

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 「素過程と連携」
(1997～2002)
研究総括 大嶋 泰治

目次

概要.....	1
第1章 目的と概要.....	3
1-1 資料作成の目的.....	3
1-2 調査の対象者.....	3
1-3 研究領域の概要.....	3
1-4 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.....	6
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	
2-2 参加研究者全体の動向	
2-2-1 参加研究者の所属と職位.....	7
2-2-2 原著論文数の推移.....	8
2-2-3 特許出願の推移.....	11
2-2-4 研究助成金.....	11
2-2-5 受賞.....	14
2-2-6 さきがけ研究制度に対するコメント.....	15
2-2-7 参加研究者の研究成果の発展状況.....	16
2-3 座談会における代表事例の選定.....	34
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について.....	36
3-1 詳細調査の内容.....	36
3-2 代表事例の詳細調査結果.....	36
3-2-1 神経突起のパターン形成におけるシグナリング機構.....	36
3-2-2 DNA複製開始からDNA鎖伸長過程への移行機構.....	39
3-2-3 細胞系譜の観察によるショウジョウバエの脳神経回路モジュール構造の解析.....	41
3-2-4 ミヤコグサで開く根粒共生系の分子遺伝学.....	44
3-2-5 X線1分子計測による細胞膜動的機能解析.....	46
3-2-6 オートファジーの分子機構と生理的役割.....	49
3-2-7 生殖細胞の染色体分配の仕掛け.....	52

概要

本資料は、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「素過程と連携」(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、独立法人科学技術振興機構(JST)事業及び事業運営の改善等に資する追跡評価のために作成した。「素過程と連携」は、生命の営みにおける個々の細胞内要素の素過程と、複数の素過程の連携による様々な形質発現のダイナミックな様相を包括的に理解し、近年の生命科学により解明された個々の基本的機構をつなぎ合わせて研究する事を目指した領域である。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27名の回収を得た。アンケート結果に基づいて、研究総括と領域アドバイザーによる座談会を開催し、代表的な研究者を選定し、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、さきがけ期間中と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17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報以上原著論文を公表している研究者は2名であったが、さきがけ終了後には16名に増加した。研究助成金に関しては、さきがけ終了後に2億円以上の大型の研究資金を獲得した研究者が13名と多数見られた。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、個人の研究を尊重し、比較的広範囲な基礎研究に対して支援していること、定期的開催される領域会議において他のさきがけ研究者および領域アドバイザーと活発な討論が行われ、研究者の育成推進と同時に研究者間の相乗的効果が得られること等の利点についての意見があった。

代表的な事例に関しては、座談会で選定された代表的な研究者7名に対して、インタビューによる詳細調査を実施し、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、応用に向けて発展状況、人材育成の面からの参加研究者の活動状況、社会的な効果・効用、経済的な効果・効用について、その後の展開を明確にした。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。例えば、①科学・技術の進歩に貢献する成果としては、新しい分子の発見やそのメカニズムの解明、生命現象に対する新しい概念の提唱などが認められた。また、生物、化学、物理分野で最先端の世界的フォーラムであるGordon Research Conferenceにおいて、何名かの研究者が招待講演を行っている。さらに、著者名とキーワードによる被引用論文件数の推移を見ると、ほとんど

の研究者において、年ごとに被引用論文件数が増加している右肩上がりのグラフが描かれた。②代表的な研究者は、研究者としてキャリアアップし、世界的に活躍していることが分かった。③社会的、経済的な波及効果としては、研究成果による新しい事実が教科書や専門書へ掲載され、若手の研究者の教育等への貢献や、病理メカニズムの解明等から医療・福祉への貢献が期待された。

第1章 目的と概要

1-1 資料作成の目的

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、研究の継続と発展を踏まえ、あらためてプロジェクトと事業の意義を問い、成果を外部に発信するとともに、JST事業を評価して今後の事業運営の改善に資することとする追跡評価のための資料を作成する。

1-2 調査の対象者

追跡評価のための調査の対象者は、研究領域「素過程と連携」（1997-2002年）の参加研究者全員38名とした。調査の対象期間と対象者は表1-1に示した。

表 1-1 追跡調査対象期間および追跡調査対象者

	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

「素過程と連携」は、生命の営みにおける個々の細胞内要素の素過程と、複数の素過程の連携による様々な形質発現のダイナミックな様相を包括的に理解する必要があり、近年の生命科学により解明された個々の基本的機構をつなぎ合わせて研究する事を目指した領域である。本領域の38研究課題の位置づけについて、表1-2に示した。表から分かるように微生物からヒトに至る広範な生物種である酵母、線虫、ショウジョウバエ、ゼブラフィッシュ、マウスなどのモデル生物に着目し、先端的研究が展開している。その内容は、刺激の認識と信号伝達、DNA結合蛋白質の活性調節と転写因子の活性化などの素過程からなる遺伝子転写制御系、また細胞周期、成熟分裂への移行、物質輸送、修復と再生から器官分化と形態形成に関する研究などを対象としており¹、分子から細胞、器官、個体へとつながる共通な生命現象を捉えている。参加研究者の課題名、さきがけ以前、さきがけ終了時、調査時点での所属について、表1-3に示した。

¹ 「素過程と連携」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 素過程と連携における研究課題の位置づけ

分類	実験材料	分子	細胞	器官	個体	
微生物	バクテリア 酵母	II-14	I-7	X	X	
		I-8	I-2			
		I-11	II-13			
		II-1	II-17			
		II-3	III-6			
		II-19	II-7			
		III-8				
	植物	ミカヅキモ ミヤコグサ シロイヌナズナ	III-1	II-11 II-5		
		動物 無脊椎動物 線虫		II-20	I-3 II-10	
	ショウジョウバエ		III-4	II-2	I-1	
脊椎動物	アフリカツメカエル ウナギ ゼブラフィッシュ/メダカ 電気魚 ジムナルカス マウス ラット ヒト		II-15 I-9 II-8 II-12 II-7 II-4 III-5	II-6 I-4 I-6 II-16 I-10		
	計測法		II-9			

研究課題	研究者名	研究課題
第 1 期	工村 匡	神経突起のハターン形成におけるシグナリン機構
	大矢 禎一	細胞の形態形成を決定する分子機構の研究
	杉本 亜砂子	線虫の発生におけるプログラム細胞死の制御機構
	清水 誠	脊椎動物の新しい神経系形態形成遺伝子の同定
	高橋 克仁	組織修復と器管形成を制御する新しい細胞内分子機構
	高浜 洋介	Tリンパ球の分化と選択を決定づける細胞内信号
	谷 時雄	mRNAを運ぶしくみ: 制御ネットワークと核の動的機能構造
	升方 久夫	試験管内反応系を用いた分裂酵母複製開始制御機構の解析
	三浦 猛	ウナギが解き明かす精子形成の謎
	秘山 明子	腎臓ニューロンにおける痛み信号の処理機構
第 2 期	荒木 弘之	DNA複製開始からDNA延伸過程への移行機構
	伊藤 啓	細胞系譜の観察によるショウジョウバエの脳神経回路モジュール構造の解析
	岩崎 博史	相同組織えにおけるポリマー中間体プロセッシングの機構
	金井 好克	蛋白質/蛋白質相互作用による物質輸送機能発現の機構
	川口 正代司	ミヤコグサで開く根粒共生系の分子遺伝学
	岸田 昭世	体形成におけるWntシグナル伝達経路とAxinの役割
	倉橋 隆	T味Jド 書きを認識する分子機構
	後藤 田李子	神経細胞の生存シグナル伝達機構の解析
	佐々木 裕次	X線1分子計測による細胞膜動的機能解析
	澤 育	細胞はどのようにして非対称に分裂するか?
第 3 期	岡本 弘之	体細胞から個体発生におけるゲノム再プログラム化機構
	多田 政子	植物における異性の認識と有性生殖成立の機構
	田中 正史	転写制御の基本的枠組みを探る: モチル制御系の構築とその定量的解析
	仁木 宏典	DNAはいかにして分配されていくのか?
	野村 一也	血液型糖鎖を通じて知る生命の素過程
	足田 正壽	胚中心における初級な巨細胞運移機構の解析
	平田 大	酵母の形態形成と細胞増殖との連携制御機構
	平田 たつみ	神経軸索の伸長経路を決める道標細胞の発現分子の検索
	水島 徹	染色体DNA複製の再開抑制 制御機構の解析
	三谷 昌平	分子遺伝学と逆遺伝学による線虫の神経発生の解析
加川 貴俊	光を求めて動く葉緑体の運動機構の解析	
川崎 雅司	電気魚が解き明かす超短時間感覚のメカニズム	
仲嶋 一範	中枢神経細胞が層構造を形成するメカニズム	
中島 利博	多元的遺伝情報発現系の分子モーター複合体による協調化機構の解析	
古田 寿昭	シグナル伝達の時空間動態を光で制御して光で解析する	
水島 昇	オートファジーの分子機構と生理的役割	
山野 博之	タンパク質分解ユビキチンシステムと細胞機能の連携制御機構	
渡辺 嘉典	生殖細胞の染色体分配の仕掛け	

(注) 詳細調査のインタビュー対象者 (3 章参照) を薄緑色で示した。

表 1-3：さきがけ研究課題名と所属（採択時、終了時、調査時）

期	採択年度	氏名	課題名	所 属		
				さきがけ採択時	さきがけ終了時	調査時
第1期	平成9年度	上村 匡	神経突起のパターン形成におけるシグナリング機構	京都大学大学院理学研究科助手	京都大学ウイルス研究所教授	京都大学大学院 生命科学研究所教授
	平成9年度	大矢 禎一	細胞の形態形成を決定する分子機構の研究	東京大学大学院理学系研究科助教授	東京大学大学院理学系研究科教授	東京大学大学院新領域創成科学研究科教授
	平成9年度	杉本 亜砂子	線虫の発生におけるプログラム細胞死の制御機構	東京大学大学院理学系研究科助手	東京大学大学院理学系研究科助手	(独) 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
	平成9年度	清木 誠	脊椎動物の新しい神経系形態形成遺伝子の同定	フライブルグ大学ホストドクトラルフェロー	科学技術振興事業団さきがけ研究者	Bath 大学再生医学研究センター Associate Professor
	平成9年度	高橋 克仁	組織修復と器官形成を制御する新しい細胞内分子機構	大阪府立成人病センター研究所主任研究員	大阪府立成人病センター研究所主任研究員／大阪大学大学院薬学研究科助教授	大阪府立成人病センター研究所病態生理学部門部長
	平成9年度	高浜 洋介	Tリンパ球の分化と選択を決定づける細胞内信号	筑波大学基礎医学系講師	徳島大学ゲノム機能研究センター 教授	徳島大学疾患ゲノム研究センター教授
	平成9年度	谷 時雄	mRNAを運ぶしくみ：制御ネットワークと核の動的機能構造	九州大学理学部生物学科助教授	九州大学大学院理学研究科助教授	熊本大学大学院自然科学研究科教授
	平成9年度	升方 久夫	試験管内反応系を用いた分裂酵母複製開始制御機構の解析	大阪大学大学院理学研究科助教授	大阪大学大学院理学研究科教授	大阪大学大学院理学研究科教授
	平成9年度	三浦 猛	ウナギが解き明かす精子形成の謎	北海道大学水産学部助手	北海道大学大学院水産科学研究科助教授	愛媛大学農学部生物資源学助教授
	平成9年度	梶山 明子	脊髄ニューロンにおける痛み信号の処理機構	日本学術振興会特別研究員	科学技術振興事業団さきがけ研究者	自然科学研究機構生理学研究所助手
第2期	平成10年度	荒木 弘之	DNA複製開始からDNA鎖伸長過程への移行機構	国立遺伝学研究所教授	国立遺伝学研究所教授	情報・システム研究機構国立遺伝学研究所教授
	平成10年度	伊藤 啓	細胞系譜の観察によるショウジョウバエの脳神経回路モジュール構造の解析	岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所助手	岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所助手	東京大学分子細胞生物学研究所准教授
	平成10年度	岩崎 博史	相同組換えにおけるホリダー中間体プロセッシングの機構	大阪大学助手	横浜市立大学大学院総合理学研究科助教授	横浜市立大学大学院国際総合科学研究科教授
	平成10年度	金井 好克	蛋白質/蛋白質相互作用による物質輸送機能発現の機構	杏林大学医学部薬理学教室助教授	杏林大学医学部教授	大阪大学大学院医学系研究科病態制御医学専攻生体システム薬理学教授
	平成10年度	川口 正代司	ミヤコグサで開く根粒共生系の分子遺伝学	東京大学大学院総合文化研究科助手	東京大学大学院総合文化研究科助手	東京大学理学部生物科学専攻准教授
	平成10年度	岸田 昭世	体軸形成におけるWrtシグナル伝達経路とAxinの役割	広島大学医学部助手	広島大学医学部講師	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科発生発達成育学講座、分子病態生化学分野
	平成10年度	倉橋 隆	「味」と「香り」を認識する分子機構	大阪大学大学院理学研究科助教授	大阪大学大学院理学研究科教授	大阪大学大学院生命機能研究科教授
	平成10年度	後藤 由季子	神経細胞の生存シグナル伝達機構の解析	東京大学分子細胞生物学研究所助教授	東京大学分子細胞生物学研究所助教授	東京大学分子細胞生物学研究所教授
	平成10年度	佐々木 裕次	X線1分子計測による細胞膜動的機能解析	(株)日立製作所基礎研究所研究員	高輝度光科学研究センター副主幹研究員	(財)高輝度光科学研究センター副主幹研究員
	平成10年度	澤 斉	細胞はどのようにして非対称に分裂するか？	科学技術振興事業団CREST研究員	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	(独)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
	平成10年度	関本 弘之	植物における異性の認識と有性生殖成立の機構	東京大学大学院総合文化研究科助手	東京大学大学院総合文化研究科助手	日本女子大学理学部 物質生物科学科准教授
	平成10年度	多田 政子	体細胞から個体発生におけるゲノム再プログラム化機構	日本学術振興会特別研究員	科学技術振興事業団さきがけ研究者	京都大学再生医科学研究所共同研究員
	平成10年度	田中 正史	転写制御の基本的枠組みを探る：モデル制御系の構築とその定量的解析	東海大学総合医学研究所奨励研究員	科学技術振興事業団さきがけ研究者	東海大学医学部特任教授
	平成10年度	仁木 宏典	DNAはいかにして分配されていくのか？	熊本大学医学部講師	国立遺伝学研究所 助教授・放射線アイソトープセンター長	情報・システム研究機構国立遺伝学研究所教授/放射線アイソトープセンター長
	平成10年度	野村 一也	血液型糖鎖を通じて知る生命の素過程	九州大学理学部助教授	九州大学大学院理学研究科助教授	九州大学大学院理学研究科准教授
	平成10年度	足田 正喜	胚中心における新規なB細胞選択機構の解明	岡山大学工学部講師	岡山大学工学部講師	関西医科大学肝臓研究所分子遺伝学部門講師
	平成10年度	平田 大	酵母の形態形成と細胞増殖との連携制御機構	広島大学大学院先端物質科学研究科助教授	広島大学大学院先端物質科学研究科助教授	広島大学大学院先端物質科学研究科教授
	平成10年度	平田 たつみ	神経軸索の伸長経路を決める道標細胞の発現分子の検索	名古屋大学大学院理学研究科助手	総合研究大学院大学/国立遺伝学研究所 助教授	情報・システム研究機構国立遺伝学研究所准教授
平成10年度	水島 徹	染色体DNA複製の再開抑制機構の解明	岡山大学薬学部助教授	岡山大学薬学部助教授	熊本大学大学院医学薬学研究部教授	
平成10年度	二谷 昌平	分子遺伝学と逆遺伝学による線虫の神経発生の解析	東京女子医科大学医学部助教授	東京女子医科大学医学部助教授	東京女子医科大学医学部主任教授	
第3期	平成11年度	加川 貴俊	光を求めて動く葉緑体の運動機構の解明	岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所非常勤研究員	科学技術振興事業団 さきがけ研究者	筑波大学生命環境科学研究科准教授
	平成11年度	川崎 雅司	電気魚が解き明かす超短時間感覚のメカニズム	バーミンガム大学生物学部准教授	バーミンガム大学生物学部准教授	バーミンガム大学生物学部 教授
	平成11年度	仲嶋 一範	中枢神経細胞が層構造を形成するメカニズム	東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所部門長・講師	慶應義塾大学医学部教授	慶應義塾大学医学部教授
	平成11年度	中島 利博	多元的遺伝情報発現系の分子モーター複合体による協調化機構の解明	筑波大学応用生物化学系講師	聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター助教授兼部門長	聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 教授
	平成11年度	古田 寿昭	シグナル伝達の時空間動態を光で制御して光で解析する	東邦大学理学部講師	東邦大学理学部助教授	東邦大学理学部教授
	平成11年度	水島 昇	オートファジーの分子機構と生理的役割	岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所非常勤研究員	岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所助手	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科教授
	平成11年度	山野 博之	タンパク質分解ユビキチンシステムと細胞機能の連携制御機構	英国王立癌研究基金研究所ホスト グラフェロー	科学技術振興事業団 さきがけ研究者	英国マリーキュリー研究所グループリーダー
平成11年度	渡辺 嘉典	生殖細胞の染色体分配の仕掛け	東京大学大学院理学研究科助教授	東京大学大学院理学研究科助教授	東京大学分子細胞生物学研究所教授	

