

独立行政法人**科学技術振興機構**
戦略的創造研究推進事業
個人型研究(さきがけ)
追跡評価用資料
(追跡調査報告書)

研究領域「形とはたらき」
(1997～2002)
研究総括 丸山 工作

目次

要約	1
第 1 章 追跡評価用調査の目的と概要	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
1-4 調査方法と資料の構成.....	6
第 2 章 研究成果の発展状況や活用状況について.....	8
2-1 参加研究者全員に対するアンケート調査	8
2-1-1 アンケート調査の内容	8
2-2 参加研究者全体の動向.....	9
2-2-1 参加研究者の所属と職位.....	9
2-2-2 原著論文数の推移.....	10
2-2-3 特許出願の推移	13
2-2-4 研究助成金	14
2-2-5 受賞	16
2-2-6 さきがけ研究制度に対する意見	17
2-2-7 参加研究者の研究成果の発展状況.....	20
2-3 座談会による代表事例の抽出	30
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	32
3-1 詳細調査の内容.....	32
3-2 代表事例の発展状況	32
3-2-1 色受容ユニットの配列パターンと視覚機能	32
3-2-2 骨形成過程に関わる遺伝子群の解明	36
3-2-3 アサガオ (<i>Ipomoea nil</i>)のモデル植物化に関する研究	40
3-2-4 ランダム配列からの機能性蛋白質の創出.....	42
3-2-5 細胞内小器官ゴルジ体はなぜ特徴的な層板構造をとるのか	44
3-2-6 低分子化合物による蛋白質の形とはたらきの制御.....	49
3-2-7 巻貝の左右性とはたらき	53

要 約

本調査は、戦略的創造研究推進事業の個人型研究(さきがけタイプ)(以下、さきがけ)の研究領域「形とはたらき」(1997-2002年)において、研究終了後一定期間を経過した後、副次的効果を含めて研究成果の発展状況や活用状況等を明らかにし、独立行政法人科学技術振興機構(JST)の事業運営の改善等に資する追跡評価のための基礎資料を作成することを目的として実施された。「形とはたらき」は、生物、無生物などに見られる多様な形とその意義、できかた、相互作用、系の形成、環境への適応などの「はたらき」を研究することを目指した領域である。例えば、「形」を利用した分子認識、分子集合体の構築、それら集合体による高次構造の形成、できあがった高次構造の機能、高次構造の究極な「形」である生命、動植物でみられる寄生、共生、擬態などによる系の形成、環境への適応に関する研究などを含む(JST さきがけ領域紹介記事より)。その第3期の研究者が研究を終了したときから5年を経過した時点で、参加研究者全員38名を対象として調査を行った。

まず、参加研究者全員に関して、原著論文、特許、研究助成金、招待講演、受賞を含む研究実績データの事前調査を行った後で、アンケート調査を実施し、38名中28名の回答を得た。アンケート結果に基づいて、領域アドバイザーによる座談会を開催して代表事例を抽出し、選定された研究者7名に対して、詳細インタビュー調査を実施した。

アンケート結果から、さきがけ期間中、及びさきがけ終了後から調査時点までの、職位、原著論文数、特許出願数、研究助成金獲得額などを比較し、さきがけ期間中に比して、さきがけ終了後に研究活動が向上していることを確認した。職位については、さきがけ終了後に教授となった研究者は14名おり、それぞれの分野でリーダー的存在として活躍している。研究成果の発表では、さきがけ期間中、1年に平均3報以上原著論文を発表している研究者は9名であったが、さきがけ終了後には19名に増加した。研究助成金に関しては、さきがけ終了後に1億円以上の大型の研究資金を獲得した研究者が10名みられた。また、さきがけ研究制度に対して、回答者のほとんどが、「非常に満足」「満足」と回答していた。本制度に対しては、若手研究者に対して非常に大きな自由度と責任を与えてその後の研究の足がかりとなる基礎研究を行うことを可能としたこと、まだ成功するかどうか保障も無いリスクの高い研究に挑戦することが出来たこと、領域会議での他の研究者との交流は非常に有意義であったこと等の利点についての意見があった。

詳細調査のインタビュー対象となった研究者は、座談会で代表事例として抽出した課題の研究者7名であり、研究期間中の達成度、研究期間終了後の展開、科学・技術の進歩に貢献する成果、応用に向けての発展状況、人材育成の面からの参加研究者の活動状況について、直接話を聞くことができた。これらの研究者はさきがけ終了後に、JSTのCREST、科研費の特定領域研究などの大型研究助成金を獲得して、さきがけ期間中に得られた研究成果を着実に展開させている。当時の研究総括だった丸山工作氏(故人)は、日頃から「流れに乗るのではなく、流れを自分で作れ」と言って目先の応用を追い求める風潮を否定されていたそ

うであるが、そうした考えが研究者に浸透しており、見識の高い研究総括がやらせてみようと言えやらせる「さきがけ」の良さを今後も維持してほしいという意見が大多数だった。インタビューした中では、被引用件数こそまだ多くないがユニークな分野を切り開いているケース（蟻川氏、浅見氏、仁田坂氏）、当初、研究総括以外には荒唐無稽として理解を得られなかったアイデアを大きく発展させているケース（四方氏）、さきがけを契機に自分の研究室を構え、独自の研究戦略のもとに拠点を確固としたものになっているケース（近藤氏、小守氏）など、さきがけ事業の成果は大きく発展している。また、研究成果が別のJST事業として継承され、研究総括など重要な役割を担って研究を継続発展させているケース（袖岡氏）もあり、今回のインタビュー対象にはならなかったが、既に優れた業績をあげている長谷部氏、八島氏、井上氏らも、さきがけ終了後の展開の広がりを示す代表事例と言える。

第 1 章 追跡評価用調査の目的と概要

1-1 調査の目的

戦略的創造研究推進事業の個人型研究さきがけにおいて、研究終了後一定期間を経過した後、副次的効果を含めて研究成果の発展状況や活用状況等を明らかにし、JST 事業及び事業運営の改善等に資するため追跡評価を行う。本調査により、そのための基礎資料を作成する。

1-2 調査の対象

調査の対象は研究領域「形とはたらき」(1997-2002 年)の参加研究者全員 38 名とした。調査対象期間と対象者は表 1-1 に示した。

表 1-1 調査対象期間、調査対象者数

	さきがけ期間中(3 年間)	さきがけ終了後	調査対象者
第 1 期	1997 年 10 月－2000 年 9 月	2000 年 10 月－2008 年 3 月(7.5 年間)	10 名
第 2 期	1998 年 10 月－2001 年 9 月	2001 年 10 月－2008 年 3 月(6.5 年間)	20 名
第 3 期	1999 年 10 月－2002 年 9 月	2002 年 10 月－2008 年 3 月(5.5 年間)	8 名

1-3 研究領域の概要

生物、無生物などに見られる多様な形とその意義、できかた、相互作用、系の形成、環境への適応などの「はたらき」を研究する。例えば、「形」を利用した分子認識、分子集合体の構築、それら集合体による高次構造の形成、できあがった高次構造の機能、高次構造の究極な「形」である生命、動植物でみられる寄生、共生、擬態などによる系の形成、環境への適応に関する研究などを含む¹。表 1-2 には、本領域の 38 研究課題の位置づけを示した。また、参加研究者のさきがけ採択時、終了時、調査時の所属については、表 1-3 に示した。

¹ 「形とはたらき」研究領域活動・事後評価報告書—平成 12 年度終了研究課題。

表 1-2 研究課題の位置づけ

期	分子認識、機能、分子集合体構築など	高次構造の形成、機能など	生命、発生、系の形成、環境適応等
第 1 期	大久保 (MolecuIics を実現する空間の形状制御) 武藤 (微小管を介した情報伝達の一分子イメージング)	蟻川 (色受容ユニットの配列パターンと視覚機能) 久保 (機能集積型高次構造を有する人工レセプター) 小守 (骨形成過程に関わる遺伝子群の解明) 西川 (形の作り直し-再生現象の分子生物学的解析-) 四方 (ランダム配列からの機能性蛋白質の創出)	上島 (軟体動物の特異な遺伝現象に関する基礎的研究) 宇佐見 (絶滅した生物の生態をコンピュータを用いて再現する) 仁田坂 (アサガオ (<i>Ipomoea nil</i>) のモデル植物化に関する研究)
第 2 期	鹿又 (低分子アンサ型化合物の化学的情報伝達機能) 近藤 (細胞内小器官ゴルジ体はなぜ特徴的な層板構造をとるのか) 高橋 (2つの T-box 遺伝子産物 As-T と As-T2 の形とはたらき) 武田 (横紋筋収縮調節タンパク質複合体の構造解析) 民秋 (クロロフィル分子集合体の超分子構造形成と機能発現) 船津 (細胞内情報伝達機構の 1 分子イメージング) 三原 (生体高分子の自己組織化と分子進化) 八島 (動的らせん分子の創製と応用)	井上 (磁性フォトニック・クリスタルの構造と機能に関する基礎的研究) 小出 (野生マウスの体内回路網形態と行動) 古賀 (線虫の化学走性行動の分子遺伝学: 神経回路の形とはたらき) 斎藤 (タンパク質多層集積構造によってバイオ技術を飛躍させる研究) 阪本 (心臓が大きく強くなるしくみの研究) 袖岡 (低分子化合物による蛋白質の形とはたらきの制御) 藤崎 (脳細胞の活動と形態変化の高速高分解能計測) 藤原 (篩管を通じた mRNA や蛋白質の長距離移行) 水波 (微小脳の高次中枢のモジュール構造と情報表現) 弓場 (脊椎動物の脳の細胞系譜の解析)	塚谷 (葉とシュートの分化に関する分子生物学的解析) 長谷部 (花の形を作る遺伝子系の起源と進化)
第 3 期	片山 (1 分子の 3 次元像再構成法に基づく分子モータ作動機構の探索) 徳永 (人工触媒で水が付加する反応の位置や立体を制御する) 西中 (相同組換え時に DNA を回転させる蛋白質 RecA)	小田 (脳のセグメント構造に見られるパラレルプロセッシング) 橋本 (頭部の形成に関わる分子機構)	浅見 (巻貝の左右性とはたらき) 小林 (プラナリアにおける生殖戦略転換機構) 細谷 (共生藻を利用した原生動物の生存戦略の多様化)

表 1-3 さきがけ研究課題名と所属（採択時、終了時、調査時）

採択年度	氏名	課題名	所 属		
			さきがけ前（採択時）	さきがけ後（終了時）	調査時
平成9年度	蟻川 謙太郎	色受容ユニットの配列パターンと視覚機能	横浜市立大学理学部助教授	横浜市立大学理学部教授	総合研究大学院大学生命共生進化化学教授
平成9年度	上島 励	軟体動物の特異な遺伝現象に関する基礎的研究	東京大学大学院理学系研究科講師	東京大学大学院理学系研究科講師	東京大学大学院理学系研究科准教授
平成9年度	宇佐見 義之	絶滅した生物の生態をコンピューターを用いて再現する	神奈川大学工学部助手	神奈川大学工学部専任講師	神奈川大学工学部准教授
平成9年度	大久保 達也	Moleculics を実現する空間の形状制御	東京大学大学院工学系研究科講師	東京大学大学院工学系研究科助教授	東京大学大学院工学系研究科化学システム工学専攻教授
平成9年度	久保 由治	機能集積型高次構造を有する人工レセプター	埼玉大学工学部助教授	埼玉大学工学部助教授	首都大学東京 大学院都市環境科学研究科環境調和・材料化学専攻教授
平成9年度	小守 壽文	骨形成過程に関わる遺伝子群の解明	大阪大学大学院医学系研究科助手	大阪大学大学院医学系研究科助手	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科教授
平成9年度	西川清水慶子	形の作り直しー再生現象の分子生物学的解析ー	神奈川科学技術アカデミー非常勤研究員	広島大学理学部客員助教授	—
平成9年度	仁田坂 英二	アサガオ (Ipomoea nil) のモデル植物化に関する研究	九州大学大学院理学研究科助手	九州大学大学院理学研究科助手	九州大学大学院理学研究科助教
平成9年度	武藤 悦子	微小管を介した情報伝達の一分子イメージング	科学技術振興事業団 ERATO 研究員	科学技術振興事業団 さきがけ研究者	(独) 理化学研究所脳科学総合研究センターチームリーダー
平成9年度	四方 哲也	ランダム配列からの機能性蛋白質の創出	大阪大学大学院工学研究科助手	大阪大学大学院情報科学研究科助教授	大阪大学大学院情報科学研究科教授
平成10年度	井上 光輝	磁性フォトリソ・クリスタルの構造と機能に関する基礎的研究	東北大学電気通信研究所助教授	豊橋技術科学大学電気・電子工学系教授	豊橋技術科学大学電気・電子工学系教授
平成10年度	鹿又 宣弘	低分子アンサ型化合物の化学的情報伝達機能	理化学研究所協力研究員	明治大学理工学部助教授	早稲田大学先進理工学部 教授
平成10年度	小出 剛	野生マウスの体内回路網形態と行動	国立遺伝学研究所助手	国立遺伝学研究所助手	国立遺伝学研究所マウス開発研究室准教授
平成10年度	古賀 誠人	線虫の化学走性行動の分子遺伝学：神経回路の形とはたらき	九州大学大学院理学研究科助手	九州大学大学院理学研究科助手	九州大学大学院理学研究科生物科学部門准教授
平成10年度	近藤 久雄	細胞内小器官ゴルジ体はなぜ特徴的な層板構造をとるのか	Imperial Cancer Research Fund Cell Biology Lab. Scientific staff	科学技術振興事業団 さきがけ研究者	九州大学医学研究院 教授
平成10年度	斎藤 恭一	タンパク質多層集積構造によってバイオ技術を飛躍させる研究	千葉大学工学部助教授	千葉大学工学部助教授	千葉大学工学部 共生応用化学科教授
平成10年度	阪本 英二	心臓が大きく強くなるしくみの研究	国立循環器病センター研究所室長	国立循環器病センター研究所室長	国立循環器病センター研究所ハートテクノロジー実験室室長
平成10年度	袖岡 幹子	低分子化合物による蛋白質の形とはたらきの制御	相模中央研究所主任研究員	相模中央研究所主任研究員	理化学研究所袖岡有機合成化学研究室主任研究員
平成10年度	高橋 弘樹	2つの T-box 遺伝子産物 As-T と As-T2 の形とはたらき	京都大学大学院理学研究科助手	京都大学大学院理学研究科助手	岡崎国立共同研究機構総合研究大学院大学院基礎生物学研究所助教授
平成10年度	武田 壮一	横紋筋収縮調節タンパク質複合体の構造解析	松下電器産業(株)中央研究所先端リサーチアソシエイト	松下電器産業(株)中央研究所先端リサーチアソシエイト	国立循環器病センター研究所心臓生理部室長
平成10年度	民秋 均	クロロフィル分子集合体の超分子構造形成と機能発現	立命館大学理工学部助教授	立命館大学理工学部助教授	立命館大学理工学部教授
平成10年度	塚谷 裕一	葉とシュートの分化に関する分子生物学的解析	東京大学分子細胞生物研究所助手	東京大学分子細胞生物研究所助手	東京大学大学院理学研究科生物科学専攻教授
平成10年度	長谷部 光泰	花の形を作る遺伝子系の起源と進化	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教授
平成10年度	藤崎 久雄	脳細胞の活動と形態変化の高速高分解能計測	ニコン筑波研究所主任研究員	科学技術振興事業団 さきがけ研究者	(株)ニコン大井製作所主任研究員
平成10年度	藤原 徹	篩管を通じた mRNA や蛋白質の長距離移行	東京大学大学院農学生命科学研究科助手	東京大学大学院農学生命科学研究科助手	東京大学生物生産工学研究センター准教授
平成10年度	船津 高志	細胞内情報伝達機構の1分子イメージング	早稲田大学理工学部助教授	早稲田大学理工学部助教授	東京大学大学院薬学系研究科教授
平成10年度	水波 誠	微小脳の高次中枢のモジュール構造と情報表現	北海道大学電子科学研究科助教授	北海道大学電子科学研究科助教授	東北大学大学院生命科学研究科准教授
平成10年度	三原 久和	生体高分子の自己組織化と分子進化	東京工業大学大学院生命理工学研究科助教授	東京工業大学大学院生命理工学研究科助教授	東京工業大学大学院生命理工学研究科教授
平成10年度	八島 栄次	動的らせん分子の創製と応用	名古屋大学大学院工学研究科教授	名古屋大学大学院工学研究科教授	名古屋大学大学院工学研究科教授
平成10年度	弓場 俊輔	脊椎動物の脳の細胞系譜の解析	大阪大学大学院医学系研究科助手	大阪大学大学院医学系研究科助手	産業技術総合研究所ニューロクス究グループリーダー
平成11年度	浅見 崇比呂	巻貝の左右性とはたらき	信州大学理学部助教授	信州大学理学部助教授	信州大学理学部生物科学科准教授
平成11年度	小田 洋一	脳のセグメント構造に見られるパラレルプロセッシング	大阪大学大学院基礎工学研究科助教授	大阪大学大学院基礎工学研究科助教授	名古屋大学大学院理学研究科教授
平成11年度	片山 栄作	1分子の3次元像再構成法に基づく分子モータ作動機構の探索	東京大学医科学研究科助教授	東京大学医科学研究科助教授	東京大学医科学研究科教授
平成11年度	小林 一也	プラナリアにおける生殖戦略転換機構	東京工業大学生命理工学部研究生	科学技術振興事業団 さきがけ研究者	慶応義塾大学理工学部助教
平成11年度	徳永 信	人工触媒で水が付加する反応の位置や立体を制御する	理化学研究所中央研究所基礎科学特別研究員	北海道大学触媒化学研究センター助教授	九州大学大学院理学研究科教授
平成11年度	西中 太郎	相同組換え時に DNA を回転させる蛋白質 RecA	理化学研究所中央研究所基礎科学特別研究員	科学技術振興事業団 さきがけ研究者	科学技術振興機構 ERATO 八島超構造らせん高分子プロジェクト研究員
平成11年度	橋本 主税	頭部の形成に関わる分子機構	京都大学大学院生命科学研究科助手	J T 生命誌研究館主任研究員	榊生命誌研究館研究部門主任研究員
平成11年度	細谷 浩史	共生藻を利用した原生動物の生存戦略の多様化	広島大学理学部教授	広島大学大学院理学研究科教授	広島大学大学院理学研究科教授

