採択は大きな転機となった。当時、アメリカの5～6大学のアシスタントプロフェッサーの職に応募し、帰国を迷っていたが、帰国して日本で研究をすることにした。当初はテクニシャン1人と2人だけで研究を開始したが、事務参事、技術参事の手厚いサポート、半年に一度の領域会議での領域アドバイザーからの的を射た助言のおかげで研究をうまく進めることができた。

さきがけへの応募時に申請書に記載した「レンチウイルスベクターを用いて遺伝子欠損によって発達障害を引き起こした小脳に正常遺伝子を導入する」が、そのときは本当にうまく行くのか全く分からなかった。しかし、この研究が成功したおかげで、Nature誌2報、EMBO reports誌、Journal of Neuroscience誌などたくさんの世界的にレベルの高いジャーナルに論文が掲載された。

現在は、この技術をさらに発展させるとともに、神経変性疾患の遺伝子治療として臨床応用する研究を行っている。

日本では研究者として独立するのは難しいが、さきがけ制度は数少ない、若くして独立のきっかけを与える優れた制度だと思う。さきがけ採用時は専任の研究者として、3年後の保証は何もなく、「先が崖」だと思っていたが、1年半後には金沢大学の独立助教授のポストを、さらにその2年後には群馬大学の教授のポストを得ることができた。アメリカにいるときはアイデアしかないポスドクだったが、そのアイデアの実現にさきがけを通して多大な支援を受けた。またその後もSORSTのサポートを得て、さらに発展させることができた。さきがけは、大変優れたシステムなので、今後も是非、継続して欲しいとのことである。

## [参考文献]

[1] Hirai H., Launey T., Mikawa S., Torashima T., Yanagihara D., Kasaura T., Miyamoto A., Yuzaki M.

“New role of  $\delta$ 2-glutamate receptors in AMPA receptor trafficking and cerebellar function”

Nat. Neurosci., 6, 869-876, 2003

[2] Hirai H., Pang Z., Bao D., Miyazaki T., Li L., Miura E., Parris J., Rong Y., Watanabe M., Yuzaki M., Morgan J. I.

“Cbln1 is essential for synaptic integrity and plasticity in the cerebellum.”  
Nat. Neurosci., 8, 1534–1541, 2005

[3] Jin, D., Liu, H.-X., Hirai, H., Torashima, T., Nagai, T., Lopatina, O., Shnayder, N.A., Yamada, K., Noda, M., Seike, T., Fujita, K., Takasawa, S., Yokoyama, S., Koizumi, K., Shiraishi, Y., Tanaka, S., Hashii, M., Yoshihara, T., Higashida, K., Islam, M.S., Yamada, N., Hayashi, K., Noguchi, N., Kato, I., Okamoto, H., Matsushima, A., Salmina, A., Munesue, T., Shimizu, N., Mochida, S., Asano, M., Higashida, H.

“CD38 is critical for social behaviour by regulating oxytocin secretion”  
Nature, 446, 41–45, 2007

[4] Sasaki, J., Kofuji, S., Itoh, R., Momiyama, T., Takayama, K., Murakami, H., Chida, S., Tsuya, Y., Takasuga, S., Eguchi, S., Asanuma, K., Horie, Y., Miura, K., Davies, E.M., Mitchell, C., Yamazaki, M., Hirai, H., Takenawa, T., Suzuki, A., Sasaki, T.

The PtdIns(3,4)P<sub>2</sub> phosphatase INPP4A is a suppressor of excitotoxic neuronal death  
Nature, 465, 497–501, 2010

[5] Torashima T, Koyama C, Iizuka A, Mitsumura K, Takayama K, Yanagi S, Oue M, Yamaguchi H, Hirai H.