1-4 資料の構成

第1章では追跡調査・評価の目的と概要を、第2章では参加研究者全員の動向をアンケート調査の結果をもとに、研究成果の発展状況や活用状況について記している。また、第3章で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について知るために、代表事例について、該当する研究者のインタビューにより、詳細な調査を実施したものを記している。

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、参加研究者全員の動向を知るためにアンケート調査を実施し、その結果を、研究領域全体として分析した結果ならびに個別の研究実績と研究成果の発展状況などを記した。さらに、その結果を基に、座談会を開催し、代表的事例を選定したことについて記した。

2-1 参加研究者全体の動向

2-1-1 アンケート調査の内容

本アンケート調査では、問1から問9の設問について、問1から問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、問8以降は、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についての記載を依頼した。各研究者に提供した事前調査のデータは本評価資料の参考資料として添付した。

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、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コメントや感想等

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対象者に送付し、回答を得た。2008年2月の最終的な回答者数は、38名中で27名と71%の回収率であった。

2-2 参加研究者の動向

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28名が大学に、9名が公的研究機関に、1名が民間研究機関に所属していたが、本調査時は、28名が大学に、10名が公的研究機関に所属している。大学から公的研究機関に3名が、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1名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	3	6	1	10
	民間研究機関				0
採択時所属合計		28	9	1	

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のが分かる。特に、採択時に1名であった大学教授は、さきがけ終了時には8名、現在では25名と増加しており、参加研究者の3分の2に当たる25名が教授となり、研究者としての地位を築いている様子が窺える。

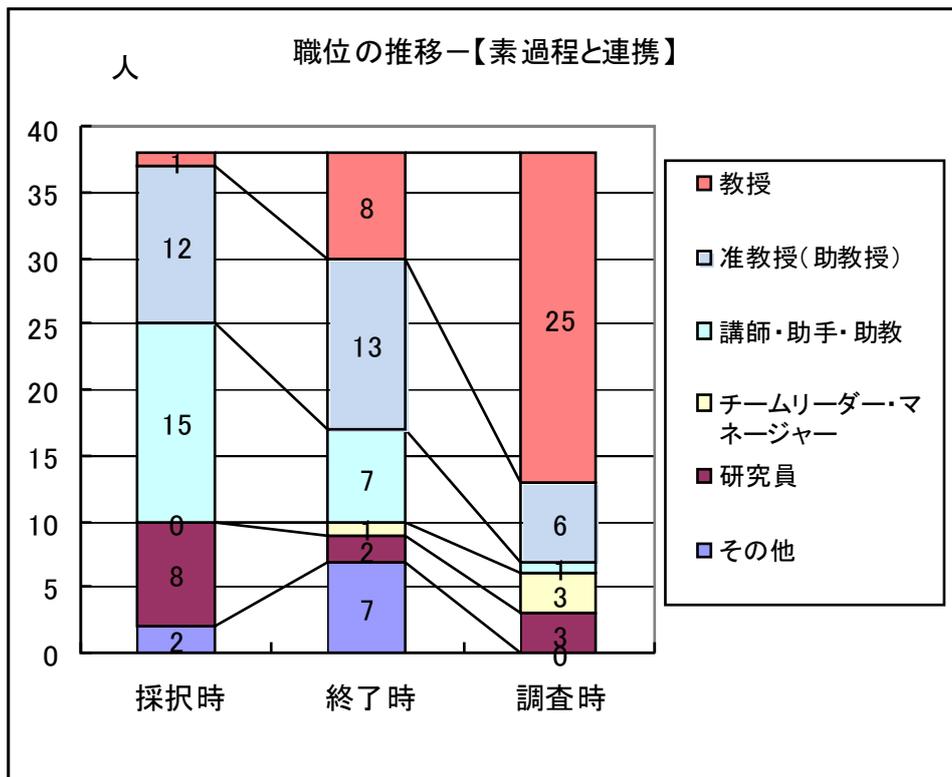


図 2-2 職位の推移

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 報以上原著論文を公表している研究者は 2 名であった。さきがけ終了後には、3 報以上公表している研究者が 16 名に増加した。このことから、研究活動がさきがけを通して活発になっていることが分かる。

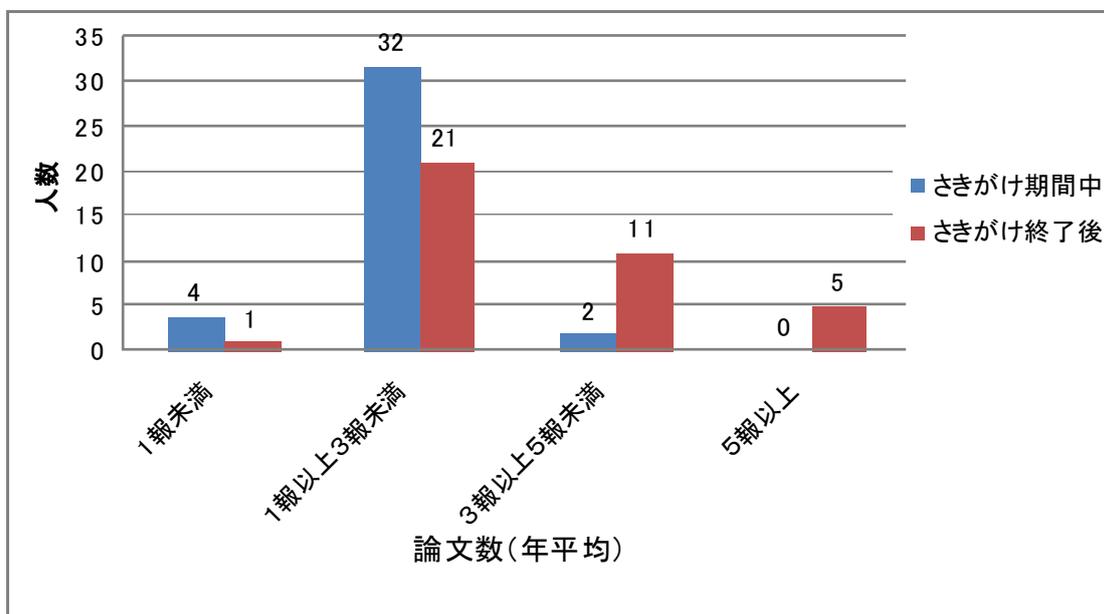


図 2-3 原著論文数（年平均）の分布

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

(2) さきがけ期間中と終了後の個人別推移

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。中にはさきがけ期間中に比し、数十倍の論文を公表している研究者も見られた。

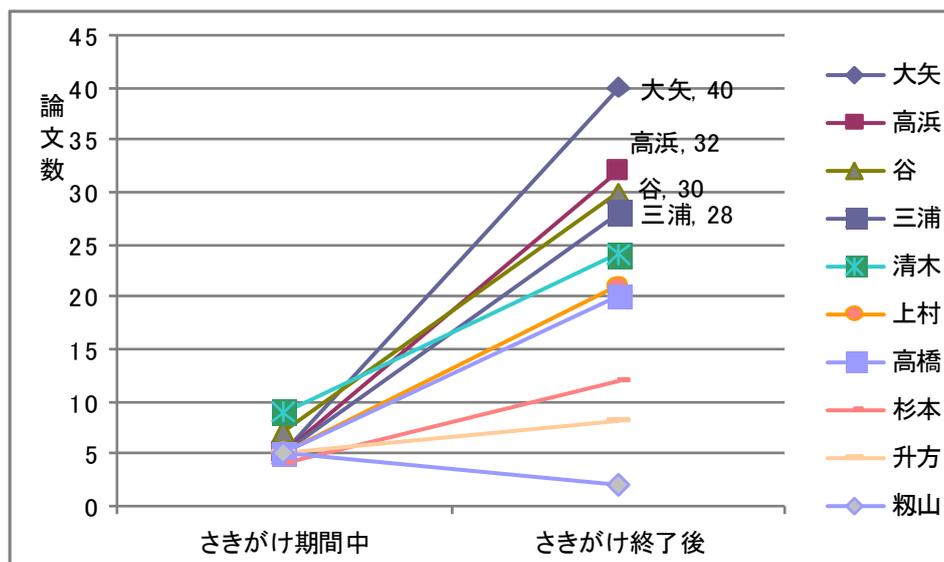


図 2-4 原著論文数の推移 (第 1 期)

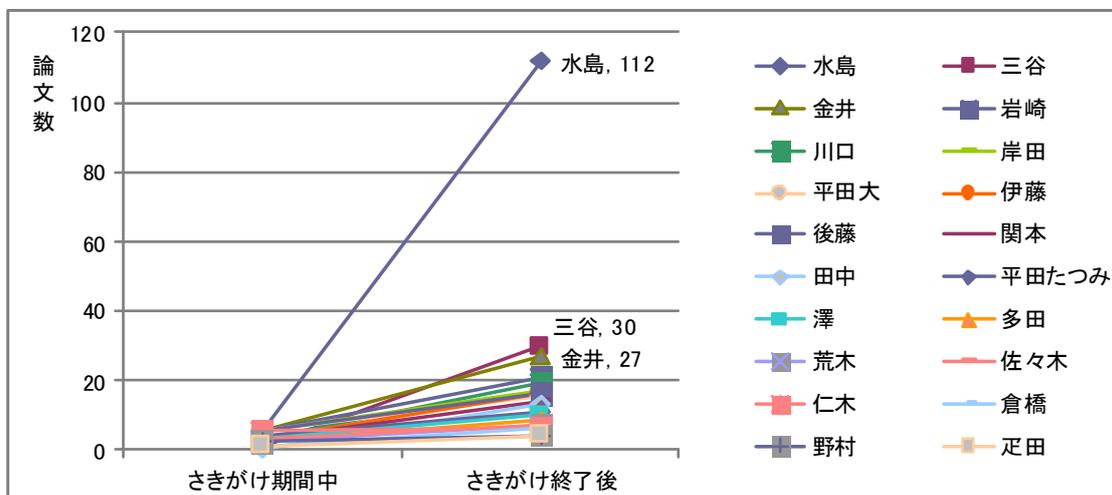


図 2-5 原著論文数の推移 (第 2 期)

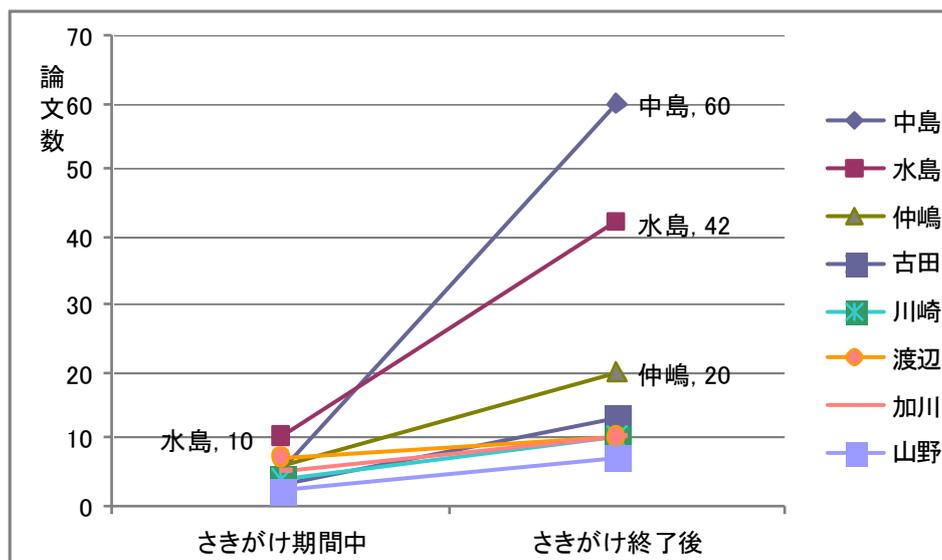


図 2-6 原著論文数の推移 (第3期)

2-2-3 特許出願の推移

本領域の研究課題は基礎的なものが多く、特許出願件数はさきがけ期間中には 10 件と少なく、終了後にも大きな変化は見られなかった。なお、調査時には特許の成立は確認されなかった。

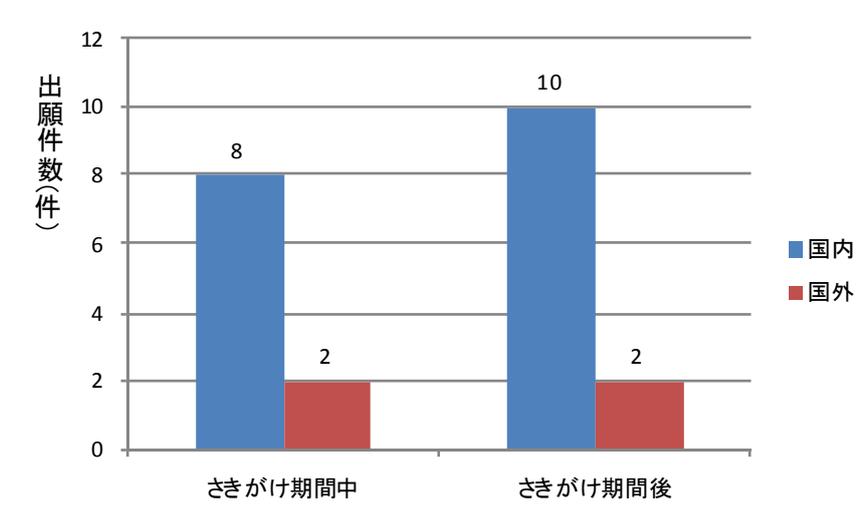


図 2-7 特許出願数の推移

2-2-4 研究助成金

さきがけ終了後の研究助成金獲得金額の分布を図 2-8 に示した。研究助成金の総額が 2 億円以下の研究者は 13 名、2 億円以上研究者は 13 名であった。2 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。これらより参加研究者は高額の研究助成金を獲得して研究を展開していることが分かる。