1-4 調査方法と資料の構成

図 1-1 に調査の方法とプロセスを簡単にまとめた。まず①研究期間中の研究実績およびその後の状況、研究助成金の中の②競争的資金の獲得状況について事前調査をした後、③研究者へのアンケート調査により事前調査の結果の確認と、④研究の継続・発展状況等について調査する。①から④の結果をまとめた報告書を元に、当時の領域アドバイザー数名による座談会を開催して本領域の代表事例を抽出し、⑤個別インタビューにより詳細調査を行った。これらの結果を追跡調査報告書としてまとめた。

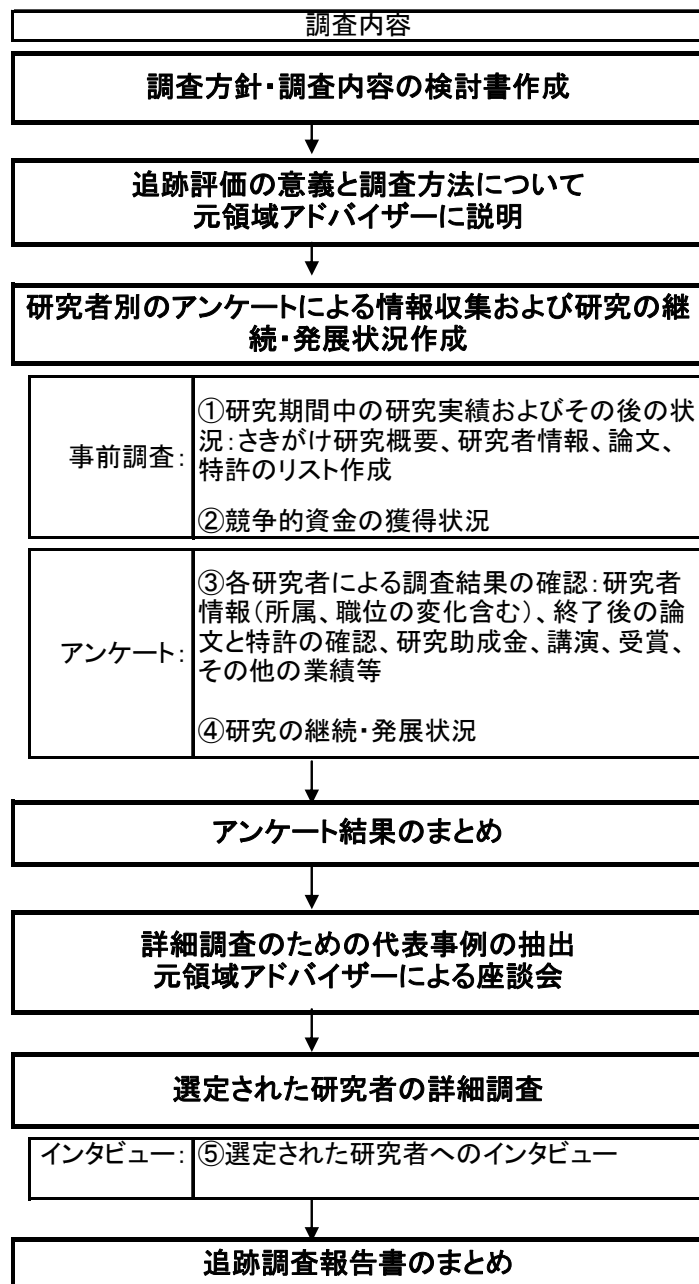


図 1-1 調査方法とその流れ

1-4-1 対象研究者の研究業績等の事前調査

- (1) 原著論文数の推移（さきがけ期間中及び終了後）
- (2) 総説・出版物数の推移（さきがけ期間中及び終了後）
- (3) 特許出願件数と推移（さきがけ期間中及び終了後）
- (4) 研究助成金獲得額の推移（さきがけ終了後）
- (5) 職位の推移（さきがけ採用時、終了時、及び終了後）
- (6) 受賞（さきがけ期間中及び終了後）
- (7) その他の業績

1-4-2 対象研究者に対するアンケート調査

- (1) 対象者

表 1-3 に記した参加研究者 38 名を対象とした。

- (2) 調査方法

手紙（調査の依頼）及び電子メール添付の調査票によるアンケートを実施した。

- (3) アンケート内容

①さきがけ終了後の研究業績（原著論文、研究助成金等）の確認、②さきがけ研究終了後に研究課題がどのように発展したか、③さきがけ制度をどのように評価するか を調査項目として設定した。

1-4-3 座談会の開催による代表事例の抽出

- (1) 出席者

元領域アドバイザー、JST 関係者（本領域では、丸山研究総括は故人とされている。）

- (2) 討議内容

- (i) 採択時の期待・予想、期間中の研究状況
- (ii) 事前調査ならびにアンケート調査から作成された報告書をもとに、研究者のその後の展開について、特に、調査時点において優れた成果を挙げ、詳細調査をすることが妥当と判断される代表事例5～10課題を選定すべく、意見を交換した。

1-4-4 代表事例の詳細調査

座談会において代表事例として選定された課題の研究者に対して、下記(1)-(4)の事項について、事前に調査した後、インタビューにより内容の確認と本人の意見を伺い、詳細調査を実施した。

- (1) 研究期間中の達成度とその後の発展状況
- (2) 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用及び波及効果
- (3) 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用及び波及効果
- (4) さきがけ制度についての意見

第2章 研究成果の発展状況や活用状況について

本章においては、調査対象研究者に対するアンケート調査の内容と結果について記した。

2-1 参加研究者全員に対するアンケート調査

2-1-1 アンケート調査の内容

本アンケート調査では、下記の間1から間7において、①さきがけ終了後の研究業績（原著論文、研究助成金等）に関する事前調査の内容の確認を行い、間8以降では、②さきがけ研究終了後に研究課題及び関連分野がどのように発展したか、③さきがけ制度をどのように評価するかについての記載を依頼した。なお、各研究者に提供した事前調査の個別データは、本評価用資料の参考資料とした（割愛）。

2-1-2 設問事項

問1 研究者情報全般

氏名、所属機関、部署、役職、勤務先住所、電話番号、ファックス番号、電子メールアドレス、所属学会、さきがけ研究課題に関するキーワード

問2 原著論文について

著者全員の氏名、論文タイトル、掲載誌・巻・ページ、発行年

問3 総説・解説、著書リスト

著者全員の氏名、論文タイトル、掲載誌・巻・ページ、出版社、発行年

問4 特許について

特許ファミリー番号、出願国、発明の名称、概要、出願番号、出願日、発明者、出願人、登録番号、登録年、その他の状況（審査請求の有無、拒絶の承諾等）

問5 研究助成金について

助成金名、研究テーマ名、期間、金額、当該テーマにおける役割

問6 招待講演・受賞

招待講演：講演者名、タイトル、会議名、講演年月、開催国

受賞：研究者名、受賞名、授与機関名、受賞年月

問7 さきがけ研究終了時の研究業績の追加記載

問8 さきがけ研究が終了した時点以降の研究課題と研究成果

問9 問8の研究課題に関連する研究分野の発展状況

問10 さきがけ研究に対する意見、感想等

さきがけ研究制度に対する評価（非常に満足、やや満足、満足、不満）と理由

アンケート調査票は2007年11月16日から、電子メールあるいは郵送で送付し、2008年2月の最終的な回答者数は、38名中で28名と74%の回収率を得た。

2-2 参加研究者全体の動向

アンケート調査の項目毎に結果を説明する。

2-2-1 参加研究者の所属と職位

対象研究者の所属の機関がさきがけ採択時から調査時までどのように変化しているかを図2-1に示した。さきがけ採択時には38名中で27名が大学に、8名が公的研究機関に、3名が民間研究機関に所属していたが、本調査時には、28名が大学に、7名が公的研究機関、3名が民間研究機関に所属している。公的研究機関から大学へは3名が、民間研究機関から公的研究機関へ2名などが所属を変えている。

		さきがけ採択時の所属			調査時所属 合計
		大学	公的 研究機関	民間 研究機関	
調査時 の 所属	大学	25	3		28
	公的研究機関	1	4	2	7
	民間研究機関	1		1	2
採択時所属合計		27	8	3	

図2-1 所属の推移

図2-2は、職位の推移を示したもので、大部分の研究者がさきがけ採択時から終了時、調査時にかけて、より上位の職位についている。特に、採択時に2名であった大学教授職には、さきがけ終了時には5名、調査時には19名と増加している。

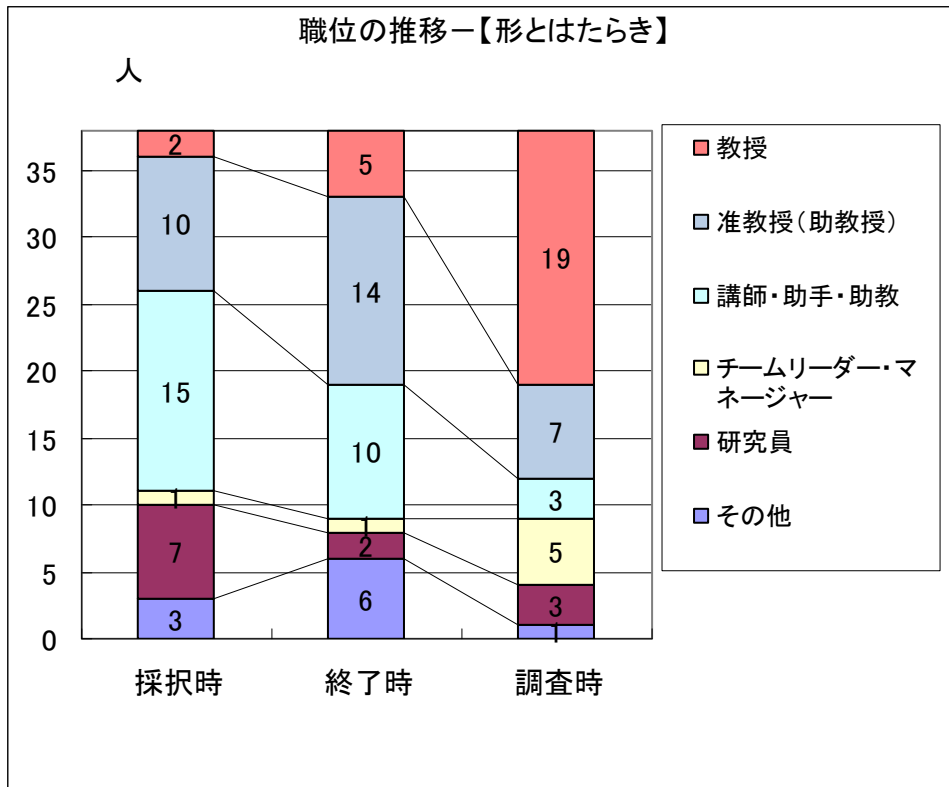
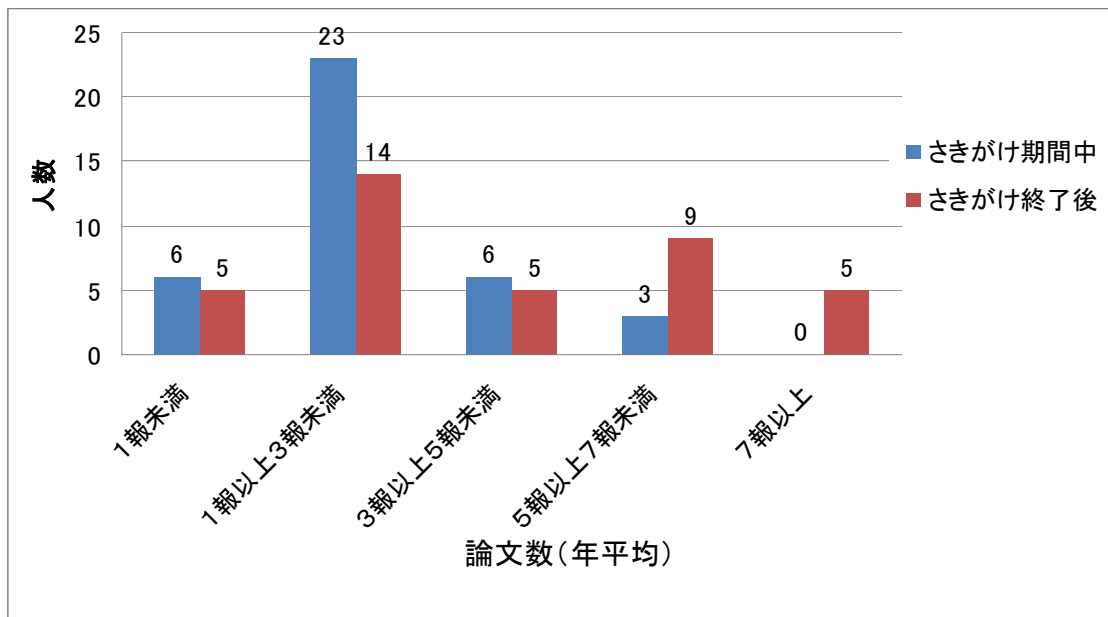


図 2-2 職位の推移

2-2-2 原著論文数の推移

(1) 年平均原著論文数の推移

さきがけ期間中とさきがけ終了後の年平均原著論文数を図 2-3 に示した。さきがけ期間中、3 報以上原著論文を発表している研究者は 9 名であったが、さきがけ終了後には 19 名に増加した。



(注) 横軸の論文数(年平均)は、さきがけ期間中と期間後の論文数をそれぞれ該当する年数で割って得られた年平均値である。

図 2-3 原著論文数(年平均)の分布

(2) さきがけ期間中と期間後の原著論文数の個人別推移

さきがけ期間中とさきがけ終了後の原著論文数の個人別推移を、図 2-4 (第 1 期)、図 2-5 (第 2 期) および図 2-6 (第 3 期) に示した。さきがけ期間中の 3 年間およびさきがけ終了時から調査時点までの、7.5 年間 (第 1 期)、6.5 年間 (第 2 期)、5.5 年間 (第 3 期) の総論文数で示している。

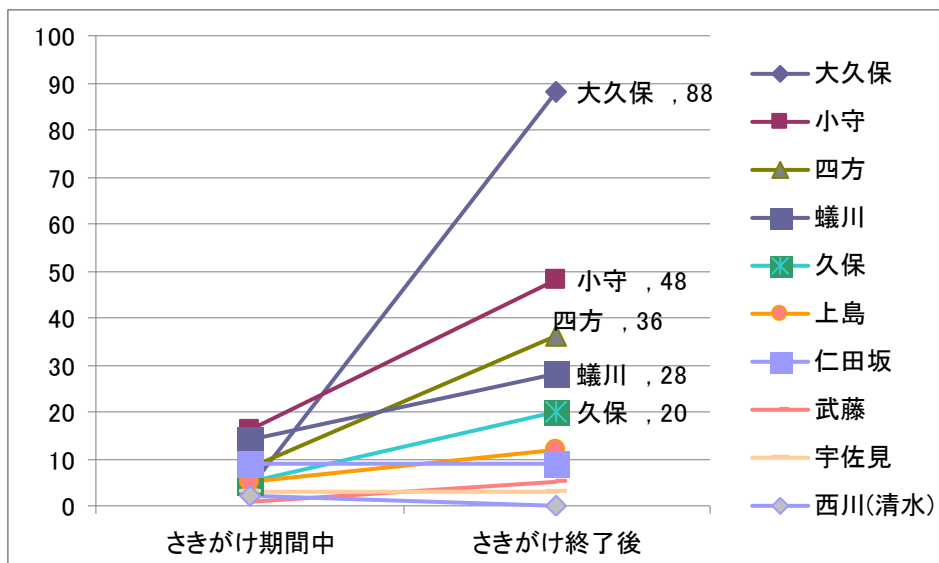


図 2-4 原著論文数の推移 (第 1 期)

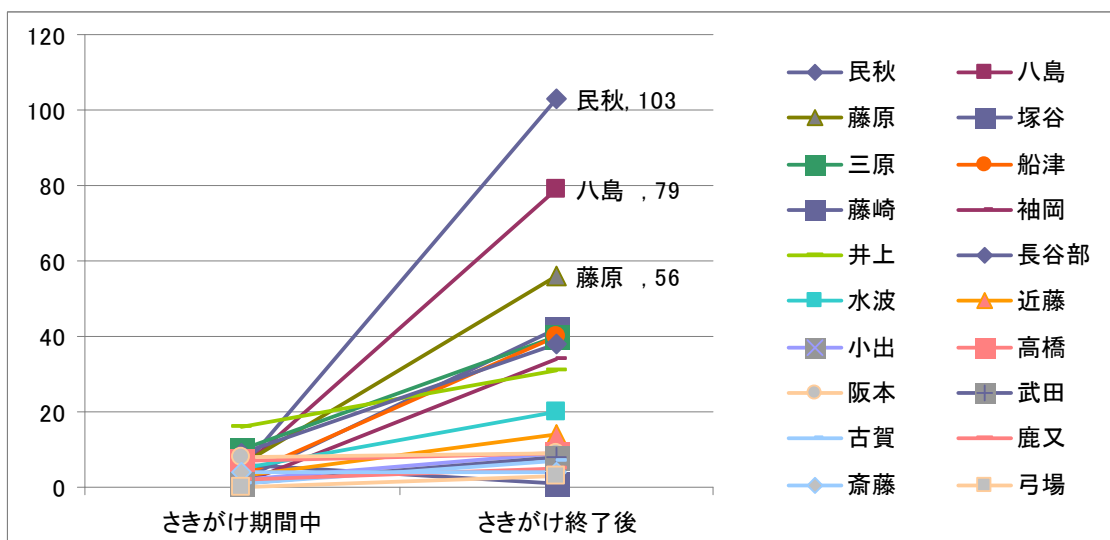


図 2-5 原著論文数の推移 (第 2 期)

