

戦略的創造研究推進事業
個人型研究（さきがけタイプ）
追跡調査報告書

「細胞と情報」領域（平成3年度発足）

平成16年8月



はじめに

戦略的創造研究推進事業の個人型研究（さきがけタイプ）は、時代を先駆ける科学技術の芽を創ることを目的とする事業であり、1991年に「さきがけ研究21」として発足してから10年以上の歴史を持つ。今後も個人型研究を、時代の変化に応じてより発展させていくためには、これまで培われてきた制度の運営方法のうち、目的を達するために有効であった部分と、改善すべき部分を正確に認識（評価）する必要がある。このため科学技術振興機構（以下、JSTと略記する）では、事後評価を補完するとともに基礎研究の事業に係わる評価に資することを目的として、研究終了後一定期間を経た後、研究成果の発展状況や活用状況、参加研究者の活動状況等について調査を行うこととしている。なぜなら、本追跡調査の調査対象である基礎研究の場合、その成果が目に見える形で実を結ぶまでに長い時間を要することが多く、研究終了直後の事後評価だけではその成果を知ることが困難だからである。

個人型研究の追跡調査では、時代を先駆ける科学技術の芽が創られるきっかけを提供することができたかどうかを評価することが最も重要である。このため、今回の調査では下記2点に焦点を絞った。

「さきがけ研究でどのような学術分野が拓かれたか」

「さきがけ研究者がどのように成長したか」

今回の調査では、研究者の発表論文数や主要成果論文の被引用件数も調査すると共に、各研究者ごとに研究サマリーを作成した。上記調査目的を達成するためには、数値情報だけでなく、研究分野の発展状況も含めた研究内容について、第三者の視点から客観的な調査も必要だと考えたからである。そのため、研究サマリーはJSTが外部調査機関の協力のもと独自に作成し、一部研究者にご協力頂いた。ただし、各課題の調査は実施したが、評価は実施していない。これは調査の趣旨が制度の運用方法の評価に資する客観的事実を提供することを目的としており、各課題の評価を目的としていないためである。

また、研究者の足跡をできるだけ具体的に追いかける努力をした。時代を先駆ける科学技術は、研究者の成長とともに育まれるものと考えたからである。

さきがけ研究における追跡調査は昨年度（平成14年度）から開始したが、その方法論はまだ確立されていない。そのため、本追跡調査においても、昨年的手法にとられることなく制度の目的に合った調査方法を模索するというスタンスをとった。

本調査報告書では、調査結果を示すと同時に、そこで得られた事例をもとにさきがけ研究制度の有効性と課題について記述した。また、追跡調査の課題についても最後に挙げた。調査にあたりご協力いただいた関係各位に深く感謝の意を表したい。

2004年6月

独立行政法人 科学技術振興機構

戦略的創造事業本部 研究推進部 研究第二課

目次

1	調査目的	3
2	調査対象	3
2.1	参加研究者と研究課題一覧	3
2.2	研究領域の概要	5
2.2.1	研究課題の分類	5
2.2.2	研究総括・領域アドバイザー	6
3	調査方法と経過	7
3.1	基礎課題の収集	9
3.2	研究者に対する予備調査	9
3.2.1	調査対象及び回答者数	9
3.2.2	調査期間	10
3.3	アンケート調査	10
3.3.1	調査対象及び回答者数	11
3.3.2	調査期間	11
3.4	研究内容の調査・研究サマリーの作成	11
3.5	数値データの集計・統計	12
3.6	インタビュー調査	13
3.6.1	調査対象	14
3.6.2	調査期間	14
3.7	領域アドバイザーの意見調査	15
3.7.1	出席者	15
3.7.2	調査日時	15
3.8	研究総括による総評	16
4	調査結果	17
4.1	各課題の研究状況・成果（研究サマリー）	17
4.2	統計資料	58
4.2.1	論文数の推移	58
4.2.2	主要成果論文の被引用件数の推移	59
4.2.3	特許出願件数の推移	61
4.2.4	特許成立の割合と特許の利用状況	62
4.2.5	グラント獲得金額の推移	63
4.2.6	役職の年次推移	66
4.2.7	受賞	68
4.2.8	その他研究活動	69
4.3	参加研究者からのコメント	70
4.3.1	さきがけ研究に対する感想	70
4.3.2	今後のさきがけ研究制度に対する意見と要望	71
4.4	領域アドバイザーの意見調査	74
4.4.1	研究成果について	74
4.4.2	研究者の成長について	75
4.4.3	さきがけ研究制度について	75
4.4.4	追跡調査に対する意見	76
4.5	研究総括総評	77
5	分析	79
5.1	調査結果のまとめ	79
5.2	さきがけ研究制度の効果	81
5.3	追跡調査の課題	83

謝辞

1. 調査目的

戦略的創造研究推進事業の個人型研究（さきがけタイプ）（以下、さきがけ研究）において、事後評価を補完するとともに基礎研究の事業に係わる評価に資することを目的として、研究終了後一定期間を経た後、研究成果の発展状況や活用状況、参加研究者の活動状況等を調査し、客観的事実について収集する。

2. 調査対象

本調査では「細胞と情報」領域を調査の対象とする。

2.1 参加研究者と研究課題一覧

表 2.1 参加研究者と研究課題一覧

氏名	期	現所属・現役職	さきがけ研究課題名	研究サリ-
上池 伸徳	1 期生	名古屋大学遺伝子実験施設 非常勤研究員	べん毛モーター回転機能	p17
川崎 信二	1 期生	農業生物資源研究所植物生命科 学研究部門 上席研究官	「植物の免疫機構」の解明を めざして	p19
坂口 志文	1 期生	京都大学再生医科学研究所 教授	免疫系による自己と非自己 の認識について	p21
Ronald Q. Scott	1 期生	< 不明 >	量子バイオフoton統計の 測定と解析	-
布垣 一畿	1 期生	< 不明 >	脂質平面膜再生系を用いた Ca ²⁺ イオンポンプ ATPase のエネルギー変換機構の研究	-
橋本 篤司	1 期生	東海大学医学部 講師	なぜ哺乳類に D - アミノ酸 が残っているのか？	p23
藤田 一郎	1 期生	大阪大学大学院生命機能研究科 教授	ものを見る脳のしくみ	p25
町田 千代子	1 期生	中部大学応用生物学部 教授	植物の形作りを支配する遺 伝子を探る	p27
松田 道行	1 期生	大阪大学微生物病研究所 教授	細胞増殖シグナルが広がる 仕組みについて	p29

氏名	期	現所属・現役職	さきがけ研究課題名	研究 サリ-
松本 邦夫	1 期生	大阪大学大学院医学系研究科 助教授	器官の再生 - 失われた組織 が元通りになるしくみと は？	p31
森井 博史	1 期生	科学技術振興機構 ERATO 前田ア クチンフィラメント動態プロジ ェクト 研究員	永遠の命を持った脳細胞	p33
吉田 祥子	1 期生	豊橋技術科学大学工学部 講師	シャーレの中で脳を創る	-
工藤 成史	2 期生	桐蔭横浜大学工学部 教授	分子機械に個性があるか	p35
小杉 厚	2 期生	大阪大学医学部 助教授	リンパ球の機能をささえる 細胞表面蛋白質	p37
佐藤 智	2 期生	京都大学大学院理学研究科 助手	細胞はいかにして物質を取り 込むか	p39
澤口 利之	2 期生	北海道大学大学院医学研究科 教授	サル前頭連合野の機能コラ ム	p41
岩島 牧夫	3 期生	Medical College of Georgia 准教授	感染を捉える分子の情報ネ ットワーク	p43
大友 純	3 期生	(株)日立製作所ライフサイエンス 推進事業部・主任研究員	イオンを運ぶタンパク質の しくみ	p45
小木曾 学	3 期生	名古屋大学医学部 共同研究員	明るい老後のために - 白内障撲滅への挑戦 -	p47
関野 祐子	3 期生	群馬大学大学院医学系研究科 助教授	物覚えをよくする脳の仕組 み	p49
千葉 智樹	3 期生	東京都臨床医学総合研究所分子 腫瘍学研究部門 独立研究員	外部情報に応答して細胞は いかにふるまうか	p51
中西 真人	3 期生	産業技術総合研究所ジーンファ ンクション研究センター 主任研究員	独立レプリコンの研究	p53
野呂 知加子	3 期生	理化学研究所バイオリソースセ ンター 前任技師	細胞接着の変化と発生分化	p55
羽生 義郎	3 期生	産業技術総合研究所生物機能工 学部門 主任研究員	イオンチャネルが機能する しくみ	-

) 採択年度により1期生、2期生、3期生に分かれる。各研究期間は、1期生：1992年1月～1994年12月、2期生：1992年10月～1995年9月、3期生：1993年10月～1996年9月である。

2.2 研究領域の概要

細胞を中心とした情報の受容、伝達、処理、行動制御の機構および細胞における情報の自発や学習の機構などに着目し、細胞内、細胞の内外および細胞間における化学物質や力、光、電気、熱など様々な情報を対象とし、生物物理学的手法や生化学的手法、分子生物学的手法などを用いた、情報システムの観点からの生物機能に関する研究を含む。

2.2.1 研究課題の分類

図 2.2.1 研究課題の分類



2.2.2 研究総括・領域アドバイザー

表 2.2.2 研究総括・領域アドバイザー一覧

氏名	現所属	現役職	さきがけ研究との関係
大沢 文夫	愛知工業大学	教授	研究総括
朝倉 昌	名古屋大学理学部	名誉教授	領域アドバイザー
甘利 俊一	理化学研究所 脳科学総合研究センター	センター長	領域アドバイザー
石濱 明	国立遺伝学研究所 総合研究大学院大学	名誉教授	領域アドバイザー
笠毛 邦弘(*)	岡山大学資源生物科学研究所	教授	領域アドバイザー
濱岡 利之	四天王国際仏教大学 人文社会学部	教授	領域アドバイザー
松本 元(*)	理化学研究所 脳科学総合研究センター	グループディレクター	領域アドバイザー
林 主税	株式会社アルバック	相談役 / 最高顧問	領域アドバイザー

(*)逝去

3. 調査方法と経過

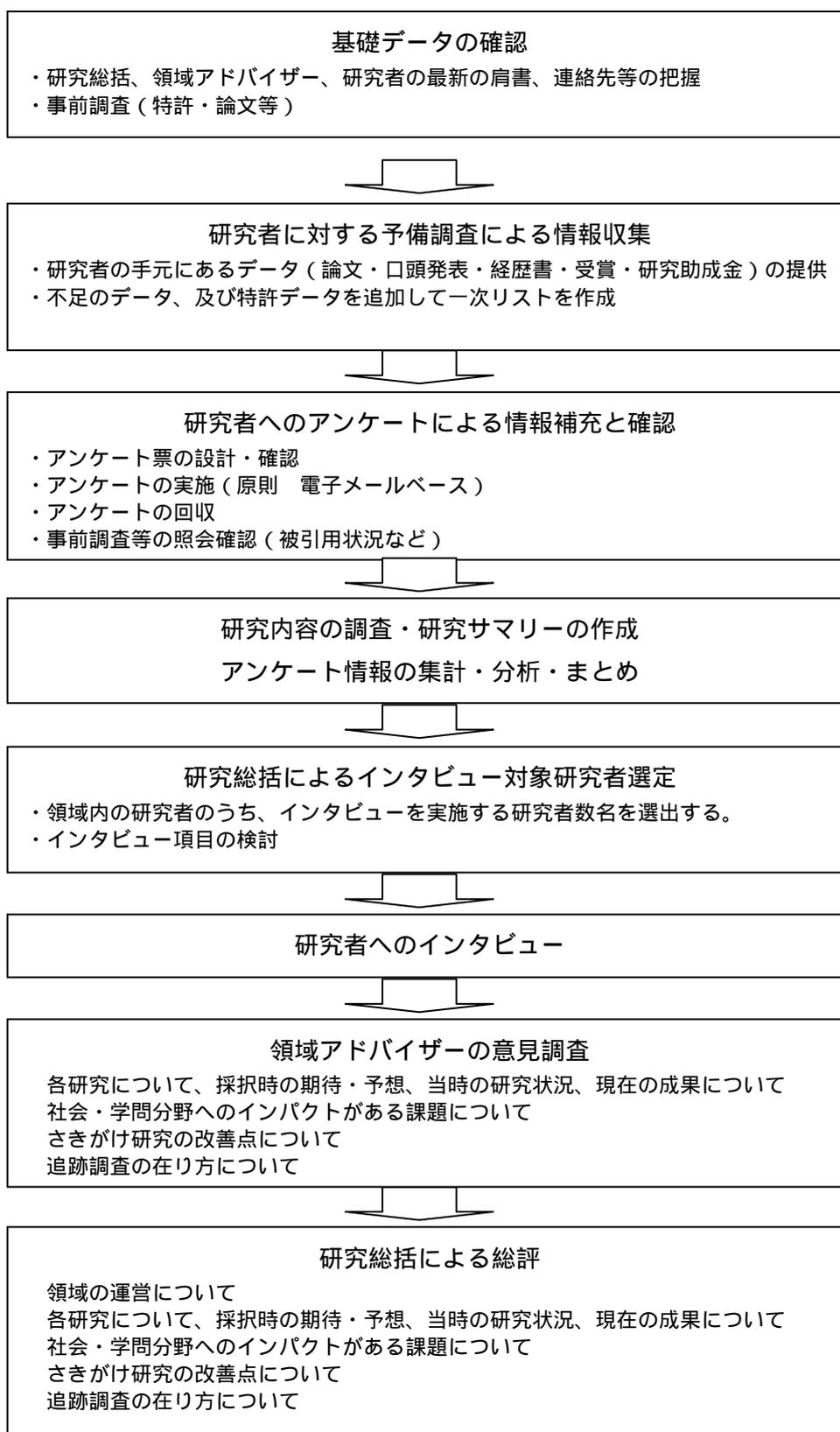
今回の調査では、A.さきがけ研究によりどのような学术分野が拓かれたか、B.さきがけ研究者がどのように成長したか、を知るために調査項目を設定した。

図3は調査方法をまとめたものである。昨年、研究者に論文等のリスト等の作成依頼をしたために研究者の手間と労力が増えてしまったという反省を踏まえ、先ず(1)領域の概要や、研究者の最新の連絡先等の基礎データを調査した後、(2)研究者自身の手元にある発表論文、口頭発表リストなどを様式を問わずにそのまま提供してもらい、JST側で提供されたデータの整理および検索等によるデータの補完を行った後、(4)整理したデータ及びアンケートを研究者に送付し、情報の補充と確認を行った。次いで、(5)研究総括¹との相談によりインタビュー対象者を選定した上で、研究者へのインタビューを実施した。最後に(6)領域アドバイザー²の意見調査、(7)研究総括による総評、を受けて報告書を作成した。

¹ 研究総括：研究領域の責任者。研究課題・研究者の事前評価（選考）、事後評価の開催、研究期間中の研究推進を行う。

² 領域アドバイザー：研究総括に協力し、研究課題・研究者の事前評価（選考）、事後評価、及び研究推進に関するアドバイスを行う。

図3 調査の流れ



3.1 基礎データの収集

研究総括、領域アドバイザー、研究者の所属、連絡先等については、JST 所有の「さきがけ研究 2 1」終了時の名簿をベースとし、インターネット検索等により最新情報を入手した。研究総括、領域アドバイザーについては全員の連絡先を、研究者については 2 2 名 (9 0 %) の連絡先を確認した。2 名については確認できなかった。また、調査者側で可能な範囲で特許・論文等の事前調査を行った。情報収集に用いた手段としては以下のものである。

PubMed⁵による検索

Google⁶による検索

政府プロジェクトの報告書、公的研究機関の年報等

総説、解説、参考書

辞典類

科学雑誌類

3.2 研究者に対する予備調査

A. さきがけ研究によりどのような学術分野が拓かれたか、B. さきがけ研究者がどのように成長したか、という観点から、研究成果、研究活動、経歴に関する情報を調査した。調査項目を表 3.2 に示す。以上の情報は、さきがけ研究者自身も保有していると考えられたため、手元にある資料の提供を求めた。また、研究者の成長を調べるにはさきがけ研究以前からのデータを収集する必要があると考え、さきがけ研究開始 5 年前から平成 1 5 年 1 2 月現在までのデータの提供を求めた。研究者から得られなかった場合には、PubMed、Google を用いて調査し補完した (発表論文、受賞のみ) 。

表 3.2 予備調査における調査項目

-
- 発表論文リスト
 - 口頭発表一覧
 - 経歴書
 - 受賞一覧
 - 研究助成金取得一覧
-

3.2.1 調査対象及び回答者数

3.1 で連絡先を確認できた研究者 2 2 名に対して、予備調査への協力依頼状の送付、電子メールや電話での協力依頼を実施した。最終的には 2 0 名の参加研究者から回答

⁵ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>

⁶ <http://www.google.com/intl/ja/>

を得た。

3.2.2 調査期間

2003年12月～2004年1月

3.3 アンケート調査

予備調査等で収集したデータを予めリストアップした調査票を送付し、データの確認、修正と、予備調査では得られなかった細項目に関して補充を求めた。また、A.さきがけ研究によりどのような学術分野が拓かれたか、という観点から、論文リストからさきがけ研究に関する主要論文を抽出するといった、付加的な情報についても求めた。アンケート調査項目を表 3.3 に示す。

なお、将来的に他の領域との比較検討を容易にする観点から、出来る限り領域横断的な質問項目となるように、調査票の標準化に努めた。

表 3.3 アンケート調査における調査項目

-
- 学術論文の発表状況
総説、主要論文 5 件の抽出
 - 学会等での口頭発表状況
国際学会での発表、招待講演、基調講演、主要発表 10 件の抽出
 - 職歴
所属機関、部署名、役職、常勤 / 兼務の別
 - 研究助成金獲得状況
研究助成金名、研究テーマ名、期間、金額、役割
 - 受賞状況
受賞名、受賞機関名、受賞年
 - 特許出願状況
出願年、出願番号、発明の名称、登録年、登録番号、国内出願 / 外国出願の別
 - その他の主要業績
シンポジウム、ワークショップ、分科会等の座長 / 総括
学会や研究グループの設立
研究成果の実用化、製品化等
 - さきがけ研究についての感想、意見等
研究経歴におけるさきがけ研究の意味
さきがけ研究制度に対する評価等

- 研究者情報
氏名、所属機関、部署名、役職、勤務先住所、電話番号、ファックス番号、E-メールアドレス

3.3.1 調査対象及び回答者数

3.2 の予備調査で未回答であった研究者も含めて、22名の研究者に対して、調査への協力依頼状や調査票の送付、電子メールや電話での協力依頼を実施し、調査票の送付は郵送で行った。最終的には11名(46%)の参加研究者から回答を得た。

3.3.2 調査期間

2004年1月～2004年3月

3.4 研究内容の調査・研究サマリーの作成

A. さきがけ研究によりどのような学術分野が拓かれたか、という観点から、各研究者個人別に、表3.4-1に示す整理項目に沿って、さきがけ研究以前、さきがけ研究中、さきがけ研究終了後(終了後2003年まで)の研究成果の状況・成果等について調査結果を整理し、研究サマリーを作成した。

研究サマリー作成にあたっては各研究者の発表論文、著作の他、JST 所有の下記の資料を参考にした。

「さきがけ研究21」研究報告会⁷講演要旨集

「さきがけ研究21」研究報告書⁸

表 3.4-1 各研究者別の調査結果整理項目

No.	結果整理項目	備考
1	氏名と現職	JST の資料および研究者からの情報による
2	さきがけ研究課題名	JST の資料による
3	さきがけ研究期間	JST の資料による(注1)
4	さきがけ研究の目的・位置づけ	東レ経営研究所で調査(注2)
5	研究分野マップ	東レ経営研究所で調査(注2)
6	さきがけ研究以前の状況・成果	東レ経営研究所で調査(注2)
7	さきがけ研究期間中の状況・成果	東レ経営研究所で調査(注2)
8	さきがけ研究終了後の状況・成果	東レ経営研究所で調査(注2)
9	当該研究分野の発展状況	東レ経営研究所で調査(注2)

(注1) 1期生(12名):1992年1月～1994年12月、2期生(4名):1993年10月～1995年9月、3期生(8名):1994年10月～1996年9月

⁷ 研究報告会:研究終了シンポジウム。終了年度に領域毎に開催する。

⁸ 研究報告書:研究結果に関する報告書。研究終了時にJSTに提出する。

(注 2) 主として研究者の論文、総説、解説記事、等を参考にして作成した。インタビューを実施した研究者については、そのインタビュー結果も参考にした。

各研究サマリーは当該研究者に送付し校閲を受け、表 3.4-2 に示すとおり、公表許可が得られた研究者についてのみ本報告書に収録した(4.1 各課題の研究状況・成果 参照)。なお、連絡のつかなかった研究者 2 名については除外した。

表 3.4-2 研究サマリー収録数の概要

	1 期生	2 期生	3 期生	合計
対象研究者数	12	4	8	24
公表許可を得た研究者数	9	4	7	20
公表不許可の研究者数	1	0	1	2
連絡のつかなかった研究者数	2	0	0	2