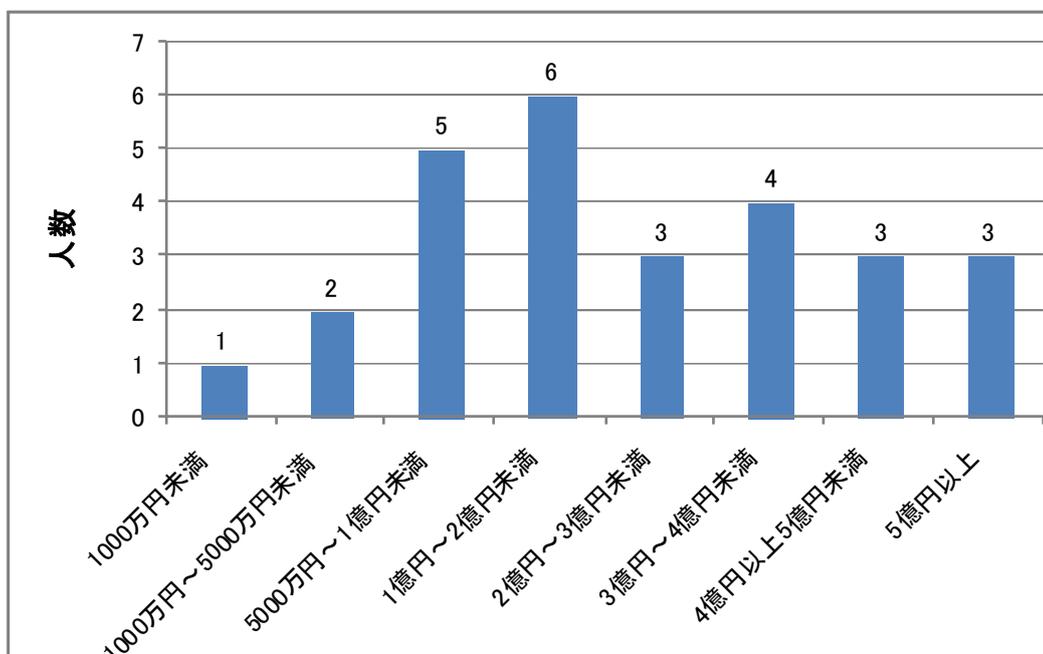


図 2-8 研究助成金獲得額（さきがけ終了後）

(注) 対象はアンケート回答者（助成金に関する質問に未回答の 1 名を除く 26 名）とアンケート集計後に追加された研究者 1 名を含む。）

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

研究者	研究費	年度											合計 (百万円)						
		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007		2008	2009	2010			
1 上村匡	さきがけ(大嶋素治総括) CREST(徳田剛樹総括) 特定領域研究A「分子脳科学」 CREST(中西重忠総括)			171				108							125	404			
2 杉本亜砂子	さきがけ(大嶋素治総括) 特定領域研究「統合ゲノム」 特定領域研究「統合ゲノム」 特定領域研究「生命システム」情報				4			24					102			130			
3 高浜洋介	さきがけ(大嶋素治総括) 特定領域研究「免疫シグナル伝達」 特定領域研究「免疫監視」 文部科学省21世紀COEプログラム 日本学術振興協会先端研究拠点事業 特定領域研究「免疫系自己」					28		82		35		38			105	288			
4 升方久夫	さきがけ(大嶋素治総括) 特定領域研究「Mcm蛋白質ならびにMcmと相互作用する蛋白質複合体による複製モニタ-」 特定領域研究								140						183	323			
5 栗木弘之	さきがけ(大嶋素治総括) 特定領域研究 CREST(大島泰郎総括)											122		218		340			
6 伊藤啓	さきがけ(大嶋素治総括) iRD(バクテリオファージクワックス推進事業「創造的な生物・情報知識融合型」の研究開発) ニューマン・プロンプトリアイ・サイエンズプログラム								360						41	401			
7 川口正代司	さきがけ(大嶋素治総括) 科学技術振興調整費 CREST(鈴木昭彦総括)												96		148	244			
8 佐々木裕次	さきがけ(大嶋素治総括) CREST(大島泰郎総括) CREST(細田雄雄総括) Spring-8戦略的重点研究課題															719			
9 野村一也	さきがけ(大嶋素治総括) SORST 特定領域研究 CREST(谷口直之総括)												24		3	430	457		
10 水島徹	さきがけ(大嶋素治総括) 科学技術振興調整費 特定領域研究														187	5	192		
11 三谷昌平	さきがけ(大嶋素治総括) サンヨナルバイオリソース・プロジェクト 特定領域研究「統合ゲノム」 特定領域研究「神経脳」 サンヨナルバイオリソース・プロジェクト														50	7	10	98	645
12 水島昇	さきがけ(大嶋素治総括) さきがけ(永井充孝総括) 特定領域研究 SORST														79		156	38	273
13 藤辺嘉典	さきがけ(大嶋素治総括) SORST 特別推進研究															50		300	350

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 2-2 と表 2-3 に示した。さきがけ期間中は国内の学会賞がほとんどであったが、さきがけ終了後には、日本 IBM 賞、日本学術振興会賞や学術誌の賞や企業からの賞などの受賞が見られ、研究が高い評価を受けていることが分かった。

表 2-2 さきがけ期間中の受賞

受賞者	賞の名前	受賞年
金井 好克	分子腎臓研究会優秀研究奨励賞	1998
関本 弘之	日本植物学会奨励賞	1998
平田 大	農芸化学奨励賞	1999
金井 好克	分子腎臓研究会最優秀研究奨励賞	2000
高浜 洋介	日本免疫学会賞	2000
仲嶋 一範	日本神経化学会第 1 回最優秀奨励賞「脳皮質形成のメカニズム」	2000
平田 大	日本農芸化学会論文賞「出芽酵母の変異形質を利用した生理活性物質のスクリーニング法の開発」	2000
岩崎 博史	日本遺伝学会奨励賞	2001
仲嶋 一範	第 5 回上田英雄賞「脳神経細胞の配置決定のメカニズム」	2001
水島 昇	平成13年度日本生化学会奨励賞「オートファジーの分子機構に関する研究：Apg12 結合システムの役割」	2001
中島 利博	日本リウマチ学会賞	2002

表 2-3 さきがけ終了後の受賞

受賞者	賞の名前	受賞年
岸田昭世	2001年度日本癌学会奨励賞「Wntシグナル伝達経路におけるβ-カテニンの分解制御機構とその異常による癌化の分子機構」	2001
山村倫子	第 4 回日本心脈管作動物質学会学会賞「カルボニンおよび SM22 プロモーターを用いた増殖平滑筋選択的遺伝子治療法の開発」	2001
加川貴俊	日本植物学会奨励賞「葉緑体光定位運動機構の解明」	2003
佐々木 裕次	平成16年度第六回「研究助成金」制度MMS (Multi Media Sale) 賞	2004
Y.C.SASAKI and Y.Okumura	UK Synchrotron Radiation User Meeting 2004 Best Poster Prize	2004

高橋克仁、山村倫子、森重健一郎、武田卓、太田行信、三宅麻子、木村正、上浦祥司	第57回日本産婦人科学会学術講演会 優秀演題賞「腫瘍選択的増殖型・弱毒化単純ヘルペスウイルスd12.CALPΔRRによる子宮平滑筋肉腫および筋腫に対する新しい細胞標的療法の開発」	2005
渡邊嘉典	第2回（平成17年度）日本学術振興会賞	2005
渡邊嘉典	第2回（平成17年度）日本学士院学術奨励賞	2005
水島 昇	第3回日本分子生物学会三菱化学奨励賞受賞	2005
水島 昇	平成18年度文部科学大臣表彰若手科学者賞	2006
水島 昇	FEBS Letters Young Scientist Award	2007
佐々木裕次	日本IBM科学賞	2007
水島 昇	第4回（平成19年度）日本学術振興会賞	2007

2-2-6 さきがけ研究制度に対するコメント

(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 27 名中の 25 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。

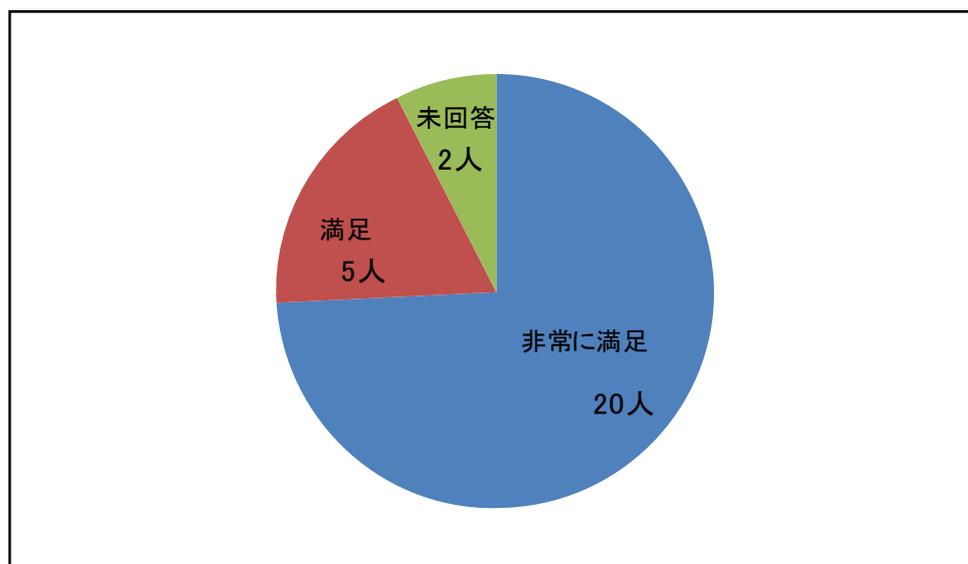


図 2-10 さきがけ研究制度評価

(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) 研究制度の利点、(ii) 研究者の活躍状況 (iii) 領域アドバイザーや異分野の研究者との交流、(iv) その他についてまとめた。

(i) 研究制度の利点

- ・ 若手研究者に制約を与えずに、自由に研究を展開させる独特な制度である。
- ・ ポストドクタルフェロー（ポストドク）や助手から研究代表者へと移行する時期にある

研究者に、研空費のみではなく、研究遂行や研究室運営に至るまでさまざまなアドバイスを与える制度である。

- ・ 日本において、若手研究者が、旧来の講座制から独立して、キャリアアップのための研究を行うために作り出された唯一の研究制度である。
- ・ 自発的に研究を推進することにより、新規な研究基盤を立ち上げることが可能な制度である。
- ・ 短期間で応用的成果を求めることなく、長期的な展望に立って研究を進めることが容認されているため、基礎研究が充実できる点に利点がある。

(ii) 研究者の活躍状況

- ・ 当時のさきがけ研究制度では、個人の研究を重視し、比較的広範囲な基礎研究に対して支援したため、研究者の育成推進に寄与した。
- ・ 国際的に活躍する基礎研究者の輩出に本制度が多大な貢献を果たしていることが明確である。
- ・ さきがけ研究を通じて培った研究者人脈は大切な財産となって、研究が進展している。

(iii) 領域アドバイザーや異分野の研究者との交流

- ・ 定期的実施される領域会議において、他のさきがけ研究者およびアドバイザーと密度の濃い討論を行うことから刺激を受け、相乗的効果が得られる。
- ・ 領域会議での交流で得たポジティブ効果はさきがけ期間中にとどまらず、その後の研究生活においても大きな影響を与えている。
- ・ 当時は真に萌芽的な課題や挑戦的な課題に対しても、積極的な支援が得られた。
- ・ 研究総括を中心としたアドバイザーの先生方が、研究者としての素質があり、独創的なアイデアを持った研究者を選出していた。

(iv) その他

- ・ 当時は、基礎研究にも光が当たっていたが、現在の分野は、イノベーション思考が強くなり、当時の研究制度が、実質的には存続されていないように感ずる。
- ・ 生命科学の分野に関しては、基礎科学および医学等の研究領域が具体的な研究テーマに限定されているため、意欲がある若手研究者が応募しにくい点がある。
- ・ この制度に採択された研究者が、終了後どのようなキャリアアップをしているかを追跡調査することは意義がある。

2-2-7 参加研究者の研究成果の発展状況

さきがけ研究が終了した時点以降の研究実績ならびに研究課題と研究成果について、アンケートの回答のない研究者については、アンケート調査時に提供した資料から、研究実

績のみを、アンケート回答者については回答も参照して、(i)研究実績ならびに(ii)研究課題と研究成果を記述した。

(1) F-1 上村 匡

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「Cell」や「Neuron」に原著論文 21 報、「蛋白質・核酸・酵素」や「実験医学」に総説・解説を 7 報公表している。「生命科学」などの 4 著書に記載がある。国内での招待講演を 14 回、海外での招待講演を 2 回実施している。2005 年には日本学術振興会賞を受賞している。

(ii) 研究課題と研究成果

(a) 細胞突起の伸長・分岐のパターン形成

さきがけ期間中に、ショウジョウバエをモデル生物とした研究から 7 回膜貫通型カドヘリン Flamingo (Fmi) を発見し、Fmi が神経回路形成に重要な役割を果たすことを示した。その後、ほ乳類ホモログの機能アッセイ系を樹立し、ほ乳類においても同様な分子が神経突起の伸長を制御することを示した。

ショウジョウバエの dendritic arborization (da) neuron をモデル系として、ニューロンがクラス毎に特徴のあるパターンを規定する分子基盤について、生体内において単一細胞の解像度で樹状突起を可視化できる系を樹立し、転写調節因子群によるクラス選択的な突起パターンの調節機構が存在すること、da neuron とその周囲の非神経細胞との間で、接着分子を介する相互作用が特定のクラスの突起形成に重要であることを明らかにした。さらに、二変数 (Activator と Suppressor) 反応拡散モデルを構築し、シミュレーションで得られたパターンを“突起整列度”という統計量で分類できること、その結果、この統計量は細胞内部の Activator の分布を反映していることを発見した。

(b) 上皮細胞分化と平面内極性の獲得

多くの上皮細胞は、頂端部-基底部軸に沿った極性の他に、平面内の軸に従った極性 (平面内細胞極性: planar cell polarity:PCP) を発達させる。ショウジョウバエの翅を用いた研究から、Fmi が Frizzled (Fz) シグナル伝達経路の一つである non-canonical pathway の一員として働くことを解明した。さらに生体内経時観察や電子顕微鏡などを用いた解析から、Fmi や Fz を含む小胞が極性輸送される仮説が支持された。さらに Fz とは別の分子機構が、微小管の配向や極性を調節してその極性輸送を支えていることが強く示唆された。

上皮細胞はアクチン線維を基本骨格とする微絨毛を頂端面に発達させる。ショウジョウバエの表皮細胞も類似の突起を形成する。我々はこの突起構造が異常になる突然変異体を分離し、原因遺伝子のクローニングを出発点として、アクチン細胞骨格系の再編成を調節する新規フォスファターゼ Slingshot (SSH) ファミリーを発見した。そして生体内から試

験管内反応系までの全てのレベルにおいて、SSH は Actin depolymerizing factor (ADF)/コフィリンを基質とすることを明らかにした。

(2) I-2 大矢禎一

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「Yeast」や「Science」に原著論文 40 報、「細胞工学」や「実験医学」に総説・解説を 8 報公表している。「酵母遺伝子実験マニュアル」などの 3 著書に記載がある。1995 年には遺伝学会奨励賞を受賞しているが、さきがけ終了後には受賞はない。

(3) I-3 杉本亜砂子

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「Natl. Cell Biol.」や「J. Cell Sci.」に原著論文 12 報、「蛋白質・核酸・酵素」や「実験医学」に総説・解説を 29 報公表している。国内での招待講演を 7 回、海外での招待講演を 14 回実施している。

(ii) 研究課題と研究成果

世界に先駆けて線虫における RNAi のハイスループット実験系を確立し、大規模遺伝子機能破壊解析を行った。約 6000 遺伝子の解析結果、胚発生に必要な遺伝子を 800 以上同定した。さらに、胚性致死表現型を体系的に記録し、表現型の類似性による遺伝子クラスタリングを行うことで、個体レベルの遺伝子機能分類を行った。

線虫初期胚における紡錘体微小管形成には γ チューブリン依存的・Aurora A キナーゼ依存的の 2 つの機構が存在することを明らかにした。それぞれの機構によって形成された微小管はそのプラス末端のダイナミクスが異なり、細胞質分裂に対して異なる寄与をしていることが明らかとなった。

線虫受精卵における細胞極性確立において、RhoGEF である ECT-2、Rho、Cdc42 が順次働くことで、細胞表層のアクチン細胞骨格の非対称性がつくりだされることを明らかにした。

(4) I-4 清木 誠

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「Mech. Dev.」や「Genome Biol.」に原著論文 24 報、「Methods Cell Biol.」などに総説・解説を 3 報公表している。国内での招待講演を 10 回、海外での招待講演を 3 回実施している。

(ii) 研究課題と研究成果

さきがけ期間中は、メダカを用いた変異体の大規模スクリーニングを行うための基礎研究とシステムの構築を行った。これを基に、2000 年から 2007 年まで、ERATO「近藤誘導分化プロジェクト」において、グループリーダーとして実際にメダカを用いた変異体のス

クリーニングを実施した。その中で、メダカゲノムの 80%をカバーするスクリーニングにより、2200 余りの胚性致死変異体を見出し、そのうち 300 余りが発生過程において特異的な表現型を示すことを示した。半数の変異体がゼブラフィッシュでは見出されていない表現型を示したことから、ゼブラフィッシュとメダカを融合した新しい脊椎動物のモデル生物を構築することにより、遺伝学的スクリーニングから、より多くの遺伝子を見出すと同時に、特定の遺伝子に関しては遺伝子機能の解明が可能であることを示した。ゼブラフィッシュとメダカを融合した新しい脊椎動物のモデル生物を提唱し、この推進ためにデータベースなどのリソースを構築した。また、再生とがん化に関連した変異体の解析において、生きた個体での細胞の挙動を明らかにできるメダカとゼブラフィッシュの特性を生かして、その遺伝学的制御の解析を進めている。

(iii) 応用・実用化や社会的価値の創出につながる取り組み

がん化、臓器形成に異常のある変異体を用いて、低分子化合物のスクリーニング系の構築を進め、創薬研究が展開されている。

(5) I-5 高橋克仁

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「Cancer Res」や「Cancer」に原著論文 20 報、「遺伝子医学」や「細胞」に総説・解説を 5 報公表している。国内での招待講演を 1 回実施している。2001 年には日本心脈管作動物質学会賞を、2005 年には日本婦人科学会学術講演会 優秀演題賞を受賞している。