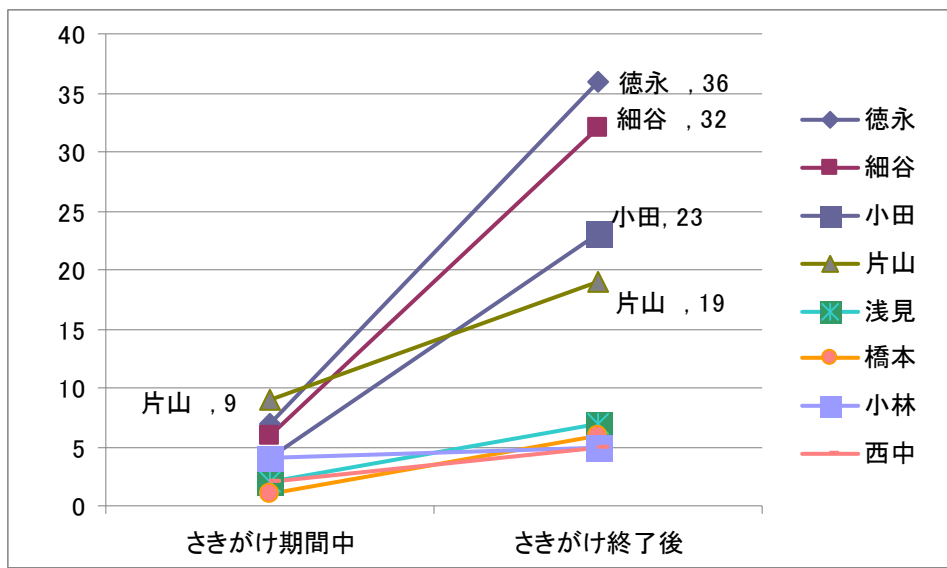


図 2-6 原著論文数の推移 (第 3 期)

2-2-3 特許出願の推移

特許出願件数は大きく増え、国際特許の出願件数増加も顕著である。なお、さきがけ終了後に出願された特許 73 件のうちこれまでに成立が確認されたものは 13 件である。

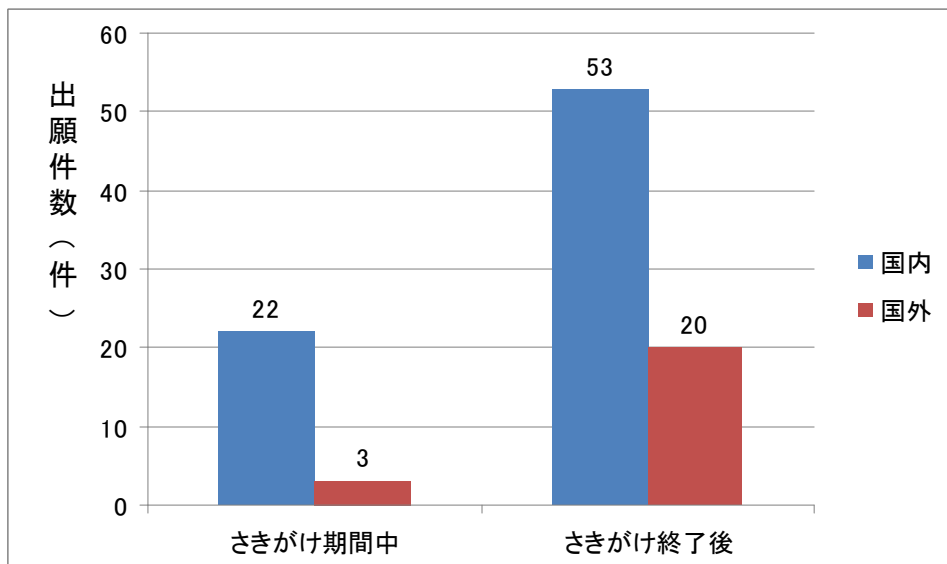


図 2-7 特許出願件数の推移

2-2-4 研究助成金

さきがけ終了後の研究費獲得金額の分布を図 2-8 に示した。研究費の総額が 1 億円未満の研究者は 18 名、1 億円以上の研究者は 10 名であった。総額 1 億円以上の研究助成金を獲得している研究者について、科研費の特定領域研究や JST の CREST、SORST などの大型の研究助成金の獲得実績を図 2-9 に示した。

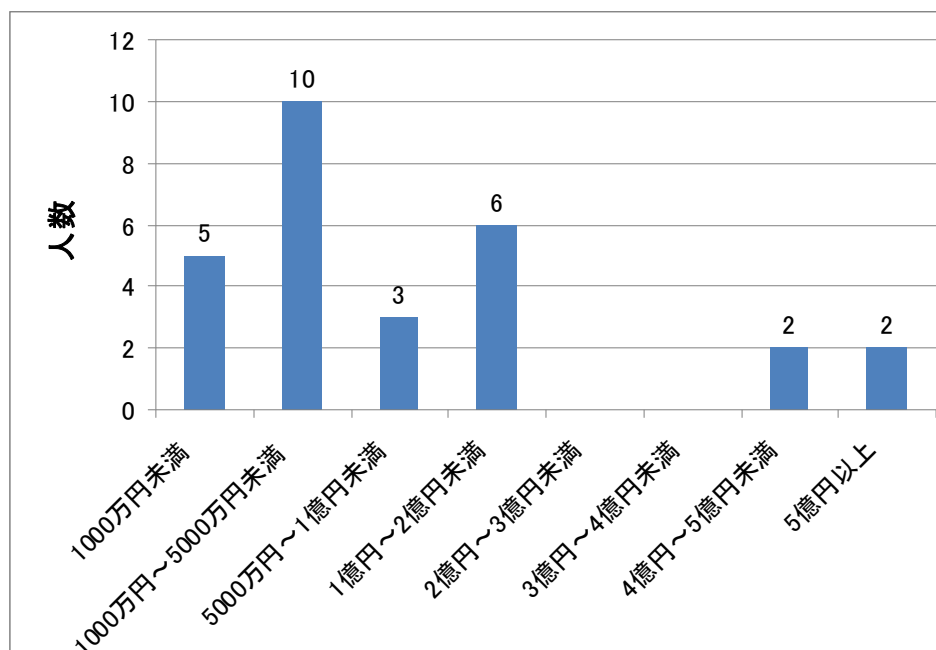


図 2-8 研究助成金獲得額（さきがけ終了後）

図 2-9 さきがけ参加研究者の研究助成金獲得実績（合計1億円以上の研究者）

研究者	研究費 さきがけ「形とはたらき」 特定領域研究(A)	研究テーマ名	年度										合計 単位:百万 64						
			1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006		2007	2008	2009	2010		
1 磯川 謙太郎	特定領域研究	脳の左右性の細胞機構と分散並列処理	第1期	64															
2 小守 壽文	特定領域研究	した骨格形成機構の解明	第1期	68															
3 袖岡 幹子	さきがけ「形とはたらき」 特定領域研究	配位子としての水の特性を生かした触媒反応 蛋白質リン酸化制御プロローブの開発と応用 シリアダーゼの特異的阻害剤の合成 細胞の増殖と死を制御する分子の創製と機能	第2期	79	12	45	31												167
4 民秋 均	さきがけ「形とはたらき」 特定領域研究	クロロフィルを用いた自己集積型光応答ナノデバイス構築 分子レベルでの複合体の構造機能解析と複合系材料の創製	第2期	13	345														358
5 塚谷 裕一	さきがけ「形とはたらき」 特定領域研究	葉形態形成の人為制御 葉の縦・横の決定機構 器官サイズ制御の分子基盤-補償作用の分子遺伝学的解明	第2期	20	71	294													385
6 藤原 徹	さきがけ「形とはたらき」 特定領域研究 (藤原) SORST	植物必須微量元素の輸送を司る分子とその制御 ホウ素簡性生物の育成と利用	第2期	74															74
7 船津 高志	さきがけ「形とはたらき」 科研費 COE形成基礎研究費 科研費 特別推進研究 CREST JST 先端計測分析技術・機器開発事業 「ナノテクノロジー-材料を中心とした融合新興分野研究開発」プログラム	ナノ構造配列を基盤とする分子ナノ工学の構築とマイクロシステムへの展開 タンパク質機能の1分子デザインとシステム 金属錯体プロローブを用いる遅延蛍光バイオイメージング 生体分子のオンチップ分離・回収と分子機能解析 生体分子の機能と相互作用の1分子イメージング	第2期	50	150	43	78	30											351
8 三原 久和	さきがけ「形とはたらき」 戦略的創造研究推進事業継続研究課題 特定領域研究	アミロイド形成の分子機構解明と阻害剤・診断法の開発 ペプチドを用いるタンパク質アミロイドの形成機構解析と制御 生体分子群のデジタル構築計画に基づいた細胞機能解析: ライフサイエンスをめざして;	第2期	42	11	50													103
9 八島 栄次	さきがけ「形とはたらき」 特定領域研究 JST ERATO	水素結合による動的制御認識プロセスを用いた分子記憶システムの開発 超構造らせん高分子	第2期	27	1759														1786
10 小田 洋一	さきがけ「形とはたらき」 特定領域研究	逃避運動の生成と学習 後脳の分節構造	第3期	53	67														120

2-2-5 受賞

さきがけ期間中とさきがけ終了後の受賞について、表 2-1 と表 2-2 にそれぞれ示した。さきがけ終了後には、日本 IBM 科学賞、日本学術振興会賞や学術誌の賞など多数の受賞が見られた。

表 2-1 さきがけ期間中の受賞

受賞者	賞の名前	受賞年
小守 壽文	ベルツ賞	1997
仁田坂 英二	日本遺伝学会奨励賞	1997
久保 由治	第10回有機合成化学協会東レ研究企画賞	1998
斎藤 恭一	イオン交換学会奨励賞	1998
阪本 英二	International Society for Heart Research Richard Bing Young Investigators Award finalist	1998
井上 光輝	コーニングリサーチアワード Spin-dependent photon transportation in magnetophotonic crystals	1999
蟻川 謙太郎	第3回ロレアル奨励賞	2000
三原 久和	手島記念研究賞研究論文賞	2000
八島 栄次	Wiley 高分子科学賞2000年化学賞	2000
袖岡 幹子	R. B. Woodward Scholarship	2001

表 2-2 さきがけ終了後の受賞

受賞者	賞の名前	受賞年
上島 励	日本進化学会 第1回研究奨励賞	2001
四方 哲也	日本生物工学会論文賞	2001
長谷部 光泰	日本進化学会 第1回研究奨励賞	2001
塚谷 裕一	日本植物生理学会 奨励賞	2001
小守 壽文	日本骨代謝学会学術賞	2002
四方 哲也	The Zuckerkandl Prize	2002
井上 光輝	電気科学技術奨励賞（オーム賞） 磁性フォトニック結晶の創生と機能性 I T マイクロデバイスへの応用	2002
鹿又 宣弘	有機合成化学奨励賞	2002
阪本 英二	International Academy of Cardiovascular Sciences Naranjan Dhalla Young Investigators Award	2002
八島 栄次	第16回日本IBM科学賞	2002
四方 哲也	日本進化学会研究奨励賞	2003
船津 高志	第17回日本IBM科学賞「1分子蛍光イメージング法の開発と生物物理学への展開」	2003

徳永 信	有機合成化学協会 研究企画賞	2003
細谷 浩史	Hirase Award	2003
蟻川 謙太郎	日本動物学会賞	2004
蟻川 謙太郎	横浜文化賞文化・芸術奨励賞	2004
井上 光輝	第3回 船井情報科学振興賞	2004
袖岡 幹子	日本化学会学術賞	2004
藤原 徹	日本植物生理学会奨励賞	2004
徳永 信	有機合成化学奨励賞	2004
細谷 浩史	日本農芸化学会論文賞	2004
蟻川 謙太郎	木原記念財団学術賞	2005
袖岡 幹子	ChemComm 40th Anniversary Lecture Award	2005
塚谷 裕一	2005年度 日本植物形態学会 平瀬賞	2005
長谷部 光泰	平成17年 第一回日本学術振興会賞	2005
長谷部 光泰	平成17年 第一回日本学士院学術奨励賞	2005
八島 栄次	モレキュラー・キラリティー・アワード	2005
小守 壽文	平成18年度「ノバルティス・リウマチ医学賞」	2006
民秋 均	第20回光化学協会賞	2006
井上 光輝	日本応用磁気学会・優秀研究賞	2007
袖岡 幹子	The Nagoya Medal Prize (Silver Medal)	2007
八島 栄次	トムソンサイエンティフィック最先端研究領域アワード 2007	2007
井上 光輝	文部科学大臣表彰「科学技術賞（研究部門）」	2008
塚谷 裕一	第4回（平成19年度）日本学術振興会賞	2008
長谷部 光泰	日本植物学会学術賞	2008
藤原 徹	第4回（平成19年度）日本学術振興会賞	2008

2-2-6 さきがけ研究制度に対する意見

(1) 満足度調査

アンケート調査の回答者の満足度を、図 2-10 に示した。回答者 28 名中の 23 名と大部分の研究者がさきがけ研究制度に、満足あるいは非常に満足すると回答している。

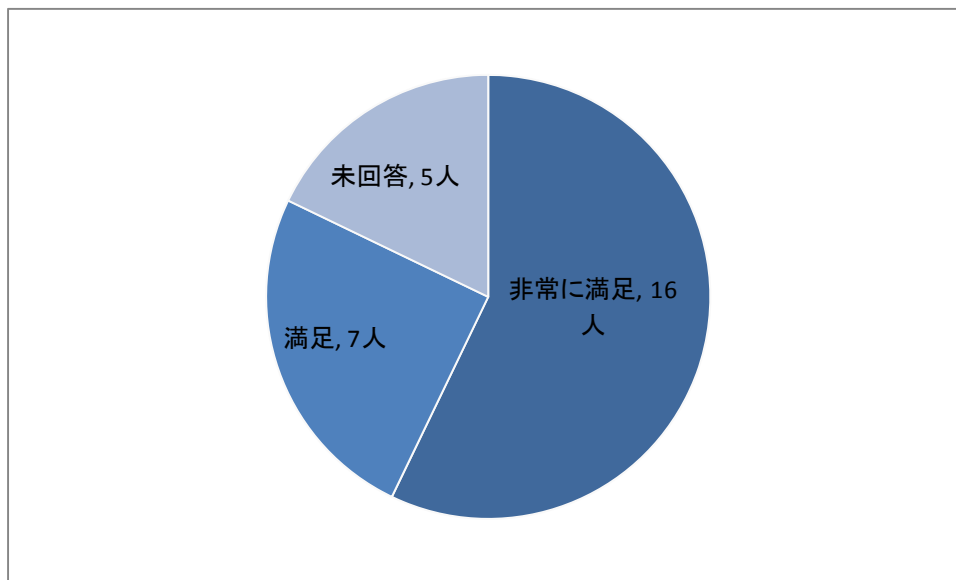


図 2-10 さきがけ研究制度に対する評価（アンケート調査）

(2) 自由記述の意見

さきがけ研究制度に対する自由記述をもとに、(i) 若手研究者に対する支援、(ii) 研究の自由度、挑戦的な課題設定、(iii) 研究総括・アドバイザーの指導、異分野の研究者との交流 に分けて記述内容を整理した。

(i) 若手研究者に対する支援

- ・ 若手研究者に非常に大きな自由度と責任を与えて、未知の分野に挑戦させる競争的資金は依然として限られており、さきがけ研究はきわめて重要な制度である。
- ・ さきがけ研究制度がなければ、その後の研究発展は不可能であり、この制度のおかげで、それまでの研究分野から新たな研究分野への移行もスムーズに行うことができた。
- ・ さきがけ研究制度により、その後の研究の足がかりとなる基礎研究を行うことができ、現在の研究へと発展している。
- ・ 当時どなたかが、さきがけはその研究期間中にどんな成果がでるかというよりも、「研究者」に投資して、その人が将来新しい研究分野をいかに切り開くか、それが大切だと言っていた。そういう意味で、当時のさきがけ制度は画期的かつとてもユニークだった。10年 20年後のサイエンスを考えると、若い研究者が冒険できるしくみがぜひ必要だ。
- ・ 非常に特徴的であるが、成功の可否についてのリスクを伴うため一般課題としては採択され難いユニーク研究を奨励する非常に優れた制度だ。しかしその対象がどうしても若い人に偏り勝ちになっており、高い年齢層の研究者がリスクの高い研究を行うための支援制度は少ない。

(ii) 研究の自由度、挑戦的な課題設定

- ・ さきがけ研究では、まだ成功するかどうか保障も無いリスクの高い研究に挑戦することが出来た。そのようなチャンスが得られることは、さきがけ以外ではほとんど無い。
- ・ 文字通りさきがけ的な、リスクの高い研究内容であるにもかかわらず、目先の結果を催促することなくサポートしていただいた。制度について、今後改良すべき点としては、①ポストクが雇えるような人件費枠をつけること、②期間をせめて4年に延長することである。
- ・ 成果の重要性はもちろんであるが、それは、あくまで結果論であり、目標に掲げた仮説証明や創造に対する純粋なチャレンジ精神を大切にする研究総括の高い志のもと、自由かつ厳しい研究を行うことができた。それが、さきがけ研究のすばらしさの本質だ。
- ・ 研究者の個性と独創性を信じて全面的にサポートしてもらえたので、今までにない考え方を積極的に試行することができた。他の研究費では、やはり目先の結果に重きが置かれており、したがって研究者も結果の出やすい研究テーマへと向かいやすい。