3.5 数値データの集計・統計

3.2 研究者に対する予備調査、3.3 アンケート調査によって得られたデータを基に、「さきがけ前」(5 年間)、「さきがけ中」(3 年間)、「さきがけ後」(終了後 2003 年まで)の期間毎に、さきがけ研究者全体でのデータを各種集計した。統計項目を表 3.5-1 に示す。主な調査項目は、B.さきがけ研究者がどのように成長したか、の観点から、論文発表数等、研究活動の変化が分かるように設定した。ただし、主要成果論文の被引用件数の推移については、A.さきがけ研究によりどのような学術分野が拓かれたか、の観点から設定した。

表 3.5-1 統計項目

-
- 論文数の推移
 - 主要成果論文の被引用件数の推移
 - 特許出願件数の推移
 - 特許成立の割合と特許の利用状況
 - グラント獲得金額の推移
 - 役職の年次推移
 - 受賞
 - その他研究活動
-

実際のさきがけ研究期間は、1期生(12名)：1992年1月～1994年12月、2期生(4名)：1992年10月～1995年9月、3期生(8名)：1993年10月～1996年9月である (JST資料による)が、便宜上、2、3期生についても暦年(1 - 12月)で集計した。

表 3.5-2 さきがけ研究の調査対象期間

	1期生	2期生	3期生
さきがけ前(5年間)	1987 - 1991年	1988 - 1992年	1989 - 1993年
さきがけ中(3年間)	1992 - 1994年	1993 - 1995年	1994 - 1996年
さきがけ後(2003年まで)	1995 - 2003年	1996 - 2003年	1997 - 2003年
対象者数	12名	4名	8名

3.6 インタビュー調査

インタビュー調査では、アンケート調査等により明らかとなった 各研究者の研究活動の足跡(さきがけ研究前、期間中、研究後) 各研究者の成長(役職、受賞、グラント)といった客観的事実とさきがけ研究との因果関係を明らかにすることを目的とした。

さきがけ研究の成果が十分に出せたか否か、当時の研究環境がどの様であったか等々各研究者の事情によってもさきがけ研究の影響は異なると想定し、表 3.6-1 の基準を設けて調査対象者を選定した。調査対象者案について研究総括の意見を求めた上で、最終的に調査対象者を決定した。

表 3.6-1 インタビュー調査対象者選定基準

-
- 研究成果に関して
 - 著しく成果の進展があった研究者
 - さきがけ研究後、研究テーマを変更した研究者
 - 当初目標より十分に成果が上げられなかった研究者
 - 所属に関して
 - ジェンダー(男女各1名以上)
 - 所属機関(大学・国研・民間)
 - 所属を異動した研究者
 - 専任⁹ / 兼任¹⁰(各1名以上)

⁹ 専任：研究機関に所属せず、もしくは研究機関を退職・退職してさきがけ研究に参加する研究者。専任の報酬はJSTが負担する。

¹⁰ 兼任：研究機関に所属したまま、さきがけ研究に参加する研究者。

なお、上表中の所属に関して採用した各選定基準は、以下に示す情報を得る目的で採用したものである。

- ジェンダー(男女各1名以上);特に女性研究者に対してさきがけ研究が果たした役割はあるか。
- 所属機関(大学・国研・民間);所属機関において、さきがけ研究の実施や継続にあたり問題はなかったか。
- 所属を異動した研究者;研究中、もしくは終了後に所属を異動した研究者について、さきがけ研究との何らかの関連はあるか。
- 専任/兼任(各1名以上);特に専任にとってさきがけ研究が果たした役割はあるか。

選定された研究者に対して、調査担当者が訪問インタビューを実施した。またインタビューに際しては、可能な限り研究総括に同行頂いた。正確なインタビューを可能とするために、実際の訪問に先立ち、表3.6-2に示す事前質問票を送付する手法を用いた。また、インタビューでは研究内容を詳しく聞き、研究サマリーを補完する他、調査対象選定基準に記載したジェンダー、所属機関等の個別状況との関連を加味して調査した。

表 3.6-2 インタビュー事前質問票

-
- さきがけ研究前の状況、成果
 - さきがけ研究期間中の状況、成果
 - さきがけ研究終了後の状況、成果
 - さきがけ研究テーマの発展状況、成果
 - 社会、当該学問分野に対するさきがけ研究成果の波及効果
 - 国内外におけるさきがけ研究関連分野の発展状況
 - さきがけ研究と経歴との関連
 - さきがけ研究制度の評価
-

3.6.1 調査対象

24名の研究者中から9名を対象者として選定した(標本抽出率37.5%)。

3.6.2 調査期間

2004年3月

3.7 領域アドバイザーの意見調査

前項までの追跡調査結果を基に、領域アドバイザーの意見調査を実施した。研究サマリーは調査担当者が作成したものであるため、各研究分野において深い研究経験と見識を持つ領域アドバイザーから意見を伺うことで、研究成果に対する調査結果をより客観的・相対的に位置付けることが目的である。また、領域アドバイザーはさきがけ研究者の採択時からの状況を把握しているため、研究者の成長についての意見を伺うことを第二の目的とした。

意見調査は、領域アドバイザーに事前に研究サマリーを送付した上で3.7.2の日時に参集していただき、座談会形式にて実施した。意図した調査項目は、表3.7-1に示したとおりであるが、座談会形式ということもあり、各領域アドバイザーから自由に意見を述べて頂いた。

表 3.7-1 領域アドバイザーの意見調査における調査項目

-
- 各研究者・研究課題に対する意見
採択時の期待・予想、期間中の研究状況、現在の成果への感想、等
 - 社会・学問分野へのインパクトがある課題
 - さきがけ研究制度、研究助成制度等に対する意見・提言
-

3.7.1 出席者

座談会に出席頂いた領域アドバイザーを表3.7-2に示す。JST職員2名、調査担当者3名が出席した他、内容に深く切り込んだ意見が得られるよう、研究総括にも参加して頂いた。

なお、林 主税アドバイザー（株式会社アルバック 相談役/最高顧問）は当日欠席されたが、後日コメントを頂いた。

表 3.7-2 出席領域アドバイザー

朝倉 昌（名古屋大学理学部 名誉教授）
甘利俊一（理化学研究所 脳科学総合研究センター長）
石浜 明（国立遺伝学研究所 総合研究大学院 名誉教授）
濱岡利之（四天王寺国際仏教大学 人文社会学部 教授）

3.7.2 調査日時

2004年5月12日 15:00～18:00

3.8 研究総括による総評

表 3.8 に示す追跡調査の資料を研究総括にお送りし、3.7 領域アドバイザーの意見調査等も踏まえた上で、領域を運営するに当たって配慮した点、各研究者・研究課題に対する意見、さきがけ研究制度、研究助成制度等に対する意見・提言などを中心に、総評を行っていただいた。

表 3.8 研究総括への送付資料

-
- 研究サマリー（4.1 参照）
 - 各研究者の統計資料（*）
 - 研究者全体の統計資料（4.2 参照）
 - 研究者インタビューの研究者コメント（要旨）
 - 領域アドバイザーの意見調査（要旨）
-

（*）研究者の経歴等、個人情報も含まれるため、非公開情報として取り扱った。

4 調査結果

4.1 各課題の研究状況・成果（研究サマリー）

（1）上池伸徳

【さきがけ研究課題】

べん毛モーター回転機能

【さきがけ研究期間】

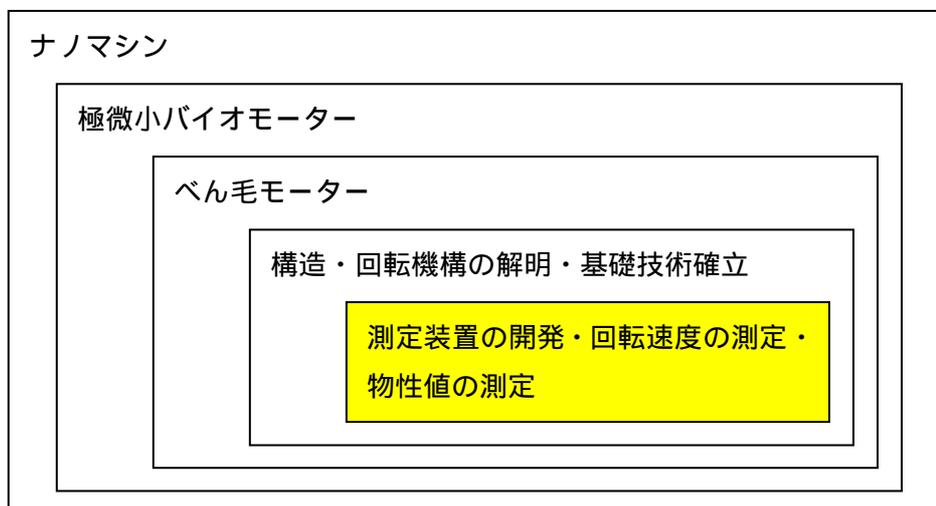
1992年1月～1994年12月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

バクテリアはべん毛と呼ばれる螺旋形の細長い繊維の運動器官を持ち、この繊維をスクリュウのように毎秒200回を越える速度で回転させながら泳いでいる。このようなモーターの存在は1974年に見出されており¹、それ以来、生体のナノマシンのモデルとして、その動作原理を追求し将来のナノマシン設計、ナノテクノロジーの基盤技術の確立に役立てることを目的とし、そのメカニズムの研究が行われている。

さきがけ研究では、べん毛モーターの回転原理を解明することを目的とした。

【研究分野マップ】



【さきがけ研究前の状況・成果】

大学院では人工膜(再構成膜)による生体膜透過性に関する研究をおこない、それに続けて、車軸藻節間細胞の起電性イオンポンプに関する研究を行ってきた。野菜茶業試験場では電気生理学的手法による植物の胚発生過程に関する研究を行った。

¹ Silverman M, Simon M, Nature 249(452) 73-4 (1974)

その後²、外部電圧によるべん毛モーターの回転制御の研究を行い、マイクロピペット先端に遊泳しているバクテリアを吸いつけ、レーザー暗視野顕微鏡でべん毛の回転を高時間分解能で計測した³。

【さきがけ研究期間中の状況・成果】

さきがけ研究では、べん毛モーターの回転を観測し、べん毛の力学的性質(ヤング率、バネ定数等)を測定するための基礎技術を確立した。具体的には、レーザー暗視野顕微鏡を用いて、べん毛モーターの回転を観測する方法を確立し、光ピンセット法を用いた微小操作でべん毛を引き伸ばし、その時にかかる力を測定し、べん毛繊維のヤング率やバネ定数を求めた⁴。

【さきがけ研究終了後の状況・成果】

1997年から⁵べん毛モーターの回転機構を解明するために、モーターの回転と膜を横切るプロトン流を同時に計測する装置を開発した⁶。その後、テーマを変更して植物ゲノム解析関連の研究に従事している。

【当該研究分野の発展状況】

べん毛モーターは極めて機械的な構造を持った生体ナノマシンである。この構造は詳細に観測され、モーターの構築にかかわる50以上の遺伝子がつきとめられ、スイッチ構造体など具体的な構造も明らかになってきている。しかし、べん毛モーターの回転の原理はまだ明らかになっていない。

これらの機能を解明することによって、将来のナノマシン開発の基礎が構築され、ナノテクノロジーの基盤技術の一つとして、先端医療、超高集積インテリジェントデバイスの実現に貢献すると期待されている⁷。

² JST 宝谷超分子柔構造プロジェクト(1986年10月～1991年9月)に参画

³ Kmiike, N., Kudo, S., Hotani, H. *Biophys.J* **60** 1350-1355 (1991) 他

⁴ JST PRESTO Symposia '94「さきがけ研究21」研究報告会「細胞と情報」講演要旨集 p61-66 (1995)

⁵ JST 難波プロトニックナノマシンプロジェクト(1995年10月～2002年9月)に参画

⁶ 「難波プロトニックナノマシンプロジェクト」の報告
http://www.jst.go.jp/erato/project/npsm_P/npsm_G/bd-j.html

⁷ JST「宝谷超分子構造プロジェクト」、「難波プロトニックナノマシンプロジェクト」の報告書等を参考にした。

(2) 川崎信二

【さきがけ研究課題】

「植物の免疫機構」の解明をめざして

【さきがけ研究期間】

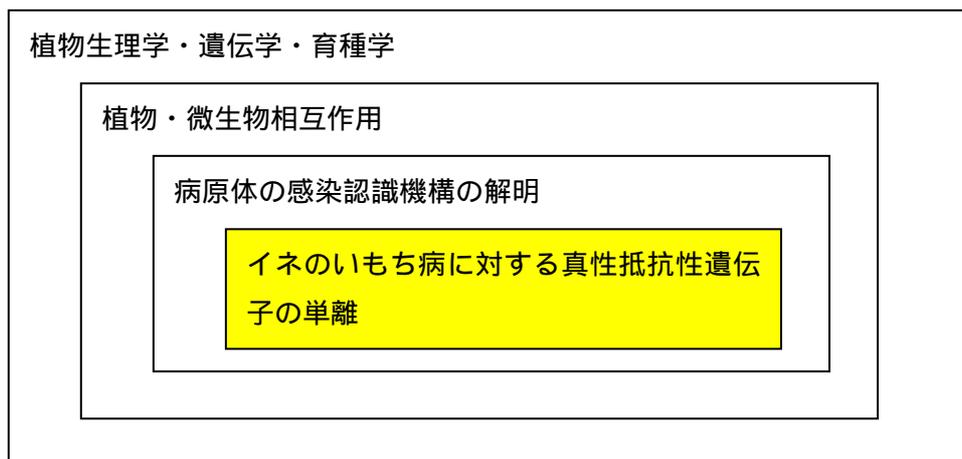
1992年1月～1994年12月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

これまで、植物には動物の免疫機構に相当する能動的な感染防御機構が無いとされてきたが、病原菌の感染時や、感染部位だけに起こる特異的な「植物の免疫機構」ともいえる防御反応があることが明らかになってきた。そこで、植物はどのようにして多様で変異性に富む病原体の感染を認識しうるかということが関心事となっている。

さきがけ研究応募当時、イネのいもち病に対する真性抵抗性遺伝子については、その存在は報告されていたが¹、遺伝子地図上のおおまかな位置以外、遺伝子の実体については未知であったので、さきがけ研究ではその遺伝子を単離することを目的とした。

【研究分野マップ】



【さきがけ研究前の状況・成果】

植物の自他認識機構に関して早くから強い興味を抱いており、自他のコンタクトの場として細胞表層の機能の分析を行っていたが、従来の生化学的手法での限界を強く感じていた。植物の耐病性（抵抗性）遺伝子が自分の求めていたものであることを認識し、丁度ポジショナルクローニングを植物で始めようとした時にさきがけ研究と出会った。

【さきがけ研究期間中の状況・成果²】

遺伝子の染色体上の位置情報をもとにポジショナル・クローニングの方法によりイネのいもち病に対する真性抵抗性遺伝子の単離を試みた。まず、4種類の抵抗性遺伝子 *Pi-ta*², *Pi-ta*, *Pi-b*, *Pi-z'* についてその遺伝子地図上での位置を抵抗性遺伝子を持つ品種と感受性

¹ 佐々木林太郎、遺伝学雑誌 1 81-85 (1922)

² JST PRESTO Symposia '94 「さきがけ研究 21」 研究報告会「細胞と情報」講演要旨集 p45-52

品種との間の交配で得られた集団をも用いて精密に決定した^{3,4}。一方イネのゲノム DNA の大きな断片をバクテリア人工染色体 (BAC) に挿入したゲノムライブラリーを植物としては我が国で始めて作製し⁵、遺伝子の近傍領域をカバーする物理地図を作製した。さきがけ研究の期間内には単離には至らなかったが、その後程なく単離に成功した⁶。

【さきがけ研究終了後の状況・成果】

さきがけ研究終了後、イネのいもち病抵抗性遺伝子の単離の研究を継続し、川崎研究者等が開発した大容量バイナリ - ベクター-pBIGRZ を用い機能性ゲノムライブラリーとイネのBAC(バクテリア人工染色体)ライブラリーとからなる植物遺伝子の効率的なポジショナル・クローニングのシステムを完成させた⁷。その後、いもち病菌、ミヤコグサ、ソバ、ダイズ、オオムギ、カイコ、リョクトウ等我が国の植物等のゲノムライブラリーの大半の開発に携わり、特にミヤコグサの根粒形成における初期過程の遺伝子群 *Har1*⁸ *Castor*, *Pollux*, *LjSym72* 等の単離をなしとげた。また上記システムを利用してダイコンの稔性回復遺伝子⁹、イネの形態形成遺伝子 *YABBY*¹⁰、細胞壁合成制御遺伝子 *bc-3*、及びソバの異型花柱性自家不和合遺伝子 *S^a* 等の単離に成功した。*Pi-ta²* 遺伝子についてもセントロメア近傍の困難な構造に阻まれたが、最近ほぼ単離の見通しがついた。

1998 年に *Pi-b* 遺伝子の本体を単離後、単離された遺伝子とその周辺を解析し、抵抗性遺伝子の周辺のゲノムが特異的に極めて大きな変動を示していることを見出した⁶。この現象が植物における抵抗性遺伝子がいかにして特定の病原体成分ないしは任意の分子を特異的に認識しうるのかという仕組みの鍵を握るものと見てその機構の解明を試みている。

【当該研究分野の発展状況】

1999 年のシロイヌナズナのゲノム解読を始めとして、2000 年にはイネの全ゲノムの解読も日本を始めとする国際プロジェクトチーム(IRGSP)により第 1 段階が完成する等、ゲノム分析の進展と共に、抵抗性遺伝子の単離・解析も多数に上っている。現在の分析の中心の一つは抵抗性遺伝子からのシグナル伝達経路の分析であるが、実際の抵抗性遺伝子と対応する病原体の非病原性遺伝子産物の相互作用の機構については、未だに十分解明されているとは言えない。今後は抵抗性遺伝子の分子認識機構の解明により新たな抵抗性遺伝子の作出や、一般的用途にも使える分子認識システムの開発が開発の中心になると考えられる。

³ Miyamoto M, Kawasaki S et al. MPML., 9, p6-13, (1996),

⁴ Rybka K, Kawasaki S et al. MPML.,10.,p517-524, (1997)

⁵ Nakamura S, Kawasaki S et al. Mol. Gen Genet, 254, p611-620, (1997)

⁶ Hirano K, Kawasaki S, in Rice Blast: Interaction with rice and control ed. by Kawasaki S Kluwer (2004)

⁷ Takahashi M, Kawasaki S et al. Nature Biotechnology, 19, p466-469, (2001)

⁸ Nishimura R, Kawasaki S, et al. Nature, 420, p426-429,(2002)

⁹ Koizuka N, Kawasaki s et al. Plant J 34:407-415 (2003)

¹⁰ Yamaguchi T, Kawasaki S et al. Plant Cell 16:500-509 (2004)

本人談

(3) 坂口志文

【さきがけ研究課題】

免疫系による自己と非自己の認識について

【さきがけ研究期間】

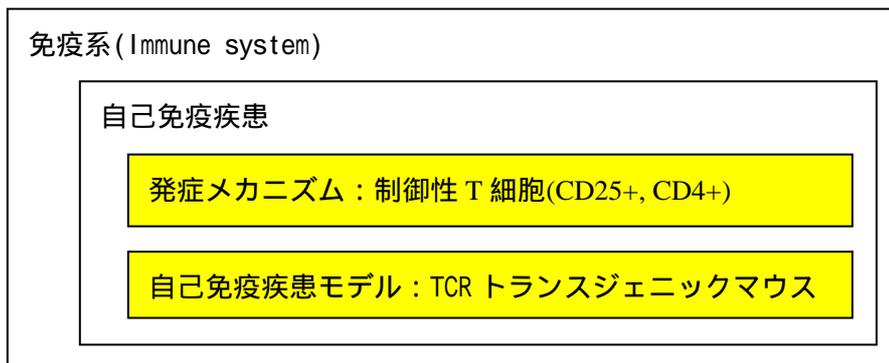
1992 年 1 月 ~ 1994 年 12 月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

生体の免疫系は、自己反応性 T 細胞の出現、活性化、増殖を制御し、自己免疫病の発症を阻止する機構を備えている。しかし何らかの原因でその機構が破綻すると自己免疫病を発症する。さきがけ研究ではこの発症メカニズムの解明を目的とした。

生体における自己/非自己の識別機構と免疫寛容の導入・維持機構に関する知見は、自己免疫病の治療と予防、自己から発生した癌細胞に対する有効な免疫応答の誘導、移植臓器の定着をはかる、等のために役立てられる。

【研究分野マップ】



【さきがけ研究前の状況・成果】

マウスの T-cell サブセットを除去すると自己免疫疾患が誘導されることを見出し、T-cell サブセットの欠如が自己免疫疾患の原因であることを示唆した¹。米国においてこれに関連した研究を継続実施し²、免疫抑制剤サイクロスポリン A(CsA)を投与したヌードマウスから胸腺を除去すると、胃炎、卵巣炎、甲状腺炎、等の組織特異的自己免疫疾患を発症することを見出した³、その研究成果はユニークであったが、1980 年代の免疫学の主流から外れていたためにその業績は当時の米国ではほとんど認められず、有名雑誌に投稿してもリジェクトされることが多かった。