“Lentivector-mediated rescue from cerebellar ataxia in a mouse model of spinocerebellar ataxia.”  
EMBO Reports 9, 393–399, 2008

[6] Sawada Y, Kajiwara G, Iizuka A, Takayama K, Shuvaev AN, Koyama C, Hirai H.  
“High transgene expression by lentiviral vectors causes maldevelopment of Purkinje cells in vivo.”  
Cerebellum 9, 291–302, 2010

### 3.4 研究課題: 単一細胞での網羅的遺伝子発現解析によるマウス生殖細胞決定機構の解明

齋藤通紀 (京都大学基礎医学系生体構造医学講座 第3期生)

#### 3.4.1 研究成果の発展状況

##### (1) さきがけ期間中の研究成果

生殖細胞が決定される際に伴う遺伝子動態の時間的変化を、単一細胞レベルでの網羅的遺伝子発現解析により捉えることで、生殖細胞を体細胞と分かつ本質的な分子機構を解明することを目指し、マウスを材料に、数個から十数個の細胞を起源に約40個の始原生殖細胞が形成される過程、その1個ずつがそれぞれ生殖原器へ移行する過程などで、発現する、あるいは発現が抑制される遺伝子を明らかにした。特に細胞1個ずつにおける遺伝子発現を知ることが鍵となる計画において、それを可能とした単一細胞cDNAマイクロアレイ法の開発は、他の研究領域でも威力を発揮できる優れた成果である。これらの成果を論文発表により、世界へ発信した。

##### (2) さきがけ終了後の発展状況

齋藤はさきがけ期間中ならびにさきがけ終了後、表1に示した研究助成金を獲得し、基礎研究から応用研究へとさらに研究を展開させている。

研究費	研究テーマ名	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07	'08	'09	'10	'11
				3期生			さきがけ期間後					
科研費 特定領域研究	決定直後マウス生殖細胞に発現する遺伝子の網羅的解析											
科研費 特定領域研究	マウス生殖細胞形成を規定する遺伝子発現ダイナミクスとその破綻機構の解											
科研費 基盤研究(B)	単一細胞マイクロアレイ法による生命現象解明の基盤創出											
科研費 特定領域研究	生殖細胞エピゲノム獲得機構の解明とその再構成											
科研費 若手研究(S)	多彩な細胞系譜の運命決定・恒常性を制御する転写因子Blimp1の統合的機能解明											
JST CREST	人工多能性幹細胞(iPS細胞)作製・制御等の医療基盤技術「生殖系列におけるゲノムリプログラミング機構の統合的解明とその応用」											
JST ERATO	全性能エピゲノム											

表1. さきがけ期間中ならびにさきがけ終了以降に獲得した主な研究助成金

①2006年度～2007年度には、科研費 特定領域研究「マウス生殖細胞形成を規定する遺伝子発現ダイナミクスとその破綻機構の解明」において、単一細胞レベルでのマウス生殖細胞決定機構の解析を立ち上げ、始原生殖細胞(Primordial Germ Cells; PGCs)決定に際する分子生物学的変化を捉える基礎を築いた[1]。さらに、単一細胞から定量的かつ再現性良く発現遺伝子を増幅し、High density oligonucleotide microarrayにて解析可能とする系を確立した[2]。生殖前駆細胞から、時系列に沿い、生殖細胞決定過程で起こる遺伝子発現動態、また生殖系列決定に重要な役割を果たす遺伝子 Blimp1 及び Prdm14 欠損細胞での遺伝子発現の破綻を解析した[3, 4]。

②2007年度～2009年度には科研費 基盤研究(B) 「単一細胞マイクロアレイ法による生命現象解明の基盤創出」において、単一細胞マイクロアレイ法「High density oligonucleotide microarray」を用いた解析を発展させ、生殖細胞形成過程における Blimp1 及び Prdm14 を核とした転写制御因子ネットワークの解析を行い、生殖細胞形成過程が、1)体細胞化の抑制、2)潜在的多能性の再獲得、3)エピゲノムリプログラミング、を包括する過程であり、Blimp1 はそれらすべての過程に必須の中心的因子であること、Prdm14 は後2者に必須であることを明らかにした[4, 5]。