(iii) 研究総括・アドバイザーの指導、異分野の研究者との交流

- ・ 全く成果がでていない本当の意味での「プロポーザル」であった研究課題を取り上げていただき、研究総括や領域アドバイザーの先生方に励ましていただいたことが、未踏の研究に踏み込むのに大きな力になった。
- ・ 領域の中には生物、物理、化学と非常に広い分野の研究者が集まり、毎回の領域会議ではいつも大いなる刺激を受けた。研究総括が、「目先の細かい論文とかそんな事は気にせずやりたい事を思いっきりやってください」とおっしゃっていたことがたいへん印象的だった。個人的には、化学と生物学の境界領域に踏み込む研究を更に大きく展開していくきっかけとなった。
- ・ 研究者交流を通じて研究ネットワークを拡大できた。
- ・ 領域会議での他の研究者との交流は非常に有意義であった。レベルの高い研究者が集まる領域会議は毎回プレッシャーがあったが、研究の励みになった。他の科研費などと比較して、フレキシブルで非常に使いやすい研究費である。
- ・ さきがけ研究の領域会議などにおいて、同年代の広範な分野の研究者と知り合うことができ、共同研究を行うことができた。
- ・ さきがけ研究での、異分野の研究者との自由な討論と議論、研究総括の大所高所からのコメント、細かいことにこだわらない研究テーマの選定と研究費の使用は、さきがけ以降の研究の飛躍的發展に繋がった。

2-2-7 参加研究者の研究成果の発展状況

アンケート調査において、さきがけ研究が終了した時点以降の研究課題と研究成果、応用・実用や社会的価値の創出につながる取組みについての記述を求めた。この節においては、その記述の主要部分を生の声として抜粋した。回答の得られなかった研究者については、氏名も含めてここでは割愛した。

I-1 蟻川謙太郎

(i) 研究課題と研究成果

さきがけ時には、実験動物としてもっぱらアゲハを用いてきた。その後、研究結果の一般性をさぐることを目的に、数種の昆虫を対象にした比較研究を始めた。その結果、アゲハで分かったことの中で、多種にも共通する部分とアゲハ特有の部分とが峻別されつつあり、研究は明らかに新しい段階に入っている。

方向性は大きく2つである。ひとつは、多様性と進化の視点である。従来は動物の外部形態とDNAにのみ依存していた進化学に、厳密な生理学的視点を入れることの影響は極めて大きい。もう一つは、種を越えて普遍的な現象の根底にあるメカニズムの解明である。特に、昆虫類の微小な脳は、ほ乳動物の巨大脳の部分モデルとして取り扱うことができる。私は色覚を研究テーマの軸に据えているので、ここからヒトを含む他の動物の色覚系に関する根本的理解が得られる可能性が高い。

(ii) 応用・実用化や社会的価値の創出につながる取組み

昆虫色覚系の研究を通して害虫防除の現場に携わっている。某電器メーカーとの共同研究で、虫のよらない住宅用照明器具「ムシベール」を開発し、年間数億円の売り上げに繋がっている。

I-3 宇佐見義之

(i) 研究課題と研究成果

基本的には、さきがけ時の研究課題を継続している。さきがけ終了後に、流体力学の枠組みをきちんと取り入れた計算を行い、生物の形づくりのメカニズムをさきがけの時より正確に分析したことが大きな成果である。

また、現在は、陸上を行動する生物の生態の再現を行っており、恐竜の走行の研究を行っている。

(ii) 応用・実用化や社会的価値の創出につながる取組み

神奈川大学内に、「バーチャル地球史博物館」と名づけられた一般公開の専用施設を完成させた。この施設はさきがけから始まった研究の成果を一般に公開するものであり、大学へ外部から来訪者があった場合、上映することになっている。これは通年で10回程度開

催されており、1年に500名以上の一般の来訪者が閲覧している。

I-4 大久保達也

(i) 研究課題と研究成果

本さきがけ研究の成果を展開した研究が、再度さきがけ研究（戦略的創造研究推進事業「情報、バイオ、環境とナノテクノロジーの融合による革新的技術の創製」領域）に一期生として採択された。「形とはたらき」領域ではゼオライトを対象を絞り検討を進めたが、「ナノテク融合」領域では、ゼオライトからメソポーラス材料までを研究対象として研究を遂行した。

これらの研究と並行してゼオライトやメソポーラスシリカの生成過程に関して、詳細な検討を行った。さらにこれらの材料を環境・エネルギー分野への応用するための検討を進めている。

(ii) 応用・実用化や社会的価値の創出につながる取り組み

ゼオライトを自動車排ガスに応用する可能性を検討している。実用化が期待される触媒材料を創出することに成功している。

I-5 久保由治

(i) 研究課題と研究成果

化学の視点から要素間相互作用の高次元化に沿った機能集積型化学システムの開発をおこなっている。これは、多彩な化学的・物理的機能を時空間連携させたしくみを意味するもので、生命工学（ナノ医療）や外部刺激に対して動的に応答・制御できるソフトマテリアルの基盤分子を提供できると考えている。一方、その組織化プロセスは常温・常圧という極めて温和な条件で進行するので、省エネルギー的であり、また分子ユニットのリサイクルも容易なことから、まさに環境に優しい材料でもある。目下、フェニルボロン酸の化学的性質に基づいた機能性自己組織体の創製研究をおこなっている（Chem. Commun., 2005, 2846; Chem. Lett., 2006, 35, 996; Chem. Commun., 2007, 2953; J. Am. Chem. Soc., in press）。

(ii) 応用・実用化や社会的価値の創出につながる取り組み

自己組織化材料の実用化を意識した取り組みをおこなっており、今年度、科学技術振興機構地域イノベーション創出総合支援事業・重点地域研究開発推進プログラム「シーズ発掘試験」の支援を受けている。

I-6 小守壽文

(i) 研究課題と研究成果

- ・ 骨芽細胞分化制御

Runx2 が骨芽細胞後期分化では抑制的に働くこと、また、骨細胞への移行を強く抑制することを明らかにした。また、Runx2 は骨芽細胞分化を制御することにより、骨の成熟を調節することを明らかにした。

- ・ Cbfb による骨形成制御

Cbfb が、Runx2 依存性の骨芽細胞・軟骨細胞分化に必須であることを明らかにした。また、Runx2 の2つのアイソフォームは、異なる Cbfb 依存性を示し、Cbfb が Runx2 のアイソフォームごとに異なる調節をしていることを明らかにした。

- ・ 軟骨細胞分化制御機構

Runx2 と Runx3 が軟骨細胞の成熟に必須であること、Runx2 は Ihh を誘導し、軟骨細胞の増殖にも重要な働きを持つことを明らかにした。また、軟骨細胞の形質維持に必要であることを明らかにした。さらに、Runx2 ヘテロ変異マウスでは、変形性関節症になりにくいことを明らかにした。

- ・ 破骨細胞分化制御機構

Runx2 は RANKL を誘導し、OPG を抑制することにより、破骨細胞分化を促進させることを明らかにした。

- ・ 軟骨への血管侵入機構

Runx2 は、軟骨への血管侵入に必須な因子であることを明らかにした。

- ・ PI3K-Akt シグナルとの協調作用

Runx2 と PI3K-Akt シグナルは、相互に正に調節し、骨芽細胞・軟骨細胞分化やそれらの細胞遊走を調節することを明らかにした。

I-9 武藤悦子

キネシンの運動に伴う微小管の状態変化の分子メカニズムを理解するため、次の2つの企画をスタートした。

- ・ 酵母を利用したチューブリンの変異解析の実験系
- ・ 微小管の誘電率測定

II-2 鹿又宜弘

(i) 研究課題と研究成果

- ・ 面不斉立体制御法の開発研究

面不斉化合物の新規立体制御法の開発として、2つの面不斉ピリジンと同時に立体制御する新たな異性化晶出法、ならびにベンゼン型シクロファン分子の異性化晶出法を開発した。また、無機多孔質材料を用いた異性化吸着法による面不斉立体制御の新手法を開発し、面不斉キラル素子の多様な供給法を確立した。

- ・ 面不斉キラル素子の新規合成法開発と不斉反応への応用

芳香環上の置換基を分子内で連結する方法により面不斉分子の架橋鎖合成法を開発し、効率的な面不斉素子の供給法を確立した。この成果を応用して面不斉試薬、有機触媒を設計・合成し、不斉シクロプロパン化やアミノ酸誘導体の不斉合成法に関する研究を継続中である。

- ・ 補酵素 NAD による解糖型酸化還元反応の高度モデル化

嫌気性解糖におけるグリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼの生体酸化を人工補酵素系でモデル化することに成功し、ヘミチオアセタールのメチン水素に NAD モデル分子に対する選択的な還元活性があることを初めて見いだした。また、連続的な水素移動による解糖型酸化還元系の高度モデル化に成功した。

II-3 小出 剛

(i) 研究課題と研究成果

さきがけ研究期間中には行動多様性に関わる遺伝子座の同定を目的として統計遺伝学的手法により QTL 解析を進めた。しかし、この手法は精度の高い遺伝子座情報が得られず、原因となる遺伝子座の同定が難しいという欠点があった。そこで、その後コンソミック系統を用いた解析手法に転換した。ここで言うコンソミック系統とは、実験用系統である C57BL/6 を受容系統とし、その染色体の中のいずれかの一つの相同染色体対を日本産野生由来系統である MSM の対応する染色体で置換したものである。この系統は、任意の染色体のみは MSM に由来するが、残りの全ての染色体は C57BL/6 に由来するという一連の系統であり、全ての染色体をその本数分の系統によりカバーするものである。ここで、C57BL/6 系統とコンソミック系統の表現型を比較した際にもし違いが見出されれば、その原因は置換された染色体上に存在することが即座に判明する。我々は、ゲノム全体をカバーする一連のコンソミック系統を用いて、自発活動性・不安様行動・痛覚感受性・社会行動などについてシステムティックな行動解析を行い、それらに関わる染色体を解析した。その結果、いずれの行動項目においても多数の染色体が関与していること、行動項目はそれぞれ複雑な遺伝基盤を有しており、更にその行動学的意味においても複雑な構造をしていることが明らかになった。更に、1本の染色体から狭い領域のみを有する一連のコンジュニック系統を作出し、再度行動表現型を解析することで詳細な遺伝子座のマッピングを行った。この解析で、一つの染色体上においても行動に関与する遺伝子座は複数存在し、それらが複雑な相互作用をしていることを明らかにした。現在、特に不安様行動と社会行動についてはそれらに関与する遺伝子座を絞り込むことに成功し、その候補遺伝子の解析を進めているところである。

(ii) 応用・実用化や社会的価値の創出につながる取り組み

我々の研究は、行動などの多因子により制御される複雑な形質がどのような遺伝学的基盤により制御されているのかということ、新しい手法で示すことになった。これらの研

究については、現在複数の論文を投稿中・準備中であり、これらの論文が出ることで、多因子形質がどのように遺伝するのかより深い理解につながるものと考えられる。特に、昨今体質の個人差や性格の個人差が問題となり、その遺伝的基盤も単純化されて議論される傾向が強い中で、我々の研究は、その遺伝的基盤が予想以上に複雑であることを示しており、これらの議論に警鐘を鳴らすものである。

II-4 古賀誠人

(i) 研究課題と研究成果

その後、**che-1** のクローニングとその解析、**che-36** のクローニングとその解析の原著論文が出た。**Dyf** 変異体に関しては米国のグループとの共同研究に発展し、原著論文 1 報をだすことができた。

II-6 斎藤恭一

(i) 研究課題と研究成果

「さきがけ研究」の成果を生かして、終了以降はつぎの 2 点を研究課題としている。

- ・ グラフト高分子鎖に抽出試薬を高密度に担持し、放射性核種を高容量かつ高速で濃縮する研究。この研究成果は(i)の 1 番目の項目の通りである。
- ・ グラフト高分子鎖をさまざまな形状の基材（ビース、フィルム）に付与して用途を広げる研究。

この研究成果は(ii)の 2 番目、3 番目の項目の通りである。

(ii) 応用・実用化や社会的価値の創出につながる取り組み

「さきがけ研究」の成果を生かして、企業 3 社との実用化を進めている。

- ・ 放射性核種を濃縮するための多孔性シート状吸着材の開発
- ・ 抗体医薬品を精製するためのビーズ状吸着材の開発
- ・ タンパク質の汚れを防ぐための両性電解質固定フィルムの開発

II-7 阪本 英二

(i) 研究課題と研究成果

心臓の同期的収縮に必須な微細構造である T 管を筋原線維の Z 線に架橋する分子構造の解明に取り組んだ。我々は、さきがけ研究で解明した心筋症ハムスターの第二原因遺伝子である **desmin** は Z 線上に存在し、第一原因遺伝子であり T 管上に存在する **delta-sarcoglycan** と数分子を介して分子架橋を形成することを見出した。これは、まさに予想外の知見であった。

心臓は高度に分化した心筋細胞から構成され、その中には無数の筋原線維が存在する。筋原線維の収縮は電氣的興奮に関連し、心筋細胞表面の電氣的興奮は深部へ陥入して Z 線

と接する T 管を経て細胞全体へ瞬時に伝えられる。つまり、T 管は全ての筋原線維の同期的収縮、ひいては心臓全体の同期的収縮を可能にする必要不可欠な微細構造と言える。

我々は紆余曲折の末にごく最近、T 管と Z 線の架橋分子構造の全容を解明に成功した（論文準備中）。心室筋細胞の T 管は胎児期には存在せず、生直後から発達することは古くから知られているが、T 管と Z 線との架橋分子構造はこれまでほとんど分かっていなかった。本研究は、これから本格化することが期待される心臓の再生医療において重要な知見となる。

(ii) 応用・実用化や社会的価値の創出につながる取り組み

前述した臨床検体を用いた遺伝子発現定量法を推し進め、動脈硬化症に関連する新規分子として、これまで個体発生遺伝子として知られていた **ephrin-B1** とその受容体 **EphB2** を見出した。そして、一連の研究から、動脈硬化発症の中心的細胞である「単球・マクロファージの遊走は、可溶性分子であるケモカインで大きな方向性が与えられ、細胞膜分子である **ephrin-B1** あるいは **EphB2** によって局所で微調整される」という全く新しいパラダイムを提唱した。

このような研究は、確かにさきがけ研究の中心的命題ではないが、実用医学など社会的関心は高く、国内外の学会から招待講演の依頼を受けるに至っている。

II-8 袖岡幹子

(i) 研究課題と研究成果

さきがけ終了時点では、直接の成果を論文としてまとめるに至らなかったが、さきがけ研究の中で開発した、新しい PKC リガンドであるイソベンゾフラノンの設計・合成・活性評価（BMCL, 2004,2963-2967）ならびに二量体の合成と活性（BMCL, 2004,2969-2972）を論文として報告した。また、さらにこれらの成果を基に、イソベンゾフラノンリガンドの疎水性側鎖の向きに着目し、脂質膜との相互作用をチューニングする新しいタイプの阻害剤の開発に成功した（ChemMedChem, 2007, 1006-1009）。さらにイソベンゾフラノンリガンドの展開として、PKC のふたつの結合サイトを区別する化合物も見いだしており、本オリジナルなリガンドを中心に現在もさらに研究を続けている。PKC というホスファチジルセリンやカルシウム、脂質膜がその活性化に複雑にからむ酵素の活性化の分子メカニズムの完全な解明にはまだ困難が伴うが、さきがけ研究で築いた基礎の上に、少しずつ研究は進展している。

II-9 高橋弘樹

(i) 研究課題と研究成果

さきがけ研究期間中に、カタユウレイボヤ脊索特異的遺伝子約 40 を転写因子 **Brachyury** 下流遺伝子群から単離してきた。これら遺伝子群の脊索形成過程における機能を明らかに

するために脊索特異的に発現する EGFP 発現ベクターとともに、脊索で特異的に発現する約 40 種類の遺伝子の Morpholino アンチセンスオリゴをカタユウレイボヤ受精卵に顕微注入して脊索形成過程における遺伝子機能を解析してきた。また、各脊索特異的遺伝子と EGFP との融合タンパク質を脊索細胞で特異的に発現させ脊索細胞内での分子挙動の解析を行った。細胞運動を伴った脊索形成過程の各ステップにおいて働く遺伝子の機能を明らかにすることから、脊索がつくられていく分子的基盤を明らかにすることを試みている。

II-10 武田壮一

(i) 研究課題と研究成果

さきがけ期間中に行った仕事を 2003 年に Nature 誌に発表した。その後さきがけの直接の発展となる課題については残念ながらまだ成果が上がっていない。さきがけ後、国立循環器病センターに移り、さきがけで培った X 線結晶構造解析の技術を用いて他のタンパク質の構造解析をいくつか開始した。蛇毒由来 ADAM ファミリータンパク質について、世界で初めて基本構造を明らかにすることに成功した(ゴードン会議招待講演(2006 年 6 月))。その他、共同研究でいくつかのタンパク質の新規構造を決定する事にせいこうし、2006 年にほぼ同時期に 3 報の論文を EMBO J に発表した。

II-11 民秋均

(i) 研究課題と研究成果

クロロゾームのモデル系の研究を進展させて、光合成アンテナモデルに基づく光応答ナノデバイスを基板上に展開することができた。

II-12 塚谷裕一

(i) 研究課題と研究成果

さきがけ研究での成果を基盤として、葉の横幅方向への極性伸長を制御する AN 遺伝子のクローニングに成功した (Kim et al., 2002) ほか、名古屋大・町田研究室との共同研究により、AS1, AS2 両遺伝子が、葉原基の有限的な発生運命制御に重要な機能を担っていること (Endang et al., 2001; Iwakawa et al., 2002) を明らかにした。

その後基盤研究 B(2)「植物特異的遺伝子群による葉形態制御の分子メカニズム」(代表、平成 12-14 年度合計 15400 千円)と特定研究(植物の軸と情報)「葉の縦・横の決定機構」(代表、平成 14-17 年度合計 71100 千円)の支援のもと、さらに葉の形態制御系の解明を進めてきた。まずシロイヌナズナから新規の葉形態変異体 *bop1* を見だし、BOP1 遺伝子が AS1 や AS2 と相互作用しつつ、それ自身クラス I KNOX 遺伝子群の発現を調節していること (Ha et al., 2003) を明らかにした。さらに葉の細胞分裂制御の新因子・co-activator の一種の AN3 と、新タイプのペプチドをコードする ROT4 とをそれぞれクローニングし、その機能を明らかにした (Narita et al., 2004; Horiguchi et al., 2005)。また上記 ROT3 遺