¹ Sakaguchi S et al. J Exp Med 161(1) 72-87 (1985)

² 1986 年にルシル・P・マーキー生物科学賞を受賞し、8 年間のスカラーシップを獲得

³ Sakaguchi S et al. J Exp Med 167(4) 1479-1485 (1988) 他

本人談

【さきがけ研究期間中の状況・成果】

免疫制御機構の解明を目指して、T細胞レセプターの遺伝子操作による自己免疫現象の誘導とその阻止機構の解析を試みた。マウスからCD4⁺T細胞を除去すると、ヒトのインシュリン依存性若年性糖尿病、甲状腺炎、悪性貧血を伴う胃炎、リュウマチ様関節炎等と酷似した病変が自然発症し、CD4⁺、CD25⁺細胞群を補うことでこれらの自己免疫病の発症を阻止できることを見出した⁴。さらに、自己免疫病の表現型を規定する宿主遺伝子を解析して、TCRトランスジェニックマウスを樹立し、これを用いて自己免疫病の表現型を検索し、主要組織適合性遺伝子がある一つであることを突き止めた⁵。

【さきがけ研究終了後の状況・成果】

さきがけ終了後、免疫寛容機構の基礎的メカニズム、自己免疫病の原因・発症機構、腫瘍免疫、移植免疫、慢性関節リュウマチの原因・発症機構、等の研究を行っている。

主要な研究成果としては、ヒトのリュウマチと酷似した病変を高頻度に自然発症するマウスモデル(SKG マウス)を確立し、このモデルにおける疾患原因遺伝子の同定、その構造・機能の解析から関節炎発症に到る経路を明らかにした。また、SKG マウスを免疫病理学的に解析し、ヒトのリュウマチのモデルとして確立した⁶。

さらに、マウスでT-cellの主要な信号伝達分子であるZAP-70のSH2領域をコードしている遺伝子にポイント・ミューテーションを施すことによって、ヒトのリュウマチ病に類似した慢性自己免疫性関節炎を誘発することを発見した⁷。このことは、1個の遺伝子に生じたわずか1個の変異が、マウスの自己免疫性関節炎を引き起こす可能性を示唆している。

【当該研究分野の発展状況】

坂口研究者の免疫制御に関する新しい考え方は、1980年代の米国では認められなかったが、最初欧州で注目され、パスツール研究所の100周年記念講演会に招待された。その後、米国の研究者が坂口氏の論文を追試し、その理論の正しいことが米国でも認識され、米国に続いて日本でも同様な研究が行われるようになった。最近、癌の免疫療法の一つとして、免疫制御性CD4⁺、CD25⁺を用いた臨床試験が米国で行われている。臓器移植の分野では免疫寛容の問題は大きなテーマであり、制御性T細胞をうまく使って他人の臓器を自分の臓器と同様に認識させる可能性もある。また、次世代の免疫抑制剤として制御性T細胞を強化させる方向が注目され始め、世界の研究者の間でCD25以外の制御性T細胞を探索する動きが出始めている。

⁴ Sakaguchi, S., et.al J. Immunol. 155(3) 1151-64 (1995) 他

⁵ Sakaguchi, S., et.al J. Immunol. 152(3) 1471-1484 (1994) 他

⁶ (独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)プロジェクト終了時総括研究報告(概要)
http://www.kiko.go.jp/kenkyuu/97_12.html

⁷ Sakaguchi, S. et.al Nature 426(6965) 454-60 (2003) (その号のハイライトとして紹介された)

(4) 橋本篤司

【さきがけ研究課題】

なぜ哺乳類にD-アミノ酸が残っているのか？

【さきがけ研究期間】

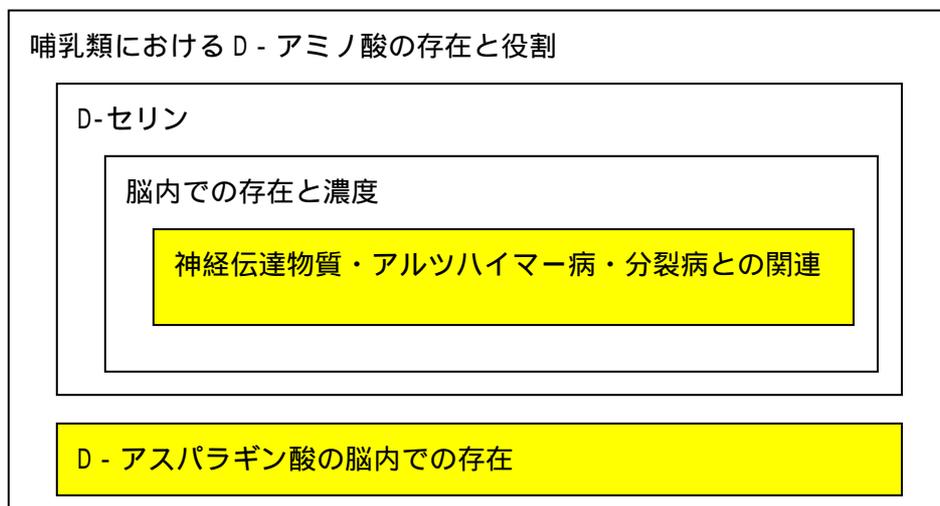
1992年1月～1994年12月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

地球上の自然界に存在するアミノ酸の主体はL-体のアミノ酸であり、特に哺乳動物においてはD-アミノ酸はほとんど存在しないと考えられてきた¹。しかし、その後、ヒトの脳内にD-アスパラギン酸が加齢とともに蓄積されていること²、および、ラットやマウスの脳の中に遊離型D-アスパラギン酸が高濃度で存在することが明らかになり³、D-アミノ酸に関する関心が高まった。

さきがけ研究では、これまで哺乳類には存在しないと考えられてきた遊離型D-セリンが脳内に多量存在することに着目し、その機能と代謝系の解明を目指した。

【研究分野マップ】



【さきがけ研究前の状況・成果】

¹ Corrigan JJ Science 164(876) 142-149 (1969)

² Man EH et al. Science 220(4604) 1407-1408 (1983)

³ Dunlop DS Biochem Biophys Res Commun 141(1) 27-32 (1986) 他

興奮性アミノ酸受容体の一つである N - メチル - D - アスパラギン酸(NMDA)受容体のグリシン結合部位に関する研究を行ってきた。このグリシン結合部位の選択的アゴニストとしてはグリシンの他に D - セリンが知られている。そこで、D - アミノ酸と L - アミノ酸を分離する方法を確立し、ラット脳内のアミノ酸を分析し、これまで哺乳類では存在しないと考えられてきた D - セリンが、ラット脳内に総セリンの 25%も存在することを明らかにした^{4,5}。

【さきがけ研究期間中の状況・成果】

ラットの脳を用いた脳内透析法で検討した結果、D - セリンはラットの一生を通じて細胞外液中に多量存在するが、神経伝達物質としての機能をもっていないことが判った⁶。また、D - セリンは D - アミノ酸酸化酵素により分解されていることも判った。

ヒトの死脳を使った実験でも、ヒト大脳皮質の D - セリンは胎生 14 週から 101 歳まで一生を通して存在し、胎生期の D - セリン濃度は出生以降の約 2 倍であることが判った⁷。

D - セリン含有量とアルツハイマー型痴呆や精神分裂病との関係を検討した結果、D - セリン濃度はアルツハイマー病や分裂病で変化がないことが判った。

脳内には D - セリンの他に、D - アスパラギン酸も存在することも確認した⁸。

【さきがけ研究終了後の状況・成果】

情報がないため詳細不明。

【当該研究分野の発展状況】

PubMed のデータベースを用いたキーワード検索結果では、D - serine のキーワードが Title/Abstract に含まれている論文数は 1980 年代後半から 90 年にかけて急速に増えたが、その後は多少の増減はあってもほぼ一定の論文数をキープし、毎年 20 ~ 40 件報告されている。

我が国でも、京都大学理学研究科放射線生命科学教室の藤井紀子教授の下では、タンパク質中の D - アミノ酸の生成と老化現象との関連について研究が行われている⁹。

⁴ Hashimoto, A. et.al. J. Chromatogr. 582(1-2) 41-48 (1992)

⁵ Hashimoto, A. et.al. FEBS Lett 296(1) 33-36 (1992)

⁶ Hashimoto, A. et.al. J. Neurochem. 60(2) 783-786 (1993)

⁷ Hashimoto, A. et.al. J. Neurochem. 61(1) 348-351 (1993)

⁸ Hashimoto, A. et.al. FEBS Lett 331(1-2) 4-8 (1993)

⁹ 京都大学理学研究科科学専攻放射線生命科学 藤井研究室のホームページ：
<http://hlweb.rri.kyoto-u.ac.jp/fl/research.html>

(5) 藤田一郎

【さきがけ研究課題】

ものを見る脳のしくみ

【さきがけ研究期間】

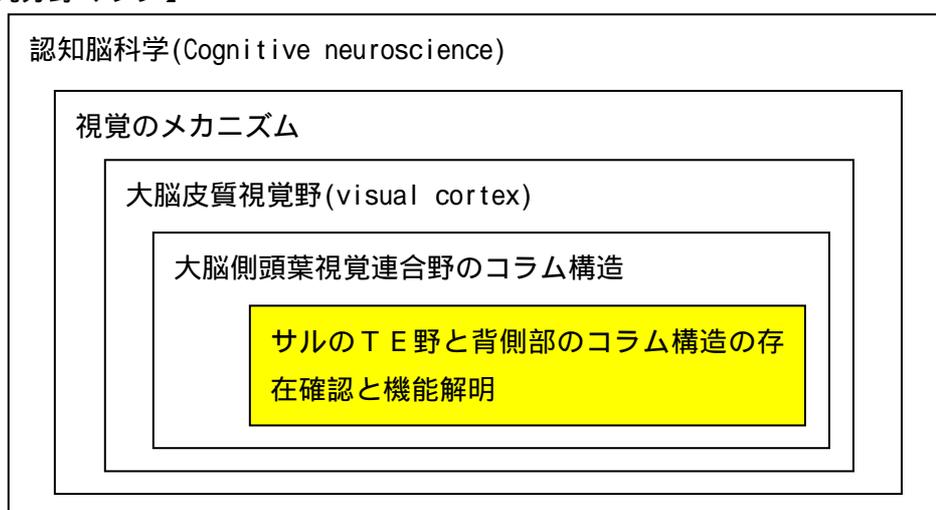
1992年1月～1994年12月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

ものを見るということは、1層の視細胞からなる網膜に投影された2次元情報から、眼前に実在する外界の3次元像を推定する脳の情報処理過程である。

この視覚情報を処理する大脳皮質の細胞は、その性質や機能に共通点を持つ細胞が、大脳の表面から底に向かって柱状に集まって「コラム構造」を形成している。ハーバード大学のD.H. Hubel と T.N. Wiesel は、1960年代初めにネコやサルの脳を使って一次視覚野で初めてこのことを明らかにし¹、1981年にノーベル医学・生理学賞を受賞している。しかし、大脳皮質連合野においては、コラム構造の有無すら明らかになっていなかった。さきがけ研究では、大脳皮質側頭葉視覚連合野におけるコラム構造の有無の解明、及び、それが存在するならば、その機能を解明することを目的とした。

【研究分野マップ】



【さきがけ研究前の状況・成果】

魚の脳の形態学的研究および行動学的研究で、魚の中樞嗅覚系の内側部が哺乳類における副嗅覚系と相同であることを見出した²。

その後、留学中にフクロウの両耳間の微小時間差を処理するメカニズムに -アミノ酪酸

¹ Hubel, T.D., Wiesel, T.N. J. Physiol. **160** 106-154 (1962)

² Fujita I et al. J. Comp. Neurol. **267**(2) 253-268 (1988)

(GABA)が特別な役割をしていることを示した³。また、金魚の嗅覚と終神経(Nervous terminals)のいずれが性フェロモンに反応するかを調べ、終神経が反応するという当時の主要な仮説を覆し、嗅覚系が反応していることを実験で確かめた⁴。帰国後にニホンザルを使った視覚系の研究を開始した。

【さきがけ研究期間中の状況・成果】

ニホンザルを用いて、大脳側頭葉視覚連合野の神経細胞の活動電位を記録し、これらの細胞がどのように視覚情報を認識、伝達しているかを調べ、大脳皮質連合野のTE野背側部が図形選択性を共有するニューロンが集まった機能的なコラム構造をもっていることを見出した⁵。さらに隣同士の2つのコラムの細胞の活動を比較することによって、1つのコラムを興奮させる図形はその隣のコラム細胞の興奮を引き起こさないことを確認した。

また、TE野においても1つの細胞の活動が1つの物体の視覚像を見たことに対応するのではなく、TE野細胞は、物体を構成する部分的な視覚的特徴に反応していることを確かめた。

【さきがけ研究終了後の状況・成果】

さきがけ研究後も、一貫して「視覚のメカニズム」に関する研究を続けているが、さきがけ研究時に発見した「大脳側頭葉視覚連合野のコラム構造」は、その後の主要な研究テーマの一つとなっている。サル側頭葉視覚連合野(TE)の特定の形に反応するニューロンの選択性がGABAによって影響されることを見出した⁶。また、側頭葉視覚連合野(TE)が両眼視差情報を処理していることを発見し⁷、霊長類大脳視覚経路の機能分化に関する従来の考え方に変更を迫った。

【当該研究分野の発展状況】

大脳視覚野は、視覚のメカニズムの解明だけでなく、知覚、認識、記憶さらには意識の背景にある脳の出来事を理解するという目標に一番近いシステムとして、また、大脳皮質という複雑な構造物の動作原理を求めるモデルケースとして、従来から多くの研究者をひきつけ、新しい知見が次々に得られている。知覚や認識という現象を神経系における現象で説明するという目的と現在の知識との間にはまだ大きなギャップがあるが、このギャップこそ「認知脳科学：Cognitive neuroscience」の舞台である⁸。

³ Fujita I, Konishi M, J. Neurosci., **11**, 722-739, (1991)

⁴ Fujita I, Sorensen, P.W., Stancey, N.E., Hara, T.J., Brain Behavior Evol., **38**, 313-321,(1991)

⁵ Fujita I et al., Nature, **360**(6402), 343-346, (1992) 「下側頭葉皮質コラム構造の発見」で第1回神経回路学会論文賞を受賞

⁶ Wang Y, Fujita I, Maruyama Y Nat., Neurosci. **3**(8), 807-813, (2000)

⁷ Uka T et al, J. Neurophysiol., **84**(1), 120-132, (2000)

本人談

⁸ 藤田一郎「大脳視覚野の生理学」岩波講座認知科学(川人光男編)第3巻「視覚と聴覚」p345-392 (1994)

(6) 町田千代子

【さきがけ研究課題】

植物の形作りを支配する遺伝子を探る

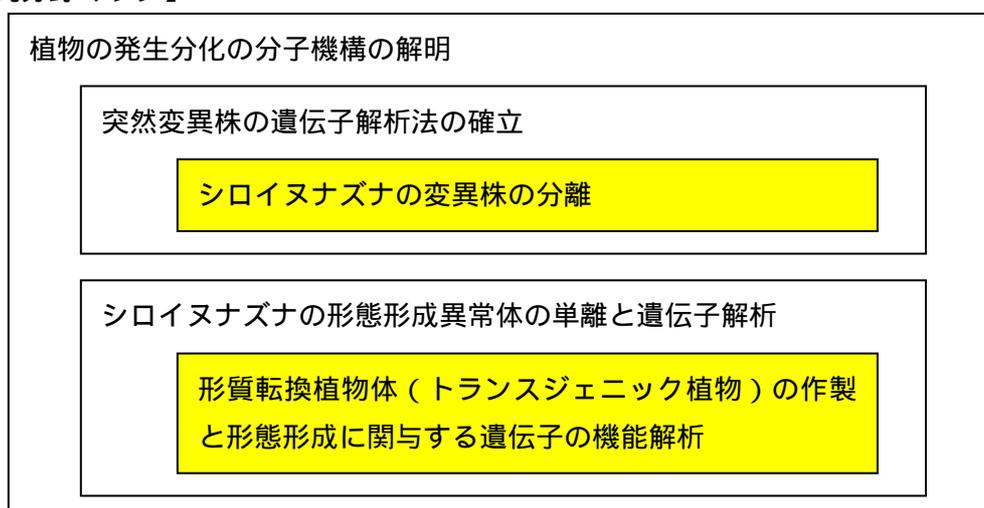
【さきがけ研究期間】

1992年1月～1994年12月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

さきがけ研究では、第一に、植物の分子生物学のモデル植物であるシロイヌナズナに、2種のDNA組換え系を導入し、遺伝子クローニングが可能であるような突然変異株の単離法を開発すること、第二に、この方法を用いて植物の形作りに異常を示す様々な挿入変異株、欠失変異株を単離し、植物の葉や花の形が出来上がる過程でどのような遺伝子が関わっているのか明らかにし、植物の形作りを分子レベルで解明することを目的とした。

【研究分野マップ】



【さきがけ研究前の状況・成果】

1985年からトランスポゾンの研究、トランスジェニック植物の作成、植物遺伝子の解析等の研究に携わり、T-DNA転移、トランスポゾンAcの転移、酵母のRタンパク質によるRS部位特異的組換え系の3種のDNA組換え系を利用した突然変異株作成方法が植物培養細胞においても働くことを見出した¹。

【さきがけ研究期間中の状況・成果】

シロイヌナズナを用い、2種のDNA組換え系に必要な配列を持つベクターdAc-RS(トランスポーズザブルエレメントとRS配列を持つT-DNAベクター)を作製し、それを、シロイヌナズナに導入し、多数の形質転換植物体(トランスジェニック植物)を作製した²。このうち、1系統について、転移因子によって遺伝子の転移を誘導し100の独立に転移した個

¹ Machida C, Machida Y J. Mol. Biol. 208(4) 567-574 (1989)

² Onouchi H et al. Mol. Gen. Genet. 247(6) 653-60 (1995)

体を取得した。さらに、dAc-RS による転移の誘導と転移距離の測定、欠失の誘導、突然変異株のスクリーニングを行った³。

【さきがけ研究終了後の状況・成果】

さきがけ研究に引き続き、シロイヌナズナの葉の形成にかかわる遺伝子の単離と機能解明を進めた。シロイヌナズナの葉の左右相称的形成にかかわる遺伝子 AS2 (AS : Asymmetric Leaves)の変異体の単離と機能解析を行い、AS2 が植物の側軸形成において重要な役割をもつ遺伝子であることが示唆された^{4,5}。AS2 は、町田研究者らが世界で最初にクローニングしたものである。さらに、シロイヌナズナの葉の原表皮と表皮形成の制御に関与する遺伝子 ALE1、ALE2 の変異体の単離と機能解析をおこなっている⁶。このように、遺伝子レベルで植物の葉の形を組み立てる基本的な分子メカニズムの解明を目指している。最近、モデル植物であるタバコも新たに対象に加えて研究を行っている。

【当該研究分野の発展状況】

シロイヌナズナはモデル植物として、1996 年に全ゲノム解析を目指す国際共同プロジェクトが発足し、2000 年にはその全塩基配列が決定され公開されている。したがって、さきがけ研究を始めた当時と違って、今では、特殊な植物特有の研究以外、植物の発生・分化のメカニズムを含めて多くの研究がこのモデル植物を用いて行われている。

シロイヌナズナの葉の左右相称性に関わる遺伝子としてはこれまでに AS1 と AS2 が同定されている。このうち、AS1 は、MYB リピートをもつ転写因子であり、米国のグループが最初にクローニングに成功した⁷。一方、町田研究者らが最初にクローニングした AS2 は 199 アミノ酸からなるタンパク質をコードし、新規の遺伝子ファミリー (AS2 遺伝子ファミリーと命名)のメンバーである⁵。AS2 遺伝子ファミリーは植物にのみ存在し、動物、酵母、原核生物にはみられないことから、植物に特有の生命現象に関わっていると考えられる。

現在、AS1、AS2 の機能解明は、葉状器官形成における側軸形成の分子機構解明の重要な課題のひとつとなっている。また、葉の表皮細胞の分化に関与する遺伝子群の単離と機能解析も進みつつある。現在までに、植物の発生・分化において重要である軸形成において中心的な役割をになう遺伝子がほぼ単離された。これらの遺伝子の関わる分子機構を明らかにすることは、植物に特徴的な発生・分化を理解する上で極めて重要であり、世界の研究グループが競っている状況にある。

³ Machida C et al. Proc Natl Acad Sci. USA. **94**(16) 8675-8680 (1997)

⁴ Semiarti E et al. Development. **128**, 1771-1783 (2001)

⁵ Iwakawa H et al. Plant Cell Physiol. **43**(5), 467-478 (2002)

⁶ Tanaka H et al. Development. **128**, 4681-4689 (2001)

⁷ Byrne ME et al. Nature. **408**, 967-971 (2000)