③2008年度～2011年度には科研費 特定領域研究「生殖細胞エピゲノム獲得機構の解明とその再構成」伝情報継承に必須な生殖細胞系列が成立・分化する分子機構をより完全に理解し、それを試験管内で正確に再現し、再生・生殖医学の基盤とすることを目的とし、胚体外胚葉から Bmp4, LIF, SCF, Bmp8b, EGF 存在下で高い効率で、再現性良く、PGC 様細胞が誘導出来ることが示した。さらに、誘導された PGC 様細胞は PGC に特徴的な遺伝子発現及びエピゲノムリプログラミングを示し、重要なことに、生殖細胞欠損新生仔の精巣に移植することで、機能的な精子形成を行うことを示した[6]。

④2009年度～2011年度には CREST 研究領域「人工多能生細胞(iPS細胞)作成・制御等の医療基盤技術」 研究課題 「生殖系列におけるゲノムリプログラミング機構の統合的解明とその応用」において、生殖細胞の初期発生過程に随伴するゲノムリプログラミング過程の本態を高解像度で解明し、ゲノムリプログラミングを引き起こす分子機序を解明、試験管内で再構成することを目指し、研究を展開し、マウスで多能性幹細胞である ES 細胞と iPS 細胞を卵子や精子を作る元となる始原生殖細胞に試験管内で分化させて、それらをもとに健常な精子とその子孫を得ることに成功した[7]。

⑤2011年度からは、ERATO「斎藤全能性エピゲノムプロジェクト」の研究総括として、生殖細胞の持つエピゲノム制御機構をマウス、さらにはヒトにより近いカニクイザルをモデル生物として解明・再構成し、全能性の分子基盤を明らかにすることを目指して、研究を展開している。この過程で、微量サンプルからエピゲノムを定量、解析する技術を発展させ、疾患発症機構の解明やさまざまな細胞の系譜を決定する機構の解明へと応用展開も考えている[8]。

### 3.4.2 研究成果の科学技術の進歩への貢献

マウスで多能性幹細胞である ES 細胞と iPS 細胞を卵子や精子を作る元となる始原生殖細胞に試験管内で分化させて、それらをもとに健常な精子とその子孫を得ることに成

功した。この体外培養技術により、これまで生体から採取が困難であった始原生殖細胞を体外で多数作製できることから、始原生殖細胞の発生メカニズムが解明に貢献する。これまでも、ES細胞から始原生殖細胞を分化させて体外で培養する技術開発は行われてきたが、成功例はなかった。その原因は、適切なES細胞の分化培養条件を整備されなかったためである。特に体内の発生では、始原生殖細胞はエピブラスト<sup>73</sup>と呼ばれる細胞集団から成長因子BMP4により誘導される。斎藤は、ES細胞を成長因子bFGFとActivinおよびKSR<sup>74</sup>で培養するという方法を開発し、世界で初めてエピブラストに近い状態の細胞を作製することに成功した。さらに、同様の培養条件により、iPS細胞でもPGCLCsの分化、精子の作製、健常マウスの取得に世界で初めて成功した。