(6) I-6 高浜洋介

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「Science」や「Immunity」に原著論文 32 報、「Nature Rev.」や「Immunol. Rev.」に総説・解説を 9 報公表している。著書として、「免疫学の最近の動向」を出版している。さきがけ期間中に国際特許 2 件、さきがけ終了後に国内特許 1 件を出願している。国内での招待講演を 18 回、海外での招待講演を 10 回実施している。

(ii) 研究課題と研究成果

さきがけ期間中の継続研究として、免疫応答の司令塔として生体防御の中心的役割を担う T リンパ球の分化について、胸腺を中心に、造血前駆細胞に由来の T リンパ球が胸腺内でどのように分化し選択されるのか、また、胸腺はどのように T リンパ球分化を支持できるように器官形成されるのかについて、進展させている。

(7) I-7 谷 時雄

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「Genes to Cells」や「J. Biol. Chem.」などに原著論文 30 報、「蛋白質・核酸・酵素」や「細胞工学」に総説・解説を 7 報公表している。著書としては「分子細胞生物学辞典」や「生物物理ハンドブック」などに分担記載をしている。国内での招待講演を 5 回実施している。

(ii) 研究課題と研究成果

(a) mRNA の核外輸送機構に関する研究

さきがけ研究期間中からの継続研究として、分裂酵母の mRNA 核外輸送変異株を用いて、原因遺伝子を分離し、mRNA の核から細胞質への輸送機構に解析し、核小体が mRNA の核外輸送経路で重要な役割を果たすことなどを解明した。

(b) 動物培養細胞を用いた mRNA 核外輸送機構の解析

蛍光標識した mRNA を用いて、生きた培養動物細胞中における mRNA の動きや核外輸送過程を可視化解析する実験系を確立し、遺伝子の転写と輸送の密接な関連性を示し、新規核内構造体を発見した。また、共同研究により、1 分子 RNA の核内での動きを可視化して解析することに世界で初めて成功した。

(c) pre-mRNA スプライシングの分子機構に関する研究

分裂酵母変異株の分離とその解析から、複数のエキソンをもつ遺伝子において、スプライシングする機構に関与する因子を同定し、エキソンを誤り無く認識する機構を解明した。

(d) 酵母における細胞内局在化 RNA の網羅的スクリーニングと機能解析

遺伝子発現の時空間的制御機構の解明のため、RNA の細胞内局在化を GFP-タグシステムを用いた可視化スクリーニングにより、出芽酵母と分裂酵母で解析し、新規 RNA を多数同定した。それら局在化 RNA の機能や生物学的意義については解明中である。

(8) I-8 升方久夫

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「EMBO J」や「Mol. Biol. Cell」に原著論文 8 報、「実験医学」や「蛋白質・核酸・酵素」に総説・解説を 5 報公表している。著書としては「The Molecular Biology of *Schizosaccharomyces pombe*」などを出版している。国内での招待講演を 9 回、海外での招待講演を 5 回実施している。

(ii) 研究課題と研究成果

温度感受性変異株を用いて、分裂酵母染色体複製に必須の因子の複製開始点での蛋白質集合過程を明らかにした。S 期開始時に活性化される 2 つの蛋白質キナーゼが複製開始の異なるステップを活性化することを見いだした。また、分裂酵母染色体の複製開始点を DNA マイクロアレイを用いた解析により網羅的に同定し、複製開始制御が染色体機能ドメイン

によることを示唆した。

(9) I-9 三浦 猛

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「Proc.Natl.Acad.Sci.」や「Development」などに原著論文 28 報公表している。著書としては「Eel Biology」に記載している。さきがけ終了後に国内特許を 3 件出願している。また、国内での招待講演を 2 回、海外での招待講演を 2 回実施している。

(ii) 研究課題と研究成果

さきがけ終了後、精子形成に限らず卵形成についても研究を開始し、さきがけ研究「タイムシグナルと制御」で、雌雄両配偶子形成の共通原理の解明に挑戦し、黄体ホルモンの減数分裂への作用機構の解明に成功した。現在 JST の地域イノベーション創出総合支援事業「シーズ発掘試験」の助成を受け特許 3 件の出願を果たしている。

(iii) 応用・実用化や社会的価値の創出につながる取り組み

現職ではこれまで得られた基礎的知見を水産養殖への応用展開を試みており、生殖細胞の研究から、魚類養殖や貝類養殖（真珠母貝）の研究へと展開中である。

(10) I-10 靱山明子

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「J. Neurosci.」などに原著論文 2 報公表している。

(11) II-1 荒木弘之

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「Nature」や「EMBO J.」に原著論文 7 報、「実験医学」などに総説・解説を 5 報公表している。著書としては「複製とクロマチン構造」などを出版している。また、国内での招待講演を 10 回、海外での招待講演を 4 回実施している。2004 年には井上学術賞を受賞している。

(ii) 研究課題と研究成果

さきがけ研究で取り上げた「複製開始から伸長反応への移行のメカニズム」を一貫して研究を進め、この過程に関与する新たな因子を全て明らかにした。特に、4つのサブユニット Sld5、Psf1、Psf2、Psf3 からなる GINS 複合体（サブユニット末尾の数字の日本語読み、Go、Ichi、Nii、San から命名した）は真核生物で良く保存されており、他の生物種での解析も進められ、複製分野では既に確立した因子名として広く認知されるに至っている。一方、細胞周期による複製開始の制御系においても画期的な成果が得られた。即ち、Sld2、Sld3 が、細胞周期のメインエンジンであるサイクリン依存性キナーゼ (CDK)

によりリン酸化されると、もう1つの複製因子 Dpb11 に結合し、複製を促進することが分かった。このリン酸化による結合をバイパスすると CDK 活性無しでも複製を開始するため、この反応が CDK による複製開始制御のメインターゲットであることが明らかになった。

(12) II-2 伊藤 啓

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「Neuron」や「Curr. Biol.」に原著論文 16 報、「細胞工学」や「脳」に総説・解説を 4 報公表している。著書としては「神経系の発生と機能を制御する遺伝的メカニズム」を出版している。さきがけ終了後に国内特許 1 件を出願している。国内での招待講演を 2 回、海外での招待講演を 7 回実施している。

(ii) 研究課題と研究成果

ショウジョウバエ脳の神経回路構造を包括的に解析するため、GALA エンハンサートラップ法を大規模に用いたスクリーニングで脳内の各種の神経を特異的にラベルし、その構造を解析した。その結果、視覚系に関しては低次中枢と高次中枢を結ぶ投射神経の全容を解明し、脳内の高次視覚中枢の分布を体系的にマッピングした。嗅覚系に関しては 1 次中枢から 2 次中枢への投射マップを解明し、さらに 3 次中枢の位置を始めて明らかにした。聴覚・重力感覚に関しては、一次中枢の分布と内部構造を始めて解明し、味覚系に関しては従来知られていなかった一次中枢の領域を発見した。さらに行動実験により、視覚系における波長特異的な情報伝達の分担や、聴覚中枢と重力中枢の局在を明らかにした。

また、同定した神経回路の形成過程を追跡することにより、神経発生におけるグリア細胞のさまざまな役割を発見した。

(iii) 応用・実用化や社会的価値の創出につながる取り組み

ヒトの色覚研究の進展にもかかわらず、現実社会には色弱の人に見づらい案内や表示が多く、不便を感じている人が多いという問題に対し、最新の研究成果を活用して色を解析し、見やすい配色とデザインを理論的に予測して、被験者実験による調整を重ねるといった科学的な手法によって、具体的な改善策を提示する活動を創始した。広範な企業や公共団体の協力を得て、文房具や各種家電製品・地図・地下鉄駅・病院・博物館の表示などを具体的に改善した。その結果、色覚バリアフリー（自身の造語）という新しい概念を提唱し、国のバリアフリー整備ガイドラインや日本工業規格に詳細な配慮項目が公式に盛り込まれるまでに社会を動かし点で、社会貢献している。

(13) II-3 岩崎博史

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「Nat. Struct. Mol.」や「Proc. Natl. Acad. Sci.」に原著論文 21 報、「実験医学」などに総説・解説を 2 報公表している。また、国内での招待講演を 6 回、海外で

の招待講演を 4 回実施している。

(ii) 研究課題と研究成果

さきがけ期間中、①バクテリアの Holliday 構造関連酵素の反応メカニズムと②真核生物（特に、分裂酵母）の新規組換え関連因子（特に、Holliday 関連因子）の同定の 2 つ研究を中心に展開している。①では、RuvAB モーター蛋白質による Holliday 構造の分岐点移動反応の可視化に成功した。②多数の真核生物由来の新規組換え蛋白質の分離・同定を行った。その中で、Swi5-Sfr1 蛋白質複合体を詳しく解析し、組換えのメディエーターであることを発見した。また、メディエーターによって、組換え最終産物が制御されていることを示した。さらに、組換え反応の中心的な反応である、DNA 鎖交換反応を試験管内で再構成することに成功した。

(14) II-4 金井好克

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「J. Biol. Chem」や「Biol. Pharm. Bull」に原著論文 27 報公表している。

(15) II-5 川口正代司

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「Nature」などに原著論文 19 報、「蛋白質・核酸・酵素」や「細胞工学別冊植物工学シリーズ」に総説・解説を 12 報公表している。さきがけ終了後に国内特許 1 件を出願している。国内での招待講演を 15 回、海外での招待講演を 2 回実施している。

(i) 研究課題と研究成果

さきがけ終了後、ミヤコグサの分子遺伝学的基盤を利用して、根粒菌や菌根菌との共生の分子機構の研究を進めた。またミヤコグサのゲノム情報から共生を全身的に制御するペプチド因子を特定することに成功した。

これまで未知の、陸上植物と微生物のもっとも普遍的な研究であるアーバスキュラー菌根菌との共生について、菌根共生を制御する植物遺伝子の特定を行うとともに、総説などに記載することで、生態系や植物生産におけるその重要性を既知のマメ科の根粒菌レベルまでアピールしている。

(16) II-6 岸田昭世

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「J. Biol. Chem.」などに原著論文を 11 報公表している。著書としては「阻害剤活用ハンドブック」や「バイオテクノロジーのための基礎分子生物学」に分担執筆している。2001 年には日本癌学会奨励賞を受賞している。

(17)II-7 倉橋 隆

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「J. Neurosci.」などに原著論文 6 報を公表している。

(18) II-8 後藤由季子

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「J. Biol. Chem.」や「Nat. Cell Sci.」などに原著論文 16 報を公表している。

(19)II-9 佐々木裕次

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「Cell」や「Appl. Phys. Lett.」に原著論文 14 報、「応用物理」や「個体物理」に総説・解説を 17 報公表している。さきがけ期間中に国内特許 1 件を出願している。国内での招待講演を 23 回、海外での招待講演や国際会議で 47 回講演を実施している。2004 年には「UK Synchrotron Radiation User Meeting 2004 Best Poster Prize」を 2007 年には日本 IBM 科学賞を受賞している。

(ii) 研究課題と研究成果

3-2 代表事例の詳細調査結果参照

(20)II-10 澤 斉

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「Developmental Cell」などに原著論文 10 報、「蛋白質・核酸・酵素」などに総説・解説を 5 報公表している。また、国内での招待講演を 1 回、海外での招待講演を 2 回実施している。

(ii) 研究課題と研究成果

さきがけ研究期間中に同定した非対称分裂が異常になる変異体を解析を進展させ、非対称分裂に関わる遺伝子を次々に明らかにした。psa-3 は Meis ファミリーの転写因子をコードし、その発現は非対称分裂を制御する Wnt シグナル伝達の下流因子 TCF によって直接制御されていること、また psa-3 の発現は NOB-1/Hox 遺伝子によっても制御されていることを解明した。C. elegans では位置情報を制御する Hox と非対称性を制御する TCF の働きが psa-3 遺伝子上で統合されることにより、娘細胞の特異的な運命が決定されることが分かった。また cye-1/cyclin E 変異体の解析から、cyclin E/CDK2 複合体が休止期の細胞において細胞分化を抑制していることを初めて明らかにした。rmd-1 遺伝子はほ乳類にも保存されている新規の微小管結合蛋白をコードしており、初期胚において rmd-1 は細胞分裂時の

染色体の分配過程で、微小管と染色体との正しい結合に必要であることを明らかにした。

さらに、非対称分裂を制御している Wnt シグナルの働きについて解析し、①Wnt が非対称に分裂する細胞の極性の方向を制御していること、②Wnt は β カテニンを含めた下流因子の細胞内での非対称な局在を制御していることを明らかにした。この過程で、細胞表層に非対称に局在した β カテニンが β カテニン自身の核局在を片側の娘細胞で抑制する結果、異なる細胞が作られることを明らかにし、従来とは異なる機構で Wnt シグナルは非対称分裂を制御していることが示した。

(21) II-11 関本弘之

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「Proc. Natl. Acad. Sci.」などに原著論文 14 報、「細胞工学」などに総説・解説を 4 報公表している。著書としては「植物生理学」の分担翻訳や「細胞生物学実験法」の分担執筆がある。国内での招待講演を 2 回、海外での招待講演を 1 回実施している。

(ii) 研究課題と研究成果

さきがけ終了後、ミカヅキモの有性生殖に関わる遺伝子群の解析を進めるため、EST 解析と cDNA マイクロアレイの構築を行った結果、多くの有性生殖または接合型関連遺伝子群の同定に成功した。また、それらの生理機能を解析するために、ミカヅキモへの遺伝子の導入系を検討し、遺伝子導入個体を得られるようになった。さらにミカヅキモから陸上植物への進化の過程を解明すべく、高等植物の発生のマスタースイッチとなる転写因子群の単離も進め、成果を得ている。

(22) 多田政子

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「Nature Methods」や「Mol. Cell Biol.」に原著論文 8 報、「実験医学」や「蛋白質・核酸・酵素」に総説・解説を 11 報公表している。著書としては「多能性幹細胞の再プログラミング化活性」に分担執筆している。さきがけ終了後に国内特許 3 件、国際特許 3 件を出願している。

(ii) 研究課題と研究成果

(a) ゲノム再プログラム化因子の同定

さきがけ期間中の成果である「ES 細胞は体細胞核を再プログラム化（初期化）する活性（因子）を持つ」という知見に基づき、初期化因子を未分化細胞からクローニングする中で、未分化細胞でのみ高発現する転写因子関連因子を同定したが、ノックアウトマウスの機能解析進行中に同遺伝子が他のグループから“Nanog”として発表された。良質の抗

NANOG 抗体を作成出来たことで、発現解析、プロモーター解析、タンパク修飾の解析へと研究を進展させた。

(b) 体細胞核のゲノム再プログラム化（初期化）機構の解明

体細胞核の初期化によって具体的に体細胞核はどのように変化するのか、①遺伝子発現の変化、②DNA シトシンのメチル化の変化、③X染色体の再活性化、④ヒストン修飾の変化を解析した。

(c) 個人対応型胚性幹(ES)細胞様多能性未分化細胞の作出

ES 細胞は、再生医療分野では移植用細胞の供給源として期待されているが、免疫拒絶を免れない。そこで、この問題を回避するために、①ES 細胞 x 体細胞融合細胞から免疫拒絶の原因となる ES 細胞の染色体を除去する技術開発および②ES 細胞抽出液を用いて体細胞を初期化する技術開発を試みた。

①では、移植患者の体細胞と ES 細胞を細胞融合することによって同型の MHC 遺伝子を取り込んだ後に不要な ES 細胞由来の異型 MHC 遺伝子の載った染色体の除去するシステムを確立した。②では、ES 細胞には体細胞を初期化する因子が恒常的に発現しているため、ES 細胞由来の細胞抽出液を体細胞に注入し、体細胞由来の 2 倍体多能性幹細胞が得られる期待し、既存のセルフリー系と体細胞膜回復処理を併用した手法を用い、高濃度 ES 細胞抽出液をマウス胎児線維芽細胞に導入し形態の異なる短期増殖細胞を取得した。調査時点では再現性の克服が課題となっている。

(ii) 応用・実用化や社会的価値の創出につながる取り組み

(a)NANOG 抗体、ヒト NANOG 抗体の作成と販売

ベンチャー企業である (株) リプロセル製品としてコスモバイオ、Abcam 等と代理店契約を結び抗体を販売し、幹細胞研究分野の発展に貢献している。

(b) iPS 細胞誕生への貢献

山中伸弥京大教授の体細胞から万能細胞ができる iPS 細胞の誕生には、(i)(a)の「ES 細胞には体細胞を初期化する因子が存在する」という研究成果が深く関わっている。すなわち、ES 細胞で高発現し未分化性の維持に関連性が予想される遺伝子候補を体細胞で強制発現させたことで iPS 細胞は誕生した。また、米国では本成果の細胞融合法を用いて、ヒト ES 細胞にも体細胞核の初期化活性があることが示されている。大嶋研究総括の適切な助言によって「ゲノム再プログラム化」という新たな研究分野名を誕生させたことで、大きく社会に貢献している。

