

## さきがけ研究領域「RNA と生体機能」 追跡評価報告書

### 総合所見

本研究領域は、「医療応用等に資する RNA 分子活用技術（RNA テクノロジー）の確立」を戦略目標とし、RNA 分子の多様な機能を明らかにし RNA の生命体維持に関する基本原理についての理解を深めると同時に、RNA 分子の医療応用等に関して、独創的な発想に基づく革新的な技術シーズの創出を目的とした。その結果、未だ明らかとなっていない RNA の新たな機能を探索する研究、既知の RNA 機能を最大限に活用し RNA 分子による細胞機能を制御する技術開発研究、先端医療技術等への機能性 RNA 分子の新たな活用技術の応用方法を見いだす研究など、RNA の基礎研究と応用を指向した RNA テクノロジー研究がうまく融合することで多彩な RNA 研究の発展につながり、それぞれの研究において大きな成果を上げてきた。例えば、ノンコーディング RNA が持つ新たな細胞・生命調節に関わる発見、新規 RNA ウイルスベクターの構築とその応用、植物 PPR タンパク質を応用した新規ゲノム編集技術の構築等、本研究領域全体のレベルの高さが窺われる。

本研究領域終了後も研究成果に関する研究論文が海外の有力雑誌に継続的に掲載されており、また本研究領域の若手研究者が中核となり、科研費新学術領域研究「非コード RNA 作用マシーナリー」、科研費新学術領域研究「ノンコーディング RNA ネオタクソノミ」など大型プロジェクトの獲得に繋がり、研究が継続して進展している。本研究領域期間中から領域終了後も国内外を問わず継続的に特許出願が行われ、ベンチャー企業との共同研究や、RNA 編集機構に着目したベンチャー企業（EditForce、中村(崇)）などの設立が行われ、イノベーション創出へ向けた確かな動きが認められる。さらに本研究領域終了後、多くの研究者が、日本学士院学術奨励賞、日本学術振興会賞、文部科学大臣表彰若手科学者賞などを受賞するなど、卓越した研究者が多く輩出された。人材のキャリアアップの観点からも、本研究領域の研究者の多くがその後の昇進を実現し、例えば泊や藤原は採択当時それぞれポスドク、助手であったが、その後教授に昇進している。研究者 28 名のうち 13 名の研究者が教授クラスに昇進し、かつ分野を牽引する卓越した人材を輩出していることは、特筆に値する。

以上より、科学技術の進歩への貢献、特許出願などの応用に向けての技術開発の取り組み、研究者のキャリアアップの状況などから、本研究領域は終了後も高い成果をあげていると評価できる。

## 1. 研究成果の発展状況や活用状況

本研究領域では 2006 年から 2008 年にわたって、29 件（内、1 件は途中で最先端・次世代プロジェクトに採択）の研究課題が採択され、「RNA と生体機能」に関する研究が行われた。その後、それらの研究の多くは引き続き後継のプロジェクトに採択され、研究は継続的に行われている。その中でも、泊および影山は、科研費新学術領域研究（研究領域提案型）を継続的に獲得し研究を発展させている。朝長は、日本学術振興会（JSPS）最先端・次世代研究開発支援プログラム（NEXT）、日本医療研究開発機構（AMED）革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業、JSPS 科研費新学術領域研究（研究領域提案型）など、幅広い研究分野にわたって大型の研究資金を獲得している。中村（貴）は AMED 革新的医療技術創出拠点プロジェクトを獲得し研究の治験入りを目指している。また、増富は、JSPS NEXT、AMED 次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム「革新的がん医療シーズ育成領域」、AMED 次世代がん医療創生研究事業（応用研究タイプ）で研究を発展させている。本研究領域終了後も、学会発表や論文、特許、受賞、後継のプロジェクトへの採択などにおいて、研究の継続・発展が認められる。論文発表においては、Cell、Nature、Science などの著名な国際誌へ多数掲載されており、研究レベルの高さがうかがえる。

また、本研究領域期間中に国内 15 件、海外 10 件、本研究領域終了後に国内 14 件、海外 11 件と継続的に特許出願がなされていることや、ベンチャー企業との共同研究の推進、さらにはベンチャー企業の設立など、産業化へ貢献している。

研究者の多くは、研究領域終了後も文部科学省、日本学術振興会をはじめとする公的機関などからさまざまな賞を受賞している。日本学士院学術奨励賞、日本学術振興会賞の受賞に加え、28 名の研究者のうち 4 名が文部科学大臣表彰の若手科学者賞を受賞している。その他に学会や研究会に対して、招待講演者としての講演参加や学会誌への編集協力等が行われている。一方で、本研究領域終了後に、研究助成金（1,000 万円以上/件）を獲得していない研究者がいるのも事実で、これらの研究者達の本研究領域終了後の責任著者論文数は少ない様に見受けられる。

## 2. 研究成果から生み出された科学技術や社会・経済への波及効果

### (1) 研究成果の科学技術の進歩への貢献

生命現象における RNA の新たな機能を探索する研究から、従来の常識をくつがえす新たな RNA の機能の発見につながった事例も多く見られ、28 名の研究者の多くはそれぞれ科学技術の進歩へ貢献しているといえる。