伝子についても、遺伝子産物である酵素としての作用点を決定した結果、これまで未知であった、ブラシノステロイド活性分子種の合成ステップに関わることを明らかにした (Kim et al., 2005)。

以上のように、申請者は葉の形態形成を司る数多くの遺伝子群の同定とその機能解明に成功し、このジャンルの世界的一人者と目されている。その過程で、国際総説誌からの依頼により、葉の形態形成のメカニズムに関する総説をまとめる間に、特異な葉形態形成上の現象「補償作用」を見だし、**compensation** という英名を与えた (Tsukaya, 2002)。これは、葉を構成する細胞数が大きく減少すると、細胞のサイズが異常に肥大するという、一方向性の奇妙な現象で、細胞増殖過程と細胞伸長過程の細胞間相互作用が、器官レベルで統合されていると解釈できる現象である (Tsukaya, 2003; 2005; 2006)。

こうした準備状況を踏まえて、平成 17 年度の基盤研究 A「葉器官形成における細胞増殖統合システムの解明」(代表、H17 年度、平成 17 年度：9200 千円) の支援により、本格的な研究チームを組み、葉における細胞分裂と細胞伸長の解析リソースと解析ツールとの整備を進めてきた。その結果、初年度において補償作用を示す新たな変異体群 (Horiguchi et al. 2005; 同 2006) および葉の細胞の数あるいはサイズを自由に制御する道具の整備が整った。こうした研究基盤をもとに、平成 18 年度より学術創成研究「器官サイズ制御の分子基盤-補償作用の分子遺伝学的解明」(代表、総額 293900 千円) の支援を得、補償作用の分子基盤研究を進めている。

II-16 船津高志

(i) 研究課題と研究成果

生細胞内における mRNA のダイナミクスの研究を引き続き行い、イントロンを含む mRNA のみが核スペックルと呼ばれる核内構造に結合することを明らかにし、核スペックルが mRNA の成熟に積極的に関与して分子シャペロンのように振舞うことを示した。また、成熟した mRNA が核内をブラウン運動していることを 1 分子蛍光イメージング法で明らかにし、mRNA がブラウン運動によって核膜孔に到達することを示唆する結果を得た。さらに、細胞質に輸送された mRNA は細胞質の分子ふるい効果によって局在化する場合があることを、 β アクチンの mRNA を例として示した。

さきがけ研究の研究課題とは直接は関係しないが、シャペロニンによるタンパク質折りたたみ機構の研究を行い、シャペロニン反応サイクルにおける中間体を発見し、変性タンパク質が GroEL の空洞に効率よく落とし込まれる仕組みを明らかにした。さらに、蛍光標識した生体分子を分離・回収することのできる生体分子ソーターの開発を行った。

(ii) 応用・実用化や社会的価値の創出につながる取り組み

さきがけ研究の同期生である弓場俊輔氏の研究課題を実現するため、顕微鏡システム(赤外レーザーによる生体試料の加熱)の開発を協力した。このシステムを利用して、微小流

路に温度感受性ゲルと混合した生体試料を流し込み、蛍光性生体物質を検出して流路の切り替えを赤外レーザーを用いて行うことで生体分子の分離・回収が可能な装置を開発した。これは、科学技術振興機構の先端計測分析技術・機器開発事業の開発課題に採択され、製品化を目指して要素技術の開発とプロトタイプ製作を行った。

II-17 水波誠

(i) 研究課題と研究成果

さきがけ研究によって確立させた昆虫の脳の行動に関する実験系をさらに発展させ、昆虫の脳の基本設計や、昆虫の学習、記憶とそのメカニズムなどについての多くの研究成果を発表してきた。特に、昆虫の学習において一酸化窒素シグナル伝達系が長期記憶形成の引き金を引く事を明らかにした研究 (Matsumoto et al., 2006)、昆虫の学習においてオクトパミン作動性ニューロンが報酬情報を伝え、ドーパミン作動性ニューロンが罰情報を伝えることを明らかにした研究 (Unoki, et al., 2005, 2006)、アリの脳における警報フェロモン情報処理経路の概要を明らかにした研究 (Yamagata et al., 2005, 2006)、犬とヒト以外の動物でも唾液分泌の条件付けが起こることを、初めてゴキブリで証明した研究

(Watanabe and Mizunami, 2006, 2007) などは国際的に非常に高い評価を得ており、また海外を含めマスコミなどで頻繁に取り上げられている。

(ii) 応用・実用化や社会的価値の創出につながる取り組み

上記の研究成果を基盤に、現在、(株)村田製作所との共同研究で、昆虫の匂い情報コーディングのしくみを **Artificial nose**(人工匂い検出および識別装置)の開発に応用する研究への取り組みを初めている。

II-18 三原久和

(i) 研究課題と研究成果

- ・ 機能性ペプチドのデザイン合成
- ・ ペプチドチップ・プロテインチップ技術の開発 (特許)
- ・ アミロイド病の蛋白質研究：人工ペプチド・タンパク質によるアルツハイマー病タンパク質のアミロイド化制御 (特許)
- ・ ペプチドナノファイバー開発 (特許 (企業共同))

II-19 八島栄次

(i) 研究課題と研究成果

らせん高分子から、二重らせん分子、超分子、高分子へと範囲を広げるとともに、二重らせん構造に由来する得意な機能の開発に関する研究を行っている。

Ⅲ-1 浅見崇比呂

(i) 研究課題と研究成果

- ・ 左右二型現象の系統進化と二型共存機構

発生の実像型と鏡像型の左右二型が同一集団に共存する現象が進化的に安定であることを長期野外調査および分子系統解析により立証した。

- ・ 鏡像発生に対する発生拘束

遺伝的に同一でありながら左右逆に発生するだけで以降の形態形成が変更され、野生型とは鏡像対称には発生できないことを実証した。このエピジェネシスにより、左型の孵化率が低下し、結果として左巻を産む遺伝子型の母親が淘汰をうけるメカニズムを解明した。

- ・ 鏡像体の適応進化のメカニズム

右巻専食のヘビによる捕食圧のもとで、左巻の鏡像型が適応進化できるのは、左右極性に依存した正常発生率を左右する遺伝的変異が実在するためであることを実証した。

- ・ 同時雌雄同体の生殖的隔離機構

カタツムリの同胞種間で、性フェロモンにより交配前の識別により生殖的隔離が達成されることを実験的にはじめて証明した。不完全交尾前隔離のもとで、同時雌雄同体が正逆交尾（雌雄二役の同時交尾を）する場合には、交尾中に相手を識別して交尾を中断する隠遁隔離機構が機能する事実を発見した。

Ⅲ-3 片山栄作

(i) 研究課題と研究成果

「さきがけ研究」において主な手法として用いてきた急速凍結フリーズレプリカ電子顕微鏡法により得られた画像を用いて、1) 対象とする蛋白質複合体の3次元構造像を再構成する手法、2) 2次元の像を原子モデルに精密かつ定量的に対応させる手法、そして3) 対象である蛋白質構成成分の任意の部位に特異的に標識して画像中での局在を精密に決定する手法などを考案し、それらを統合して「機能中の細胞内蛋白質複合体の構造を直接捉える」ための技術として発展させてきた。一連の手法は、JSTの先端計測新技術開発課題の1つ、「細胞内蛋白質統合検出システム」として採択され、現在進行中である。

「さきがけ研究」期間中には、半世紀にわたる多数の科学者の追求にもかかわらず未だに解かれていない「アクトミオシン滑り運動の分子機構」を研究の対象としてきたが、上記のさまざまな新手法を駆使したユニークなアプローチにより、ここ2年ほどの間でようやくその実態が明らかになり、これまで疑いをもち続けてきた既存の最有力説「レバーアーム首振り説」の問題点が明らかになった。既にそれに代わる新たな説を提唱しており、現在その実験的証明を急いでいる。恐らくあと2年ほどの間にはその決定とも言える論文が出版できるものと見込んでいる。

(ii) 応用・実用化や社会的価値の創出につながる取り組み

上にも記したように、「さきがけ研究」の成果を基礎として発展させた技術は、対象を選ばず用いることのできる汎用技術であり、数々の特許を出願した。また一部は大学TLOを介して既にライセンス化されている。また「さきがけ研究」では、多くの非常にユニークなアイデアを有する研究者と近づく機会を得た。それを契機に、外部研究者との共同研究を始めることができたのも大きな成果である。

III-7 橋本主税

(i) 研究課題と研究成果

オーガナイザー領域のうち脊索前板が規定される仕組みを明らかにした。また、神経堤領域が形成される分子機構を明確にし、両者ともに細胞の分化を妨げ増殖を維持させることによることを示した。また、Xhair2は二重機能タンパクであり、C末端構造によってオーガナイザー機能を担い、転写因子としてオーガナイザーの部域化を制御することを示した。

2-3 座談会による代表事例の抽出

2-3-1 座談会の構成

当時の領域アドバイザー3名およびJST関係者の出席のもとで、追跡評価用調査における事前調査とアンケート結果に基づき、座談会を2008年2月に開催した。

(i) 目的

- ・ 採択時の期待・予想、期間中の研究状況の確認
 - ・ 代表事例の抽出と詳細調査対象研究者の選定
- 事前調査とアンケート調査に関する調査報告書をもとに、詳細調査対象者を選定

(ii) 座談会出席者（敬称略）。

元領域アドバイザー

星元紀	放送大学教授
岩槻邦男	兵庫県立人と自然の博物館館長
吉里勝利	株式会社フェニックスバイオ学術顧問

JST関係者

審議役、さきがけ担当課長、基礎研究制度評価タスクフォース

(注) 化学系のアドバイザーの出席の都合がつかなかったため、元領域アドバイザー鈴木正昭 岐阜大学教授（当時）には、別途面談して、ご意見を聴取した。

2-3-2 詳細調査対象者の選定

優れた研究成果をあげ、本研究領域の発展状況を深掘りするのも役立つと思われる代表事例を抽出し、座談会における元領域アドバイザーの推薦によって、詳細インタビュー調査の対象者として下記7名を選定した。なお、ERATO 研究総括の長谷部光泰氏（自然科学研究機構）や八島栄次氏（名古屋大学）のように、さきがけ終了後に、J S Tの他事業において引き続きリーダーとして研究成果を発展させたり、既に優れた業績を挙げている研究者もほかに少なからずいるが、幅広い領域をすべてカバーするだけの網羅的なインタビューはできなかったことを付け加える。しかし、第3章で後述するように、本領域の波及効果についてインタビューする中で、分野を問わず各研究者から、さきがけ事業に関するかなり共通した意見を拾い上げることができた。

第1期

蟻川謙太郎 総合研究大学院大学生命共生進化学教授
小守壽文 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科教授
仁田坂英二 九州大学大学院理学研究院助教

第2期

近藤久雄 九州大学医学研究院 教授
袖岡幹子 理化学研究所袖岡有機合成化学研究室 主任研究員

第3期

浅見崇比呂 信州大学理学部生物科学科准教授
四方哲也 大阪大学大学院情報科学研究科教授

第3章 研究成果から生み出された科学技術的、社会的及び経済的な波及効果

3-1 詳細調査の内容

2-3 で説明したように、座談会で選定された7名の研究者に対して、主に①から⑥の事項に焦点をあて、2008年7～9月、インタビューによる詳細調査を実施した。

① 研究期間中の達成度

発想の独創性はどこにあり、研究のねらいはさきがけ終了後どこまで達成されたか。

② 研究期間終了後の展開

さきがけ終了後、新たに展開した研究成果、調査時点での発展状況

③ 科学・技術の進歩に貢献する成果

関連論文の被引用件数の推移、受賞等についてのデータ確認

④ 応用に向けての発展状況

⑤ 人材育成の面からの参加研究者の活動状況

研究者としてのキャリアアップ、同期生との連携、及びネットワーク形成

⑥ 社会・経済的な効果・効用

3-2 代表事例の発展状況

3-2-1 色受容ユニットの配列パターンと視覚機能

(蟻川謙太郎 (第1期))

(1) 研究期間中の達成度

(i) 蟻川氏は、さきがけの期間中に、アゲハチョウの色覚について、色の恒常性があることを確認し、複眼を構成する12,000個の個眼のひとつひとつが9個の光受容細胞から成り、光受容細胞には6種類あることを発見した。また、これら光受容細胞6種の組み合わせによって個眼には3種類あることをつきとめた。このうちの1種は、UV照射によって蛍光を発することから蛍光個眼と称し、その生物学的な意義はさきがけ期間中での大きな研究対象のひとつであった。

更にもうひとつの対象として、6種類ある光受容細胞の中に広帯域細胞(A細胞)と呼ぶ感受性の非常に広い細胞を発見し、その機能解明を進めた。

アゲハチョウについてこれだけ機能解明したグループは他にはなく、日本国内では蟻川氏のグループだけであり、欧米でショウジョウバエやハチなど他の材料で色覚のメカニズムに取り組んでいるところはあるが、非常にユニークな取組みである。

(ii) さきがけ期間中の成果は以下の通りである。

- ① 求蜜行動中のアゲハを観察することにより、色恒常性の存在を確認した。
- ② アゲハの複眼における細胞構成を詳細に調べることにより、従来から知られていた5種類の他に感受性の広い広帯域細胞（A細胞）があることを突き止めた。
- ③ 個眼の色フィルターを研究する中で、UV下で蛍光を発するものを見つけ、蛍光個眼の起源や生物学的意義、機能の解明を進めた。この過程でアゲハ複眼には3-OH レチノールが大量に含まれていることを論文で知り、その結合蛋白質のアミノ酸配列を決定した（阪大・尾崎浩一助教授（現島根大・教授）との共同研究）。
- ④ UV受容細胞にUV吸収フィルターがかかると紫受容細胞になる。すなわち、蛍光個眼には、必ず紫受容細胞が存在し、3-OH レチノールがUV吸収フィルターの本体であることを明らかにした。続いて、UV受容型視物質のmRNAが両細胞（UV受容細胞と紫受容細胞）に共通して発現していることも確かめた。
- ⑤ ひとつの光受容細胞には1種類の視物質が発現していると従来考えられてきたが、A細胞では、2つの視物質mRNAが重複発現し、それは蛍光個眼の5~8番の光受容細胞であることを明らかにした。このことから、A細胞が3-OH レチノールのUV遮蔽効果により幅広い分光感度を示すことを説明できた。

(2) 研究期間終了後の展開

(i) さきがけ終了後には、それまでほとんどアゲハチョウに特化していた対象を、モンシロチョウなど他の昆虫にも広げ、異なる材料を比較対照することによって普遍的な機能解明を試みている。

実験対象としてアゲハチョウにほぼ特化し、複眼の構造を丹念に調べることによって、他種にも共通する事実を抽出し、進化学に生理学的視点を入れようとした。また、メカニズム解明を進めることによって、動物の色覚系に関する根本的な理解を得ようとしている。これは、さきがけ終了後も、実験対象を変えて比較研究することにより、ヒトの色覚系の理解に達しようとするものである。

(ii) さきがけ期間終了後の成果は以下の通りである。

- ① さきがけ後、3-OH レチノール結合蛋白質は蛍光と無関係であることが判明し、結合蛋白質の機能研究はストップしている。阪大・尾崎助教授との共同研究もその後は大きな進展を見ていない。
- ② A細胞の意義付けは、その後も引き続き研究を続けているが、まだ不明である。ヒトの色覚でいう桿体細胞のように、暗所でロドプシンを合成して鋭敏になるような特別な役割を与えられているのかもしれないが明らかではない。ほかの5種類の光受容細胞とは機能面で非常に大きな違いがある。
- ③ アゲハの求蜜行動観察のなかで、波長のわずかな差を提示して行動の違いを見る方法により、アゲハはヒト（3原色）と異なり、4原色（UV、赤、緑、青）であることを発見した。

④ アゲハ複眼の知見を、色覚の神経機構の研究に生かしつつある。とくに、視葉板（第1次視覚中枢）の細胞構成とそこに存在する視覚2次ニューロンの分光感度特性を調べているが、道半ばである。

(iii) 当該研究分野の発展状況（他研究者の動向も含めて）：この分野は、国内よりも欧米で研究者数が増えている。

国内では、こうした基礎研究分野の研究者が減って空洞化が起こりつつあるのではないかと深刻な懸念がある（蟻川氏談）。

一方、国外では、昆虫の色覚の機能研究への関心は高く、若い研究者数は増加している。厳しい状況ではあるが、さきがけで手がけた色覚の機能解明は、光受容細胞以降のプロセスと視覚中枢でのメカニズム解明へとつながっており、今後の大きな研究対象となっている。

(3) 科学・技術の進歩に貢献する成果

(i) さきがけ終了後の原著論文と被引用件数

Arikawa K と swallowtail butterfly, photoreceptor で検索した結果には、とくに漏れはなかったが、被引用件数については、特異な分野で競合が少ないだけに数は多くない。

さきがけ以降の代表的論文3報はいずれもさきがけ期間中の成果を発展させたものである。

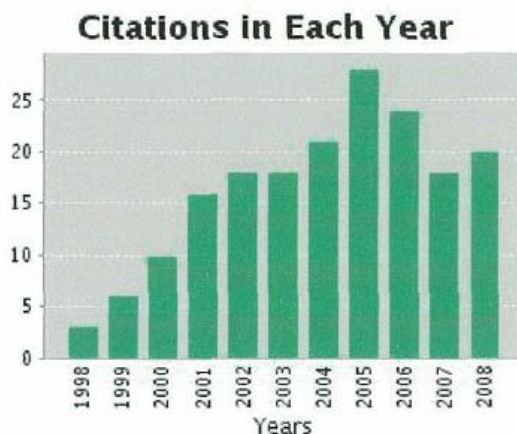


図 3-1 被引用件数の推移（ISI Web of KnowledgeSM, Arikawa K と swallowtail butterfly, photoreceptor で検索）