(23)II-13 田中正史

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「Biochemistry」や「EMBO J.」に原著論文 13 報公表している。

(24)II-14 仁木宏典

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「Mol. Microbiol.」や「EMBO J」に原著論文 6 報公表している。国内での招待講演を 3 回、海外での招待講演を 2 回実施している。

(ii) 研究課題と研究成果

大腸菌を初めとするバクテリア細胞において、複製した染色体は極めて正確に娘細胞に分配される。さきがけ期間中、染色体の複製起点 (oriC) 領域は細胞の中央から両極へと移動する事をさらに明らかにし、oriC の近傍に染色体分配に機能する DNA 配列が存在することを示した。しかしながら、真核生物におけるセントロメア領域では、このような染色体上の配列を同定するには至らなかった。さきがけ終了後に、大腸菌の oriC 領域の複製後の細胞両極への局在化に機能する、わずか 25 bp の DNA 配列を oriC の近傍より同定し、これを migS と名付けた。migS 配列を別の染色体の上に移すと、その部位が細胞両極へと移動とする。さらに、この migS 配列が、染色体の折りたたみ、すなわち核様体の再構築にも深く関与している事を示した。本研究により、バクテリア染色体分配機構の解明のさらなる進展が期待される。

(25)II-15 野村一也

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「Nature」や「J. Cell Biol.」に原著論文 4 報、「蛋白質・核酸・酵素」や「実験医学」に総説・解説を 8 報公表している。著書として、「蛋白質・核酸・酵素」の増刊号に記載している。国内での招待講演を 9 回実施している。

(ii) 研究課題と研究成果

さきがけ研究終了間際に発見した糖鎖と細胞分裂との関わりについて **SORST** で引き続き研究を続け発展させた。その中で、コンドロイチンプロテオグリカンの糖鎖が胚発生の細胞分裂に不可欠であることを発見し、その関連遺伝子群を同定した。このことは、「Nature Cell Biol.」で、糖鎖生物学に新しい一章を付け加えた業績と評価された。

糖鎖の役割を更に追求するため、科研費の特定領域研究および **CREST** 「糖鎖の生物機能の解明と利用技術」(遺伝子破壊による糖鎖機能の戦略的解明)において、研究を進展させ、線虫を用いて、ヒト遺伝子のオーソログである全ての糖鎖関連遺伝子の網羅的ノックアウトを行った。その結果、コンドロイチン重合化因子の同定とコンドロイチン合成機構を解明した。さらにヘパラン硫酸の初期発生での機能を解析し、糖鎖の硫酸化に関わる遺伝子の機能も同様に解明した。またプロテオーム解析の手法を開発して線虫の糖鎖遺伝子の変動をプロテオームレベル、トランスクリプトームレベルで解明する基礎を築いた。調査時点では、コンドロイチンによる細胞分裂制御について検討し、コンドロイチンと糖鎖を介した分裂制御機構の遺伝子ネットワークの全貌を解明できる段階に至っている。これらの

遺伝子はヒトの病気とつながっており、その遺伝子欠損はほとんど致死となると考えられるため、線虫を利用して、これらの遺伝子の細胞分裂制御への関与の分子メカニズムを詳しく調べてヒトの疾患と病気の解明に役立つべく研究を進めている。今までになかった観点からの学際的な研究展開は、さきがけ研究での成果が礎となっており、細胞分裂と糖鎖の関わりという**新しいパラダイムの創生**と、糖鎖による細胞分裂制御機構の全貌の解明をもたらすとも期待される。

(ii) 応用・実用化や社会的価値の創出につながる取り組み

CREST の北川裕之チームからはプロテオグリカン合成遺伝子に関する特許が取得されている。グループ研究のプロテオーム解析の手法のうち、二次元電気泳動法による遺伝子発現量の増減の解析法に改良を加え、高額な試薬（数十万円）でなく廉価（数千円）で二次元の **differential in gel electrophoresis (DIGE 法)** を行う手法を開発した。

さらに、病気の組織と正常組織の差違を同定するときに変動要因の解析を遺伝的に均一で発生レベルの同一な線虫を用いて、真の遺伝子変化による発現パターンの変動を厳密に評価し確定する可能な世界で唯一の実験システムを提供している。この基礎的実験データは、今後の病理診断結果の解析結果の評価に大きく役立つと期待される。

(26)II-16 疋田正喜

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「J. Immunol.」などに原著論文 4 報公表している。

(27)II-17 平田 大

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「EMBO J」などに原著論文 15 報、「細胞工学」などに総説・解説を 4 報公表している。著書としては「酵母のすべて」に分担執筆している。さきがけ終了後に国内特許 1 件を出願している。海外での招待講演を 5 回実施している。2000 年には日本農芸化学会論文賞を受賞している。

(ii) 研究課題と研究成果

さきがけ終了後も、さきがけ期間中と同様な「細胞形態形成と細胞増殖との連携制御機構」の研究を続行し、①分裂酵母の細胞強極性制御分子 **Mor2** を同定し、進化上保存されているハエ **Furry** 様蛋白質で、**Ndr** キナーゼ **Orb6** と機能的に関連することを見いだした。②分裂酵母の中心体から発信される細胞形態形成ネットワーク **MOR(Morphogenesis Orb6 Network)** を発見し、細胞分裂後の細胞分離と細胞極性制御に重要であること、中心体に局在して進化上保存されている **MO25** 蛋白質 **Pmo25** が **GC** キナーゼ **Nak1** を制御し、**Mor2-Orb6** の上流で機能することを見いだした。③出芽酵母のカルシウムシグナル伝達経路の **Pkc1** が、**Chn2** の制御と細胞極性制御に関与することを見いだした。④出芽酵母の転

写因子 Yap1 の、カルシウムシグナル伝達経路による G2 期遅延機構における役割を提示した。

(28) II-18 平田たつみ

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「J. Neurosci.」などに原著論文 11 報、「脳の科学」や「神経研究の進歩」に総説・解説を 6 報公表している。国内での招待講演を 17 回、海外での招待講演を 3 回実施している。

(29) II-19 水島 徹

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「J. Biol. Chem.」や「Cancer Res.」に原著論文 112 報を公表している。

(ii) 研究課題と研究成果

さきがけ期間中の成果を発展させ、2002 年、2003 年、2004 年に多数の原著論文を公表している。これらは Origin Recognition Complex (ORC) の ATP 結合による DNA 複製制御の可能性を示すものであり、さきがけの研究は着実に発展している。

(30) II-20 三谷昌平

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「Cell」などに原著論文 30 報、「遺伝」や「細胞工学」に総説・解説を 6 報公表している。著書としては「線虫ラボマニュアル」に分担執筆している。

(ii) 研究課題と研究成果

さきがけ終了時には、①線虫のトランスジェニックをベースにして線虫の変異体をレスキューし、その際に GFP (緑色蛍光蛋白質) をエピトープタグとして分子間相互作用を解析することと、②線虫の欠失変異体をハイスループットで分離し、遺伝子の生理機能の解明を行うことに取り組んだ。その後、研究の進行上、②を中心に研究が進められ、原著論文を公表している。①についての応用実験の成果は遅れているが、調査時点でも十分有用な手法であり、幾つかのプロジェクトの中に組み入れて解析を続けている。

(iii) 応用・実用化や社会的価値の創出につながる取り組み

さきがけ期間中の研究成果である線虫の遺伝子ノックアウト技術は、その後多くの研究者の研究に活用されている。インターネットで分離済み変異体を公開し、世界の研究者に分譲しており、これらの変異体を使用した論文が年間 100 通程度公表されている。このように、研究者コミュニティへの貢献とその知名度は極めて高く評価されている。

(31) III-1 加川貴俊

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「Nature」や「Plant Physiol.」などに原著論文 10 報公表しており、2003 年には日本植物学会奨励賞を受賞している。

(32) III-2 川崎雅司

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「J. Neurosci.」などに原著論文 10 報を公表している。著書としては「Zoological Science」に分担執筆している。国内での招待講演を 2 回、海外での招待講演を 7 回実施している。

(i) 研究課題と研究成果

さきがけ期間中には、電気魚を用いて、超短時間感覚を担うニューロンを後脳で発見し神経解剖学的な研究を行った、その後このニューロンを含む局所神経回路について電気生理学的研究を行い、この回路の出力ニューロンが 10^{-6} 秒の短時間によく応じることを見出した。この研究は、スライス標本を用いた電気生理学へと発展し、米国の National Science Foundation からの助成金で研究が継続されている。一方、同じ電気魚の同じ行動がミリ秒単位の時間感覚に依存することに発展させた。中脳のニューロンは、感覚信号のこのレベルでの時間的組み合わせに感受性があること、この感受性がシナプス電位の非線形加重によることを見出した。ミリ秒単位の時間感覚は、2つの刺激要素の時間関係によって作動されているが、脳内におけるこれら2つの刺激要素を解析する神経回路は完全には独立しておらず、ある程度のクロストークが起っていることを見出した。そのため、行動レベルで観察すると「錯覚」のような現象が行動に現れることが分かった。「錯覚」とニューロンが示す信号処理の曖昧さとの関係を、数理統計的手法を用いて記述・解析した。

(33) III-3 仲嶋一範

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「J. Biol. Chem.」や「J. Neurosci.」に原著論文を 20 報、「蛋白質・核酸・酵素」や「医学のあゆみ」に総説・解説を 15 報公表している。著書としては「脳神経外科学体系」などに分担執筆している。さきがけ期間中に国内特許 2 件および国際特許 2 件、さきがけ終了後には国内特許 2 件を出願している。国内での招待講演を 37 回、海外での招待講演を 3 回実施している。

(ii) 研究課題と研究成果

さきがけ期間中に開発した子宮内胎児脳電気穿孔法を更に応用し、興奮性神経細胞及び抑制性神経細胞の双方の新たな挙動様式を複数明らかにした。例えば、放射状移動する大脳皮質細胞には興奮性細胞と抑制性細胞の経路の異なる二群があること、皮質内での誕生

時期依存的配置様式に相違があることも見出した。また、尾側に向かう新たな抑制性細胞移動経路を発見・命名 (caudal migratory stream、 CMS) するとともに、その方向付けに重要な転写因子を同定した。また、移動過程における細胞挙動制御に着目し、関連遺伝子群を各部位において網羅的に同定した。さらに、それらのネットワーク解析により、ハブになる重要分子を見出した。また、細胞培養実験の結果を基に皮質形成のシミュレーション実験を行い、いくつかの条件を決定した。さらに、*in silico*での遺伝子同定のためのプログラム作成を行うとともに、細胞移動終了過程がどのような分子によって制御されているかを明らかにするため、発生時期に従ってダイナミックに発現レベルを変動させる分子群の同定を行った。また、情報科学的手法により、辺縁帯直下及び脳室下帯に一過性に発現する遺伝子群の分類と共通転写因子同定を行った。さらに、リーリングナルを伝達する Dab1 が、核と細胞質とを行き来する分子であることを発見した。また、統合失調症候補遺伝子 DISC1 が神経細胞移動を制御していること等を見出した。

(iii) 応用・実用化や社会的価値の創出につながる取り組み

子宮内胎児脳電気穿孔法は、その後、世界中に普及して一般的な手法となった。国内ばかりでなく、米国、フランス、ドイツ、スペイン、インド、英国等国外から多数の研究者を受け入れ、技術指導を行っている。当初は基礎研究目的で開発したものが、調査時点では遺伝子治療等の研究にも広く使われ、社会に貢献している。

(34) III-4 中島利博

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「EMBO J.」や「J. Biol. Chem.」などに原著論文 60 報公表している。さきがけ期間中に国際特許 1 件、さきがけ終了後に国際特許 15 件を出願している。

(ii) 研究課題と研究成果

さきがけ終了後、関節リウマチの病因遺伝子シノビオリンの発見とその基盤研究から実用化へ向けての研究を幅広く展開している。

(iii) 応用・実用化や社会的価値の創出につながる取り組み

株式会社ロコモジェンなど大学関連ベンチャー企業を起業し、関節リウマチの治療法の開発を実施するとともに人材の雇用にも貢献している。さらにキルギス共和国を中心とした中央アジア諸国のリウマチ熱撲滅を目的とした人道支援を実現している。

(35) III-5 古田寿昭

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「Org. Lett」や「Dev. Biol.」に原著論文 13 報、「生化学」などに総説・解説を 5 報公表している。著書としては「別冊化学」などに分担執筆している。さきがけ

期間中に国際特許 2 件、さきがけ終了後に国内特許 1 件を出願している。国内での招待講演を 19 回、海外での招待講演を 1 回実施している。

(i) 研究課題と研究成果

(a) 酵素反応を光で制御可能なケージド基質の開発

時間分解X線結晶解析によって酵素反応の立体構造変化を解析することを目指し、触媒反応前後で大きく構造変化する酸化還元酵素、 7α -ヒドロキシステロイド脱水素酵素 (7α -HSDH)のケージド基質を数種類合成することに成功した。

(b) 生理機能の光制御を可能にする高性能なケージド化合物の開発

ケージド化合物の光反応の効率化のため、従来のもより高い光反応効率を持つアルコールおよびフェノール性の生理活性分子のケージド化合物の開発を目指し、数種類の光分解性保護基を持つケージドガラクトース誘導体を合成した。生理食塩水溶液中の光反応性を比較したところ、**Bhcmoc** 基の光反応効率 Φ_{g} が他より 5–10 倍高いことを明らかになった。また、機能性核酸の働きを光制御可能にするために、核酸塩基の新しい光分解性保護基の開発し、光反応効率 Φ_{g} が他に比べて 10~200 倍大きい化合物を得た。さらに Φ_{g} の **action spectrum** を描くことで、他の波長で励起した時の光反応性を予測できること、**Bhcmoc**-基は可視光域の 400 nm、および近赤外の 740 nm 励起 (2 光子励起条件) でも実用的に十分な光反応性を示すことも明らかにした。

(c) 細胞内シグナル伝達を光制御するケージド化合物の開発

Bhc 基を導入したケージド **cAMP** および **cGMP** を合成し、その物理的性質と光化学的性質を詳細に検討したところ、リン酸に導入した **Bhc** 基は 1 光子および 2 光子励起いずれの条件下でも①高い光反応効率を示すこと (従来報告されているケージド **cAMP** に比べて)、②生理食塩水溶液中での安定性が高いこと、③実用的に十分な水溶性を持つことを明らかにした。また、簡単な分子修飾で膜透過性誘導体に変換できることも示した。膜透過性の **Bhc-cAMP/Ac** を用いると、紫外光照射によって細胞内の **cAMP** 濃度を非侵襲的にしかも繰り返し制御できること、また、パッチピペットを介して水溶性の **Bhc-cAMP** を嗅細胞内に導入し、紫外光のスポット照射で匂い応答を疑似的にしかも正確に再現できることを明らかにした。さらに、膜透過性のケージド **cGMP** である **Bhc-cGMP/Ac** とカルシウムイオンの蛍光センサー **Fluo-4/AM** を導入したウニ精子細胞を用いて、紫外光照射により非侵襲的に細胞内 **cGMP** 濃度とカルシウムイオン濃度のタイミングと鞭毛運動の関係を明らかにし、細胞の運動性と細胞内シグナル伝達の詳細に調べる新手法を提供することに成功した。

(ii) 応用・実用化や社会的価値の創出につながる取り組み

さきがけ研究以前に化合物特許を米国で取得した。さきがけ期間中およびその後の研究でその使用法を報告して有用性を明らかにした化合物が、和光純薬株式会社から最近市販されている。

III-6 水島 昇

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「Nature」や「Mol. Biol. Cell」に原著論文を 42 報、「医学のあゆみ」や「Annu. Rev. Nutr.」に総説・解説を 28 報公表している。著書としては「Annual Review 免疫」や「神経変性疾患のサイエンス」に分担執筆している。国内での招待講演を 48 回、海外での招待講演を 7 回実施している。2005 年には日本分子生物学会三菱化学奨励賞、

2006 年には文部科学大臣表彰若手科学者賞、2007 年には FEBS Letters Young Scientist Award、2008 年には日本学術振興会賞を受賞している。

(ii) 研究課題と研究成果

さきがけ期間中には、酵母とマウスからオートファジーの分子機構とモニター方法の開発を行い、オートファジーの生理的役割の解析が可能となった。さきがけ終了後、ほ乳類でオートファジーがどのような重要な役割を持つかを一気に解明し、①単なる絶食による飢餓のみならず、出生直後の新生児もオートファジーをおこすことで飢餓を凌いでいることや、②必ずしも誘導されないような低いレベルの定常的オートファジーも、神経細胞などでは細胞内の品質管理機構（細胞内浄化作用）として重要な役割を果たしていること示した。さらに、オートファジーの分子機構の解析も進展させ、ほ乳類特異的なオートファジー因子の取得にも成功した。