本人談

(7) 松田道行

【さきがけ研究課題】

細胞増殖シグナルが広がる仕組みについて

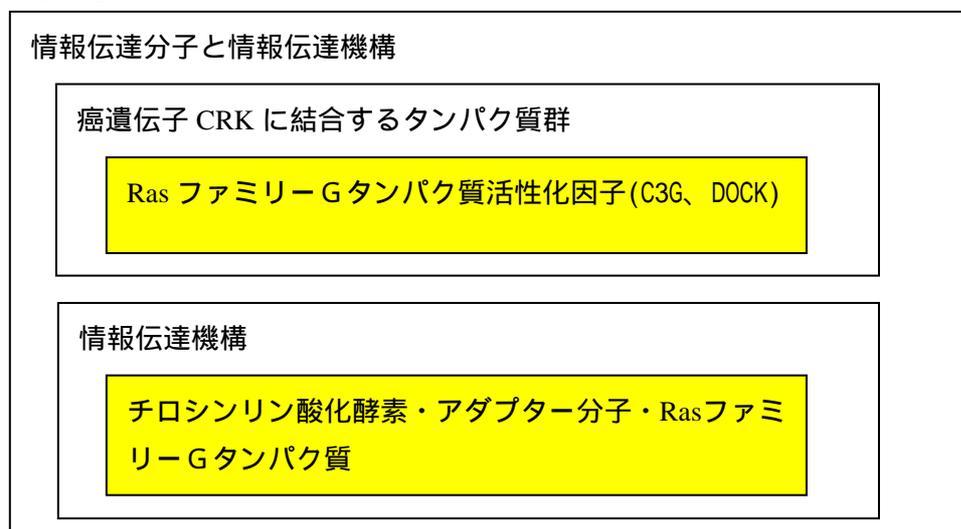
【さきがけ研究期間】

1992年1月～1994年12月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

生命の最も基本的な営みの一つとして、外界の刺激に対する反応とそれに対する対応がある。さきがけ研究では、代表的な外界からの情報である細胞増殖刺激を対象にして、その刺激伝達に關与する新しい分子群を見出すことを目的とした。

【研究分野マップ】



【さきがけ研究前の状況・成果】

ヒトポリオーマウイルス JC の遺伝子を国内で初めてクローニングし、小脳発生過程が小脳髄芽腫の出現を左右する機構を明らかにした¹。

その後米国において、Crk 癌遺伝子² の研究を行い、Crk の SH2 領域がリン酸化チロシンに特異的に結合し、チロシンリン酸化酵素からの情報が SH2 から入力され、SH3 に結合するタンパク質間の特異的相互作用を通して細胞内へ伝達されることを発見した³。この研究成果は 1990 年代の潮流となったタンパク質間相互作用の研究の先鞭となった。

【さきがけ研究期間中の状況・成果】

さきがけ研究では、まず、研究材料としてヒト Crk タンパク質を選び、その cDNA のク

¹ Matsuda M et al Virus Res. 7(2) 159-168 (1987)

² Mayer et al Nature. 332 272-275 (1988) ニワトリの癌ウイルス CT10 の癌遺伝子

³ Matsuda M et al Science 248 1531-1539 (1990)

本人談

ローニングを行った。その結果、ヒト Crk タンパク質には 203 アミノ酸からなる Crk-1 と 303 アミノ酸からなる Crk-2 の 2 つがあり、Crk-1 は SH2/SH3 で構成され、Crk-2 は SH2/SH3/SH3 で構成されていることがわかった⁴。Crk はそのほとんどすべてを SH2・SH3 領域が占めており、SH2/SH3 は細胞外の情報を細胞内へ伝えるためのアダプターの役割を果たして、SH2 が入力側、SH3 が出力側の端子であった。

さらに、SH3 に結合するタンパク質を感度よく検出する方法を開発し、このアダプター分子 Crk の出力側端子 SH3 に結合して下流域への情報伝達の役割を担うタンパク質群の遺伝子の単離とその構造解析を行った。その結果、新規遺伝子 C3G および DOCK180 をはじめとする 4 つの Ras ファミリー G タンパク質活性化因子の遺伝子を同定した^{5,6,7,8}。

【さきがけ研究終了後の状況・成果】

さきがけ研究終了後、チロシンリン酸化酵素が Crk などのアダプター分子を介して Ras ファミリー G タンパク質を活性化する仕組みを明らかにした⁹。これらの研究を通して、細胞外の情報がいかにして Ras ファミリー G タンパク質へ収斂するかを解明しつつある。

また新たに、HIV ウイルスを対象として、細胞内情報伝達がウイルス感染性を如何に制御するかを研究している¹⁰。

松田研究者らは最近、このような細胞内の複雑な情報伝達系を蛍光プローブを用いて生きた細胞でリアルタイムに観察する技術を開発し、G タンパク質やチロシンリン酸化の活性化の様子をビデオ画像化することに成功している^{11,12}。

【当該研究分野の発展状況】

細胞内の情報伝達には多くの情報伝達分子が関与している。これらの情報伝達分子を見つけ出してそれぞれの役割と機能を明らかにすることは、細胞内の情報伝達機構を解明するのに役立つ。PubMed のデータベースを用いたキーワード検索の結果、Title/Abstract に SH2、SH3 というキーワードが含まれている論文の数は 1990 年代に入って急速に増えている。また、Tyrosine kinase をキーワードとする論文も同様に増えており、1990 年代に入り細胞内情報伝達機構に関する研究が盛んになってきた様子がうかがえる。

⁴ Matsuda M et al. *Mol Cell Biol* **12**(8) 3482-3489 (1992)

⁵ Matsuda M et al. *Mol Cell Biol* **14**(8) 5495-5500 (1994)

⁶ Matsuda M et al. *J Biol Chem* **271**(24) 14468-14472 (1996)

⁷ Hasegawa H et al. *Mol Cell Biol* **16** 1770-1776 (1996)

⁸ 「C3G 蛋白遺伝子の cDNA」、松田道行、倉田毅、登録番号：1999-2937757、1999 年
「DOCK180 蛋白遺伝子の cDNA」、松田道行、倉田毅、登録番号：2000-3053539、2000 年
新規遺伝子 C3G および DOCK180 は特許登録されている

⁹ Kiyokawa E et al. *Genes Dev* **12**(21) 3331-3336 (1998)

¹⁰ Tobiume M et al. *J Virol Methods* **97** 151-158 (2001)

¹¹ Itoh RE et al. *Mol Cell Biol* **22** 6582-6591 (2002)

¹² この画像は Nature 誌の表紙を飾ったのを始め、多くの欧米の教科書でも紹介されている

(8) 松本邦夫

【さきがけ研究課題】

器官の再生 - 失われた組織が元通りになるしくみとは？

【さきがけ研究期間】

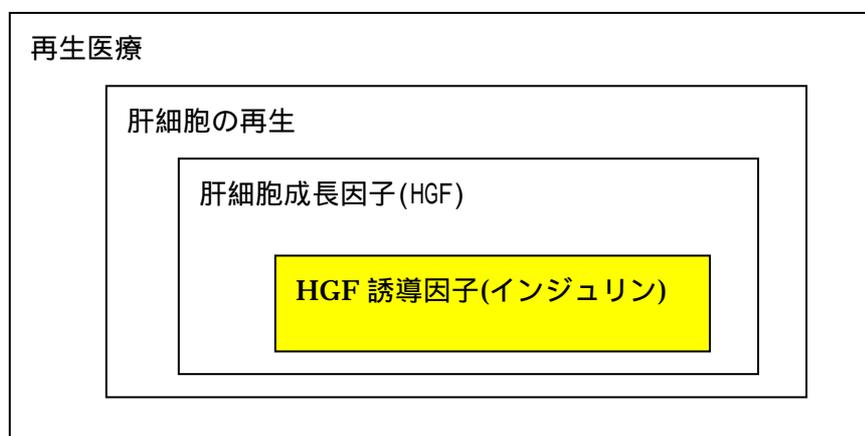
1992 年 1 月 ~ 1994 年 12 月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

ヒトの肝臓の再生に関しては、1986 年に大阪大学の中村教授らによって世界ではじめて、肝再生因子が純粋なタンパク質として単離され、1989 年にその構造が解明された¹。肝再生因子の実体は肝細胞成長因子(Hepatocyte Growth Factor : HGF)と名づけられるタンパク質であり、培養肝細胞の増殖を促し、生体に投与すると肝再生を促進する。

さきがけ研究では、組織・器官の障害に応答して HGF の発現を誘導する因子(HGF 誘導因子)をインジュリンと名づけて、その実体の解明と、組織・器官の再生と恒常性維持を担う HGF/インジュリンネットワークの解明を目的とした。

【研究分野マップ】



【さきがけ研究前の状況・成果】

ヒト表皮ケラチノサイトの増殖と分化の制御機構の研究、および、ケラチノサイトの生理活性ビタミン D3 の生合成におけるイントラクリン経路の研究を行った²。

さらに、正常ヒト表皮ケラチノサイト培養系の改良とそれを用いた各種因子のケラチノ

¹ Montesano R et al. Cell 67 901-908 (1991)

² Okumura H et al. Exp Cell Res 192 647-650 (1990)

サイトへの影響を解明した^{3,4}。

【さきがけ研究期間中の状況・成果】

ブタ肝臓および肺の組織抽出液中には HGF 誘導活性を持つ因子が複数存在していることがわかり、これらのタンパク質の精製を行い、これらが HGF 合成を促進させて種々の組織障害を引き起こすことから “インジュリン：injurin” と命名した⁵。そのうちの一つはヘパリン/ヘパラン硫酸であり、これが HGF の産生を促進する作用を持つことを明らかにした⁶。さらに、組織抽出液中に存在する、IL-1、bFGF、PDGF など HGF 産生促進作用を持つことがわかった⁷。この他に、炎症反応のメディエーターであるプロスタグランジンの中にも強力なインジュリン活性を持つものがあり、いずれも HGF の遺伝子レベルでの発現誘導を介して HGF の産生を高めていることが分かった。これに対して、TGF- β 、グルココルチコイドは、HGF の発現を抑制するネガティブ・レギュレーターであった⁸。

【さきがけ研究終了後の状況・成果】

大阪大学の中村教授とともに HGF ファミリー分子の構造と機能解析の研究を行い、1995 年にガン細胞転移の最終ステップである浸潤と血管再生を強力にブロックする HGF/NK4 (HGF アンタゴニストで血管再生阻害因子) を発見した^{9,10}。この成果をもとに、NK4 を用いた新しいガン治療法をはじめとする遺伝子治療を主体とした創薬事業を目指してベンチャービジネスを企画し、2001 年 12 月に、大学発のバイオベンチャー「クリングルファーマ(株)」を設立した¹¹。

【当該研究分野の発展状況】

ガンは転移によって他の臓器に伝播するのが大きな問題であるが、これはガン細胞自体が持っている性質ではなく、ガン細胞の周りの細胞(間質細胞)が HGF を作り、これがガン細胞の浸潤と血管新生を促すことによって転移を助けていることがわかってきた。このことから、NK4 はガンの増殖抑制、転移防止に有効であり、新しいガン治療法になる可能性がでてきた¹²。

現在、NK4 に刺激されて、HGF アンタゴニストをガン治療薬として開発する研究が世界の大手製薬会社で始まっている。

³ Matsumoto K et al. *Biochim Biophys Acta* **1092** 311-318 (1991)

⁴ この研究成果で 1992 年「日本産業衛生皮膚協会学術奨励賞」を受賞。

⁵ Matsumoto K et al. *Proc Natl Acad Sci USA* **89**(9) 3800-3804 (1992)

⁶ Okazaki H et al. *Biochim Biophys Acta* **1220**(3) 291-298 (1994)

⁷ Matsumoto K et al. *Biochem Biophys Res Commun* **188**(1) 235-243 (1992)

⁸ Matsumoto K et al. *J Biol Chem* **267**(35) 24917-24920 (1992)

⁹ Date K et al. *FEBS Lett* **420**(1) 1-6 (1997)

¹⁰ 1997 年に癌学会奨励賞受賞

¹¹ クリングルファーマ社のホームページ：<http://www.kringle-pharma.com/corp.html>

¹² 松本邦夫、中村敏一、*日経サイエンス* **32**(1) 96-107 (2002) 「創刊 30 周年記念論文最優秀賞」受賞
本人談

(9) 森井博史

【さきがけ研究課題】

永遠の命を持った脳細胞

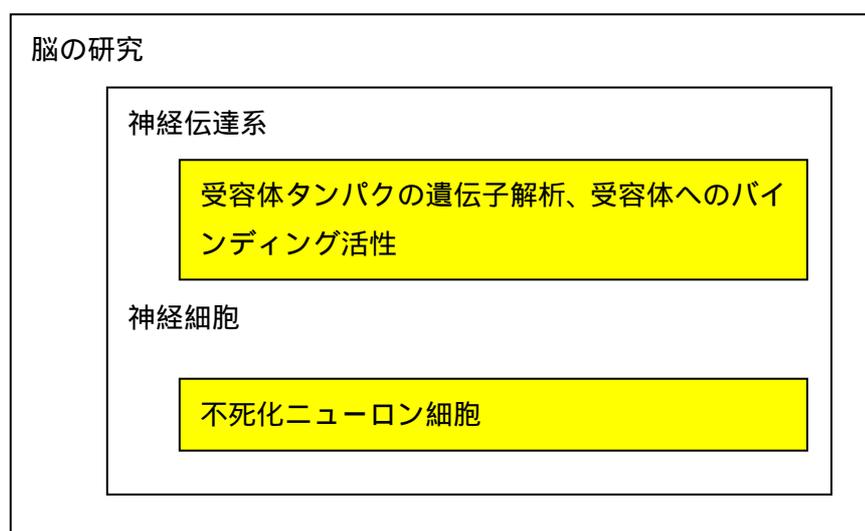
【さきがけ研究期間】

1992 年 1 月 ~ 1994 年 12 月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

脳は、情報処理を担当するニューロン細胞とその支援を主に担当するグリア細胞とで構成されていて、この中には多彩な細胞群が含まれている。ニューロン細胞はその役割を割り当てられた時点で永久に増殖することをやめ、その細胞が死んでも代替りの細胞が増えてその機能を代替することはない。ニューロン細胞を用いて遺伝子発現機構や発現されたタンパク質の機能を研究することは脳機能を理解する上で重要であるが、そのためには単一種の細胞集団が必要になる¹。このような観点から、ニューロン細胞に永遠に増殖する能力を付与した不死化ニューロン細胞を作成し単一種のニューロン細胞を提供することを目的としてさきがけ研究を行った。

【研究分野マップ】



【さきがけ研究前の状況・成果】

神経伝達系におけるプロスタグランジン受容体やアラキドンサンカスケード系の働き、および、プロスタグランジンの中枢神経作用の分子調節機構に関する研究を実施した²。脳のミトコンドリア呼吸がこれまで知られていたプロスタグランジン(PG)やロイコトリエ

¹ JST ニュースリリース No.16 1998 - 2 月号 「さきがけ研究 21 [人・その研究](16)」

² 大阪バイオサイエンス研究所の渡辺恭良部長の下で、早石修氏らとの共同研究

ン(LT)だけでなく、アラキドン酸(AA)によっても直接阻害され、この阻害が NADH-CoQ オキシドレダクターゼ活性阻害で引き起こされることを解明した³。また、神経伝達系における PG 受容体タンパク質は結合活性の不安定性のために研究が困難であったが、CHAPS⁴ を用いて PGE₂、PGD₂ 受容体の可溶化に成功し、脳の PG 受容体タンパク質中の複合糖質や糖脂質がその結合活性を発現するために必須であることを突き止めた⁵。

【さきがけ研究期間中の状況・成果】

DNA 型腫瘍ウイルスに由来する遺伝子が細胞を不死化することが知られているので、その不死化遺伝子を脳内細胞に組み込んで、不死化脳細胞を作成することを試みた。

このようにして作製された不死化脳細胞は、いずれも成熟したニューロン細胞になる一歩手前のものであり、ニューロン細胞の典型的な形状をとらず、扁平な丸型あるいは多角形をしていたが、この細胞に情報伝達物質の一つである膜透過性誘導体（ジブチルサイクリック AMP）を加えると、細胞が凝集して多くの細長い神経突起を伸ばすことが明らかとなった⁶。

【さきがけ研究終了後の状況・成果】

さきがけ研究終了後は、神経細胞におけるフォスホリパーゼ A2 の発現と役割等に関する研究を実施した^{7,8}。引き続き、老化脳における神経の可塑性制御の分子基盤の研究を実施した⁹。現在は、細胞内でのアクチンフィラメント動態の制御機構の研究を行っている¹⁰。

【当該研究分野の発展状況】

遺伝病の中に神経性疾患も多く含まれているが、まだ有効な治療法が確立していない。安全で高品質の不死化神経細胞があれば、このような病気に対して、それを移植してやることによって、欠損している機能を補うことが出来る。また、医薬品開発において、不死化細胞があれば、候補化合物スクリーニングの大幅な効率化をもたらす。基礎研究においても、不死化細胞ライブラリーの構築が出来れば、神経回路形成や情報処理機構の解明に役立つ。しかし、現在ではまだその段階に到っていない¹¹。

³ Takeuchi Y et al. Arch Biochem Biophys **289**(1) 33-38 (1991)

⁴ CHAPS: 3-[(3-cholamidopropyl)dimethylammonio]-1-propane sulfonate

⁵ Morii H, Watanabe Y Arch Biochem Biophys **292**(1) 121-127 (1992)

⁶ PRESTO Symposia '94fy 「さきがけ研究 21」研究報告会「細胞と情報」講演要旨集 p 57-60 (1995)

⁷ Qvist R, Morii H, Watanabe Biochem Mol Biol Int **35**(2)363-370 (1995)

⁸ JST 国際共同研究事業サブフェムトモルバイオ認識プロジェクトに参画して実施した。

⁹ JST 戦略的基礎研究事業「脳を守る」領域に参画して実施した。

¹⁰ JST-ERATO 前田アクチンフィラメント動態プロジェクトに参画。

¹¹ JST ニュースリリース No.16 1998 - 2月号 「さきがけ研究 21 [人・その研究] (16)」

(1 0) 工藤成史

【さきがけ研究課題】

分子機械に個性があるか

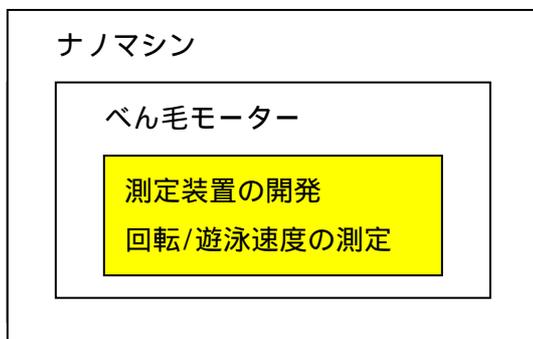
【さきがけ研究期間】

1992 年 10 月 ~ 1995 年 9 月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

細菌の運動は附属するべん毛によるものであり、べん毛の根元には 10 数種類のタンパク質から成る直径 50nm ほどのべん毛モーターと称される回転体が存在している¹。べん毛モーターの回転駆動力は水素イオンやナトリウムイオンが菌体の外から内に流れ込む時に得られるエネルギーである²。しかし、イオンの流入からべん毛モーターの駆動力が生み出される仕組みは判明していない。そこで、最終的な目標を入力(駆動力)の測定としつつ、出力(回転)の”ゆらぎ”を解明して入力との相関を把握することをさきがけ研究の目的とした。

【研究分野マップ】



【さきがけ研究前の状況・成果】

1 チャンネルのレーザー暗視野顕微鏡を開発し、スライドグラスに付着した細菌から生えたべん毛の回転を長時間観測する研究を行なった³。次のステップとして、今度は遊泳している菌のべん毛回転の測定を試みることにした。

【さきがけ研究期間中の状況・成果】

¹ R.M.Macnab, Cellular and Molecular Biology, F.C.Neidhardt, et al Eds. (Am.Soc.Microbiol.Washington, 1987) 70-83

² 今栄康雄：岩波講座-分子生物学 7、香川靖雄編（岩波書店、1990）pp . 93-119

³ JST(ERATO)宝谷超分子柔構造プロジェクト(1987 年 1 月 ~ 1991 年 9 月)に参画

まず、さきがけ研究前に開発した顕微鏡を用いて側毛のないピブリオ菌変異株 YM42⁴およびべん毛が一方方向にのみ回転するサルモネラ菌変異株 SJW3076⁵を解析した。1本のべん毛を対象にした研究結果では回転数、遊泳速度とも高温になるにつれて上昇し、ピブリオ菌の場合、最高回転数は1700 rps(10万 rpm)であった⁶(従来の報告値は300 rps)。遊泳するサルモネラ菌でもべん毛回転に対応する周期的信号が観測されたので、束の中のべん毛が同位相で回転していることがわかった⁷。更に、新たに開発した2チャンネル・レーザー暗視野顕微鏡を用いて、1菌体上の2本のべん毛を対象に測定したところ、2本のべん毛の回転数変動の間に相互相関らしきものは認められなかったので、個々のべん毛は各々独立に推進力を発生していると推定された。しかし、細胞内外の電気化学的なポテンシャルの変動に対応するべん毛間の相関が見られないので、入力と出力の関係を検討することは出来なかった。ただ、べん毛の長さとの関係を整理してみると同じ菌体の上にあるべん毛モーター同士でも、トルク発生特性が異なる場合のあること、すなわち一つ一つのべん毛モーターに分子機械のレベルで個性らしいものがあることが示唆された。