(ii) 出願特許と登録状況

さきがけ期間中に申請した特許はない。期間終了後に、現在も蟻川氏がファンディングを受けている先の企業と害虫防除について共同研究してきた成果を企業側が権利化している。

(iii) さきがけ終了後の研究助成金獲得状況

2006年に始まった科研費基盤研究(A)、(B)は、2008年までの2年間である。他に、民間企業から、少額のファンディングを受けている。

(iv) その他、プレスリリースの実績など

アゲハチョウの複眼という身近な話題でユニークな分野を扱っているだけに、啓蒙書や百科事典の著述は多い(参考資料「研究者データ」(割愛))。

(4) 応用に向けた発展状況

さきがけ終了後、昆虫色覚系の研究をとおして害虫防除への応用の道を探ってきており、既に企業化されている。

また、米国防総省が昆虫色覚の分野に研究助成金を出しているという事実があるが目的は不明である(蟻川氏談)。

(5) 人材育成の面からの参加研究者の活動状況

さきがけ研究領域で同じあるいは似た分野を手がけた研究者はなかったため、領域内でのネットワーク作りはさほど行われなかったようであるが、共同研究してきた木下充代氏が同大学院の助教に就任した。

(6) 社会的な効果・効用

短期的には農業や家庭での害虫の防除が対象になるうが、長期的には、昆虫が偏光振動面の違いを色として識別することがもし事実であれば、色覚のメカニズムを検出器や人工感覚器に応用できるかもしれない。

(7) 経済的な効果

住宅用低誘虫照明器具「ムシベール」(某電器メーカー製)は、特殊素材を照明のカバーに塗り込むと405nm以下のUV(虫を誘う波長帯)を遮断するので害虫防除に利用する。特殊素材として塗り込む物質の特許化した。年商数億円になるという。

(8) さきがけ研究制度に対する意見

さきがけの資金投入は、サイズとバランスがよくとれていた。しかし、最近のさきがけの募集内容は、応用サイドに傾いている傾向が見られ、ポスドクになかなか基礎研究分野での職がなく、どうしても応用的な周辺分野に流れていって戻ってこないという。基礎研究の空洞化が進んでいるという指摘があった。

3-2-2 骨形成過程に関わる遺伝子群の解明

(小守壽文 (第1期))

(1) 研究期間中の達成度

(i) 小守氏は、さきがけ前は、白血病の原因遺伝子の探索など、血液分野が対象であり、Harvard 大学に留学中もこの分野で *aml 1* (*runx 1* と同じもの) を見つけ、遺伝子欠損マウスを作製したが、発表では米国に先を越されてしまった。白血病に関連する転写因子 *runx 1,2,3* を発見して各々の遺伝子欠損マウスを作製し、その機能を解明する過程で、*runx 2* が欠損すると骨芽細胞を欠損し、骨がまったくできないことを発見して、1997年、雑誌 *Cell* に発表した。さきがけに応募したのはこの頃で、*runx 2* という大きな研究対象を既に見つけていたことで、小守氏の研究分野が血液から骨へと大きく転換した。当初、*Core binding factor $\alpha 1$* (*Cbfa1*) と呼んでいた因子を、以後、統一して *runx 2* と呼ぶようになった。ちなみに、*Cbfa1*、*runx 2*、*aml 3* は同じものである。さきがけでは、*runx 2* の機能解析を詳細に続けて、それが、骨形成におけるマスター遺伝子であることを明らかにした。また、*runx 2* が軟骨細胞の成熟にも必須の分化促進因子であることを発見したことは、さきがけ研究でのもうひとつの重要な成果である。

一方、(財)日本宇宙フォーラムに骨の重力応答遺伝子の同定と機能解析が採択され、その研究代表者として、重力応答遺伝子を欠損することにより骨細胞がなくなる特殊なマウスを作製した(未投稿)。現在は、*runx 2* と重力応答の2本柱で研究を展開している。

(ii) 研究のねらい

未分化間葉系細胞から各種骨格系形成細胞への分化(骨細胞への分化は図 3-2 参照)は、異なるファミリーに属する転写因子によって支配されている。*Cbfa1* (*runx 2*) が、骨芽細胞の分化に関わるマスター遺伝子だということは、さきがけ開始時点でわかっていたが、軟骨細胞、破骨細胞の分化への関与はわかっていなかった。これらへの関与と機能を明らかにするとともに、ほかの関連因子を探索し、また、*Cbfa1* のターゲット遺伝子を見つけることで、骨形成の調節機構の全体像を明らかにすることが、さきがけ期間中だけでなく現在の目標にもなっている。

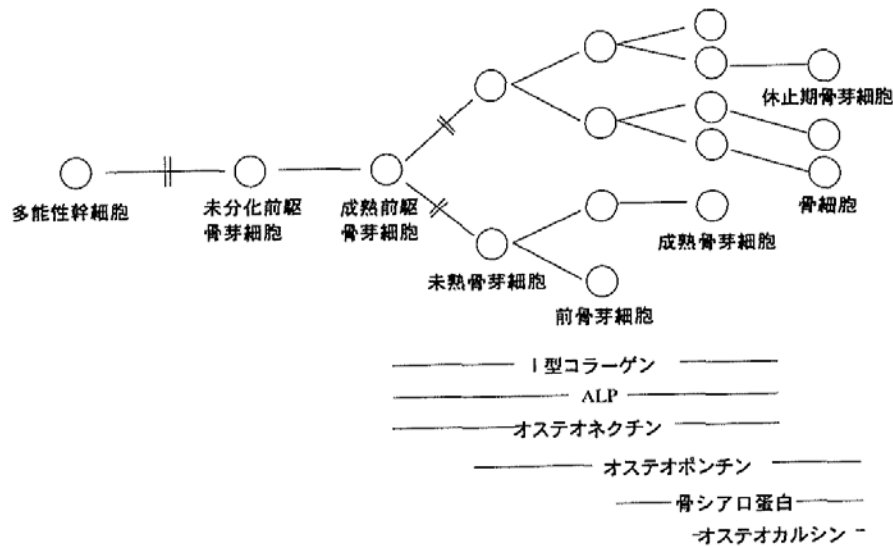


図2 骨芽細胞の分化
未分化間葉系細胞より骨芽細胞を経て骨細胞へと分化する。骨芽細胞はその分化段階により種々の骨基質を産生する。ALP: alkaline phosphatase

図 3-2 (研究終了報告書より転載)

(iii) さきがけ期間中の成果

runx 2 の遺伝子欠損マウス、Tg マウスを用いた機能解析を詳細に続けて、runx 2 が骨形成におけるマスター遺伝子であることを明らかにした。また、runx 2 が軟骨細胞の成熟にも必須の分化促進因子であることを発見したことは、さきがけ研究でのもうひとつの重要な成果である。このほか、runx 2 は、未分化間葉系細胞から骨芽細胞系列への分化決定（分化過程の初期に働く）、脂肪細胞系列への分化抑制、成熟骨芽細胞における基質産生、肥大軟骨細胞における基質産生、軟骨への血管侵入、破骨細胞分化と骨格形成などに重要な役割を果たしていることを明らかにした。一部は、さきがけ後も継続して発展した。

(2) 研究期間終了後の展開

(i) 小守研究室の特徴は、骨形成のステージごとに機能を解明し、遺伝子欠損マウスや Tg マウスを自分で作製して vivo で確認するという、非常に堅実な手法とプロセスを基本としていることにある。

(ii) さきがけ期間後の成果

① 1999 年にさきがけは終了したが、その後 2 年間、SORST を起ち上げ、runx 2 が分化過程の初期に働き、Cbfb がその補因子（共役因子）であることを発見した。Runx 2 は、骨芽細胞後期分化では抑制的に働くこと、また、骨細胞への移行を強く抑制することを明らかにした。

② runx 2 には 2 つのアイソフォームがあり、異なる Cbfb 依存性を示すとともに、Cbfb は、

アイソフォームごとに異なる調節をしていることを明らかにした。

- ③ **runx 2** と **runx 3** が、軟骨細胞の成熟に必須であることを明らかにした。
- ④ **runx 2** ヘテロ変異マウスでは、変形性関節症になりにくいという所見を得た。
- ⑤ **runx 2** は **RANKL** を誘導し **OPG** を抑制することにより、破骨細胞分化を促進する。
- ⑥ **runx 2** は、小守氏がファンディングを受けている先の企業が関心を示し、共同研究してきた成果を権利化した。既に登録された 3 件の特許の中では、唯一、国際出願しているものである。

(iii) 当該研究分野の発展状況（他研究者の動向も含めて）

A. B. Stein がこの分野で小守研究室と似たような仕事をしている。Stein の資金は豊富なようだが、研究内容自体に、氏はさほど脅威を感じてはいないようである。

研究内容に関心を示して、外国から共同研究を申し入れてくるケースも珍しくなく、現在は、2 名（ポスドク 1，院生 1）の中国籍研究者を受け入れている。

また、異分野との連携という意味では、この研究対象が長崎大学内の重点領域に指定され、小守氏がリーダーを務めている。口腔外科、放射線科など臨床研究との連携は強い。

最近では、J S T の戦略的国際科学技術協力推進事業の一環として、日韓研究交流の平成 20 年度採択課題に選定され、骨形成における、**runx 2** 翻訳後修飾に関与する酵素 **pin 1** の役割を解明する新課題がスタートした。

(3) 科学・技術の進歩に貢献する成果

(i) さきがけ終了後の原著論文と被引用件数

Komori T と **Cbfa1** で検索した結果には、とくに漏れはないが、ある時期から **runx 2** に名称を変更して投稿しているのも、とくに最近のものは、**runx 2** でも検索した方がよいとのことである。図 3-3 はあくまで参考までに示す。

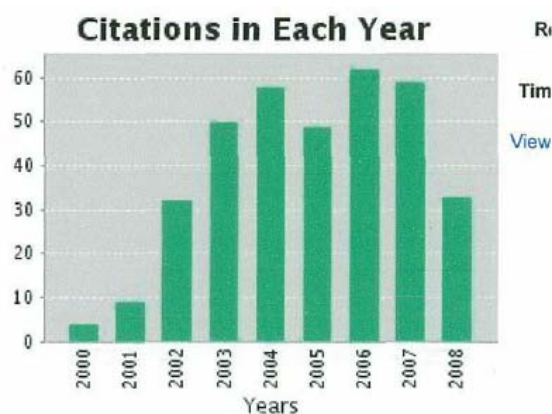


図 3-3 被引用件数の推移（ISI Web of KnowledgeSM , Komori T と **Cbfa1** で検索）

(ii) 出願特許と登録状況

4 件出願し、3 件が登録されている。中でも、特許 359172 号「骨・関節疾患関連遺伝子」

は、現在、小守氏がファンディングを受けている先の企業が興味を示し、共同研究してきた成果の権利化だという。登録した 3 件では、唯一、国際出願しているのも、実用化可能性の高いものと思われる。もう 1 件は、Tg マウス作製と利用に関するもので、これも長崎大学 TLO を介して国際出願しているが本調査時点では未登録。

(iii) さきがけ終了後の研究助成金獲得状況

基盤研究 (B) は、2007-2008 年の 2 年間。また (財) 日本宇宙フォーラムからの助成金は、年額 1,291,500 円で 3 年間。ほかに、民間企業から、少額のファンディングを受けている。

(iv) その他、プレスリリースの実績など

Nature Genetics の論文内容がマスコミに取り上げられたことがある。

(4) 応用に向けた発展状況

まず、骨・関節疾患における治療薬の開発可能性が挙げられる。とくに、軟骨の形成過程を調節する因子を発見し、これを用いたスクリーニング系に化合物ライブラリーをかけて創薬に生かす道に可能性がある。さらに、もうひとつの可能性として、分化・成熟の調節機構がわかってくれば、骨の再生、骨粗鬆症の予防・治療、関節軟骨の再生による変形性関節症の治療など、治療法の改善にも役立つと期待される。

(5) 人材育成の面からの参加研究者の活動状況

さきがけ研究領域で同じあるいは似た分野を手がけた研究者はなかったため、領域内でのネットワーク作りはさほど行われず、共同研究に発展したり、人事交流がおこなわれた形跡はない。ただ、米国留学から帰国後、さきがけの資金を獲得したおかげでポスドク (外国人) の雇用もできたことで **runx 2** の研究推進に大いに役立った。また、この制度のおかげで血液から骨代謝への研究分野の移行がスムーズに行えた。独立した研究室を構えることが出来たこともさきがけ研究のおかげだと評価している。

(6) 社会的な効果・効用

骨・関節疾患の分野は、高齢化社会に向かって、今後ますます患者人口が増え、予防・治療面での必要度も高まることが予想される。基礎研究が発展すれば医学分野なので、治療面では間葉系幹細胞を用いた骨・軟骨の再生医療の道が開ける可能性がある。また、創薬などにつながる取り組みが期待できる。

(7) さきがけ研究制度に対する意見

さきがけの資金を獲得したおかげで独立ができ、助手 (当時) の身分としては考えられないポスドク (外国人) の雇用もできた。当時としては例が少なく、よい先例になったと考えられる。

実施期間については、3年では短いという指摘があった。起ち上げに時間がかかり、実質2年くらいで研究をまとめなければならないので、課題によってはもっと長期間を柔軟に考えてほしいとの要望は、ほかの課題研究者からもあった。ただし小守氏の場合には、さきがけに続いてSORST事業への参加2年間があったので、発展研究への移行がスムーズに行った事例として挙げられる。

3-2-3 アサガオ (*Ipomoea nil*)のモデル植物化に関する研究

(仁田坂英二 (第1期))

(1) 研究期間中の達成度

(i) この研究課題の概要と背景

仁田坂氏は、子供の頃からアサガオ栽培に興味があり、さきがけ研究に加わったことが契機になって国立遺伝研と接触し、約550系統からなる変異系統の維持・更新を行うようになった。

アサガオの第1次ブームは江戸時代文化文政期にさかのぼり、園芸文化として隆盛期を迎え、その後、幕末と昭和期に第2次、第3次ブームがあったが、トランスポゾンの概念がない時代から、連綿と日本固有の伝統文化として根付いている。

第2次大戦後、こうした維持・更新が途絶えていたのを、仁田坂氏が国立遺伝研と接触し、管理されていたタネを九大に移して更新したことにより、アサガオの変異種研究と、シロイヌナズナに匹敵する標準植物としてのインフラ整備が進んだと言える。

江戸期当時の古文書や絵を参考に、変異種を栽培して、ほぼ当時のレベルと数の変異種をそろえたと自認している。教科書やマスコミに植物の話題としてとりあげられることも多く、直接の応用ではないが、日本の科学教育と精神文化に少なからぬ貢献をしている。

(ii) 研究のねらい

日本独自の伝統的園芸植物であり、古典遺伝学的知見が蓄積しているアサガオを、分子生物学上のモデル植物とすることを視野に、「基礎的な環境を整備すること」にある。

(iii) さきがけ期間中の成果

① アサガオの突然変異体は **Tpn1** ファミリーと呼ばれるトランスポゾンによって誘発されており、遺伝学的解析を行ううえでの貴重な遺伝子資源である。ほとんどすべての系統更新を終え、突然変異形質の写真記録を行った。

② ゲノム解析を行ううえであまりに不完全であった連鎖地図をほぼ完成した。

③ **Tpn1** ファミリーの全容を明らかにすべく、遺伝子クローニングを行った。

④ シロイヌナズナの突然変異体と相同な表現型を示すアサガオの突然変異体につき、相同性を利用して形態形成遺伝子を単離し、クローニング・解析を行った。

⑤ アサガオとその近縁種の進化学的解析を行った。とくに、葉緑体遺伝子の **matK** を指標

にして系統関係を解析した。

(2) 研究期間終了後の展開

(i) さきがけ期間終了後の成果

- ① 上記連鎖地図の出版準備中。
- ② **Tpn1** ファミリーが他の生物に見られない特殊な構造をしていることを明らかにし、引き続きトランスポゾンのクローニングを進めて、主だったグループの 20 種類以上の完全な塩基配列を決定した。
- ③ アサガオの突然変異系統の維持に関する **NBRP** の中核機関としての業務を軌道に乗せることに貢献した。また、貴重な資源を、博物館をはじめ各地で展示し、文献解析などにも協力している。
- ④ トランスポゾンを動かす酵素トランスポゼースの発見（調査時点では未投稿）。
- ⑤ 進化論的解析 **matK** については、終了後進展なし。「形」のほうに資源を集中した。

(ii) 当該研究分野の発展状況（他研究者の動向も含めて）

東北大と共同で重力感受性の変異種を発見した²。岡崎国立共同研究機構基礎生物学研(当時)で研究集会を隔年に開催するようになった。基礎生物学研の飯田滋氏はアサガオの色について研究しており、共同研究先でもある。

(3) 科学・技術の進歩に貢献する成果

(i) さきがけ終了後の原著論文と被引用件数

Nitasaka E と *Ipomoea nil* で検索した結果、被引用件数は 2005 年以降、年間 10-17 件程度で、特異な分野だけに多くはない。

(ii) 出願特許と登録状況

八重咲きアサガオに関し特許化の件を J S T とも相談したが、とくに特許化にむけて動くことはしなかった。以後、さきがけの研究成果について特許化する動きは調査時点では起こしていない。

(iii) さきがけ終了後の研究助成金獲得状況

現在は、2007～2011 年まで、第 2 期の文科省バイオリソースプロジェクト (**NBRP**) の資金を受けている。金額は、第 1 期 (2002～2006 年) と同規模である。

² The Gravity-Regulated Growth of Axillary Buds is Mediated by a Mechanism Different from Decapitation-Induced Release. *Plant & Cell Physiology*. 49(6):891-900, June 2008. Kitazawa, Miyazawa, Fujii, Hoshino, Iida, Nitasaka; Takahashi