(iii) 応用・実用化や社会的価値の創出につながる取り組み

オートファジーの研究については世界的な進歩につながった。例えば、さきがけ研究から派生したマウスは現在世界中の 200 近くの研究者がそれぞれの研究に用いており、プラスミドや抗体などもすでに 600 件を超える分与を行ってきた。このような基礎研究の推進が、近く生活習慣病や、神経変性疾患の治療などと深く結びついてくることが期待される。

(37) III-7 山野博之

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「Nature」などに原著論文 7 報を公表している。

(ii) 研究課題と研究成果

さきがけ終了後も、蛋白質分解ユビキチンシステムを継続的に研究し、特に、さきがけ期間中に着目した細胞周期における鍵酵素でもある APC/C ユビキチンリガーゼの役割、働く仕組みを分子レベルで理解することを課題とした。また、ヒトの病気と APC/C の関係にも注目し、Mes1、Rhp54、Cdc18 というような新しい基質を発見した。Mes1 は卵、精

子等、生殖細胞の形成時の減数分裂の進行に必須な役割を果たし Mes1 は APC/C の基質だけでなく、APC/C にインヒビターとして活性制御にも関与していた。APC/C は DNA 損傷の修復を統合する役割を果たしていることが分かった。さらに Cdc18 は DNA 複製にライセンスリングを制御している蛋白質で、APC/C が M 期制御だけでなく、DNA 複製、DNA 損傷修復、さらには、生殖細胞形成にも重要であることを明らかにした。

APC/C の基質は、基質、APC/C 活性化因子である Fizzy ファミリー蛋白質または APC/C によるか、あるいは、その共同作用により認識される。このことは、従来考えられてきたモデルと異なり、研究分野に大きな反響を与えた。詳細な基質認識メカニズムが研究の継続により、「基質認識」から「基質ユビキチン化」までの基本的仕組みの解明が期待される。

(38) III-8 渡辺嘉典

(i) 研究実績

さきがけ終了後、「Science」や「Nature」に原著論文 10 報、「Cell」や「Nat. Cell Biol.」に総説・解説を 6 報公表している。さきがけ終了後に国内特許 1 件、海外特許 2 件を出願している。国内での招待講演を 6 回、海外での招待講演を 10 回実施している。2006 年には日本学術振興会賞および日本学士院学術奨励賞を受賞している。

(i) 研究課題と研究成果

さきがけ終了後、姉妹染色分体のセントロメアの接着だけが残存し続けることが特徴である還元分裂の分子機構を解明するため、染色体接着因子 Rec8 をセントロメアで分解から守る因子を同定し、シュゴシン Sgo1 と命名した。シュゴシンは、真核生物に広く保存された蛋白質で、セントロメアの接着の保護機構を探る重要な因子あることを明らかにした。

還元分裂の本質的な制御機構である「姉妹動原体の一方方向性確立機構」に特異的に関わる新規動原体蛋白質 Moa1 を遺伝学的解析により同定した。機能解析により Moa1 は染色体接着因子コヒーシンによるセントロメア中央領域の接着機構を促進・補助することが示唆された。これにより、「動原体接着モデル」の提唱が支持されている。

2-3 座談会における代表事例の選定

2-3-1 座談会の構成

研究総括、領域アドバイザー 6 名および J S T 関係者の出席のもとで、追跡調査における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
- ・ 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）

・研究総括

大嶋泰治 (大阪大学名誉教授)

・領域アドバイザー

大島靖美 (崇城大学生物生命学部・応用生命科学科教授)

岡山博人 (東京大学 大学院医学系研究科教授)

小川智子 (元岩手看護短期大学 副学長／教授)

東江昭夫 (東京都臨床医学総合研究所 基盤技術研究センター
先端研究センター)

西田育巧 (名古屋大学大学院理学研究科生命理学専攻教授)

古澤 満 ((株) ネオ・モルガン研究所)

・J S T関係者

審議役、さきがけ担当課長

2-3-2 詳細調査対象者の選定

研究助成金の獲得状況や、座談会における研究総括と領域アドバイザーの推薦により、各々の分野で優れた研究成果を挙げている 7 名の研究者が、詳細調査の対象者として選定された。

第 1 期

上村 匡 京都大学大学院生命科学研究科教授

第 2 期

荒木弘之 情報・システム研究機構国立遺伝学研究所教授

伊藤 啓 東京大学分子細胞生物学研究所准教授

川口正代司 東京大学理学部生物科学専攻准教授

佐々木裕次 (財) 高輝度光科学研究センター副主幹研究員

第 3 期

水島 昇 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科教授

渡辺嘉典 東京大学分子細胞生物学研究所教授

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について

3-1 詳細調査の内容

座談会で選定された代表的事例の 7 名の研究者に対して、①から⑦の事項について、事前に調査した後、インタビューによる詳細な調査を実施した。

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も含めて、調査時点ではどの様に展開しているか。

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、受賞等についての確認

④ 応用に向けて発展状況

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、知的刺激による相互効果など。

⑥ 社会的な効果・効用

⑦ 経済的な効果・効用

3-2 代表事例の詳細調査結果

3-2-1 神経突起のパターン形成におけるシグナリング機構

上村 匡 (第 1 期)

(1) 研究期間中の達成度

さきがけでは神経回路の形成の分子機構を解明するため、ショウジョウバエを材料として、神経系で強く発現している 7 回膜貫通型カドヘリン **Flamingo** を発見した²。このことで、多細胞体の構築において平面内細胞極性の形成に重要な役割を果たすことが初めて示された。また、**Flamingo** 変異体では軸索と樹状突起のパターン形成に異常を示す事を発見した。

(2) 研究期間終了後の展開

(i) 2000 年から CREST「生命の発生・分化・再生」(単一細胞レベルのパターン形成: 細

² Flamingo, a seven-pass transmembrane cadherin, regulates planar cell polarity under the control of frizzled (Cell, 98, 585-595, 1999)

胞極性の制御機構の解明)において、①細胞突起の伸長と分岐のパターン形成と、②上皮平面内極性の獲得に注目し、個体の中で **single-cell patterning** を追跡する手法を用いて、それぞれの調節機構を明らかにした。その中で、ニューロンとその周囲の非神経細胞との間で、接着分子を介する相互作用が特定のクラスの突起形成に重要であることを明らかにした。また、微絨毛などの上皮細胞の突起形成を調節する新規フォスファターゼ **Slingshot (SSH)** ファミリーを発見した³。さらに、上皮平面内細胞極性の獲得に、微小管の配向や極性の調節を介する極性輸送が重要な働きをすることを明らかにした。

(ii) 2005年からは特定領域研究 A「分子脳科学」(樹状突起のパターン形成：分岐の複雑度や受容野のサイズを調節・維持する分子機構)において、樹状突起形成と維持を支えるオルガネラダイナミクスの可視化に初めて成功した。また、空間充填型突起パターンを形成する自己組織化モデルを初めて構築した⁴。

(iii) 2005年からは **CREST**「生命システムの動作原理と基盤技術」(器官のグローバルな非対称性と一細胞の極性をつなぐ機構の解明)において、生きたモデル動物の細胞の中で、分子複合体やオルガネラの動きを追跡し数理的な解析を加えることで、器官の非対称性と一細胞レベルの極性形成を結ぶ仕組みの解明を目指して研究を展開している。

(3) 科学・技術の進歩に貢献する成果

(i) 古典的な遺伝学の世界に留まっていた平面内極性の研究において、**Flamingo** の発見が、分子細胞生物学的な角度から解析のさきがけとなり、世界の研究レベルを格段と進展させた。

(ii) アクチン細胞骨格系の再編成を調節する **SSH** とその基質を発見した。

(iii) 神経回路形成の中でも研究が遅れていた、出力担当の樹状突起のパターン形成の理解に突破口を開いた。

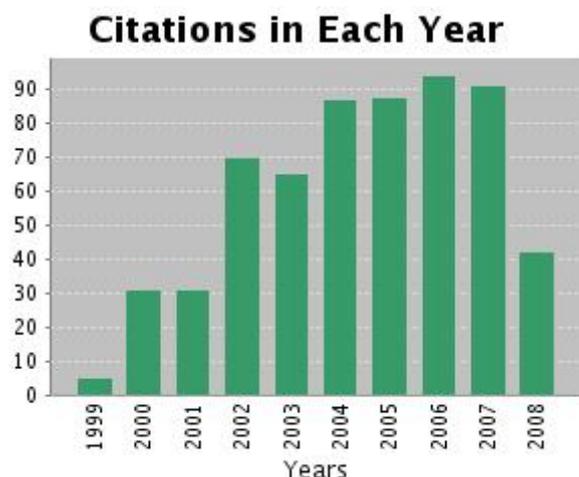
(iv) ほ乳類 **Flamingo** ホモログが神経突起の伸長を制御することを世界で初めて示した。

(v) [**Flamingo & Uemura T.**]で **Web of Science** を用いた被引用論文件数の推移を検索したところ、図 3-1 に示すように 2002 年より被引用件数が増大し、2004 年以降は 80-90 件となっている。これはこの遺伝子が研究展開に貢献している現れといえる。

³ Control of actin reorganization by Slingshot, a family of phosphatases that dephosphorylate ADF/cofilin (Cell, 108, 233-246, 2002)

⁴ Opposing roles in neurite growth control by two seven-pass transmembrane cadherins (Nat. Neurosci., 10, 963-969, 2007)

図 3-1 被引用論文件数の推移 [Flamingo & Uemura T]



2008.7.16 現在

(vi) Gordon Research Conference (GRC) へ参加

GRC は 1931 年に初回が開催されて以来、生物、化学、物理及び関連する技術の分野で最先端の研究をリードする研究者が討論する世界的フォーラムである。2000 年には「Molecular and Cellular Neurobiology」で、2002 年には「Signaling by adhesion receptors」で招待講演を行っており、本研究の成果が世界をリードし、国際的な評価が高いことを示している。

(4) 応用に向けて発展状況

- (i) 現象の記述のレベルにと留まっていた平面内極性の研究に、生体内イメージング法を導入し、その原理の解明に道筋をつけた。
- (ii) 神経発生初期での樹状突起形成だけでなく、より後期で起こる樹状突起の再編成、そして動物個体の一生を通じた突起維持を支える遺伝子プログラムの解明につながる重要な実験技術と数理モデルを開発した。

(5) 人材育成の面からの参加研究者の活動状況

さきがけ研究期間中に学位を取得した大学院生 1 名が、助教に採用された。また、さきがけ終了後に学位を取得した大学院生の中から、井上科学振興財団井上研究奨励賞受賞者 2 名（第 19 回と第 23 回）、基礎科学特別研究員(基礎特研) 1 名、日本学術振興会特別研究員 (SPD) 1 名、Human Frontier Science Program (HFSP)、Long-Term Research Fellow 3 名を輩出した。上村は世界的な研究を進展すると同時に教育者としての若手研究者の育成にも貢献している。

(6) 社会的な効果・効用

- (i) 教育への貢献（教科書に掲載）

さきがけ期間中に発見した **Flamingo** は分子生物学の教科書「**Molecular Biology of the cell**」の第 5 版に掲載され**発現現象の理解を深める上で汎用**されている。

(ii) 医療・福祉につながる取り組み(病理メカニズムの解明等)

- ・ 本研究がきっかけとなり、マウスの **Flamingo** ホモログの突然変異体では、内耳の有毛細胞が作る不動毛の向きが異常になることが示され、ヒトの難聴や平衡感覚の異常などの原因追究に新しい情報を提供している。
- ・ **ADF/コフィリン**をリン酸化する **LIM キナーゼ 1 (LIMK1)** 遺伝子の欠失は、**ウイリアムス症候群**とよばれるヒト遺伝病の視覚性空間認知障害とリンクすることが報告され、**LIMK1** の逆反応をつかさどる **SSH** の発見は、視覚性空間認知障害の原因追究などに新たな攻め口を与えた。
- ・ 本研究では、モデル系としているニューロンを成虫の一生を通じて可視化できたため、晩発性に神経変性を発症する遺伝学的要因を追究するよい解析系を提供すると考えられる。
- ・ 脊椎動物の輸卵管の上皮では、個々の上皮細胞が一方方向の運動能をもつ繊毛を保持しており、卵子を子宮に向かって輸送する駆動力を提供している。本研究では輸卵管をモデル系の一つとしており、輸卵管での極性形成の原理の解明は、不妊の原因追究に結びつくことが期待される。

3-2-2 DNA 複製開始から DNA 鎖伸長過程への移行機構

荒木弘之 (第 2 期)

(1) 研究期間中の達成度

さきがけ期間中に、DNA の複製から DNA 鎖伸長反応への移行の分子機構を解明すべく、出芽酵母を真核生物のモデル系として、DNA 複製開始の制御に関わるサイクリン依存性キナーゼ (CDK) 基質を初めて明らかにした⁵。

(2) 研究期間終了後の展開

(i) さきがけと平行して、1999 年からは科研費特定領域研究「染色体複製をモニターする分子機構」において、DNA 複製装置に関わる複製開始時及び複製開始後の染色体複製をモニターする分子機構を明らかにすることを目標とし、新しい因子 **GINS** の同定などにより複製過程に関連する因子をほとんどすべて同定した。

(ii) 2003 年からは **CREST**「蛋白質の構造・機能と発現のメカニズム」(核酸合成に関わる蛋白質複合体の構造と機能解析)において、**CDK** による複製開始機構において、**Sld2-Dpb11** の相互作用が分子基盤であることを証明した⁶。

⁵ 染色体 DNA 複製開始の制御に関わる Cdk の基質の解明、科学技術振興機構報 第 205 号 (公開日 2002 年 1 月 24 日) *Nature*, 415, 651-655, 2002

⁶ リン酸化酵素による DNA 複製開始の制御メカニズムを解明、科学技術振興機構報(公開

(iii) 2005年からは科研費特定領域研究「染色体サイクルの制御ネットワーク」(複製複合体の形成制御機構とチェックポイント・細胞分裂への関与の解明)において、複製開始に関与する因子を解析することにより、複製開始機構のみならず、これら因子のチェックポイントや細胞分裂との関連を解明し、Dpb11、Pol ϵ 、Sld 因子群の開始領域への結合が、どのように CDK により制御されているかを明らかにした。

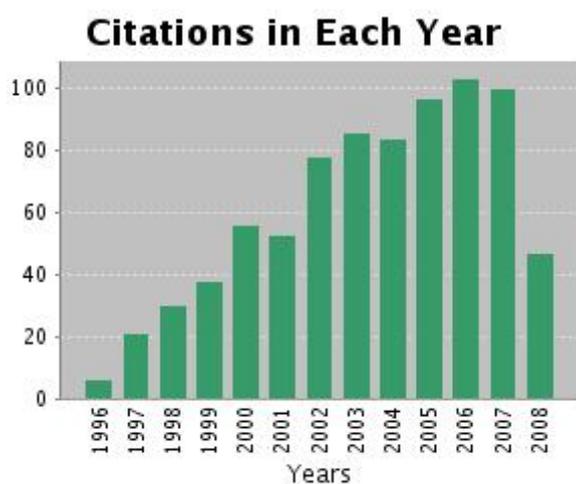
(3) 科学・技術の進歩に貢献する成果

(i) 細胞周期制御機構に対して、DNA 複製制御機構との連携を示すことにより、真核生物の DNA 複製の基盤を確立した。

(ii) 出願酵母において、CDK による DNA 複製開始の制御メカニズムを分子レベルで実証したことは、高等真核生物の CDK による制御メカニズムの解明にもつながり意義深い。

(iii) [DNA replication & Araki H]により、Web of Science を用いて、被引用論文数の推移を検索したところ、図 3-2 に示すように、さきがけ期間の 1999 年から被引用件数が次第に増加し、2006 年には 100 件と徐々に伸びていることが分かる。このことは本研究成果が世界的に認められ、**新しい発見の重要性**を示している。

図 3-2 被引用論文数の推移 [DNA replication & Araki H]



2008.8.25 現在

(iv) International Conference への参加

The Federation of American Societies for Experimental Biology が開催している

「FASEB SUMMER RESEARCH CONFERENCES」の[Yeast chromosome structure, replication and segregation]で2002年7月と2004年7月に招待講演を行っている。