【さきがけ研究終了後の状況・成果】

さきがけ研究終了後もべん毛の運動に関する研究を続けている。最近、水溶性高分子の存在下での遊泳状態⁸や、べん毛モーターを強制回転させた場合の状況などを主に研究している⁹。

【当該研究分野の発展状況】

べん毛モーターの分野を国際的にも牽引していた今栄康雄教授(名古屋大学)が亡くなったのは大きな損失であった。現在、べん毛モーターの構造に関しては分子生物学的な手法を駆使した研究がかなり行なわれている。機能的側面に関してはハーバード大学(米国)等のいくつかの機関で研究が行なわれている。

⁴ 名古屋大学理学部分子生物学第4講座からの提供

⁵ 明治大学商学部 山口滋氏からの提供

⁶ Y.Magariyama et al, Nature 371(6500)752(1994)

⁷ Y.Magariyama et al, FEMS Microbiol. Letters 199, 125-129(2001)

⁸ Y.Magariyama, S.Kudo Biophys. J 83, 733-739(2002)

⁹ S.Sugiyama et al., Biochim. Biophys. Acta., 1656, 32-36(2004)

本人談

(1 1) 小杉 厚

【さきがけ研究課題】

リンパ球の機能をささえる細胞表面蛋白質

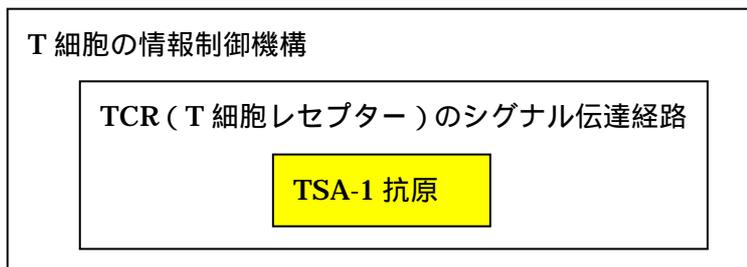
【さきがけ研究期間】

1992 年 10 月 ~ 1995 年 9 月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

生体の細胞性免疫の中心的役割をになう T 細胞は、抗原を認識した後は過剰な情報が TCR (T 細胞レセプター) から発信され続けると細胞自身が死に至るので、一定の段階で抑制されるよう制御されていると考えられてきた。さきがけ研究では、TCR を刺激したときに細胞表面に発現する物質を手がかりにして、TCR からの伝達シグナルを追及し、T 細胞の抗原認識に関連する情報制御機構を解明することを目的とした。

【研究分野マップ】



【さきがけ研究前の状況・成果】

臨床外科医として癌患者を診ているうちに、根本的治療のためには「細胞」のことをよく知らなければならないと思うようになって基礎医学に向かうようになった。ガン抗原と免疫反応¹、サイクロスポリン A のリンパ球生成への影響²、T 細胞抗原受容体の安定性とサブセットの関係³など幅広く免疫系に関する研究を行なった。

【さきがけ研究期間中の状況・成果】

ハムスターをマウスの胸腺細胞で免疫し未熟胸腺細胞に反応するモノクローナル抗体 (PRST1) を単離した。PRST1 抗体に反応する抗原と TSA-1/Sca-2 抗原との交差実験(cross

¹ Fujisawa et al, Gann Monograph Cancer Res., 34,71-79(1988)

² Kosugi A. et al, J.Immunol., 142(9),3026-3032(1989)

³ Kosugi A., et al, PNAS U.S.A., 89(20),9494-9498(1992)

blocking)を行なった結果、PRST1 抗原は TSA-1 抗原と同一の分子を認識しているアンカー型の抗原であることが示唆された。PRST1 抗体は未熟な T 細胞には 70~80% 反応するが成熟した T 細胞にはごく一部を除いて反応しなかった⁴。TSA-1 抗原は concanavalin A や Staphylococcal enterotoxin B で刺激を受けた T 細胞に特異的に発現して T 細胞が増殖を始める前に最も強く一過性に発現すること、抗 TCR 抗体を用いて TCR を刺激し活性化した T 細胞の IL-2 産生能および TCR の 鎖のリン酸化を著明に抑制することがわかった。

また、T 細胞ハイブリドーマを可溶化して免疫沈降実験を行なったところ、TSA-1 抗原に TCR の サブユニットが共沈することも確認された。これらの結果から、TSA-1 抗原が TCR のシグナル伝達を抑制することがわかった。その機構としては、TSA-1 抗原は TCR の サブユニットと会合することによりシグナル伝達分子を TSA-1 側に引き寄せることによって TCR からの情報を抑制していることが推定された⁵。

【さきがけ研究終了後の状況・成果】

T 細胞分化・活性化の分子機構の研究、脂質マイクロドメイン(ラフト)⁶の構造及び機能に関する研究、病原体糖脂質認識シグナル伝達機構の解明、病態診断に応用可能な新たなモノクローナル抗体の開発を主なテーマとして研究室を運営している。特にラフトについては T 細胞活性化との関係などの論文⁷、総説を発表している。

【当該研究分野の発展状況】

TCR からのシグナル伝達分子の構造や機能の研究が深まると共に、伝達分子が細胞膜の中の小さな領域に濃縮されて集まって存在していることが明らかになってきた。この領域である膜脂質マイクロドメインは細胞表面を移動しながらタンパク質を運ぶことから "いかだ(raft)"と呼ばれ、その機能が注目されている。また、形態学的研究方法の進歩により、T 細胞と抗原提示細胞間の接着構造(免疫シナプス)とシグナル伝達との関係に関する研究が発展しつつある⁸。

⁴ Kosugi A, Saitoh S, Narumiya S, Miyake K, Hamaoka T, Int Immunol. 6(12)1967-76(1994)

⁵ 小杉厚: 臨床免疫, 26, 252-258(1994)

⁶ Xavier R. et al, Immunity, 8, 723-732(1998)

⁷ Tanimura et al, J. 160(1), 125-135(2003)等

⁸ Johannes B. Huppa, Mark M. Davis (永福, 小杉訳), 細胞工学, 22(11), 1188-1230(2003)

(1 2) 佐藤 智

【さきがけ研究課題】

細胞はいかにして物質を取り込むか

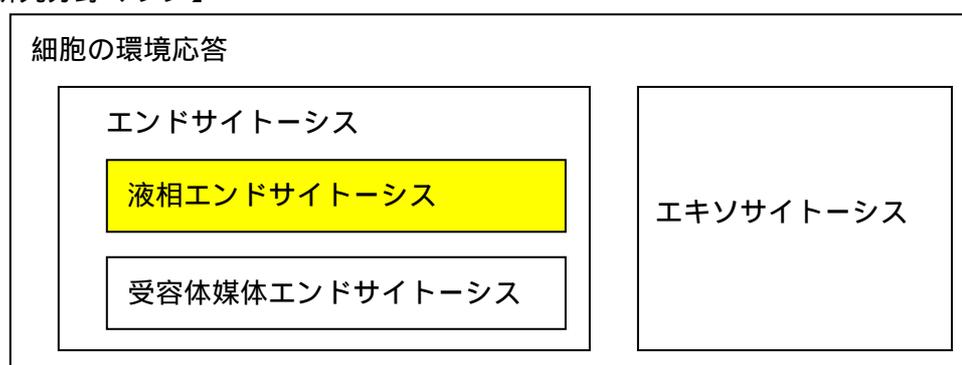
【さきがけ研究期間】

1992年10月～1995年9月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

真核生物は、細胞膜を変化させることにより細胞内にもものを取りこむ。その取り込みはエンドサイトーシスと呼ばれている。しかし、この現象がどのような生体的意義をもつかについては不明なことが多かった。さきがけ研究ではエンドサイトーシスが外部の特定の刺激に追隨して起こるだけでなく自発的な活動でもあると仮定し、細胞内の状態の変化が取り込みに与える影響について研究して、エンドサイトーシスの生体にとっての意義を追求することを目的とした。

【研究分野マップ】



【さきがけ研究開始前の状況・成果】

1) フェライト超微粒子表面をアシル化タンパク質等のリガンドで被覆し、細胞が認識して取り込む特性を付与する方法を開発した。それをもとに、ラット肝臓細胞から高磁場勾配分離法によって、エンドサイトーシスの輸送小胞であるエンドソームを分離する方法を開発した¹。

2) 極低温電子顕微鏡を用い、インフルエンザウイルスの微細構造を観察した。特にウイルスの膜構造を解析し、従来認められなかった脂質・タンパク質の複合構造を同定した²。

¹ S.B.Sato, Y.Sako, S.Ohnishi, J.Biochem(Tokyo), 100, 1481-92(1986)

² Fujiyoshi Y., Kume N.P., Sakata K., Sato S.B., EMBO J., 13, 318-326(1994)

【さきがけ研究期間中の状況・成果】

まず、エンドソーム内にプロトンを送っているポンプの構成成分である V 型 ATPase の膜貫通部サブユニット (116kD) とモノクローナル抗体 OSW2³ が反応してエンドソーム内の酸性化を阻害することを確認した⁴。この研究結果に基づき、OSW2 が浸透圧変化耐性や、細菌感染時の水流入を抑制することが認められ、エンドソームにはプロトンポンプを常時作動させることによる環境変動対応機能が備わっていることが示唆された。また、Ca²⁺ やフォルボールエステルは遅効的にパーオキシダーゼの取り込みを促進することが認められ⁵、逆に、Li⁺や抗生物質ウオートマンニンはパーオキシダーゼの取り込みを抑制し⁶、抑制は細胞表面膜が細胞内に移行するステップを停止するためであることがわかった。しかし、Li⁺やウオートマンニンはクラスリン依存性の被覆小胞を経由する取り込みは阻害しなかった。以上の結果から、生体は自身を取り巻く環境をサンプリングするために自律的なエンドサイトーシスをおこし、複数の信号伝達を経て生存活動に結び付けていることが予測された。

【さきがけ研究終了後の状況・成果】

OSW2 抗体は、細胞内酸性コンパートメントのマーカーとして評価されている。エンドサイトーシス研究を進展させ、細胞内膜トラフィックを、脂質ダイナミクスの観点から解析する研究に着手した。コレステロールのポリエチレングリコール誘導体(PEGChol)に着目し、そのビオチンや蛍光標識物を合成した。更に研究を進め、蛍光標識した PEGChol をプローブとして顕微鏡および分光光学方法を用いてコレステロールに富む細胞膜の挙動の解析を可能にした。現在は、エンドサイトーシス研究の成果を踏まえ、脳神経形成における脂質ダイナミクスを解析している。

【当該研究分野の発展状況】

エンドサイトーシスを信号伝達の脈絡で解析する立場は定着した。更に近年は、タンパク質のアミノ酸配列情報を得て、構造ドメインの検索と機能解析を行う構造生物学的アプローチで研究が行なわれるようになった。また、リポソームあるいは単分子膜を用いて上記方法で候補に挙げた分子の機能を解析するアプローチも定着した。エンドサイトーシス研究は、さらに個体を対象にエンドサイトーシス装置の発生分化における役割、脳神経系形成における動態等へ、その研究領域を広げつつある。

³ 京都大学ウイルス研究所 富山朔二助教授からの提供

⁴ Sato S.B., Toyama S., J.Cell Biol. 127,39-53(1994)

⁵ Sato S.B., et al J.Cell Physiol. 166,66-75(1996)

⁶ Sato S.B., et al J.Biochem.(Tokyo) 119,887-897(1996)

(1 3) 澤口俊之

【さきがけ研究課題】

サル前頭連合野の機能コラム

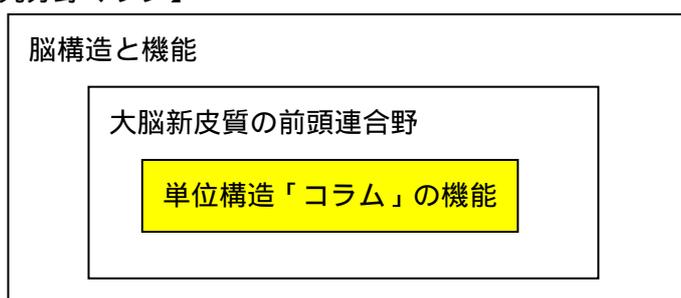
【さきがけ研究期間】

1992年9月～1995年10月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

脳の大脳新皮質連合野は認知や思考、記憶などの高度な働きにかかわることがわかってきているが、その構造と動作の関係（機能オーガニゼーション）についてはほとんど不明であった。さきがけ研究では大脳新皮質連合野の単位構造である柱状の「コラム」における情報の伝達様式を画像処理手法を駆使して解明することとした。

【研究分野マップ】



【さきがけ研究開始前の状況・成果】

サル前頭葉のワーキングメモリーにおける D1 ドーパミン受容体の役割をその拮抗体 (SCH23390, SCH39116) を用いて明らかにした¹。また、脳の構造と機能の関係について前頭連合野の「統合コラム」仮説を考えていた²。

【さきがけ研究期間中の状況・成果】

サルの前頭連合野の主溝から 400 μm の切片を作成して培養しながら電位感受性色素 (RH482) で染色した。コラム中層を電氣的に刺激すると活動は上方及び下方の縦方向に拡がり、横へは一定の幅 (600 μm 以下) までしか拡がらなかった³。また、この活動は興奮性アミノ酸受容体の阻害剤 (CNQX) を投与すると活動がなくなった。次に、麻酔したサルの

¹ Toshiyuki Sawaguchi and P.S. Goldman-Rakic, J. Neurophysiol., 71(2)515-528(1994)

² 澤口俊之. Clinical Neurosci., 13, 115 (1995)

³ Nakamura K., Sawaguchi T., Soc. Neurosci. Abstr., 21, 372.5(1995)

前頭葉皮質を平面露出して電位感受性色素(RH745)で染色した後、皮質の Ⅱ 層（中部顆粒層）を微小電気刺激したところ、興奮領域と抑制領域がモジュール状に現れ、興奮性活動は刺激後数百ミリ秒持続した。これらの結果から、高度な精神活動は機能コラム内部の層状な伝播とコラム相互間の興奮/抑制作用によって形づくられることが推測された。

研究に用いた ICMS(皮質内微小刺激)と光学的記録を組み合わせる手法は有効であった⁴。

【さきがけ研究終了後の状況・成果】

主として大脳連合野を対象にワーキングメモリー⁵(実行系・脳内操作系の関係)、コミュニケーション、認知的運動制御について研究している。

【当該研究分野の発展状況】

個体発生の過程で脳の分化・区画化をコントロールする遺伝子とそのしくみが急速に明らかになっている。新たな脳内伝達物質およびその抑制物質の発見、光学的記録による映像処理により脳内の活動を動的に捉えられるようになってきた。その結果、脳の進化、機能などについて構造面視点からの仮説が提唱されている⁶。

⁴ Sawaguchi T., NeuroReport, 6, 185-189(1994)

⁵ Tsujimoto S., Sawaguchi T., Behavioural Processes, 58,149-155(2002)

⁶ 澤口俊之, 科学 67(4),313-321(1997)

(1 4) 岩島牧夫

【さきがけ研究課題】

感染を捉える分子の情報ネットワーク

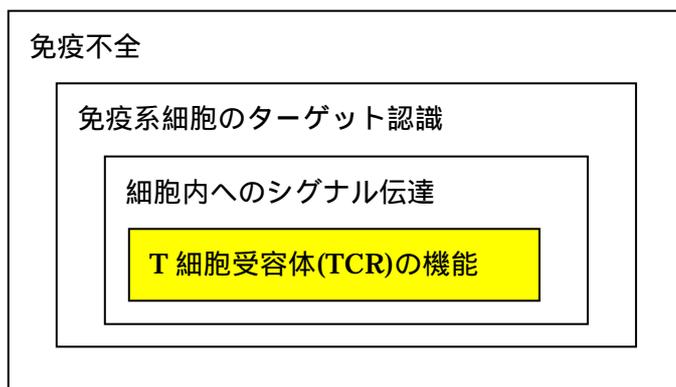
【さきがけ研究期間】

1993年10月～1996年9月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

ヒトの免疫系において、最も深刻な破綻の一つは自己免疫疾患である。これを克服するためには、免疫系の細胞がまずどのようにしてそのターゲットを認識し、免疫応答を引き起こすのかを分子レベルで解明しなければならない。さきがけ研究では、抗原を検出した信号を細胞内部へ伝達して免疫応答するまでのネットワークを分子レベルで解明することを目的とした。

【研究分野マップ】



【さきがけ研究開始前の状況・成果】

米国において T 細胞に関する研究に従事し、ZAP70 と TCR 鎖との関係¹や ZAP70 欠損症に関する研究を行なった²。

【さきがけ研究期間中の状況・成果】

細胞表面抗原 CD2 の細胞外および膜貫通部分のドメインと ZAP70 を併せ持つキメラタンパク質 CD2/ZAP70 及びそのアナログを遺伝子操作で産生することに成功した³。

¹ Andrew C.Chan, et al,Cell,71(13),649-662,(1992)

² Andrew C.Chan, et al,Science,264,1599-1601(1994)

³ Sho Yamasaki,Masako Takamatsu,Makio Iwashima,Mol.Cellular Biol,16(12)7151-60(1996)

CD2/ZAP70 は TCR の存在なしに細胞表面に発現して T 細胞を活性化した。ZAP70-GFP(標識蛍光タンパク質)は T 細胞内部で安定で、これを用いて ZAP-70 が膜に移行する様子を映像でとらえることが出来た。これらの結果を踏まえて、TCR からの信号伝達プロセスに関するモデルを樹立した⁴。モデルは「TCR の抗原認識に伴って Lck (チロシンキナーゼ)によってリン酸化された ITAM に ZAP70 が結合して膜に局在化し、次に、Lck が膜に局在化した ZAP70 をもう一度リン酸化するとともに、自己の SH2 ドメインを介して ZAP70 に結合する。その際、Lck の SH3 ドメインに結合した状態で持ち込まれたタンパク質の幾つかは ZAP70 の基質となり、リン酸化を受けて下流への信号伝達を誘導する。」というものである。

【さきがけ研究終了後の状況・成果】

T 細胞活性化機構に関する研究を継続し、最近では IL-2 の産生や転写因子 c-Rel の作用における Shc(Src homology and collagen)の遺伝的存在意義⁵、T 細胞活性化後期における IL-2 産生制御に関する新たな ERK(Extracellular signal-regulated kinase)に依存するシグナル伝達についての研究結果⁶や T 細胞活性化に関する総説を発表している⁷。

【当該研究分野の発展状況】

シグナル伝達を時空的に微細に把握することも出来るようになり、TCR/CD3 複合体に ZAP70 が結合と解離を繰り返すことや、T 細胞/抗原提示細胞の接着と ZAP70 活性化の関係、活性化 Lck と ZAP70 の局在状態などが明らかになってきている⁸。また、新しいシグナル伝達分子の発見とともに ZAP70 の下流の伝達機構も詳細にされつつある⁹。

⁴ 山崎晶、岩島牧夫,細胞工学,15(8),p61(1996)

⁵ Makio Iwashima, et al,PNAS,99(7),4544-4549(2002)

⁶ Koike T. et al, J.Biol.Chem.278,15685-92(2003)

⁷ Iwashima M., Immunol.Rev.,192,196-210(2003)

⁸ 永福正和、小杉厚(訳),細胞工学,22(11)1198-1200(2003)

⁹ 山崎晶、斎藤隆,細胞工学,19(2)207-213(2000)

(1 5) 大友 純

【さきがけ研究課題】

イオンを運ぶタンパク質のしくみ

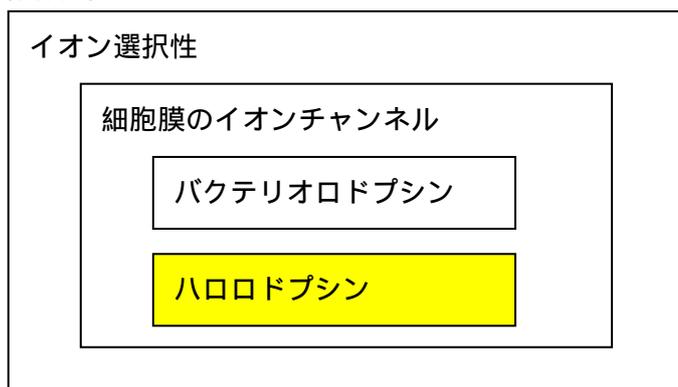
【さきがけ研究期間】

1993 年 10 月 ~ 1996 年 9 月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

細胞膜を通じてのイオンの細胞内への取り込みは生命活動にとって不可欠のものであるが、その選択的透過性や輸送の仕組みは不明の部分が多かった。さきがけ研究では、光によって駆動される塩素イオンポンプとしてのハロロドプシンを研究材料とし、細胞のイオン選択性および取り込みのしくみを明らかにすることを目的とした。