以下に特筆すべき成果を列挙する。

- ・泊（1 期生）による小分子 RNA の分子機能メカニズムの解明

泊らは本研究領域で得られた小分子 RNA 生化学研究を発展させ、1 分子イメージングによる RNP 複合体のリアルタイム観察や、piRNA 形成メカニズムの世界初の試験管内再現および植物、動物における標的 mRNA の翻訳開始作用機序研究において世界をリードする研究成果を得た。科研費新学術領域研究「非コード RNA 作用マシーナリー」、科研費新学術領域研究「ノンコーディング RNA ネオタクソノミ」の立ち上げの中核を担い、また各種国際学会での招待講演のほか、国際学会年会のオーガナイザーを務めるなど、国際的な RNA 研究コミュニティを牽引している。

・朝長（1 期生）によるリボウイルス創薬の展開

朝長らは本研究領域で得られたボルナウイルスの持続感染と増殖メカニズム研究を発展させ、新たなウイルス制御因子 RBMX の同定やヒトゲノムに組み込まれたボルナウイルスの機能解明など、独自性の高い研究を展開している。さらに、得られた知見をもとに、神経細胞や iPS 細胞などの幹細胞制御に応用できるボルナウイルスベクターの開発に成功し、再生医療等の分野への活用が期待できる。また、新興ボルナウイルスは人獣共通感染症の危険性をはらんでおり、今後、それを阻止するための研究が期待される。

・中川(3 期生)による核内構造体ノンコーディング RNA 研究の展開

中川らは本研究領域で得られた、機能が不明であった核内ノンコーディング RNA 研究を発展させ、Gomafu に代表される核内ノンコーディング RNA の機能解析、ノックアウトマウスによる解析を進め、日本における lncRNA 分野を牽引している一人で、科研費新学術領域研究「非コード RNA 作用マシーナリー」の中核を担い、特に超高解像度顕微鏡を用いた ncRNP の解析手法は今後の RNA 研究の発展へとつながることが期待される。

他にも、井川（1 期生）は、高機能な人工 RNP を創製し、また、RNA を利用したバイオセンシングという課題に取り組みつつあり、興味深い。上野（1 期生）は、がん表面に過剰に発現している受容体を標的とした siRNA 医薬の創出を目指した研究を継続している。影山（1 期生）が見いだした、ノンコーディング RNA がペプチドをコードしこれらが遺伝子発現制御に関与するという知見は、従来の常識を大きくくつがえす発見であり、今後この知見を活用した診断薬や治療薬開発等が行われることが期待される。中村（崇）（1 期生）は植物の PPR タンパク質が持つ PPR モチーフによる RNA、DNA 塩基配列の認識機構を明らかにした。RNA 研究とは少し解離があるかもしれないが、今後、この技術を発展させ日本発のゲノム編集技術や RNA の可視化技術の創出が大いに期待される。沼田（1 期生）の CRISPR-Cas9 システムの理解を目的とした構造解析は、ゲノム編集が注目されている今、社会への波及効果が期待される。藤原（1 期生）は、独自の無細胞翻訳系を用いてマイクロ RNA 機能メカニズムの解明や RNA 結合タンパク質による翻訳制御など独創性の高い研究を行い、また本研究領域内外の研究者と共同研究を展開している。富田（2 期生）による RNP 構造解析は、ウイル

スゲノム RNA 合成の複製を阻害する創薬へつながる可能性を秘めており、期待できる。増富（2 期生）は、本研究領域期間中に発見したヒトテロメラーゼ逆転写酵素が RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ（RdRP）活性を持つという点に着目し、RdRP 活性阻害剤を同定した。新たな抗がん剤としての治療応用が期待される。黒柳（3 期生）のリボソーム構成タンパク質がスプライシングにも関わることを示した研究成果は生物学として興味深い。また食餌によって線虫の ncRNA の発現が変動するという知見は哺乳動物にも当てはまる可能性があり、その生理学的意義を明らかにすることは社会への波及効果が大きく、期待される。

以上のように、本研究領域終了後に、科研費新学術領域研究が立ち上がり、機能未知の様々な noncoding RNA の同定につながっており、新分野の創出に貢献している。複数の研究者が Cell、Nature、などの一流誌に論文を継続的に出版していることから、本研究領域から発展した研究は、国際的に高いレベルにあると考えられる。