(4) 応用に向けて発展状況

欧米の同分野の研究者に対して、本研究に関わる遺伝子や酵母の変異株を提供し、研究の進展を10年ほど速めることで、貢献している。

(5) 人材育成の面からの参加研究者の活動状況

(i) さきがけ研究の発端となった Dpb11 の発見から⁷、さきがけ研究を通して、安定して研究ができたことが、次の発見へとつながり、世界の研究に貢献している。

(ii) さきがけの異分野を含めた研究者との交流が、人の輪を広げ、相談相手としても有用であった。

(iii) さきがけ時に一緒に仕事をしていた若手研究者は筑波大学の特任助教や、米国でポストドクとして活躍をしている。

(6) 社会的な効果・効用

(i) 教育への貢献（教科書および専門書に掲載）

- New Science Press Ltd.出版の「The Cell Cycle: Principles of Control」第4章の図 4-23 Initiation of DNA replication に引用されている。

- Cold Spring Harbor Laboratory 出版の「DNA Replication and Human Disease」第4章[Activation of Pre-replication complex]を J.C.Walter (Harvard Medical School) と共著している。

(ii) 医療・福祉につながる取り組み(病理メカニズムの解明等)

- 将来的には、DNA の複製開始のステップを制御して DNA の複製を人工的に阻止することが可能となれば、がんの治療にも結びつく可能性が期待される

- DNA 複製に関与する蛋白質は出芽酵母等の真菌とヒトなど高等生物では構造が異なるため、真菌剤の分子標的蛋白質に成り得る可能性がある。因みに米国では、真菌カンジダに研究資金が投じられている。

3-2-3 細胞系譜の観察によるショウジョウバエの脳神経回路モジュール構造の解析

伊藤 啓 (第2期)

(1) 研究期間中の達成度

さきがけ期間中には、ショウジョウバエの利点を生かし、既存の細胞と新生細胞を染め分ける技術「FRT-GAL4 システム」を開発し、ひとつの神経幹細胞から体のユニットが形成される概念を見出した⁸。

⁷ Dpb11, which interacts with DNA polymerase II (Epsilon) in *Saccharomyces cerevisiae*, has a dual role in S-phase progression and at a cell-cycle checkpoint. Proc. Natl. Acad. Sci., 92, 11791-11795, 1995

⁸ The *Drosophila* trio plays an essential role in patterning of axons by regulating their

(2) 研究期間終了後の展開

(i) JST BIRD「創造的な生物・情報知識融合型の研究開発」(ショウジョウバエ脳神経回路の徹底解析に基づく感覚情報処理モデル構築)では脳の神経細胞のねらった部分を可視化する技術や、脳細胞の位置と数の定量データを抽出する技術の開発により、視覚系、嗅覚系、聴覚系などの詳細脳内地図のデータベース化に成功した⁹。脳全体を解析できるシンプルな脳システムを対象としたことで、現実の脳神経回路に密着したトップダウン型解析を実施したことに発想の独創性が見られる。

(ii) ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラムではドイツやフランスと共同研究を進め、神経細胞の機能を調べるため、イメージングと脳の一部を変えたハエを用いて飛行経路の実験を行っている。

(3) 科学・技術の進歩に貢献する成果

(i) さきがけ研究の成果はひとつの幹細胞が体のユニットを形成しているというショウジョウバエの脳の発生に関して、**新しい概念を提唱**し教科書へも展開している。

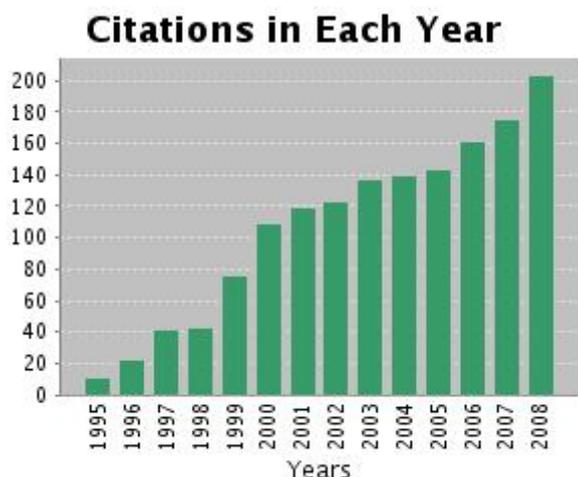
(ii) BIRD で実施した視覚、嗅覚、聴覚、味覚の複数の感覚モダリティーの神経回路を総合的に解析した例は世界的にもない仕事であった。

(iii) [Drosophila & Ito K]により、Web of Science を用いた被引用論文件数の推移を検索したところ、図 3-3 に示すように経時的に被引用件数が伸び、2008 年には被引用件数が既に 200 にも及んでおり、本研究がさきがけを発端として、大きく進展していることが窺える。

directional extension. Neuron, 26 , 119-131, 2000

⁹ GETDB, a database compiling expression patterns and molecular locations of a collection of Gal4 enhancer traps. GENESIS, 34, 58-61, 2002

図 3-3 被引用論文数の推移 [Drosophila & Ito K]



2008.10.20 現在

(4) 応用に向けて発展状況

飛行経路とイメージングを組み合わせた研究は他に例がなく、ロボットの制御などに応用出来る可能性があり、米軍が興味を示している。

(5) 人材育成の面からの参加研究者の活動状況

(i) さきがけで実施された合宿形式の討論会は視野を広げる点で、役に立った。

(ii) 共同研究というような具体的なものではないが無形の財産として貴重である。

(iii) 異分野のシナジー効果を得るにはそれなりの時間が必要である。発想のおもしろい人が多数参加していたことが重要で、学際的とはこのような問題意識の共有出来る環境だといえる。

(iv) 専任の制度は、世界にしか通用しない独創的な研究者を採用する上で、よい制度であった。

(v) 科研費の若手研究Sは何でも応募できるがお金だけの世界で物足りない。

(6) 社会的な効果・効用

(i) 教育への貢献（教科書に掲載）

- ショウジョウバエの脳の発生に関する Landes Bioscience/Springer 出版の教科書で細胞系譜に由来する脳内のクローン回路構造についての章「Brain development in *Drosophila melanogaster*」を記載した。
- 日本語 Jfly というホームページで同分野の研究のノウハウを公開し、論文では分かりにくいことを研究者のみならず一般人にも伝えている。「映画でハエを使いたい」との問い合わせもあり、研究以外にも世の中に貢献している。

(7) 経済的な効果・効用

欧米企業ではショウジョウバエの行動異常の原因遺伝子を候補遺伝子としてマウスでの検証実験などが実施されている。これを基にアルコール中毒症の研究などが行われているが、日本の企業には体力がないため、そのような展開は見られないようだ。

3-2-4 ミヤコグサで開く根粒共生系の分子遺伝学川口正代司（第2期）

川口正代司（第2期）

(1) 研究期間中の達成度

さきがけ期間中に、マメ科植物と根粒細菌の共生による窒素固定メカニズムを解明すべく、モデル生物としてミヤコグサに着目した。ミヤコグサを選定した理由はマメ科の植物で、エンドウマメに比しゲノムサイズは 400 Mb と 10 分の一であることと遺伝子導入ベクターであるアグロバクテリウムの感染効率が良好で形質転換が容易であるからである。既存の Gifu 系統に対する交配 Miyakojima 株を 1998 年に探索し、根粒形成の制御に働く 2 種の宿主側の遺伝子 HAR1 と ASTRAY を同定し、植物学界に大きな波紋を広げた¹⁰。

(2) 研究期間終了後の展開

(i) 2000 年からは科学技術振興調整費(総合研究)により「植物-微生物相互作用の解明による新たな共生系・病害抵抗性植物の開発のための基礎研究」(モデル植物ミヤコグサを用いた共生及び病害抵抗性遺伝子群の解析)を展開し、根粒形成プログラムを制御する宿主因子群の分子 HAR1、KLAVIER、LjCLV2 を特定した¹¹。この研究は植物のゲノム解析を実施していたかずさ DNA 研究所がミヤコグサ遺伝子に興味を示したことで、2001 年のゲノム解析結果と、Gifu 株との多型解析による遺伝地図の作成が追い風となった。

(ii) 2002 年からは CREST「植物の機能と制御」(共生ネットワークの分子基盤)では、アーバスキュラー菌根の共生系と根粒の共生系を支える植物分子基盤を解明し、菌根・根粒の形成過程に共通する宿主因子として、Common Sym Pathway に位置している 4 因子 CASOR、POLLUX、NUP80、CYCLOPS の同定に成功した¹²。

(3) 科学・技術の進歩に貢献する成果

(i) ミヤコグサで解明された遺伝子からダイズの遺伝子のオーソログを同定し、ダイズの機能解明につながったことは、遺伝子導入が難しく解析の困難であったダイズの研究の進展にも寄与している。

¹⁰ マメ科植物と根粒菌の共生のバランスを維持する遺伝子の同定、科学技術振興事業団報第 273 号 (公開日 2002 年 1 月 7 日)。Nature, 420, 426-429, 2002

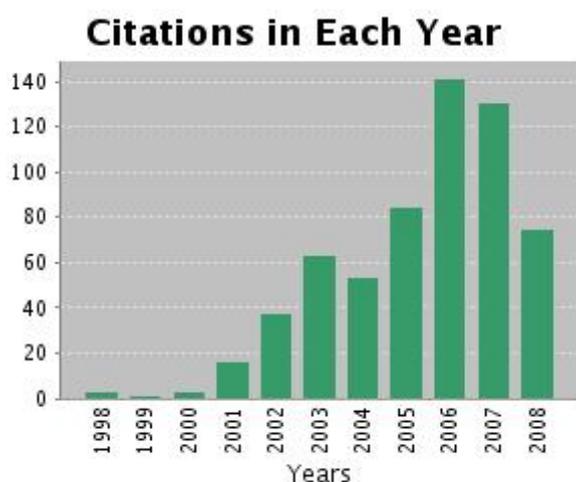
¹¹ Klavier (klv), A novel hypermodulation mutant of Lotus japonicus affected in vascular tissue organization and floral induction. Plant J., 44, 505-515, 2005

¹² Plastid proteins crucial for symbiotic fungal and bacterial entry into plant roots. Nature, 433, 527-531, 2005

(ii) 菌根・根粒の形成過程に共通する遺伝子の分離同定は、日本ではミヤコグサを、米国では樽馬ごやしを材料として、競合しながら進められた。本研究は地の利を生かし、本邦に生息するミヤコグサで、独自の研究展開できたことで、米国と互角の勝負となった。

(iii) [symbiotic & Kawaguchi M]により、Web of Science を用いて、被引用論文数の推移を検索したところ、図 3-4 に示すように、2001 年から被引用件数が次第に増加し、2006 年には 140 件と大幅に伸びていることが分かる。このことは本研究成果が世界的に認められていることを示している。

図 3-4 被引用論文数の推移 [symbiotic & Kawaguchi M]



2008.8.11 現在

(iv) International Conference on Legume Genomic and Genetics (ICLGG) への参加初回は 2000 年に英国で開催され、2008 年は第 4 回がメキシコで開催されるが、招待講演を依頼されている。

(4) 応用に向けて発展状況

ナショナルリソースプロジェクトの中核機関である宮崎大学からミヤコグサはマメの研究や飼料として、国内外に提供されている。

(5) 人材育成の面からの参加研究者の活動状況

異分野の研究者が一堂に会して、研究を進められたこと、チャレンジングな研究をしている仲間がいることが励みになり、良い仕事ができる。

さきがけ終了後も同期生の活躍が刺激となっている。

(6) 社会的な効果・効用

(i) ナショナルバイオリソースプロジェクトの運営委員として活躍し、世界に誇るライフサ

イェンス基盤が整備されることにより、我が国独自の研究が進展し、国際的なイニシアチブを取っている。

(ii) 教育への貢献（教科書に掲載）

- ・ 2006年「蛋白質・核酸・酵素」で「ミヤコグサで解き明かす菌根・根粒共生系の分子基盤」の特集号を企画した。
- ・ 「植物生理学（化学同人）」に菌根菌を取り上げ、これまで知られていなかった生態系のネットワークとして掲載している。
- ・ 放送大学のテキストにも同様な課題を記載している。

(iii) 植物の世界への応用

- ・ 窒素・リン酸の供給率の向上を図り、低環境負荷農業技術へ応用が期待される。
- ・ ミヤコグサの研究からダイズの研究の進展があり、将来的には植物の2次代謝物の開発が期待される。

3-2-5 X線1分子計測による細胞膜動的機能解析

佐々木祐次（第2期）

(1) 研究期間中の達成度

(i) X線で1分子を観測する方法論がなかったため、日立製作所から SPring-8 に出向して方法論を実現した。さきがけ終了時には DNA1 分子の揺らぎを見るに至った。

(ii) 発想の独創性は可視光領域より2桁以上短い波長のX線を使用し、～pmレベルの精度を実現させようとしたことにある¹³。因みに通常の可視光では蛋白質の内部の動きは観測は不可能である。

(2) 研究期間終了後の展開

(i) さきがけの研究成果を CREST(大島泰郎総括) 研究領域「蛋白質の構造・機能と発現のメカニズム」(X線1分子計測からの *in vivo* 蛋白質動的構造/機能解析)において、時分割回折X線追跡法(diffracted X-ray Tracking: DXT)を用いて、抗原抗体反応の分子の動的挙動の観察にピコメートルの精度で成功した¹⁴。また、福井大学との共同研究で、カリウムイオンを選択的に通すチャネル分子について、イオンの通過時の開閉がチャネル分子の構造変化によることを発見した¹⁵。

(ii) 現在は CREST「生命現象の解明と応用に資する新しい計測・分析基盤技術」(高精度

¹³ ピコメートル精度のX線1分子計測 (個体物理 43, 117-129, 2008)

¹⁴ 抗原抗体反応時に起こる分子運動の変化を発見 — SPring-8にて原子サイズ精度以下の動的挙動を観測 — 科学技術振興機構(公開日 2007年02月19日)BBRC, 355, 770-775, 2007

¹⁵ 細胞表面に存在するイオンの通り道の動きを1分子で観測! -世界初, SPring-8でチャネル分子内部の構造変化を実時間検出科学技術振興機構 (公開日 2008年1月11日)。Cell, 132, 67-78, 2008

1 分子内動画計測から見える生体分子構造認識プロセス) において、日本大学の石川 晃氏と共同研究によって、走査型電子顕微鏡 (SEM) により、大型放射光施設なしで、ラボレベルでの 1 分子計測が可能になり、放射光ではほぼ不可能だった追跡情報の 3 次元化が実現されつつある。

(iii) 通常は X 線の検出は浜松フォトニクス of 検出器を用い、50-100 sec の挙動を捉えている。JST の先端計測分析技術・機器開発事業では近畿大学工学部の江藤剛治氏がリーダーとなり、1 千万枚/秒(1 μsec の観測)の超高速度で光子を感知できるビデオ顕微鏡システムを開発しており、運動ステップ等 1 μsec 以下の計測が可能となる。

(iv) Spring-8 においては CREST に参画することにより、戦略的重点研究課題として取り上げられ、マシンタイムの利用時間が増加した。本研究成果は Spring-8 の利用例として、施設の宣伝効果がある。

(3) 科学・技術の進歩に貢献する成果

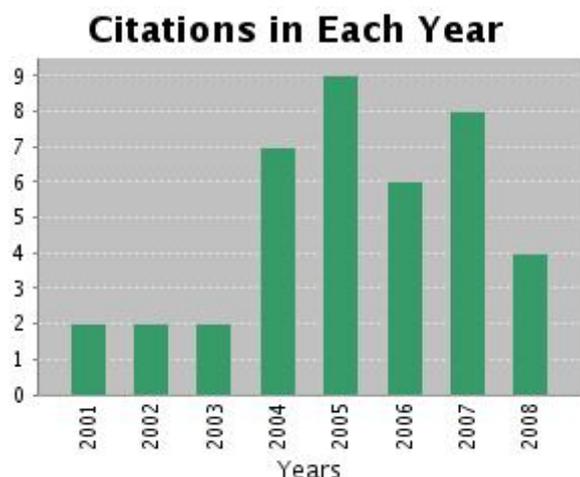
(i) 金コロイドのナノ結晶は何万個の原子で形成されているが、ラベルされた蛋白質 1 分子の動きを、X 線の回折斑点 (1 個の信号) の動きとして捉えることができる技術で、現在は 1 秒間に 30 枚 (30 msec の観測) のデータが取得出来るまでに発展した。さきがけ当初は、市販の金コロイドは結晶の品質が悪く、結晶の調製法の開発から着手した¹⁶。

(ii) 今後 100 μsec あるいは 10 μsec でのデータ解析が可能となれば、新たな生命現象を捉えることができ、**新しい概念を提唱**出来ると考えられる。例えば、カリウムイオンチャネルがステップ的に回転しているとか、イオンが流れる時の時間差 (数 10 μsec) で電流が流れているなどが分かる。