さきがけの研究費については、科研費の場合と異なり、助教が自分で管理できるという点で研究者にとって大きな利点がある。使途としては、機器類・備品類が多く、とくに当時購入したシークエンサーは古いがいまも研究室で現役である。研究費は書類準備や見積もりが面倒で、旅行計画書作成などは煩わしかったが、とくに不都合はなかった。

(iv) その他、プレスリリースの実績など

とりあげられた教科書の事例としては、下記のものがある。

高校「生物 I」(三省堂)

副読本「図説生物」(アサガオの系統、東京書籍)

マスコミに取り上げられた最近の事例としては、NHK教育テレビで年 1 回程度、日経サイエンス、Newton にも掲載されている。

九大構内には小さなアサガオ農園があり、変異種の栽培をおこなうとともに 4℃の冷室による系統保存庫を設置してある。

(4) 応用に向けての発展状況

サツマイモはアサガオと同じ属なので、実施期間中に作成した連鎖地図(遺伝子間の距離)は、サツマイモの分子育種に使える。

さきがけ期間中にアサガオのトランスポゾン 3 1 種を同定したが、終了後さらに増加している。また、シロイヌナズナは、すでに標準植物としての地位を確立しているが、アサガオも、これに匹敵するものとなる可能性がある。ほかに、園芸植物を通じて、植物科学全般への理解・啓蒙、日本の伝統文化に対する理解を深める意義は大きい。

(5) 人材育成の面からの参加研究者の活動状況

同分野の研究拠点は国内に 3 つある。自然科学研究機構・基礎生物学研の飯田滋氏(アサガオの色)、筑波大学の小野道之氏、小野公代氏(花成誘導)、それに九大の仁田坂氏(アサガオの形)の 3 箇所である。また、転写産物のデータベースなどは、NBRP に引き継がれている。

(6) さきがけ研究制度に対する意見

自分で管理する研究費ができ、研究が加速されたことはさきがけに加わったおかげであろう。系統の維持更新に関わる研究者には、この分野の性格上、細く長く支援してほしいという要望が仁田坂氏から出された。

3-2-4 ランダム配列からの機能性蛋白質の創出

(四方哲也(第 1 期))

(1) 研究期間中の達成度

(i) この研究課題の概要と背景

さきがけでまず始めた手法は、天然蛋白質カタラーゼのC末端に10数アミノ酸残基のランダム配列を連結し、ランダム伸張変異法を開発した。

従来のランダム点変異法と比較すると、野生型酵素より高機能の変異型酵素が現れる頻度が、伸張変異法のほうが点変異法より10倍高いことを明らかにした。

この手法をもとに、さきがけ期間中は、コンピューター内で初期ポリペプチドとしてランダム配列を用意し、シミュレーションによって世代を重ねると、選択をかけた基質結合部位以外の領域は、選択をかけていないにもかかわらず、一定の形に収束するよう進化していることを示した。ランダム配列を提示したファージのライブラリーを調製し、遷移状態アナログを基質としてそれへの結合能だけで選択をかけたところ、結合能の増加を観測した。一方、「形とはたらき」終了後も引き続き、ファージのG3ドメインについて、ランダム配列が世代を重ねることで大腸菌への感染能が高まることを確認し、最適化を実証する進化実験を進めた。この研究は、さきがけ「形とはたらき」第1期終了後も、さきがけ「協調と制御」(2000-2005)に四方氏が加わることで発展し、いわば第2段階として、2種の生物の共生系形成の解析をおこなうことで環境適応性の基礎的知見を得ることに重心を移している。

さきがけ発足当時、*cite-directed mutagenesis* 全盛で、ランダム配列の人工進化など荒唐無稽と思われ見向きもされなかったが、敢えて取り組んだところに独創性が窺える。

(2) 研究期間終了後の展開

アプローチの仕方や手法に違いはあるが、同じ研究分野として後から参入した代表的研究者に Harvard Med.School の Jack Szostak がいる。さきがけ終了後、研究者は増加しているが、途中で挫折していった人も多い。

(3) 科学・技術の進歩に貢献する成果

(i) さきがけ終了後の原著論文と被引用件数

Yomo T*と *random sequences, artificial proteins* で検索した結果では、被引用件数は2003年以降、年間15-20件程度で推移している。

なお、さきがけ終了以降の原著論文については、四方氏自身が最重要論文と認めているのは、*Mol.Biol.Evol.*,25(6),1113 – 1119(2008)である³。

(ii) 出願特許と登録状況

³ Hitoshi Toyota, Masato Hosokawa, Itaru Urabe, and Tetsuya Yomo Emergence of Polyproline II-Like Structure at Early Stages of Experimental Evolution from Random Polypeptides. *Mol Biol Evol* 2008 25: 1113-1119.

出願特許は5件。いずれもクロマトやセンサーチップなど装置や手法に関する技術的なもので、概念特許の範疇はない。出願国は日本のみ。成立はまだ1件もない。

出願の考え方、特許戦略については、コストと時間がかかることと、成立する公算を考えた場合、基礎研究者に過剰な負担はかけられないことも事実であろう。

(iii) さきがけ終了後の研究助成金獲得状況

現在は、科研費、文科省グローバルCOE、ERATO グループリーダーなど4件が動いている。

(4) 応用に向けて発展状況

エビデンスをもって応用可能性を語るのは時期尚早な段階である。

(5) 人材育成の面からの参加研究者の活動状況

さきがけ応募時には、人工進化という考えに否定的な意見が多く、採択が危ぶまれたが、研究総括の判断で採択された。

四方氏自身は、さきがけ期間中に助教授となり（1998）、2006年に教授に就任した。

(6) 社会的な効果・効用

現段階ではまだ考えにくい状況にある。

(7) さきがけ研究制度に対する意見

さきがけ制度については、他研究者と同様、好意的に受け止めている。助手であったさきがけ開始当時、四方研究員のアイディアに対して理解を示してくれたのは丸山研究総括（故人）はじめごく少数だった。現在では、代表的な成果を挙げた1人として、JSTの近著「さきがけものがたり」にも掲載されている。応用への道筋はまだ遠いが、さきがけの研究にそうしたものを求めることを否定し、見識の高い研究総括と有能な有識者（領域アドバイザー）数名がやらせてみようと言えやらせる「さきがけ」の良さを維持してほしいとの要望は強い。その点で、丸山研究総括の偉さは、「本質的なところに力を注げ」と言って、ときに研究者の盾となって独断で進めていったところにある。

3-2-5 細胞内小器官ゴルジ体はなぜ特徴的な層板構造をとるのか

（近藤久雄（第2期））

(1) 研究期間中の達成度

(i) この研究課題の概要と背景

近藤氏はロンドンに5年、ケンブリッジに5年、計10年間イギリスに留学し、さきがけ期間中もケンブリッジ Imperial Cancer Research Fund, Cell Biology Lab. で研究を行い、

さきがけ期間終了とほぼ同時期に日本に帰国した。したがって、さきがけ研究課題を留学先ですべて行ったというきわめてまれなケースに属する。膜融合関連の蛋白質 p97 の発見者は、ドイツの J. Peter であるが、この蛋白質の構造や膜融合に果たす役割を明らかにしたのは近藤氏であり、続けて新因子 p47, p135 の発見と構造決定を行い、これら 3 者の複合体も構造解析した。ユビキチン化や蛋白質の品質管理に関わる研究も近藤研究室で行っており、有力な競合相手は世界に 3 グループほどあるものの、ゴルジ体関連の膜融合蛋白質の構造決定と機構解明は近藤研究室の独壇場の観がある。近藤氏は、留学時代から一貫してゴルジ体を対象に研究を続けており、さきがけ研究での p135 の発見と機構解明をテコにして、生化学的アプローチを基にした独自の視点からの研究戦略を持ち、次々と新しい関連蛋白質の発見と機構解明に取り組んでいる。とくに、みずから確立した小胞体、ゴルジ体の *in vitro* 再構成系を持っていることが、この分野における強みである。

(ii) 研究のねらい

Golgi 体は、非常に動的な細胞内小器官であり、細胞における蛋白質や膜の集配送センターの機能を担っている。Golgi 体の細胞周期変化を分裂期と間期に 2 分した場合、分裂期から間期にかけては膜融合機構として従来から知られる NSF 経路のほかに p97/p47 経路があり、間期から分裂期にかけては小胞化機構がはたらく (図 3-4 参照)。

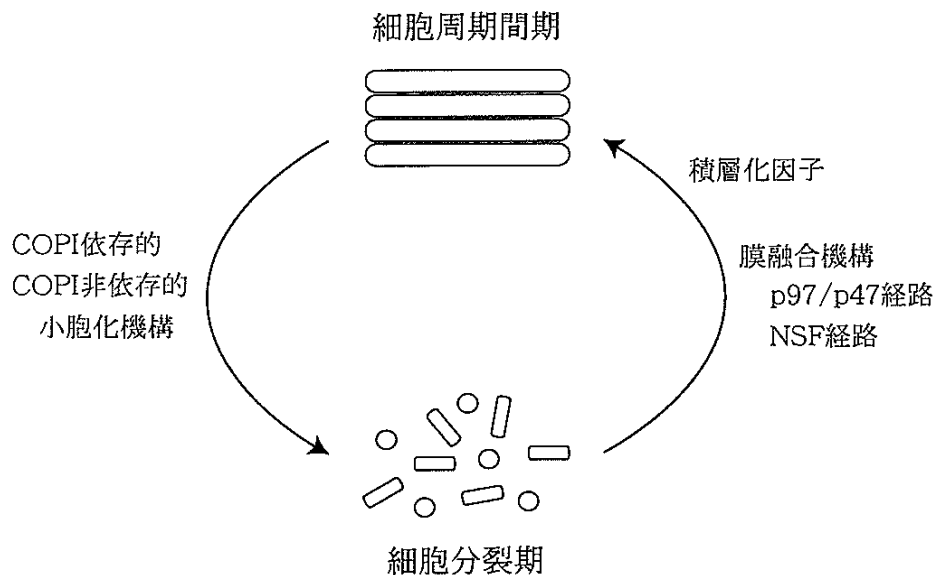


図 1 ゴルジ体の細胞周期変化

図 3-4 (研究終了報告書より転載)

動物細胞の細胞分裂の過程で小胞体や Golgi 体は小胞化するが、この小胞化は細胞分裂後

の娘細胞に細胞内小器官を分配するうえで重要と考えられている。また、分裂期には微小管構成蛋白質であるチューブリンが中心体関連蛋白質と共に再配列する。

小胞化した Golgi 体は娘細胞に分配され、それぞれの娘細胞で Golgi 体の層板構造が速やかに再構成される。「さきがけ」における近藤氏の研究の核心部分は、この再構成機構の解析にあった。

(iii) さきがけ期間中の成果

Golgi 体の再構成には、Golgi 体膜の融合が必要であるが、それには NSF あるいは p97 という ATPase が必要である。近藤らは、p97 の補因子 p47 及び膜上の受容体 syntaxin5 (膜上蛋白質 SNARE のひとつ) を同定した。p47 は、分裂期に ATP 加水分解依存的にリン酸化され、膜融合阻害すなわち小胞化を起こす。再構成系にのみ特化した役割を担っている補因子である。「さきがけ」では、新たに p97/p47 経路に必須の新規因子 p135 を発見した。p135 は、p97/p47 複合体と結合し (3 者複合体)、ATP 加水分解依存的に、p135/p97 と p47 に解離して、膜上蛋白質 SNARE の活性化を起こすと考えられる。さらに、GFP-tag により小胞体を可視化したうえで、小胞体網状構造の細胞周期依存的な形成を再現した。抗 p135 抗体でこの形成は完全に阻害されることから、小胞体網状構造の形成にも p135 が必須因子であることを明らかにした。

また、分裂期に p47 がリン酸化されることが小胞化の機構であるが、さきがけ期間中から終了後にかけて、リン酸化部位を変異させた p47 を発現する系を確立するという試みも行っている。研究総括が、課題事後評価の中で、近藤研究室の成果は、本さきがけ研究で期待し得る最大のアウトプットのひとつだと高く評価している。

(2) 研究期間終了後の展開

(i) さきがけ期間後の成果

膜融合経路に関連した蛋白質 p97/p47 複合体、SNARE、p135 は、その構造決定や機構解明がすべて近藤研究室でなされており、「さきがけ」後、三菱化学生命科学研究所との共同で、新因子 p37 も発見されている。新因子 p37 は、小胞体や Golgi 体に局在し、細胞周期の間期において、p97/p37 複合体を形成し膜融合することで細胞内小器官の維持にはたらし、その機構は、新規の膜融合経路として、細胞分裂後の再構成系とは異なる仕組みであることが明らかになった。p97/p37 は、間期に働く系として p135 も必須であり、p97 は補因子を使い分けられていると言える。なお、分裂期には、Golgi 体を壊すことが必須であり、これが残った状態では、分裂が止まったまま M 期にとどまってしまう。

また、GFP-tag により小胞体を可視化したうえで、小胞体網状構造の細胞周期依存的な形成を再現することで機構解明する研究も、小胞体の *in vitro* 再構成系を確立したことで、更に研究範囲を拡げて発展している。

(ii) 当該研究分野の発展状況 (他研究者の動向も含めて)

ノックアウトマウスを用いず、ある意味では正攻法の細胞工学的アプローチにより、

p97/p47 関連蛋白質を次々に単離同定することによって、今後も重要な膜融合関連蛋白質を発見する可能性がある。P47、p135 など主要関連蛋白質の抗体をすべて持ち、*in vitro* 再構成系も持っていることから、無用な競争を避けられ、この分野での近藤研究室の立場を確固たるものにしていく。彼らの研究戦略も、こうした生化学的手法においては他に追随を許さないところにある。近藤研究室では現在、小胞体の網状構造形成をいろいろなステップに分けて、関与する因子を単離しようと地道な取り組みをしている。

一方で欧米は、こうした知見を発生・分化につなげて考えていこうという傾向が強いが、近藤研究室は、細胞工学の拠点作りに向かって基礎研究の足場固めに専念している。

膜融合の研究分野では、いずれも雑誌 *Cell* の editors である著名な研究者（EMBL（欧州分子生物学研）の Iain Mattaj（独）、Rappaport（米）ら）が競合相手であり、近藤研究室以外の主要グループは世界でもこれら3箇所である。

(3) 科学・技術の進歩に貢献する成果

(i) さきがけ終了後の原著論文と被引用件数

Kondo H と Golgi で検索した結果を図 3-5 に示す。この分野の研究者は多くないということだが、ほかの研究課題に比べれば、被引用件数が 2004 年計 180 件と比較的多い。

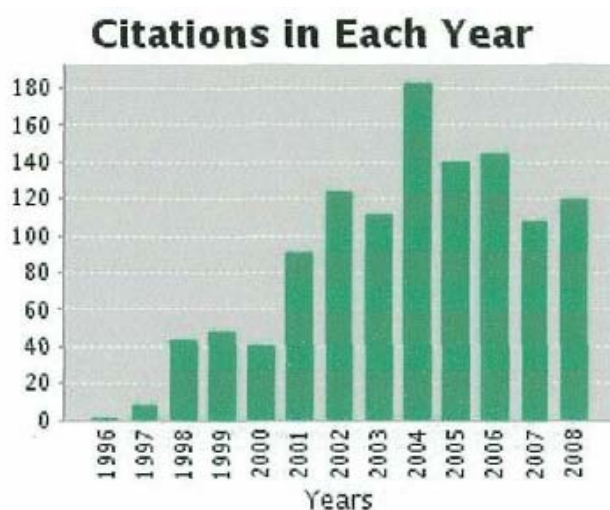


図 3-5 被引用件数の推移（ISI Web of KnowledgeSM, Kondo H と Golgi で検索）

(ii) 出願特許と登録状況

過去も現在も特許化については検討されていない。

(iii) さきがけ終了後の研究助成金獲得状況

現在は、2008～2009 特定領域研究、2007～2011 グローバル COE プログラムに採択されている。また、さきがけ終了前後に、研究期間中の研究者数名と組んで、SORST に採択された（さきがけの継続として、細胞周期間期での p97/p37 の機構を解明）。

(4) 応用に向けて発展状況

Golgi 体の層板構造ならびにその再構成系という、きわめて基礎的な分野であるが、発見された蛋白質の挙動と役割を解明する中で、疾患との関連も示唆されるデータが出つつある。

このほか、構造異常蛋白質を蓄積する小胞体ストレス (ER ストレス) は神経変性疾患の発症に深く関連するので、近藤氏自身に企業化や応用面への関心はないが、この分野が潜在的に疾患原因究明と創薬のターゲットあるいはツールとなる可能性がある。

(5) 人材育成の面からの参加研究者の活動状況

講座制がなくなってスタッフも減っている背景もあり、ノックアウトマウスは使わずに研究を進める方法をとっている。人材育成については、特筆すべき事項はない。

ただ、さきがけ終了と同時に、研究期間中の研究者数名と組んで、SORST (2002~2005 研究課題「細胞内ゴルジ体・小胞体の形態異常と病態症状」) に採択され、さきがけの継続として、間期での p97/p37 の機構を解明した。研究成果は、2006 年 12 月 5 日の *Developmental Cell* に発表された⁴。

(6) 社会的な効果・効用

発展すれば医学分野なので、治療、創薬などにつながる取り組みが期待できるが、まだまだ具体的な道筋は見えていない。応用面よりも、細胞工学分野の基礎研究の拠点作りに全力を傾注しているというのが現況である。

(7) 経済的な効果

癌やリウマチ、自己免疫疾患の患者では p135 の発現レベルが上昇するという事実があり、いくつかの企業が関心を寄せているが、まだ具体的な動きにはなっていない。

(8) さきがけ研究制度に対する意見

「形とはたらき」は領域としてのまとまりがないことが、かえってよかったのではないか。むしろそれぞれが拠点づくりに貢献したし、地道な課題研究が評価された。

故丸山研究総括は、「流れに乗るのではなく、流れを自分で作れ」と言っており、ケンブリッジの指導教官ペルツ教授 (ノーベル賞受賞者) も全く同じことを言っていたようで、近藤氏は丸山氏の見識の高さにあらためて感服している。