## (2) 研究成果の応用に向けての発展状況

本研究領域期間中に得られた、RNA の新規機能の発見や機能性 RNA 分子の新たな活用技術は、新たなゲノム編集技術、疾患治療技術等へと発展した。医・理学系のみならず、工学系、農学系、薬学系において融合型応用も展開されつつあり、今後の益々の発展が期待される。中村（崇）（1 期生）による PPR タンパク質の RNA 配列結合能を利用した新たなゲノム編集技術は、バイオリジックス・ワクチンの生産最適化、遺伝子治療、疾患モデル動物作出、再生医療といった医療分野や、有用植物・作物の作出といった農業分野、微生物の改変といった環境分野等、様々な産業で活用される可能性があり、本研究課題の成果である PPR タンパク質の RNA 編集機構に着目したベンチャー企業（EditForce、中村（崇））が設立された。朝長（1 期生）により作製された非細胞傷害性のボルナウイルスベクターは、神経細胞や iPS 細胞などの幹細胞制御にも応用でき、長期間安定的に miRNA、shRNA を発現することができることから、従来の医薬品では難しかった疾患遺伝子を標的とした創薬に応用可能であり、遺伝子治療や再生医療への利用も期待できる。中村（貴）（1 期生）は、ワクシニアウイルスの細胞溶解能とがん特異的 miRNA の研究を組み合わせるがん細胞のみを特異的に破壊するウイルスベクターを作製して特許を取得し、膵臓がんなど難治性がんへの適用が大いに期待される。増富（2 期生）がヒトにおいて発見した RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを制御することにより、従来技術では困難とされていたがん幹細胞を標的としたがん治療の可能性が示された。また、当該機能を制御する組成物が特許出願され、医薬品への実用化が期待される。米山（2 期生）は、ウイルス感染細胞の感染センサー RIG-1-like receptor による分子メカニズムを明らかにし、ウイルス感染の検知技術や新たな抗ウイルス薬の開発のみならず、核酸医薬の自然免疫応答回避技術を開発し、今後の応用が期待できる。西村（3 期生）

がインターフェロン応答減弱センダイウイルス変異株の研究を発展させて開発した細胞質持続型センダイウイルスベクターは、山中 4 因子を同時に発現させることができ、ゲノムへの挿入の懸念がないこと、また、極めて効率よく iPS 細胞を樹立させることができることから再生医療への応用が非常に期待される。

以上のように、本研究領域から発展した成果をもとに、今後の RNA 技術の産業応用は十分に期待できる。

### (3) その他の特筆すべき波及効果

昨今の大学における教育・研究推進の一つのキーワードとしてグローバリゼーションがある。RNAi や miRNA、CRISPR-Cas9 に代表される様に、RNA 研究は国内外において現在進行形で精力的に進められており、RNA 研究関連の国際会議は一年を通して数多く開催されており、研究の質も非常に高く、比較的研究者が若いということもあり、活発な議論が展開されている。本研究領域で採択された研究者や、彼らが指導する学生・研究員・関連研究者の多くは、数多くの RNA 関連国際会議に積極的に出席し、海外の研究者との連携・交流を強く保つことを努力している。このような傾向は、グローバリゼーションに視点をおいたネットワーク形成に欠かすことができず、そういった面から見ても、本研究領域の波及効果は非常に高いといえる。

また、本研究領域では、その後キャリアアップしている研究者が非常に数多く、井川、伊藤、上野、泊、朝長、藤原、富田、吉久、田村、中川は教授に昇進し、卓越した研究者、指導者が数多く輩出されている。研究者 28 名のうち 13 名の研究者が教授クラスに昇進し、かつ分野を牽引する卓越した人材を輩出していることは、特筆に値する。

## 3. その他特筆すべき事項

RNA は生体内で作られやすく壊されやすいという性質を持ち、生成直後は 1 本鎖でありながら、DNA や RNA と対合し 2 本鎖核酸として、あるいは自身で複雑な構造をとることによって機能するのみならず、リボザイムと呼ばれる一群の RNA は、まるでたんぱく質の様に酵素活性を発揮することもできる。RNA の生体内物質としての有用性は非常に高く、事実、我々ヒトを含む生命個体は、RNA が持つ様々な特徴・性質を巧みに利用することによって生命維持の仕組みを成り立たせている。RNAi や miRNA による遺伝子発現制御機構はノックアウトマウスに代わる、簡便な遺伝子機能解析のツールとして世界的に広まり、また簡便なゲノム編集法として現在世界的に注目されている CRISPR-Cas9 も RNA 研究を発端としている。この様に、RNA 研究の発展性・将来性は有望であり、社会的波及効果も大いに期待される。そのような観点からも、本研究領域の重要性は高く、細胞、生体の理解にとって極めて重要な

研究分野であり、そこから高い水準の研究成果が得られた。「さきがけ」の様なイノベーションの源泉を生み出すことを目指す研究は、直近の成果にとらわれることなく、チャレンジではあるが真の生命現象の解明、探求にフォーカスし、明確な研究成果を出すことが最も重要である。一方で、この領域から RNA の本質的な基礎研究（泊らによる small RNA サイレンシングメカニズム解明など）と応用研究（増富らによる癌治療の治験開始など）の両軸が実現できたことは意義深い。

異なる分野の研究者と情報を幅広く共有することによってこそ真のイノベーションが生まれてくるとも考えられることから、「さきがけ」のように若い研究者が切磋琢磨し互いに成長できる場を提供することは極めて重要であり、成果の最大化のためにも、研究成果を異なる分野の研究者と広く共有できる仕組み作りを継続的に整備していただきたい。