(iii) [Diffracted X-ray tracking & Sasaki YC]により、Web of Science を用いた被引用論文数の推移を検索したと、図 3-5 に示すように、年あたりの被引用件数は一桁と少ないが 2004 年以降若干伸びている。佐々木は「本発明が独創性に富み日本発のものであるが、調査時点では海外の研究者からの注目度が今ひとつである」とコメントしている。

¹⁶ Observations of x-ray radiation pressure force on individual gold nanocrystals. Appl. Phys. Lett., 89, 053121-053123, 2006

図 3-5 被引用論文件数の推移 [Diffracted X-ray tracking & Sasaki YC]



2008.7.23 現在

(4) Gordon Research Conference (GRC) へ参加

GRC は 1931 に初回が開催されて以来、生物、化学、物理及び関連する技術の分野で最先端の研究をリードする研究者が討論する世界的フォーラムで、現在では年間 200 ものシンポジウムが開催されている。佐々木先生は 2007 年より、「X-RAY SCIENCE」の分野で招待講演"Diffracted X-ray Tracking (DXT) for super-accurate dynamical observations of single internal biomolecular motions"を実施している。

(4) 応用に向けて発展状況

(i) 理化学研究所の自己免疫制御研究グループ金川 修身氏と T 細胞の免疫関連分子の挙動を捉えるべく、共同研究を進めている。

(ii) 日本大学の石川 晃氏は生物試料を「生の状態」で観測する含水試料観察技術を持っているため、共同研究により SEM の回折を利用し、電子顕微鏡で不可能と思われていた「生きた分子」の室温動画計測を世界で初めて実現することになる。その戦略は検出器の高感度化とサンプル分子に直接電子線を照射しないで観察するという点に特徴がある。

(5) 人材育成の面からの参加研究者の活動状況

さきがけの研究領域に異分野から参画したため、初めは言葉の使い方も理解できなかったが、次第に重要な言葉が分かるようになり、異分野の研究を自分の研究に取り込むコツを取得できようになり、共同研究が進展した。

(6) 社会的な効果・効用

(i) 医療・福祉につながる取り組み(病理メカニズムの解明等)

- ・ チャンネル分子の構造変化から、チャンネル病を分子レベルで解明することにより、新しい治療の指針を得ることが期待される。

- ・ 生命現象の運動を捉えことにより、従来は静的な構造から予測した阻害剤等の分子に対して、動きを考慮した阻害剤の設計が可能となり、副作用を軽減する等の新たな視点が加わるものと予想される。
- (ii) 機器の開発
 - ・ 立命館大学の山田廣成氏は病院に設置が可能な世界最小のシンクロトロンを開発し、橋梁の検査や非破壊検査、X線顕微鏡としての利用を目指しているが、小型とはいえず高額である点が難点である。

3-2-6 オートファジーの分子機構と生理的役割

水島 昇 (第3期)

(1) 研究期間中の達成度

- (i) オートファジーに関する酵母の仕事はさきがけ採択時にはほぼ完成しており、単細胞の酵母と動物を使って研究を進展させ、突破口を見いだすことにさきがけ研究のねらいがあった。
- (ii) さきがけ期間中には、オートファゴソームの形成機構からオートファジーの生理的役割の解明を目標として、オートファゴソームの形成に必要な 3 種の蛋白質 Apg12、Apg5、Apg16 を酵母で発見した。

(2) 研究期間終了後の展開

- (i) 2002 年からのさきがけ「タイムシグナルと制御」(哺乳動物におけるオートファジーの役割とその制御機構)においては、多細胞生物では各組織に特化したオートファジーの役割があると考え、哺乳動物個体に焦点をあて、オートファジーの役割を明らかにすることを目指して、神経細胞において、オートファジーは栄養素供給源としてだけではなく、細胞内の品質維持にも機能していることを示した¹⁷。
- (ii) 2005 年からの SORST「オートファジーによる細胞内クリアランス機構」では、オートファジーによる細胞内クリアランスの生物学的重要性を明らかにするめ、組織の一部がオートファジー不能となる各種のキメラマウスを解析し、その異常が神経系障害や腫瘍形成等の疾患につながることを示した¹⁸。
- (iii) 2006 年からは科研費の特定領域研究「蛋白質分解による細胞・個体機能の制御」(オートファジーのダイナミクスと生理意義の解析)においては、細胞内蛋白質分解の分子機構と機能を統合的理解するため、領域代表者として領域運営に活躍している。

¹⁷ 細胞内の自己分解が神経変性疾患を防ぐ (オートファジーによる神経細胞の浄化機構を解明)、科学技術振興機構報 第 281 号 (公開日 2006 年 4 月 20 日)。Nature, 441, 885-889. 2006

¹⁸ ほ乳類胚発生におけるオートファジーの役割を解明(マウス受精卵、自身の細胞内たんぱく質を分解して栄養に)、科学技術振興機構報 (公開日 2008 年 7 月 4 日)。Science, 321, 117-120, 2008

(iv) 発生、神経系、栄養という観点から生命現象を横断的に司る「蛋白質の入れ替え」という現象に着目したことで、既存の研究体制では分からなかったことが、分野横断的に理解出来るようになったところは独創的といえる¹⁹。

(3) 科学・技術の進歩に貢献する成果

(i) 2004年のプレスリリース「新生児は出生に伴う餓餓をオートファジーで凌ぐ」に記載されている内容は、本領域終了後に継続して進めた研究「さきがけ「タイムシグナルと制御」の研究成果である²⁰。出産時に新生児は胎盤を介した栄養供給が遮断され、母乳摂取により栄養が回復するまで、深刻な餓餓に直面するが、そのとき、新生児はオートファジーにより逆境を凌いでいることを示した。新生マウスは自身の蛋白質をオートファジーで分解して栄養素としてのアミノ酸を産生するという**新しい概念を提唱**し、生体の維持には蛋白質を合成するだけではなく、適切に分解することも重要であることを実証した。

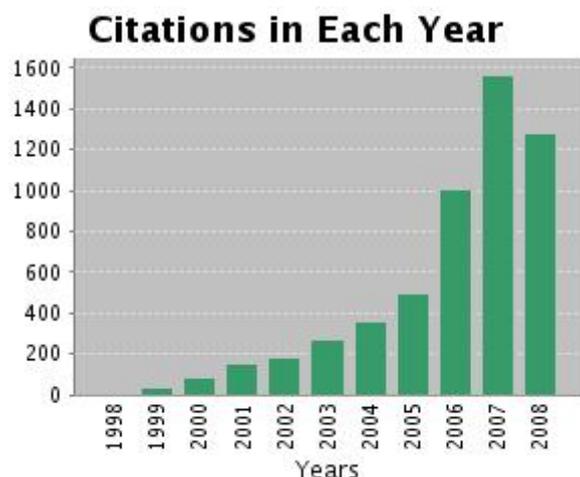
(ii) [autophagy & N.Mizushima]により、Web of Science を用いて被引用論文数の推移を検索したところ、図 3-6 に示すように経時的に被引用件数が伸び、2007年には被引用件数が1500にも及んでおり、ほ乳類におけるオートファジー遺伝子 LC3 を見いだした論文²¹は被引用件数が525と**新しい発見の重要性を物語**っている。

¹⁹ ほ乳類胚発生におけるオートファジーの役割を解明(マウス受精卵、自身の細胞内たんぱく質を分解して栄養に)、科学技術振興機構報 (公開日 2008年7月4日)。Science, 321, 117-120, 2008

²⁰ 餓餓適応機構としての自己蛋白質分解の意義の解明(新生児は出生に伴う餓餓をオートファジーで凌ぐ)、科学技術振興機構報 第122号(公開日2004年11月1日) Nature 432, 1032-1036, 2004

²¹ LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p, is localized in autophagosomal membranes after processing. EMBO J., 19, 5720-5728, 2000.

図 3-6 被引用論文件数の推移 [autophagy & N.Mizushima]



2008.7.14 現在

(iii) Gordon Research Conference (GRC) へ参加

GRC は 1931 に初回が開催されて以来、生物、化学、物理及び関連する技術の分野で最先端の研究をリードする研究者が討論する世界的フォーラムで、オートファジーに関しては 2003 年に発足し、新分野として認められた。2008 年は 3 回を迎え、水島は副議長を務め、2010 年の 4 回には議長を務める予定である。議長は 200 名の参加者から選挙により選ばれル制度で、本研究の成果が世界をリードしていることを示している。

(4) 応用に向けて発展状況

(i) 水島がさきがけ研究で開発を始め、2004 年に完成したオートファジーを簡便にモニター出来る「GFP-LC3 マウス」は米国、英国、ドイツの西欧諸国を初め、韓国や中国などに 200 件も提供されており、この分野の研究の展開に貢献している。

(ii) 遺伝子 LC3 は 600 件ほど提供されている。

(5) 人材育成の面からの参加研究者の活動状況

(i) さきがけ同期生との具体的な共同研究は行われていないが、個人的に 30 名のトップレベルの研究者を友人として、発想の基になる知恵をもらうなどの交流が続いている。

(ii) 科研費の特定領域研究の研究代表としてメンバー 70 名を束ね、さきがけで実施された合宿形式の討論会方式を取り入れ、若手のコミュニティを育てるのに役立てている。

(6) 社会的な効果・効用

(i) 教育への貢献 (教科書に掲載)

被引用件数 275 件と 2 番目に多いオートファゴソームの形成に関する論文により、細胞の分子生物学の教科書である「Molecular Biology of the cell」の第 4 版のリソソームの分解経路の図を書き換えることになった。

(ii)医療・福祉につながる取り組み(病理メカニズムの解明等)

英国では、出芽酵母のアッセイ系を用いて、ほ乳類のオートファジーを高める低分子化合物が発見された。この化合物はハンチントン病細胞や *Drosophila* モデルに効果があることが分かり、将来的には治療効果が期待できる薬剤が創製されることが望まれている²²。

(7) 経済的な効果・効用

企業との共同研究も計画されたが、直ぐに成果には結びつかないためなかなか進展が見られないようである。

3-2-7 生殖細胞の染色体分配の仕掛け

渡辺嘉典 (第 3 期)

(1) 研究期間中の達成度

さきがけ期間中に、生殖細胞の減数分裂における染色体接着因子コヒーシンの染色体分配における作用機序を解明すべく、分裂酵母を用いて、コヒーシンの分子 **Rec8** を分離同定した。コヒーシンは分子種により、体細胞分裂では **Rad21**、減数分裂では **Rec8** が、セントロメアへの局在性の違いを決めていることを発見した²³。

(2) 研究期間終了後の展開

(i) さきがけの研究成果を **SORST** の「均等分裂と還元分裂：染色体分配機構の総合的な解明」において、さらに発展させ、コヒーシンと協調して働く動原体構成因子「シュゴシン」を発見した。同因子は減数分裂（還元分裂）の 1 回目の分裂で姉妹染色体が離れないように動原体を接着しており、DB 検索から進化的に保存されている蛋白であることを示唆した²⁴。

(ii) 現在は科研費の特別推進研究「染色体の均等分裂と還元分裂の違いを作る分子機構」において、動原体の向きを決定している因子「**Moa1**」を発見し、その機能を追跡している²⁵。

(3) 科学・技術の進歩に貢献する成果

(i) 細胞分裂時に染色体が分裂する現象は古くから観察されているが、分子レベルでの解析は、体細胞分裂においてコヒーシン **Red21** が発見されるまで明らかにされていなかった。

²² Dissection of autophagosome formation using *Apg5*-deficient mouse embryonic stem cells. *J. Cell Biol.*, 152, 657-667, 2001

²³ 生殖細胞で染色体を半数化する分子メカニズムの糸口を発見、科学技術振興事業団報 第 317 号 (公開日 2003 年 5 月 15 日)。 *Science*, 300, 1152-1155, 2003

²⁴ 生殖細胞で染色体を半数化するうえで鍵となるタンパク質を発見、科学技術振興機構報 第 20 号 (公開日 2004 年 1 月 15 日)。 *Nature*, 427, 510-517, 2004

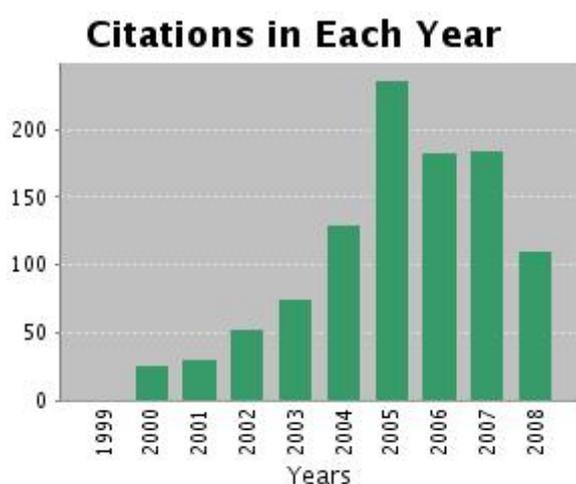
²⁵ The kinetochore protein *Moa1* enables cohesion-mediated monopolar attachment at meiosis. *Cell* 123, 803—817, 2005

渡邊は体細胞分裂と減数分裂の違いに着目し、減数分裂に特異的な **Rec8** の発見に至った。この因子の発見が、「シュゴシン」や「MoaI」につながり、減数分裂のメカニズムが解明されつつある。

(ii) 2004年 *Cell*に依頼され「**Kinetochores orientation in mitosis and meiosis**」という総説を記載している²⁶。

(iii) [Cohesin & Watanabe Y]により、Web of Scienceを用いて、被引用論文数の推移を検索したところ、図 3-7に示すように、2002年から2005年にかけて、被引用件数が50件から230件と大幅に伸びていることが分かる。このことはこの分子の発見の重要性を示している。

図 3-7 被引用論文数の推移 [Cohesin & Watanabe Y]



2008.7.29 現在

(iv) Gordon Research Conference (GRC) へ参加

渡邊は「**MEIOSIS**」の分野で、下記の招待講演を実施している。

2002年 "Cohesion complexes distinct at centromere and arm in meiosis of fission yeast",

2004年 A Novel Meiotic Kinetochores Protein Moa1 Crucial for Mono-polar Attachment in Fission Yeast

2006年 "**Shugoshin** collaborates with PP2A to protect centromeric Rec8 at meiosis",

2008年 "Direct link between heterochromatin and centromeric protector **shugoshin**".

(4) 応用に向けて発展状況

さきがけ終了後、「シュゴシン」の発見に至った減数分裂のアッセイ系は欧米の研究者からも着目され、10数件提供している。

²⁶ Kinetochores orientation in mitosis and meiosis, *Cell*, 119, 317-327, 2004

(5) 人材育成の面からの参加研究者の活動状況

- (i) さきがけ期間中には分野の異なる研究者に研究の内容を理解してもらうようなプレゼンテーションの仕方を覚え勉強になった。
- (ii) さきがけの同期生は分野が異なってもサイエンスを目指す集団であるため、発想のレベルで次元が異なるアイデアが刺激となった。
- (iii) 同期生は同世代の方が多いので同胞意識が有り、さきがけ終了後も論文、学会、ホームページなどを通して、活躍を知り励みになっている。

(6) 社会的な効果・効用

(i) 教育への貢献（教科書に掲載）

「シュゴシン」は細胞の分子生物学の教科書である「Molecular Biology of the cell」の最新版である第5版の21章「Sexual reproduction :Meiosis, Germ cells, and Fertilization」に記載されている。

(ii) 医療・福祉につながる取り組み(病理メカニズムの解明等)

本研究成果は、ヒトの精子や卵子を作る時の分配の間違いに起因するダウン症候群などの原因究明や染色体分配不全によるガンの誘発機構などの解明に役立つと考えられる。

(7) 経済的な効果・効用

(i) 医療・福祉につながる取り組み(病理メカニズムの解明等)

「シュゴシン」の発見により細胞分裂の阻止を標的とした新しい抗ガン剤のスクリーニング方法の特許として公開している²⁷。国内の製薬企業で、新しいアッセイ系として薬剤のスクリーニングを実施しているようだ。ガン細胞の染色体のみに作用する薬剤は従来の薬剤タキソールに比し、副作用が少ないため新薬として期待されている。

(ii) 植物の世界への応用

米国の大手モンサント社は解明された減数分裂のメカニズムを利用して、植物の改良に実現する動きもあるようだ。

²⁷ 蛋白質相互作用、抗ガン剤、並びにそれらのスクリーニング方法、特開 2007-182409

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基に、研究総括と領域アドバイザーを交えた座談会を開催し、本領域の代表的な研究者を選定し、インタビューにより詳細調査を行った。これらの調査を追跡調査報告書としてとりまとめた。