図1はES/iPS細胞の分化の過程を示したものである。

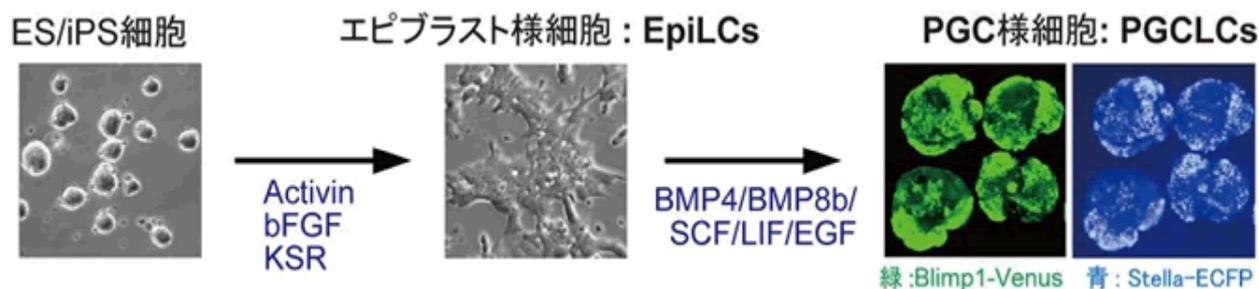


図1 ES/iPS細胞からのEpiLCsの分化とPGCLCsの誘導

ES/iPS細胞はActivin、bFGF、KSRと培養することによりEpiLCに分化する。EpiLCはさらにBMP4などの成長因子によりPGCLCsに分化する。PGCLCsに分化した細胞は蛍光たんぱくVenus（緑）およびECFP（青）を発現するため、容易に蛍光顕微鏡下で観察できる。

図2はiPS細胞からの精子作製とその精子を用いた卵子から生まれた仔を示している。

<sup>73</sup> マウスの場合、胚齢4.5～6.5日目に形成される多能性細胞集団。胚盤胞の内部細胞塊に由来する。生殖細胞を含むほぼ全ての体細胞の源になる細胞である。

<sup>74</sup> 血清の代替品として培養液中に混合する試薬。血清成分を含まず、無血清培地を作製する時に用いる。

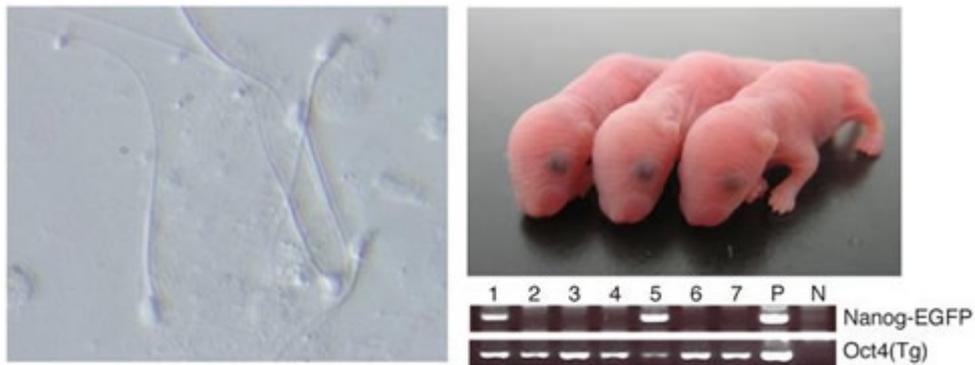


図2 iPS細胞からの精子作製とその精子を用いた産仔

iPS細胞(20D17)からPGCLCsを誘導し、それらを精巣に移植することにより精子を得た(左)。それらの精子を用いて顕微授精により受精卵を作製し、その移植により産仔を得た(右上)。これらの産仔のゲノムにはiPS細胞由来の外来遺伝子(Nanog-GFP)が検出された(右下)。

### 3.4.3 研究成果の応用に向けての発展状況

#### (1) 医療・福祉に繋がる芽

上述のES細胞やiPS細胞から、始原生殖細胞を分化させて体外で培養する技術開発を応用することで、不妊症の原因究明などに役立つことが期待されている。また、ERATO「斎藤全能性エピゲノムプロジェクト」は、生殖細胞の発生機構解明や細胞の特性を規定するエピゲノム制御機構解明に特段の進展をもたらし、戦略目標「疾患の予防・診断・治療や再生医療の実現等に向けたエピゲノム比較による疾患解析や幹細胞の分化機構の解明等の基盤技術の創出」に資するもので、今後の研究成果が期待される。

### 3.4.4 その他

#### (1) 報道

平成23年8月5日京都大学とJSTは「多能性幹細胞で作製した生殖細胞に由来するマウスの産出に成功(生殖細胞形成メカニズムの解明、不妊症の原因究明などに貢献)」を発表した[7]。

#### [参考文献]

[1] Yabuta, Y., Kurimoto, K., Ohinata, Y., Seki, Y., Saitou, M.

“Gene expression dynamics during germline specification in mice identified by quantitative single-cell gene expression profiling”

Biol. Reproduct., 75, 705-716, 2006

[2] Kurimoto, K., Yabuta, Y., Ohinata, Y., Saitou, M.