【研究分野マップ】



【さきがけ研究開始前の状況・成果】

ハロバクテリウム¹、ハロロドプシンの研究²を行ってきた。

【さきがけ研究期間中の状況・成果】

実験試料を安定的に確保するため、遺伝子操作でハロロドプシンの大量生産技術を確立した。高度好塩菌 *Halobacterium halobium* のハロロドプシン欠損株に、バクテリオロドプシン産生プロモーター及びシグナルペプチド部分を連結した合成遺伝子を導入し、野生

¹ Jorg Soppa, et al, J.Biol.Chem., 264, 13049-13056 (1989)

² Jun Otomo, et al, J.General Microbiol., 138, 1027-1037, (1992)

株の 20 倍以上の発現に成功した³。

続いて、4 種のハロロドプシンのアミノ酸配列に共通する 95 番目のヒスチジンに着目し、アルギニンあるいはアラニンに置換したところ、塩素イオンの取り込みが低下した。その結果 95 番目のヒスチジンが塩素イオンの選択性及び取り込みに重要な役割を担っていることが明らかになった⁴。

【さきがけ研究終了後の状況・成果】

研究テーマをアレルギー関係⁵やコメのプロリン運搬遺伝子の研究⁶などに変えている。

【当該研究分野の発展状況】

バクテリアロドプシン⁷、ハロロドプシンの結晶構造は明らかになり⁸、イオンの輸送機構の解明も確立されつつある。

³ Jun Otomo, Takamichi Muramatsu, *Biochim. Biophys. Acta*, 1240, 248-256 (1995)

⁴ Jun Otomo, *Biochemistry*, 35, 6684-6689 (1996)

⁵ and Ac Jun Otomo, et al, *Sensors tuators*, B66, 19-21 (1999)

⁶ Yumiko Igarashi, et al, *Plant Cell Biol.*, 41, 750-756 (2000)

⁷ 茂木立志、神取秀樹 . 蛋白質・核酸・酵素、44(1)51-57 (1999)

⁸ Michael Kolbe, et al, *Science*, 288, 1390-1396 (2000)

(1 6) 小 木 曾 学

【さきがけ研究課題】

明るい老後のために - 白内障撲滅への挑戦 -

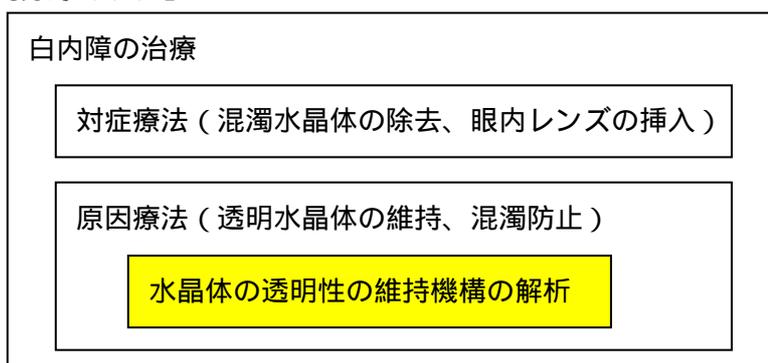
【さきがけ研究期間】

1993年10月～1996年9月

【さきがけ研究中の目的・位置づけ】

白内障の一般的な治療方法は、混濁した水晶体を取り除いて眼内レンズを挿入する外科的方法であるが、この方法是对症療法である。さきがけ研究では、哺乳類でのヒトへの進化、および焦点調節、色覚などが発達したヒトの水晶体の特徴を踏まえて、水晶体の透明性の維持にかかわる糖脂質の役割を糖鎖生物学的に解明し、ヒトに特有な白内障の発症機構を探り、白内障の予防、根本治療を目指すことを目標にした。

【研究分野マップ】



【さきがけ研究開始前の状況・成果】

ヒトの老人性白内障の混濁水晶体では、加齢や白内障の進行により糖脂質含量が増加することを見出した。次いで、ヒトの水晶体に存在する糖脂質を精製して構造解析を行った結果、Lewis^x糖脂質やシアル酸が結合したシアリル Lewis^x糖脂質を同定した。

ヒトでは加齢や老人性白内障の進行により、Lewis^x糖鎖同士が接着することが知られている Lewis^x糖脂質の含量が増加している知見を得た。しかし、糖尿病性白内障のモデルであるガラクトース白内障ラットの水晶体には、Lewis^x糖脂質は検出されず、動物種あるいは発症原因の違いによる可能性が示唆された。

【さきがけ研究期間中の状況・成果】

種々の哺乳類の水晶体の糖脂質組成を検討した結果、Lewis^x、シアリル Lewis^x糖脂質は霊長類の水晶体にのみ検出され、他の哺乳類では共通の前駆体糖脂質から合成される -

ガラクトシル糖脂質が検出された。-ガラクトシル糖鎖は、鳥類から哺乳類への進化に伴って出現し、霊長類への進化では-ガラクトシル糖鎖に対する抗体の獲得により、この糖鎖が消失する¹。この糖鎖の発現の違いを、白内障の発症原因の候補として予想した。

免疫組織化学的手法により解析した結果、Lewis^x、シアリル Lewis^x 糖脂質(霊長類)、-ガラクトシル糖脂質(他の哺乳類)の発現は水晶体の上皮細胞には見られず、線維細胞の最終的な分化に伴って発現が認められた²。ヒトでは、線維細胞の細胞膜に存在するシアリル Lewis^x 糖脂質が、ギャップ結合とともに、水晶体の透明性の維持や線維細胞層での細胞間接着に関与していると考えられる。一方、Lewis^x 糖脂質は、加齢に伴ってシアリル Lewis^x 糖脂質からのシアル酸の脱離により増加し、Lewis^x 糖脂質同士の特異的な接着による細胞膜での生理活性の変化が、白内障を惹起する可能性を示唆した³。

【さきがけ研究終了後の状況・成果】

海産無脊椎動物の受精にかかわる糖脂質の役割を、さきがけ研究と同様な手法により解析した。最近3年間は、バイオインフォマティクスによる糖鎖遺伝子の網羅的クローニングと機能解析に取り組んでいる。

また、さきがけ研究の成果から、白内障治療、予防薬に関する知見を得た⁴。

【当該研究分野の発展状況】

ヒトゲノムの解読によりヒトの糖転移酵素遺伝子のクローニングもほぼ終了し、現在までに約160の糖転移酵素遺伝子が同定された。その中で、糖タンパク質の糖鎖の分岐に関与する転移酵素の突然変異が、初発性の白内障を伴うことが報告されている⁵。しかし、この遺伝子のノックアウトマウスでは白内障は見られず、糖タンパク質の糖鎖にも進化と関連した種特異性の存在が予想される。

¹ Galili U., et al. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 84,1369-1373(1987)

² Ogiso M., et al. Exp.Eye Res.,59,653-664(1994)

³ Ogiso M., et al. Exp.Eye Res.,60,317-323(1995)

⁴ 「水晶体混濁の予防および治療法、並びにそのための薬剤」、小木曾学、野呂知加子、登録番号：1999-5880100、1999/03/09

⁵ Yu L-C., et al. Blood, 101, 2081(2003)

(1 7) 関野祐子

【さきがけ研究課題】

物覚えをよくする脳の仕組み

【さきがけ研究期間】

1993年10月～1996年9月

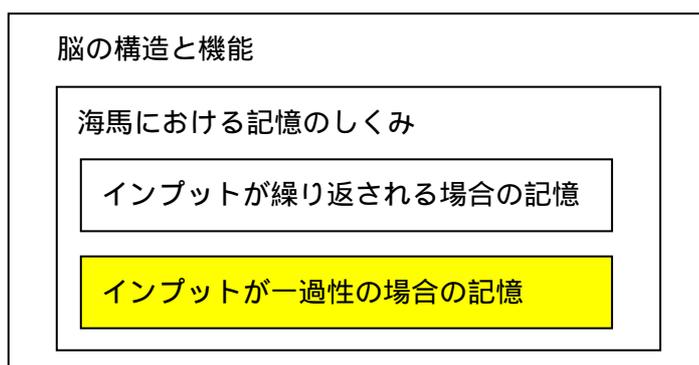
【さきがけ研究の目的・位置づけ】

脳研究の中で長期的な情報の記憶に関する研究としては、脳の中で繰り返してものを憶える場合のいわゆる「シナプス伝達の長期増強」に関するものが挙げられる。

これに対して、脳に入力される回数が少ないにもかかわらず長期記憶が成立する機構、例えば「思い出すだけでも腹が立つ」という類いの記憶のメカニズムは不明であった。

さきがけ研究では、このメカニズムを探求し、「感情が記憶を強める」ことを証明することを目的とした。

【研究分野マップ】



【さきがけ研究前の状況・成果】

関野研究者は博士号のテーマとしてラット海馬 CA1 領域の低周波刺激後に見られるシナプス伝達抑制の発現メカニズムについて研究し、アデノシン A 1 受容体の関与を明らかにした。さらに、全く同じ周波数刺激でも細胞外マグネシウムイオン濃度が異なるとシナプス伝達増強を誘発することを見だし、脳神経回路の中には状況に応じて反応を切り替えるスイッチ機構が存在するのではないかと考えた。ポストク時代には膜電位感受性色素を用いた光学的測定システムを用いて海馬の神経回路の中に未知の興奮伝播経路が存在する可能性を見出した。そこで、脳神経回路のスイッチ機構を光学測定法により実証できるのではないかと思い、いつか自らその現象を究明したいと考えていた。さきがけ研究前には、脳内アデノシン受容体と海馬 CA1 のシナプス可塑性の研究を行っていた¹。

【さきがけ研究期間中の状況・成果】

海馬内ネットワークに関する研究には一般的に電気生理学的手法が用いられてきたが、

電極の挿入処置が困難なため海馬 CA2 領域の役割は不明であった。そこで、CA2 領域に映像による光学的手法を適用した。神経活動によって生じるラット海馬切片細胞の変化を光学的に定量するため、膜電位感受性色素 RH482 の色調の変化の様子を倒立顕微鏡で観察しながら高感度光量差増幅カメラでビデオ撮影した。その結果、従来の CA3 CA1 に比べて神経興奮伝播速度の遅い CA3 CA2 CA1 の経路があることを実証した²。また、免疫蛍光抗体法を用いて脳内活性抑制物質であるアデノシンの受容体(A1)が海馬 CA2 領域に最も多く分布していることを確認した³。さらに、視床下部からの入力強い場合、もしくはアデノシン A1 受容体の拮抗薬である 8-サイクロペンチルテオフィリン(カフェインの誘導体)が存在すると CA2 領域の活動が高まり CA2 CA1 の強い興奮伝播が起こることを証明し、記憶形成を促進することが示唆された。そして、「情動は、海馬の情報ゲートを開き、海馬内神経回路内の情報の流れを切り替える」との仮説を提唱した。

【さきがけ研究終了後の状況・成果】

現在も、同テーマの研究を継続しており、CA2 領域の機能を可視化した光学的手法で情動型ロボットの共同研究⁴も行なっている。また、ラット海馬神経細胞のスパイン(棘状突起)形成に関する研究を行ない、脳が成長する過程でのドレブリンクラスターの出現、存在とその機構を明らかにした⁵。

【当該研究分野の発展状況】

情動と記憶の問題は近年の神経科学研究のトピックスになっている。関野研究者が「海馬内神経回路の切り替えスイッチ」と提唱した海馬 CA2 領域はラットでは非常に小さく破壊実験などが難しいため、この分野に注目して参入する研究者はまだ見当たらない。サル、ヒトでは CA2 領域は大きいため、新たな知見が得られる可能性がある。最近、統合失調脳の剖検で、CA2 領域の抑制性介在神経細胞の脱落が証明された。CA2 領域の神経活動がうまく抑制されないことが、統合失調の発症と関係があるとすれば、海馬の情報処理において CA2 領域が果たす役割は大きいといえる。

¹ Sekino Y, Koyama I. *Neuroscience Letters*,148 ,109-113 (1992)

² Sekino Y.,*J.Neurophysiol.*,78,1622-1668(1997)

³ Ochiishi T., et al, *Neurosci.*,93,955-967(1999)

⁴ JST 戦略的創造研究推進事業(CREST)「脳を創る：行動系のメタ学習と情動コミュニケーション機構の解明」(研究代表者：銅谷賢治) (1999 年～2004 年)

⁵ Hideto Takahashi , et al,*J.Neurosci*,23(16)6585-6595(2003)

本人談

本人談

(1 8) 千葉智樹

【さきがけ研究課題】

外部情報に应答して細胞はいかにふるまうか

【さきがけ研究期間】

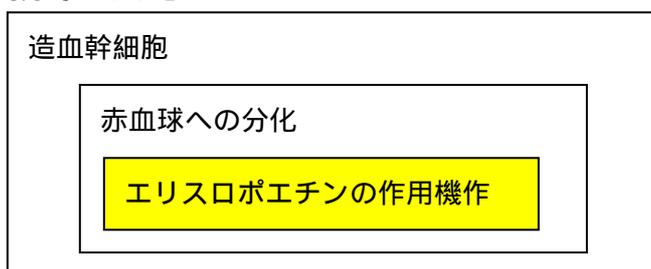
1993年10月～1996年9月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

造血幹細胞の成熟赤血球細胞への増殖と分化はエリスロポエチン(Epo)によって制御されている。Epoは赤芽球からバースト形成細胞を増殖させ、比較的分化の進んだ赤芽球コロニー形成細胞を前赤芽球へ、更にはヘモグロビン合成を行なう赤芽球へと分化させる。

これら一連の増殖・分化誘導現象はよく知られているものの、分子レベルでの詳細な機構解明はなされていなかった。そこで、さきがけ研究ではEpo受容体(EpoR)から細胞内へのシグナル伝達の仕組みを解明することを目的とした。

【研究分野マップ】



【さきがけ研究開始前の状況・成果】

赤血球遺伝子の発現¹やEpoRの機能ドメイン²に関する研究に従事した。EpoRにEpoが結合するとEpoRは2量体化し、増殖シグナルのみならず分化シグナルを細胞内に伝達することが知られている。様々なキメラ受容体を作製して解析した結果、EpoRの細胞外領域が重要であることが判明した^{3,4}。

【さきがけ研究期間中の状況・成果】

EpoR変異体をさらに解析した結果、リガンド非依存性に2量体化する変異型レセプタ

¹ Chiba T., et al, N. A. R., 19, 3843-3848 (1991)

² Chiba T., et al, Biochem.Biophys. Res. Commu., 186,1236-1241(1992)

³ Chiba T., et al, Nature, 362, 646-648(1993)

⁴ Chiba T., et al, PNAS U.S.A., 90,11593-11597(1993)

α(cEpoR)は増殖シグナルを伝達するが、赤血球特異的なβ-グロビンタンパク質の発現を誘導せず、分化シグナルを伝達しないことが判明した。分化シグナルをさらに解明する目的で、β-グロビン遺伝子の転写活性因子を網羅的に解析した結果、CP2 について 2 種類の mRNA (CP2L、CP2S) が発見され、EpoR を発現した場合はアミノ酸残基 147 個からなる CP2S と 503 個からなる CP2L の両方が、cEpoR を発現した場合には CP2S のみが産生されることがわかった⁵。CP2S は CP2L の機能ドメイン領域を欠失したものであり、CP2L の DNA 結合能及び転写活性を抑制した。CP2L 及び CP2S は mRNA の選択的スプライシングによって生じたものであることから、グロビンの発現には CP2L が必要であり、また、CP2S と CP2L のバランスによりグロビン遺伝子の転写活性が制御されていることが推察された。次に赤血球に特異的な遺伝子の発現を制御する転写因子 Nrf-2 欠損マウスを作製し、生理作用の解明を試みたが、予想に反して正常な赤血球分化を示した。

【さきがけ研究終了後の状況・成果】

エリスロポエチンに関する研究は継続していないが、Nrf-2 欠損マウスに関する研究は、共同研究者かつ指導者であった山本雅之教授(筑波大学先端学際領域研究センター)の研究室で行われている。現在は、ユビキチン/プロテアソームのタンパク質の選択的分解の仕組みについて研究を行っており、プロテアソーム活性化因子 PA28 / 欠損マウスを得ている⁶。

【当該研究分野の発展状況】

エリスロポエチン受容体(EpoR)のシグナル伝達機構については構造的な解析が進展している^{7,8}。その結果、2量体形成のみでは受容体は十分に活性化されないこと、リガンド結合による細胞膜貫通領域の構造変化が重要であることが報告されている。

⁵ PRESTO 終了報告書：さきがけ 21 「細胞と情報」研究領域,425-454(1997)

⁶ Murata S., et al, EMBO J., 20, 5898-5907 (2001)

⁷ Constantinescu SN., et al, J. Biol. Chem., 278, 43755-43763 (2003)

⁸ Seubert N., et al, Mol. Cell, 12, 1239-1250 (2003)

(1 9) 中西真人

【さきがけ研究課題】

独立レプリコンの研究

【さきがけ研究期間】

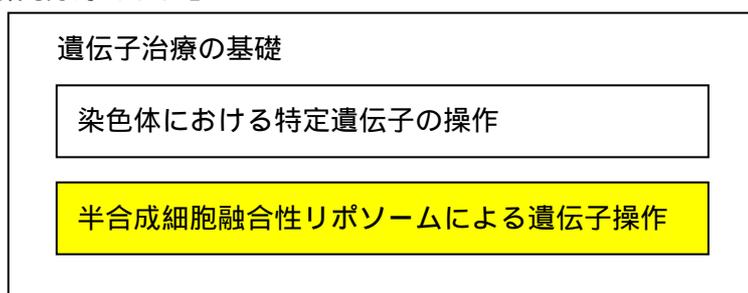
1993 年 10 月 ~ 1996 年 9 月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

遺伝的な疾患の治療法として遺伝子治療が挙げられるが、多くの場合染色体を操作するので遺伝子の安定性、異常作用等の面で将来にわたる危険性が懸念されてもいる。

さきがけ研究では、染色体を操作しない遺伝子治療の開発のため、ヒトの染色体を小さくしたものをつくり、中西研究者らが考案した細胞融合リポソームを用いて細胞膜を通過して細胞質内および核内に移行させる方法を開発することを目的とした。

【研究分野マップ】



【さきがけ研究開始前の状況・成果】

動物細胞によく融合するリポソームを用いて、プラスミド DNA や核タンパク質を細胞質、更には核内へ導入して発現することを試みていた¹⁾。

【さきがけ研究期間中の状況・成果】

大腸菌で増殖するプラスミド pUC19 に染色体末端にあるテロメアに相当する人工合成物等を組み入れてヒト人工染色体ベクター pMYAC 1 を作製し、HeLa 細胞に導入した後 DNA を抽出して配列を解析したところ染色体が切断されて新たな末端が形成されていることが確認された。これは必要な機能を保持した最少の人工的ヒト染色体の合成に道を拓くもの

である。また、巨大分子を核に移行させる技術開発を目的として、NLS (核移行シグナル) としての SV40 ラージ T 抗原ペプチドを合成し、これを IgM(33nm) に共有結合させた場合には IgM は核内に移行し、ファージ(55nm) に共有結合させた場合には核膜の周囲に

集まった。

同じNLSを ファージ頭部Dタンパク質のN末端に融合させた組み換え ファージについては、蛍光抗体法による結果ではファージが粒子のまま核に輸送されたことが強く示唆された²。この結果、「大きな粒子の核膜孔を通した輸送」という問題に対して新たな方法論を展開できる可能性が高くなった。また、RNAを安定に発現させる仕組みとして、センダイウイルスの遺伝子のうち情報発現に関係ない部分をホタルのルシフェラーゼ遺伝子に置き換え、感染させたところ、ルシフェラーゼの発現が確認できた。これにより、RNA型独立レプリコン³を開発する端緒を得ることが出来た。

【さきがけ研究終了後の状況・成果】

さきがけ研究を発展的に継続して取り組んでいる。HIV由来ペプチドを表面に提示させた ファージが細胞内に効率よく入ること⁴、センダイウイルスT抗原由来のNLS(nuclear localization signal)ペプチドで頭部Dタンパク質を修飾した ファージが核に移行すること、染色体末端のテロメア配列に結合するタンパク質である TRF1(telomere repeat binding factor)が細胞の不死化や寿命を決定する分子である可能性などを見出し⁵、遺伝子治療・再生医療等への展開について研究している。

【当該研究分野の発展状況】

アデノシンデアミナーゼ欠損症から始まった遺伝子治療は治療対象が広がったものの、1991年頃からは臨床的に大きな進歩はないとの意見もある。副作用については予想外に重篤な事態に遭遇して治療を止めた例も幾つかある。基本技術の開発に向かって基礎的な研究が地道に行なわれているが、中西研究者が目指している方向で取り組んでいるチームは少なく、国際的にもユニークな研究として知られている。

¹ Yasuhumi Kaneda, et al, Method in Enzymology 221,317-327(1993)

² PRESTO 終了報告書：さきがけ研究 21.「細胞と情報」研究領域,455-475(1997)

³ レプリコン：複製の単位

⁴ Mahito Nakanishi, Protein and Peptide Sci.,4,141-150(2003)

⁵ Jun Okabe et al, Hum.Mol.Gen.,9,2639-2650 (2000)

中西真人(2004.3.16)

(2 0) 野呂知加子

【さきがけ研究課題】

細胞接着の変化と発生分化

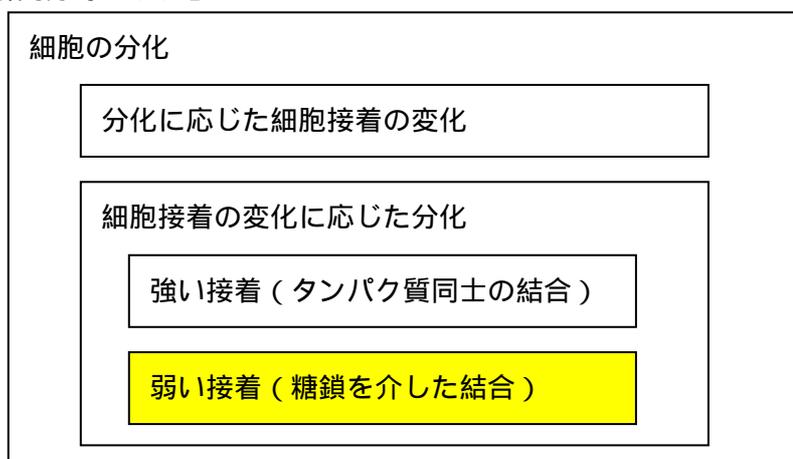
【さきがけ研究期間】

1993 年 10 月 ~ 1996 年 9 月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

細胞は膜表面にある種々の接着分子によって互いに結合しているが、発生や発症が引き金となり、結合状態はダイナミックに変化する。近年、細胞接着の変化が引き金となって分化が誘導される例が知られるようになってきた¹。これまでは、タンパク質同士の“強い”結合についての報告がなされてきたため、さきがけ研究では、“弱い”結合を担うと考えられる糖鎖を介した細胞接着について、発生過程における接着分子の出現、神経系および血球系細胞分化との関連を解明することを目的とした。

【研究分野マップ】



【さきがけ研究開始前の状況・成果】

アフリカツメガエルの発生、分化において強い細胞接着を担う分子カドヘリンの役割などについて研究していた^{2,3}。

【さきがけ研究期間中の状況・成果】

糖鎖 LewisX がアフリカツメガエルのオタマジャクシの脳神経軸索、網膜内側の軸索層に

¹ Doherty P., Ashton S.V., Moore S.E., et al, Cell 67,21-33(1991)

² Heasman J., et al, Development,12049-57(1994)

³ Heasman, J et.al., Cell 79, 791-803 (1994).