研究はグローバル化が進んでどこでもやれることは確かだが、日本は日本でサイエンス

⁴ p37 Is a p97 Adaptor Required for Golgi and ER Biogenesis in Interphase and at the End of Mitosis. Uchiyama, Totsukawa, Puhka, Kaneko, Jokitalo, Dreveny, Beuron, Zhang, Freemont, Kondo. 1 December 2006. *Developmental Cell*. 11(6) pp. 803 - 816

をしっかりと打ち立てるべきである。留学先からもどってきた人が、研究を継続できずに辞めていくケースを氏は多く見ており、理研やJST事業など国内にもどるための「つなぎ」の機能が、施策として必要ではないかと述懐していた。

3-2-6 低分子化合物による蛋白質の形とはたらきの制御

(袖岡幹子 (第2期))

(1) 研究期間中の達成度

(i) この研究課題の概要と背景

袖岡氏は、相模中研の主任研究員時代から有機合成化学分野で実績を重ねてきたが、さきがけの期間中に、生物学と化学の接点を研究対象とするようになって、自らが合成した低分子化合物の結合による相互作用が酵素の高次構造の変化や活性にどのような影響を与えるかを中心に研究を展開してきた。さきがけ期間中は、主に発癌プロモーションに関与するプロテインキナーゼC (PKC) を対象に、不活性型コンフォマーを安定化する低分子リガンドを探索することを目標に合成を展開した。低分子リガンドの骨格としてはベンゾラクトンを選択し、PKCのリガンド結合ドメインにある2つの結合サイトにそれぞれ結合してコンフォマーを安定化させるべく、ベンゾラクトン2分子をリンカーでつないだ二量体を各種合成し、PKC活性化を阻害するアンタゴニストを見いだそうとした。

(ii) 研究のねらい

主に発癌プロモーション活性のあるプロテインキナーゼC (PKC) を対象に、不活性型コンフォマーを安定化する低分子リガンドを探索することを目標に合成を展開した。活性化剤としてすでに知られていたホルボールエステルとPKCのリガンド結合部位との複合体の構造を参考にして、ベンゾラクトン構造を新規リガンドとして設計した。

これら低分子リガンドがPKCのリガンド結合ドメインにある2つの結合サイトに同時に結合して、不活性型コンフォマーを安定化させるように、ベンゾラクトン二量体を各種合成し、PKC結合能を測定してアンタゴニストを見いだそうとした。

(iii) さきがけ期間中の成果

さきがけ期間中の成果は以下の通りである。

- ① PKCの一次構造、三次構造情報などをもとに高次構造と活性化(あるいは不活性化)のメカニズムを推定した。
- ② PKCのリガンド結合ドメインには2回の繰り返し配列があり2つのリガンド結合部位に相当する。また、このリガンド結合部位には擬基質配列と呼ばれる配列もあり、これらの情報を総合してPKC、リガンドの相互作用の模式図を作出した(図3-6)。

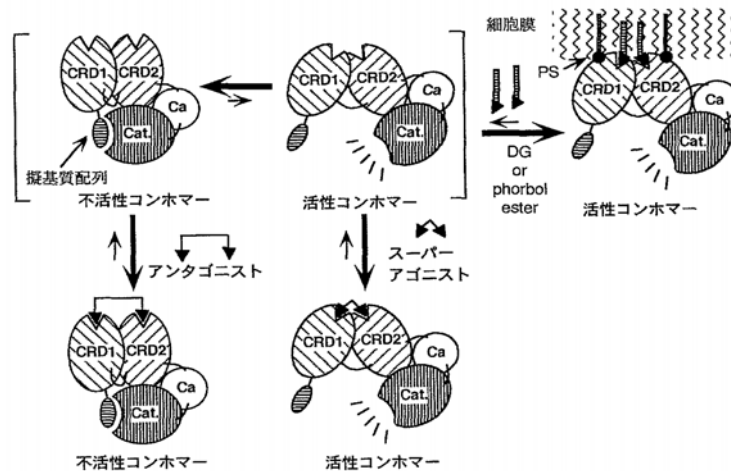


図2. PKC 活性化の推定分子メカニズムと各コンホマーを安定化する分子

図 3-6 (研究終了報告書より転載)

③ 2つのリガンド結合部位を各種リンカーでつなぐことにより、アゴニスト、アンタゴニスト活性の発現の仕方を変えることが出来ると考えた。

④天然のリガンドであるホルボールエステルの複合体の結晶構造解析情報を参考に、ベンゾラクトン誘導体を設計・合成した (図 3-7)。

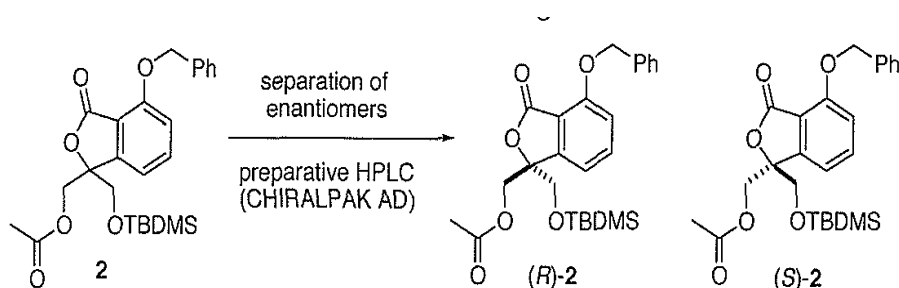


図4. ベンゾラクトン構造の合成

図 3-7 (研究終了報告書より転載)

⑤ これら合成ルートにおける鍵中間体 **2** (図 3-7) は両光学異性体の混合物であるが、これを分離しそれぞれの絶対配置を X 線結晶解析で決定した。

⑥合成したベンゾラクトン誘導体は、ホルボールエステルを用いた PKC への結合阻害実験により結合能を測定した。

⑦ (R)-の絶対配置を持つものが(S)-体よりも強く結合した。

⑧ ベンゾラクトン 2 分子を各種リンカーでつないだ二量体の合成と PKC 結合能の測定により、リンカーの長さから、活性型あるいは不活性型コンホマーにおけるリガンド結合

部位間の距離情報を推定できると考えた。しかし、酵素活性による比較実証をするまでにはいたっていない。同一条件下における酵素活性データの比較を可能にするには、膨大な時間と労力を必要とすると推察される。

(2) 研究期間終了後の展開

(i) さきがけ期間後の成果

① 新規リガンドとして、イソベンゾフラノン在设计・合成した。とくに疎水性側鎖の向きに着目し、脂質膜との相互作用をチューニングする新しいタイプの阻害剤を見いだした⁵。

② さらにイソベンゾフラノンリガンドの展開として、PKC の2つの結合サイトを区別する化合物を見いだした。

しかし、PKC は、その活性化にホスファチジルセリンやカルシウム、脂質膜が複雑にからむ酵素であり、さきがけ研究当初に考えていた以上にそのメカニズムは複雑なようであり、完全な解明にはまだ困難が伴う。

(ii) 当該研究分野の発展状況（他研究者の動向も含めて）

国内では、京都大学・院・農学研究科 入江一浩教授が PKC のアイソザイム選択的な薬剤をめざして研究している。

(3) 科学・技術の進歩に貢献する成果

(i) さきがけ終了後の原著論文と被引用件数

Sodeoka M*と protein kinase, ligand で検索した結果 (ISI Web of KnowledgeSM)、発表論文数は意外と少なく6件。これは、キーワードを protein kinase に絞ったためで、さきがけ終了後、その他の酵素とリガンドとの結合における構造活性相関について幅広く展開している。被引用件数については、検索にかかった6報について、コンスタントに年間計5~15件程度。有機合成化学協会誌 64(5)515-528(2006)、および ChemMedChem 2,1006-1009(2007)が、さきがけ研究の総まとめ的な論文である⁶。

(ii) 出願特許と登録状況

(財)相模中央研究所での研究成果（特許（細胞死抑制））⁷は、USP も EP も成立したが、

⁵ ChemMedChem. 2007 Jul;2(7):1006-9. Importance of interaction between C1 domain and lipids in protein kinase C alpha activation: hydrophobic side chain direction in isobenzofuranone ligands controls enzyme activation level. Hirai G, Shimizu T, Watanabe T, Ogoshi Y, Ohkubo M, Sodeoka M.

⁶ 平井剛, 清水忠, 袖岡幹子. プロテインキナーゼ C (PKC) の構造と活性化機構の解明を目指した新規 C1 ドメインリガンドの創製. 有機合成化学協会誌 64(5)515-528(2006). 2006年5月.

⁷ Drugs inhibiting cell death (出願番号: WO2000JP05496); Pyrrole derivatives and cell death inhibitors (出願番号: WO2000JP00675).

あとで放棄した。この特許データは、JST が絡んださきがけ研究の成果ではない。また、PKC 関連の特許は出願されていない。

(iii) さきがけ終了後の研究助成金獲得状況

CREST 「糖鎖の生物機能の解明と利用技術」の研究課題「がんや糖尿病等におけるシアリダーゼ異常の機構解明と制御」(H15 年度採択、研究代表者 宮城妙子(宮城県立がんセンター研究所長))で宮城氏の共同研究者(H15-20 年度)。

(4) 応用に向けて発展状況

PKC が発癌プロモーションに関与することから、その阻害剤は制癌剤としての開発可能性がいちばん高い。しかし、PKC 選択性の高い阻害剤はまだ見つかっていない。ちなみに、作用機作は異なるが、ATP 拮抗型 PKC 阻害剤として知られるものに、Staurosporine, Bryostatin など天然の化合物がある。

PKC の ATP 結合領域は 1 次構造の相同性が非常に高いために特異性を出すことが困難と考えられ、袖岡氏の本研究は、切り口の異なるアプローチと言える。

(5) 人材育成の面からの参加研究者の活動状況

袖岡氏は、さきがけ研究の途中で東北大学教授のポジションを得た。相模中研時代の共同研究者が民間企業に移っているが、東北大学多元研での共同研究者は、袖岡氏と共に 2 名(清水忠氏、平井剛氏)がそのまま現在の理化学研究所に一緒に移ってきている。東北大学での教え子は、6 名以上がこの研究分野で学位を取得した。もともと合成化学の出身だった袖岡氏が、化学と生物学の境界分野に関心を持つきっかけになったのがさきがけであり、以来、化合物合成を通じて活性データを集積し、構造活性相関を武器に酵素反応の機構解明と創薬基盤研究を進めている。なお、本調査後に明らかになったことであるが、袖岡氏は、2008 年度スタートした戦略的創造研究推進事業 ERATO 「袖岡生細胞分子化学」の研究総括に就任している。

(6) 社会的な効果・効用

出口は、やはり医療分野であろう。PKC の構造活性相関を通じた低分子の設計は、制がん剤の開発につながる可能性がある。

しかし、袖岡氏の主目的は化合物スクリーニングにあるのではなく、酵素-細胞膜、酵素-基質の相互作用を調べる機構解明によって、創薬にもつながる基盤技術を作ることにある。

(7) さきがけ研究制度に対する意見

非常に幅広い分野の研究者の集まりで、とくに領域会議では大いに刺激を受け、有機合

成化学者が生物学分野に興味を抱くきっかけになった。目先の成果を追い求めるなどという丸山研究総括のアドバイスに励まされ、基礎研究に没頭できた。さきがけ研究の成否は、研究総括の目利きと見識次第である。当時は、将来の新しい研究分野をいかに切り拓くかが大事だという研究総括の意思が浸透し、制度的にもユニークだった。袖岡氏は、最近では短期的な成果と応用を求める傾向が強くなっているのではないかと危惧している。さきがけの原点にもどり若い研究者が冒険できる仕組みを維持してほしいとの要望があった。

3-2-7 巻貝の左右性とはたらき

(浅見崇比呂 (第3期))

(1) 研究期間中の達成度

(i) この研究課題の概要と背景

動物は、内臓の形に明らかなように左右が非対称であり、左右が反転した鏡像体は一般に進化していない。しかし巻貝では、巻き方向だけでなく体のすべてが反転した鏡像体が繰り返し進化してきた。本研究課題では、野生の集団に見つかる鏡像遺伝子に着目し、生態と進化プロセスを研究することによって、鏡像体の進化の促進と阻害の要因を検証しようとした。

このさきがけ研究の最大の成果と言えるものは、自然の集団に実在する遺伝資源(3種の巻貝、後述)を、鏡像体の進化の実験的研究のために実用化したことである。

また、氏の研究は、巻貝の生態調査や遺伝学的手法などアプローチの仕方がユニークであり、長期にわたる野生集団の動態追跡なしには答が得られない実証研究の分野である点に特色がある。

(ii) さきがけ期間中の研究成果

① オナジマイマイの左巻を産む系統では、同一個体の母親が左巻と右巻の子供を産むことを明らかにし(対立遺伝子における極性決定能の欠失)、古典的な遅滞遺伝モデルの予測を否定した。

② タケノコモノアラガイの発生において、左巻と右巻で殻のサイズも形も異なり、たがいに鏡像対称には成長しないことが判明し、発生の左右極性次第で、核ゲノムに決定された殻の形が異なって発現する発生拘束を実験的に検出できた。

③ 同時雌雄同体であるタケノコモノアラガイは、従来の予想に反して左巻と右巻の間でも交尾を実現することを、行動生態観察の中で明らかにした。

④ 通常右巻のタケノコモノアラガイの左巻変異種を発見し、左右巻型の遺伝子頻度の変動パターンを追跡し、淘汰圧を定量的に検出した。同様に、通常左巻のスグヒダギセルでは右巻変異種を発見して、淘汰圧と行動生態との関連を明らかにした。これら左右二型集団は、遺伝子型や表現型の頻度の変動を追跡するには、格好のモデルケースであり、さきが

け終了後も鏡像変異の実験的研究を進める強力な武器になった。

(2) 研究期間終了後の展開

(i) 終了後の成果と当該研究分野の発展状況（他研究者の動向も含めて）

① 左右逆位はヒトでは種として存在しないが、カタツムリでは存在する。カタツムリは母型遺伝であり、核ゲノムには左右型で相違はない。細胞分裂の方向性は左右型で異なり、奇形の有無に関わってくる。核ゲノムは同じであるにも関わらず、細胞内の機能が異なることは、発生システムの違いに関連し、この研究結果は近く発表される予定。

② ヒトをはじめ脊椎動物、線虫は左右対称の放射卵割をするが、巻貝、軟体動物はらせん卵割をして左右が識別される。マレイマイマイは巻き方向だけでなく、内臓、交尾器も左右逆になり、安定して左右共存できる⁸。アイディア段階であるが、浅見氏は、精ほうのらせんが左右異なり、フェロモンまでが左右型で異なる可能性があると考えている。

カタツムリにおけるラセミ変異という概念は、さきがけ終了後に提唱され、受精後に左右巻型同数だったにもかかわらず孵化後に左巻きが減少する事実を説明した。

(3) 科学・技術の進歩に貢献する成果

(i) さきがけ終了後の原著論文と被引用件数

Asami T と *Amphidromus, enantiomorphy* で検索した結果 (ISI Web of KnowledgeSM) では、研究領域の特殊性と独自性を反映しているともいえるが、論文自体が少なく 2007 年の 1 報。被引用件数も 1 件。氏のさきがけ関連の論文発表は 2003-2007 年に計 3 報（研究者別データ（割愛））。この分野は、国際的な認知度がまだ低く、独特の分野だけに被引用件数も少ない。

(ii) 出願特許と登録状況

新発見はあるが特許出願は進めておらず、この課題は過去に出願ゼロである。

(iii) さきがけ終了後の研究助成金獲得状況

現在は、2008 年から 5 年間の科研費・基盤研究 B を受けている。ファンディングの基本姿勢に関し、さきがけと科研費との差別化は今後もしていくべきとの見解だった。

(iv) その他、企業化やプレスリリースの実績など

(4)項に後述する上島励氏との共同研究の内容は従来の常識をくつがえすもので、新種の進化のメカニズムを直接証明した点で、世界の教科書を書き換えるものになった。

教科書に取り上げられた事例として、下記の米国の教科書がある。

Evolutionary Pathways in Nature(USA) John C. Avise(Cambridge 社)

マスコミに取り上げられた最近の事例としては、下記がある。

朝日新聞 2008 年 5 月 11 日 (日曜版)「世界に誇る『左巻き』集団」

⁸ Sutcharit, C., Asami, T. and Panha, S. 2007. Evolution of whole-body enantiomorphy in the tree snail genus *Amphidromus*. *Journal of Evolutionary Biology*, 20:661-672.

科学的知識の啓蒙や理科教育の題材として、教科書やマスコミに取り上げられるケースが多いようである。

(4) 人材育成の面からの参加研究者の活動状況

同じ「形とはたらき」領域の東京大学・上島 励准教授とは、別々に応募し採択された関係であるが、さきがけ終了後も共同研究（正確には同一テーマではなく連携）を続け、上島氏は日本のカタツムリの分子系統解析、浅見氏は進化の立場から連携がおこなわれている。結果は、*Nature* (2003) に発表された⁹。

また、さきがけがきっかけで交流が始まり研究分野で連携しているタイの Panha らの研究室から、留学生2名を現在も受け入れている。

(5) さきがけ研究制度に対する意見

「さきがけ」に加わったことは一生の勲章と考えており、このような制度のなかで研究できたことを誇りに思う（浅見氏談）。丸山研究総括は日頃から、（目先の成果など）何も出なくてよいと言っていたが、知的興奮を誘うのがさきがけのような基礎研究であり、こうした制度をこれからも残してほしいと述べていた。

この分野は、研究期間が3年間では短い。当時アドバイザーも言っていたそうであるが課題によっては5年間を考えてもよいのではなかろうか。

また、この課題では海外野外調査などが必須になったが、さきがけ研究費を支出しようとしても手続きが複雑で引き出しにくかったそうである。海外調査のような予算執行は今後も起こりうるケースなので、マニュアル等を整備しておいてほしいとの要望があった。

以上

⁹ R. Ueshima, T. Asami. (2003) Single gene speciation by left-right reversal. *Nature* 425:679.