“Global single-cell cDNA amplification to provide a template for representative high-density oligonucleotide microarray analysis”

Nature Protocols, 2, 739-752., 2007

[3] Ohinata, Y., Payer, B., O’Carroll, D., Ancelin, K., Ono, Y., Sano, M., Barton, S.C., Obukhanych, T., Nussenzweig, M., Tarakhovsky, A., Saitou, M., Surani, M.A.

“Blimp1 is a critical determinant of the germ cell lineage in mice”

Nature, 436, 207-213, 2005

[4] Yamaji, M., Seki, Y., Kurimoto, K., Yabuta, Y., Yuasa, M., Shigeta, M., Yamanaka, K., Ohinata, Y., Saitou, M.

“Critical function of Prdm14 for the establishment of the germ cell lineage in mice”

Nature Genetics, 40, 1016-1022, 2008

[5] Kurimoto, K., Yabuta, Y., Ohinata, Y., Shigeta, M., Yamanaka, K., Saitou, M.

“Complex genome-wide transcription dynamics orchestrated by Blimp1 for the specification of the germ cell lineage in mice”

Genes and Development, 22, 1617-1635, 2008

[6] Ohinata, Y., Ohta, H., Shigeta, M., Yamanaka, K., Wakayama, T., Saitou, M.

“A Signaling Principle for the Specification of the Germ Cell Lineage in Mice”  
Cell, 137, 571-584, 2009

[7] Hayashi, K., Ohta, H., Kurimoto, K., Aramaki, S., Saitou, M.

“Reconstitution of the mouse germ cell specification pathway in culture by pluripotent stem cells”

Cell, 146, 519-532, 2011

[8] Saitou, M., Kagiwada, S., Kurimoto, K.

“Epigenetic reprogramming in mouse pre-implantation development and primordial germ cells”

Development, 139, 15-31, 2012

### 第3章まとめ

詳細調査を行った4名の内、阿部と平井はさきがけの研究成果を発展させて、それぞれ、医工学研究科の教授、医学研究科の教授の立場で、基礎研究から応用研究への展開を意識して、研究を進展させている。

阿部は①慢性腎臓病の治療法の開発では、ヒト腎臓に特異的に発現しているトランスポーターの活性を制御する薬剤探索のハイスループット・スクリーニング系を開発し、候補化合物の探索に成功した。また、②乳癌臨床研究への応用では、乳癌症例について、免疫染色にてLST-2発現と臨床像との相関を検討し、予後が明らかな症例102例において、LST-2陽性例は有意に予後良好であり、また再発例も少ないことを判明した。これらの研究は今後さらなる進展が、期待されている。

平井は、(株)ディ・シー・エスと共同で研究開発を進め、「小脳変性疾患遺伝子治療法の開発」において、臨床応用を視野にマウスではなくマーモセットを使用すること、ヒトへの臨床応用を目指しており、さきがけのマウスの研究が大きく発展していることが分かる。

一方、中田と斎藤は斬新な手法による基礎研究の基盤を作り、大きな進展をもたらしている。

中田は変異ミトコンドリア DNA をミトコンドリアごとマウス受精卵に導入し、人工的にミトコンドリアゲノム変異マウスを作製するという斬新な手法を開発し、ミトコンドリア病の発症機構の理解を可能にした。この成果により、ミトコンドリア病のみならず、各種神経難病や統合失調症などの病態解明と制御法開発へと結び付くことも期待され、科学技術の進歩に貢献している。

斎藤はマウスで多能性幹細胞である ES 細胞と iPS 細胞を卵子や精子を作る元となる始原生殖細胞に試験管内で分化させて、それらをもとに健常な精子とその子孫を得ることに成功した。この培養の技術開発を応用することで、不妊症の原因究明などに役立つことが期待され、現在、ERATO プロジェクトで、生殖細胞の発生機構解明や細胞の特性を規定するエピゲノム制御機構解明を進展中である。