存在し、LewisX に対する抗体が培養神経細胞の神経突起の伸長を阻害することがわかった。また LewisX が、精巣においては細胞分化段階に応じた発現をすることを示した。さらに、シアル化 LewisX はオタマジャクシの腸間膜や腸、血管、心臓、肝臓、肺の細胞に存在することを明らかにした^{4, 5}。一方、セレクチンは血球血管系に存在する細胞接着タンパク分子で、レクチンドメインを介して相手細胞のシアル化 LewisX 等リガンド糖鎖と結合するが、この遺伝子を初めて哺乳類以外からクローニングすることに成功して、その遺伝子構造を明らかにした⁶。アミノ酸配列はリンパ球型セレクチンと高い相同性が認められたが、哺乳類とは違うリピート構造を有していた。セレクチンはオタマジャクシの心臓内血液細胞、肝臓、肺原器に存在が確認された。セレクチンが幼生期では赤血球に発現していることを初めて見いだした。なお、変態後は哺乳類と同じくリンパ球にのみ発現が見られた。

【さきがけ研究終了後の状況・成果】

ヤマトヒメミミズの再生⁷についての研究を経て、理研バイオリソースセンターでマウスを用いた研究を行っている。発がんにおける遺伝的素因⁸などのゲノム研究と共に、精巣発生過程における糖鎖による細胞間相互作用の役割について研究を行っている。上記セレクチンの新しい役割についても、マウスで研究中である。

【当該研究分野の発展状況】

ポストゲノム研究のプロテオミクスの次に、最近注目されているのは糖鎖の研究であり、グライコミクスが進行中である。糖鎖による細胞間相互作用が様々な生物現象に関与することは古くから言われており、これまでは解析手段に限界があったが、ゲノム解読、糖転移酵素等の遺伝子クローニング、ノックアウトマウス、質量分析など、新しい技術が導入されている。セレクチンは哺乳類で見つかった3型のノックアウトマウスに顕著な生理面での異常が見られなかったことから、研究が以前より下火となりつつある。しかし別の役割についての研究から、今後展望が開ける可能性もある。

⁴ 野呂知加子, 細胞工学, 14(11) 1320-1327(1995)

⁵ Yoshida-Noro, C., et al, Glycobiology, 9, 1323-1330.(1999)

⁶ Yoshida-Noro, C., et al, 6th International Xenopus Conference, Estes Park, Colorado, U.S.A.(1996)

⁷ Yoshida-Noro, C., et al, Dev. Genes Evol., 210, 211-319(2000)

⁸ 永瀬浩喜 等, 血液・腫瘍科, 42(6), 517-523(2001)

本人談

4.2 統計資料

実際のさきがけ研究期間は、第1期生(12名)：1992年1月～1994年12月、第2期生(4名)：1992年10月～1995年9月、第3期生(8名)：1993年10月～1996年9月である(JST資料による)が、便宜上、2、3期生についても暦年(1-12月)で集計した。

表 4.2 さきがけ研究の調査対象期間

	1期生	2期生	3期生
さきがけ前(5年間)	1987 - 1991年	1988 - 1992年	1989 - 1993年
さきがけ中(3年間)	1992 - 1994年	1993 - 1995年	1994 - 1996年
さきがけ後(2003年まで)	1995 - 2003年	1996 - 2003年	1997 - 2003年
対象者数	12名	4名	8名

4.2.1 論文数の推移

論文は原著論文に限定し、総説や著書は含めなかった。ほとんどが、英文の論文であったが、邦文の原著論文がある場合はその数も集計に加えた。

さきがけ研究開始5年前から、2003年までの総論文数は、研究者によって異なるが、20報から40報の研究者が11名で最も多く、41報以上の研究者は4名、最高は189報であった。

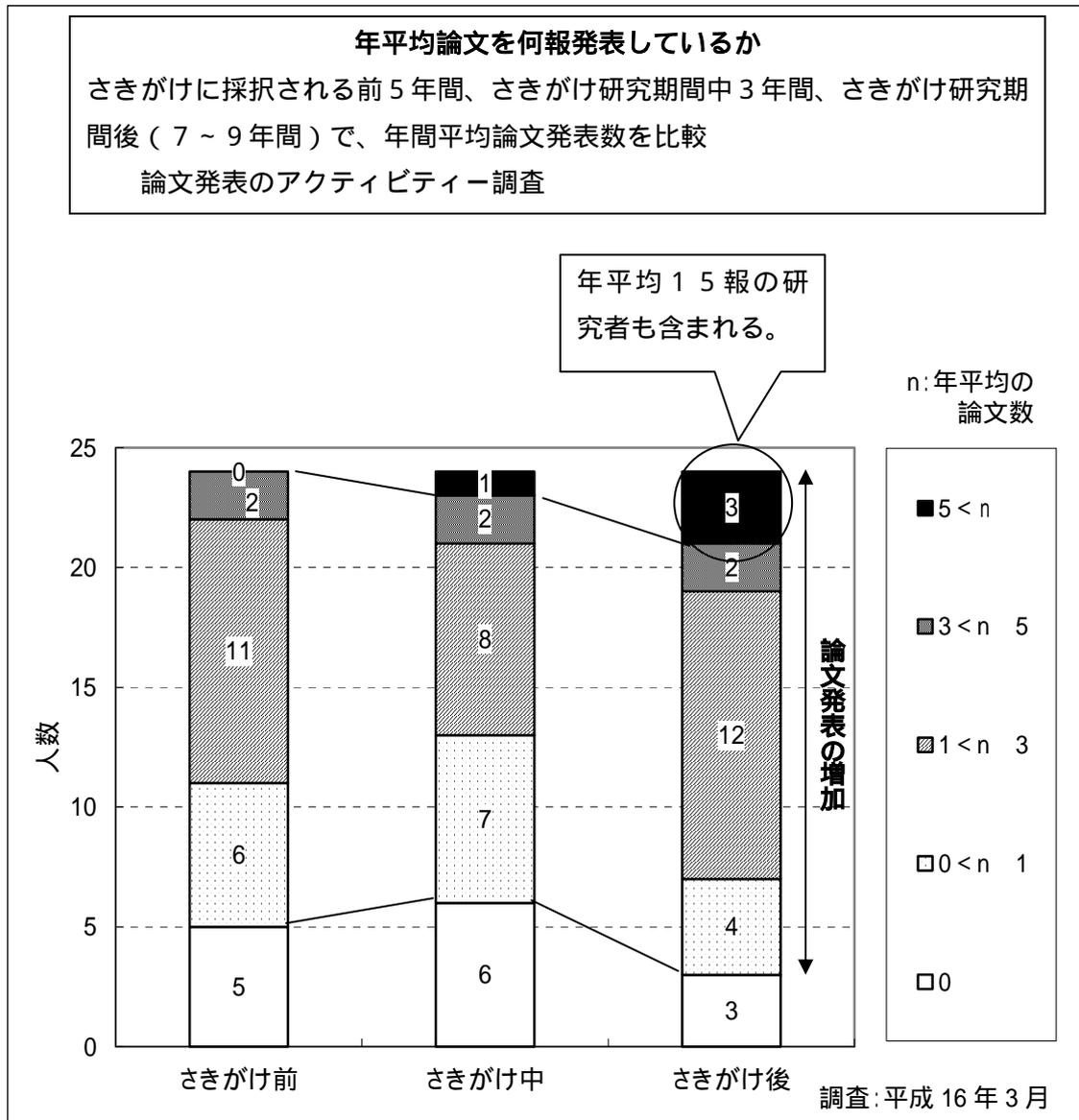
論文は原著論文に限定し、総説や著書は含めなかった。ほとんどが、英文の論文であったが、邦文の原著論文がある場合はその数も集計に加えた。

さきがけ研究開始5年前から、2003年までの総論文数は、研究者によって異なるが、20報から40報の研究者が12名で最も多く、41報以上の研究者は5名、最高は189報であった。

領域全体の合計論文数は773報であり、さきがけ前(5年間)では154報、さきがけ中(3年間)では123報、さきがけ終了後2003年末まで(1期生は9年間、2期生は8年間、3期生は7年間)では496報であった。

図4.2.1は1人当たりの年平均論文数(n)の区分別研究者数の推移を示した。この図では、連絡のつかなかった研究者(2名)、および、論文データが研究者から提供されず調査者側でも検索もできなかった研究者(1名)、の計3名は、「0または不明」の中を含めた。

図 4.2.1 年平均論文数の分布



4.2.2 主要成果論文の被引用件数の推移

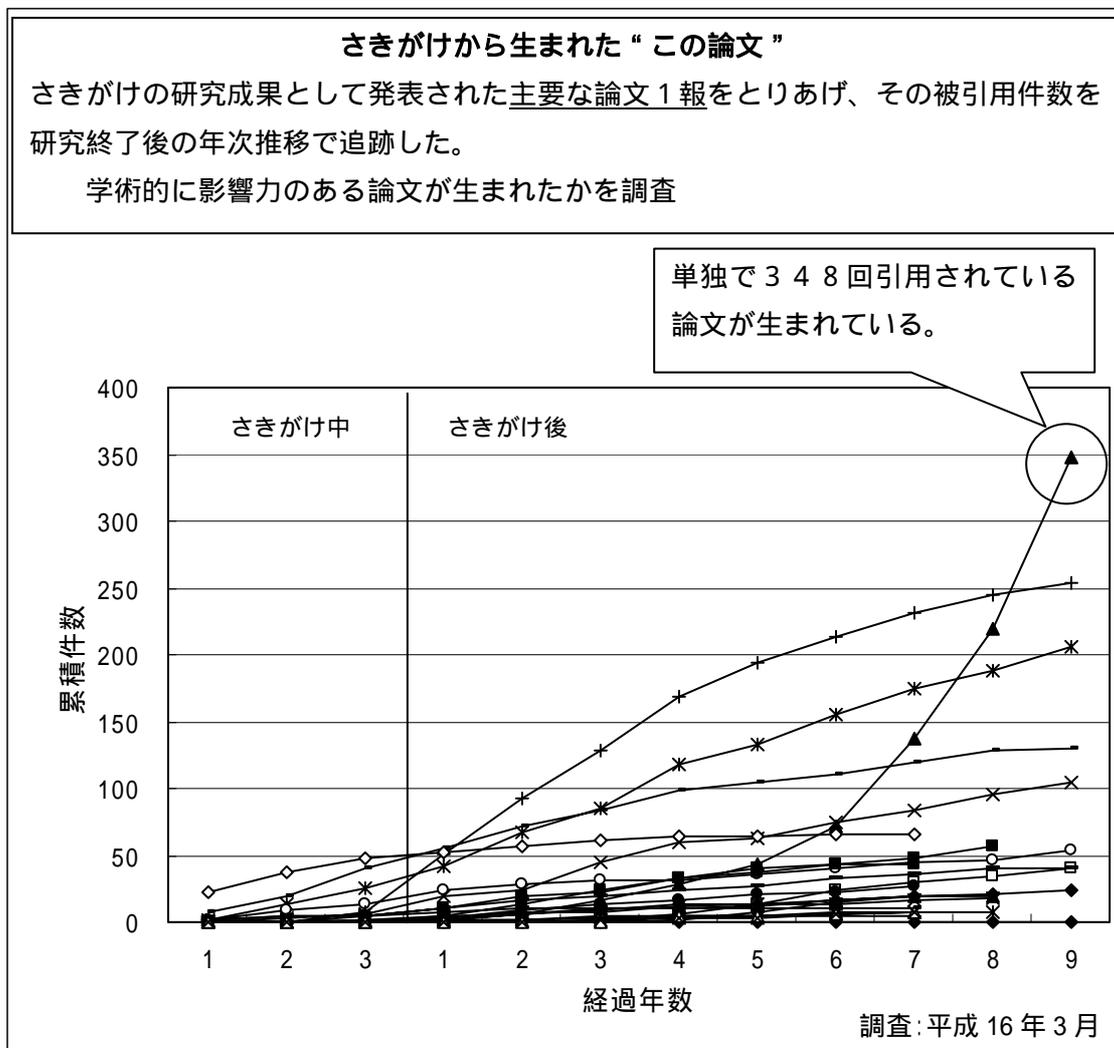
各研究者のさきがけ研究関連の主要成果論文(さきがけ期間プラス1年間に発表された論文のうち最も被引用件数の多い論文)を1報選び出し、その累積被引用件数の年次推移を調べた。被引用件数は2003年12月時点のISIのデータベースを用いて調査した。

図4.2.2は主要成果論文(各研究者1報)の累積被引用件数を、さきがけ研究終了後の年数でプロットしたものである。

研究者24名のうち、3名については論文の報告がないため調査対象からはずした。

最近になって急激に被引用件数の増えている論文があり、1995年の発表以来348件の被引用件数を記録した。

図 4.2.2 主要成果論文の累積被引用件数

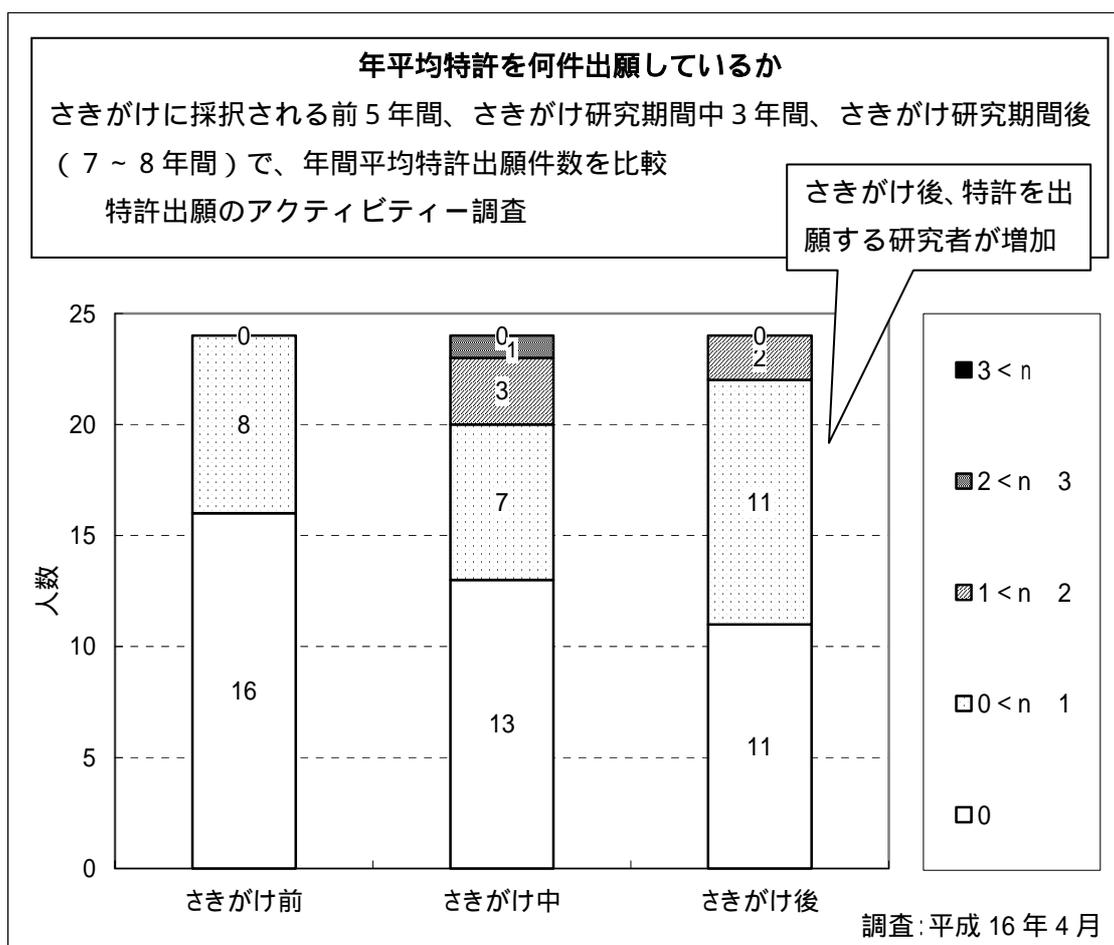


4.2.3 特許出願件数の推移

図 4.2.3 は 1 人当たりの年平均特許出願件数(n)の区分別研究者数の推移である。

特許件数の調査は、特許庁のデータベース¹、JST の特許データベース、および研究者本人からの申告をもとにして実施した。特許出願件数は、発明の内容が同一の場合においても、日本出願、外国出願、PCT 出願(国際出願)を各国 1 件として計算した。

図 4.2.3 年平均特許出願件数の分布



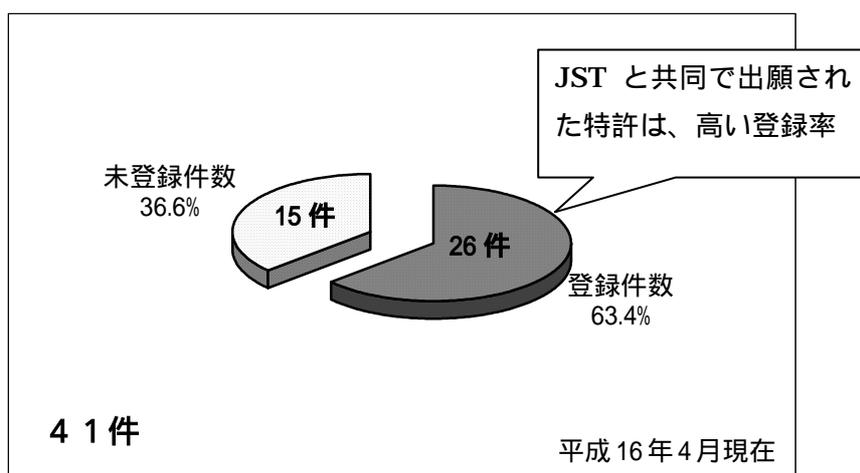
合計 108 件の特許出願の内訳は、さきがけ前(5 年間)20 件、さきがけ中(3 年間)31 件、さきがけ後(7 ~ 9 年間)57 件であった。さきがけ研究は基礎研究にもかかわらず、JST が出願人であるさきがけ関連の特許が 41 件出願されていた。これは JST から特許出願の推奨活動、出願時の支援があったことも関連している。

¹ <http://www.ipdl.jpo.go.jp/homepg.ipdl>

4.2.4 特許成立の割合と特許の利用状況

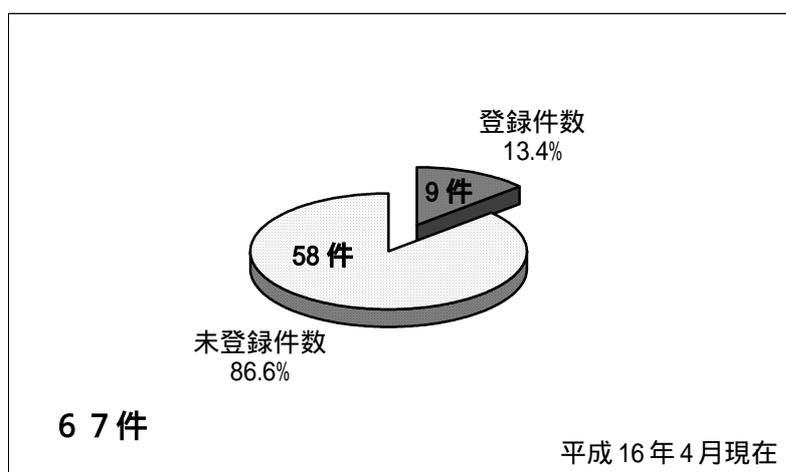
図 4.2.4-1、図 4.2.4-2、および図 4.2.4-3 はさきがけ研究者が行った特許出願のうち、現在までに登録されたものと未登録のものとの件数の割合を示したものである。図 4.2.4-1 は JST 名義で出願したもの、図 4.2.4-2 は JST 名義でないもの（多くは、さきがけ研究期間前、もしくは後に出願したもの）、図 4.2.4-3 は全出願についてまとめたものである。

図 4.2.4-1 さきがけ研究者の特許出願・登録状況（JST 単独出願、JST と共願）



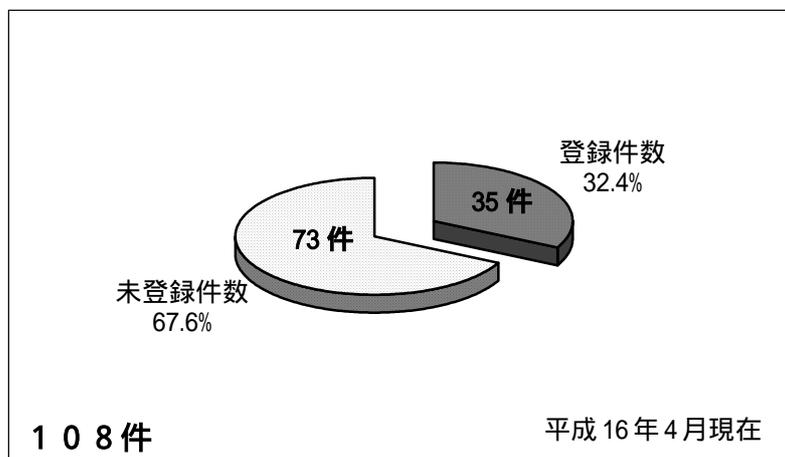
JST が出願人である、さきがけ関連の特許件数は 41 件あるが、その内 26 件が特許登録されており、特許化率は 63.4%であった。

図 4.2.4-2 さきがけ研究者の特許出願・登録状況（JST と共願でないもの）



JST が出願人に含まれていない特許件数は 67 件あるが、その内特許登録されているのは 9 件で、特許化率は 13.4%であった。

図 4.2.4-3 さきがけ研究者の特許出願・登録状況（全て）



全特許出願件数 108 件の内、現在までに特許登録されている件数は 35 件で、全体の特許化率は 32.4%であった。未登録の特許件数 73 件の内訳は、さきがけ前 17 件と、さきがけ中 5 件、さきがけ後 51 件であり、さきがけ後のものについては、出願後の経過年数が短いために特許化される率が低く出ている可能性がある。しかし、その点を考慮しても JST が出願人となっている特許については登録率が高い傾向にあるといえる。

4.2.5 グラント獲得金額の推移

図 4.2.5-1 は 1 人当たりの年平均グラント獲得金額(n)(単位：百万円)の推移である。なお、さきがけ研究の研究資金は、さきがけ期間中の 3 年間については、研究者から申告がない場合にも毎年 10 百万円ずつ均等に割り振った。今回の調査対象からはずした 2 名については「0 又は不明」の項に集計した。なお、獲得グラントに関しては、公開されたデータベースは存在しないため、この調査は参加研究者の自己申告により行っている。

図 4.2.5-1 年平均グラント獲得金額の分布（研究者の自己申告による）

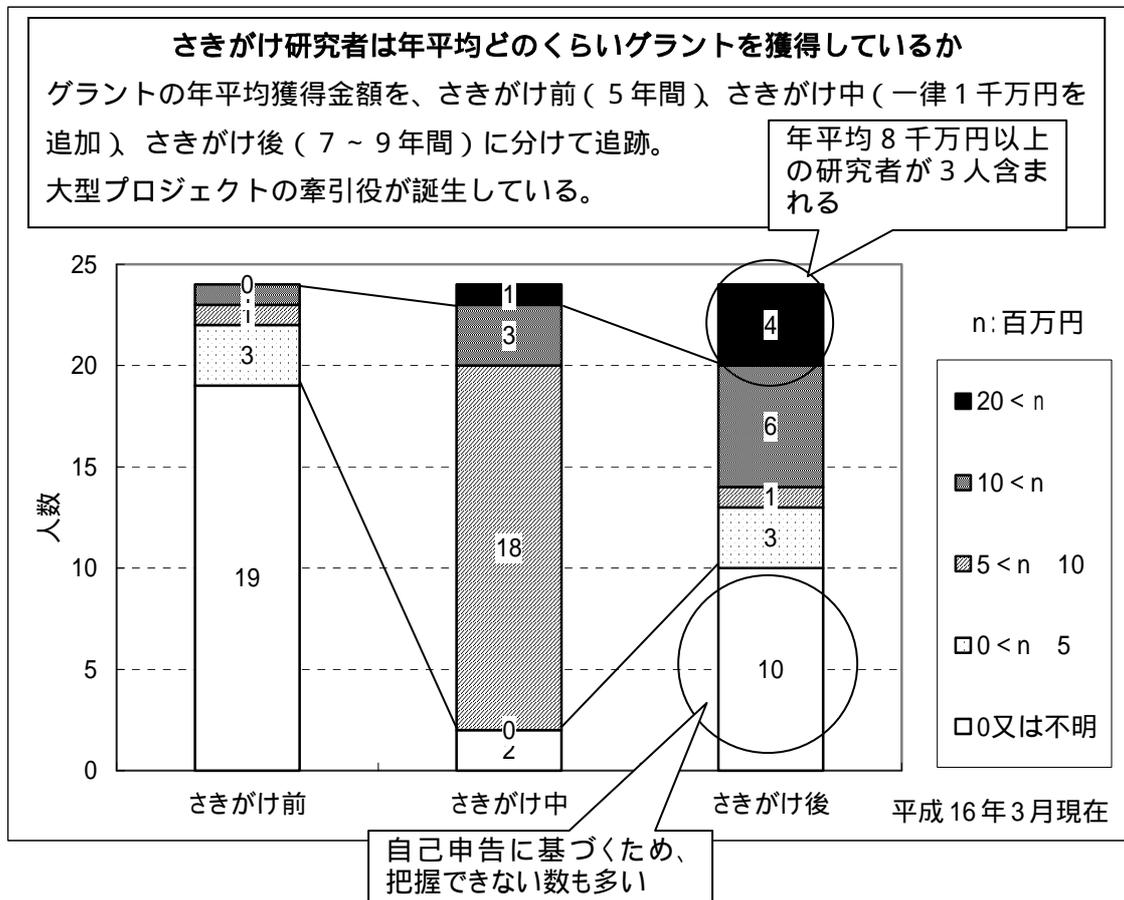


図 4.2.5-2 および図 4.2.5-3 は、獲得したグラントのうち、総額が最大のものについて、金額別の研究者の割合をさきがけ前とさきがけ後に分けて調べた結果を示している。なお、研究者がデータを保持していない場合、一部データが欠落している場合は「なし」の部類に集計した。

大型グラントは3年又は5年等の複数年にまたがるものがほとんどであった。

さきがけ前は、1件10百万円以上、30百万円以上、50百万円以上および100百万円以上の大型グラント獲得者数は各々、2名(9.1%)、0名、1名(4.5%)、0名であったが、さきがけ後は各々、1名(4.5%)、3名(13.6%)、4名(18.2%)、4名(18.2%)に増えていた。

図 4.2.5-2 大型グラントの獲得の有無(さきがけ研究前)

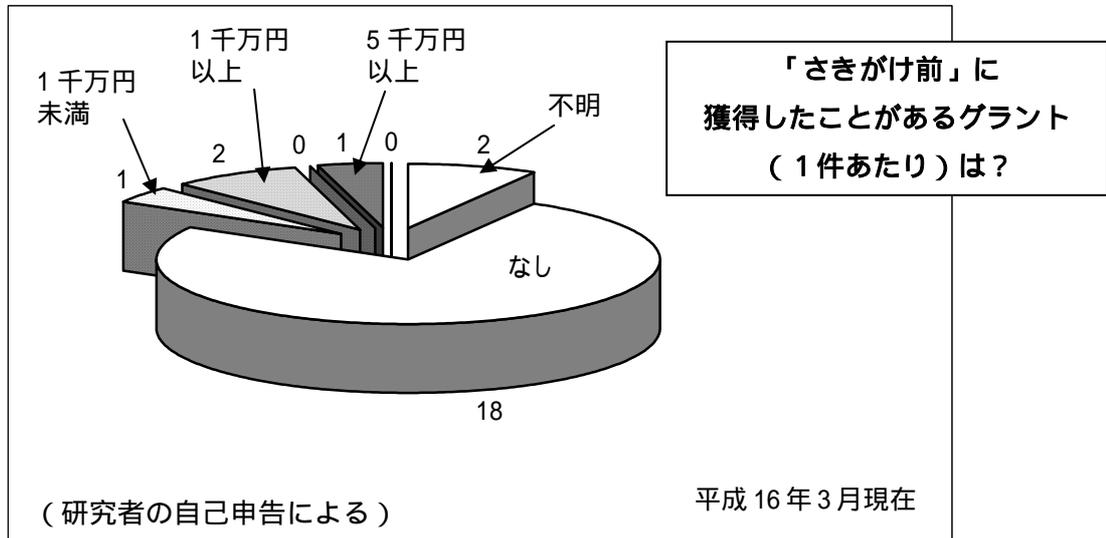
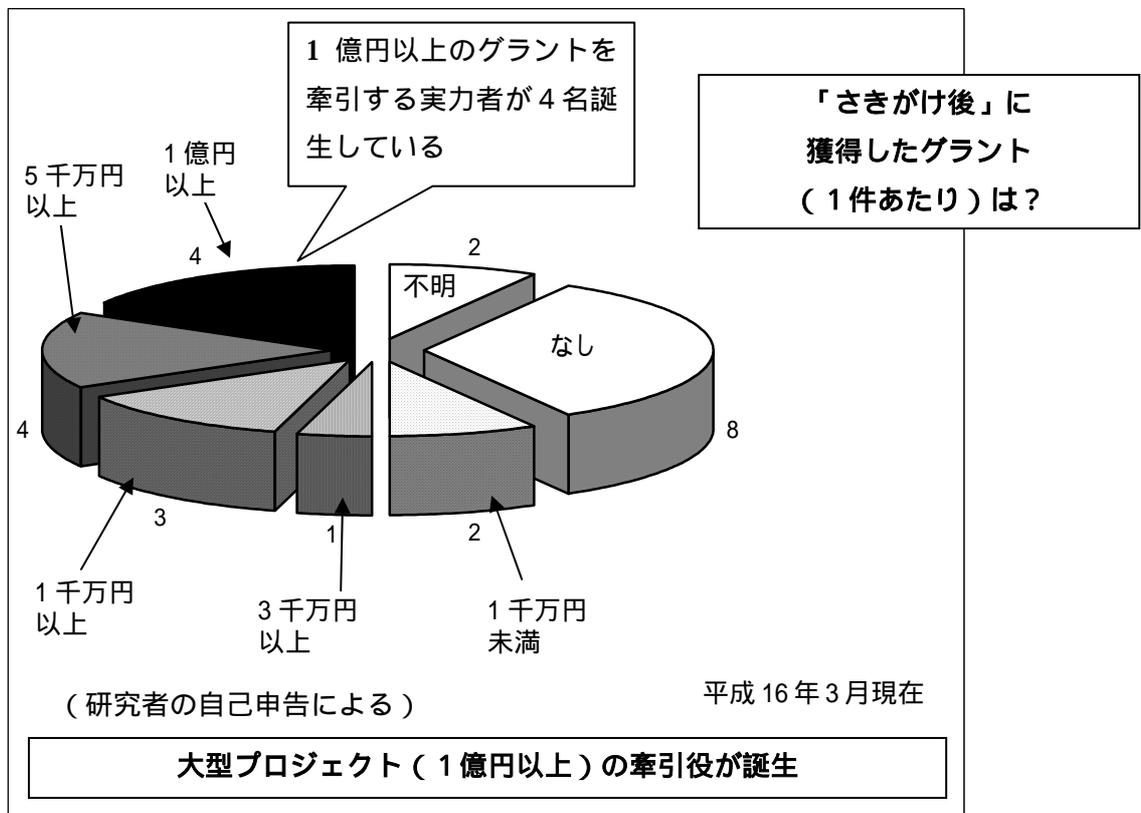


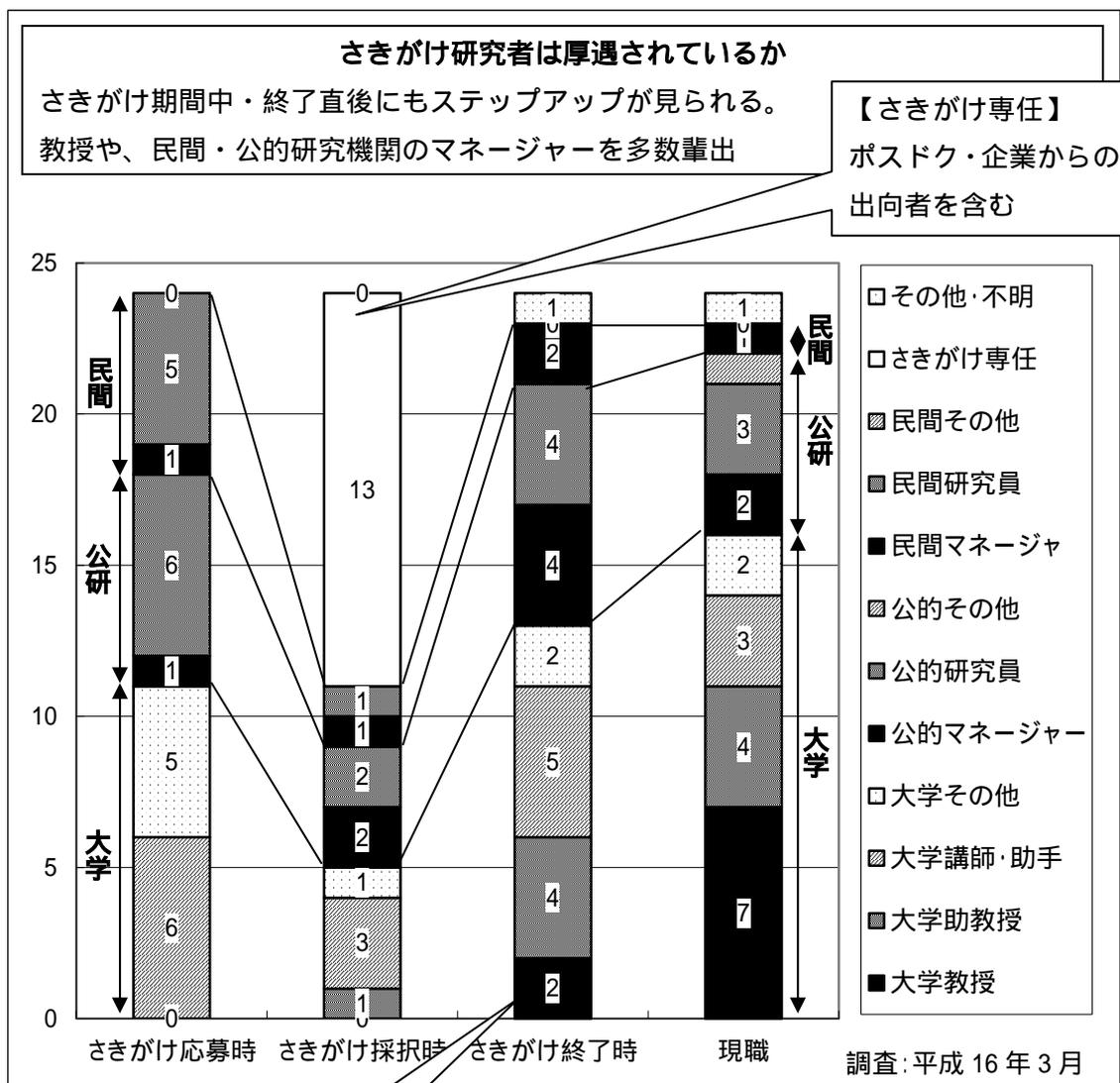
図 4.2.5-3 大型グラントの獲得の有無(さきがけ研究後)



4.2.6 役職の年次推移

図 4.2.6-1 は研究者の職位の推移を示している。さきがけ応募時、さきがけ採択時、さきがけ終了時の所属・職位は JST の資料を研究者のアンケート結果と照らし合わせて適宜修正した。現職は研究者のアンケート結果に記載された役職を用いた。

図 4.2.6-1 職位の推移



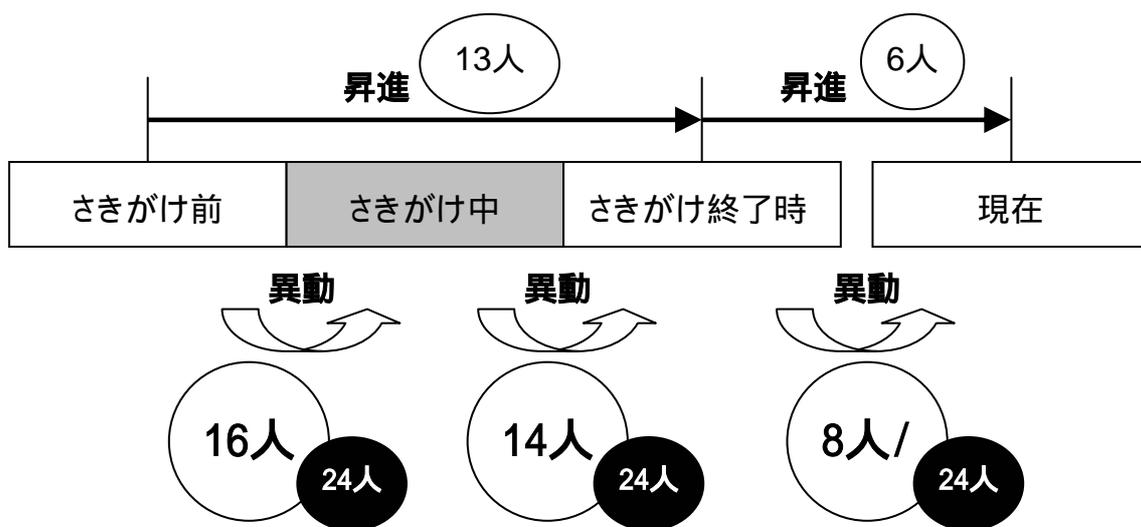
さきがけ期間中は専任者が 13 名、その他の所属部署と兼務者が 11 名であり、さきがけ専任比率は 54%であった。

専任者は終了時に必ず別のポジションに移るため、終了時に役職が大きく変動がみられた。終了後から現在にかけては大きな変化は見られなかった。

大学においては、採択時、終了時、現職になるにつれて、大学助教授・教授の割合が他の機関セクター（公研、民間）と比較して大きく増えていた。

図 4.2.6-2 は、さきがけ研究期間前、中、終了時、及び現在の職位から、研究者の異動と昇進の数を調査したものである。さきがけ研究期間を挟んで、昇進している研究者が多い（常勤の職位でより高位の職位を得た、もしくは非常勤の職位から常勤の職位を得た研究者を昇進とした）。また、さきがけ研究終了時に所属を異動する研究者も多い（ただしさきがけ専任者 13 名を含む）。

図 4.2.6-2 研究者の異動と昇進



4.2.7 受賞

表 4.2.7-1、表 4.2.7-2、表 4.2.7-3 は研究者の受賞リストである。全部で 19 件の受賞があった。なお、10 番、および、11 番の受賞は名称、受賞年は同じであるが受賞者が異なる。

表 4.2.7-1 さきがけ前の受賞

番号	賞の名称	受賞年
1	Luccill P. Markey Award for Biomedical Science	1986
2	名古屋ソントクラブ女性研究者助成金	1986
3	第12回視聴覚研究会賞	1990

表 4.2.7-2 さきがけ中の受賞

番号	賞の名称	受賞年
4	第1回日本神経回路学会学術論文賞	1992
5	日本産業衛生皮膚協会学術奨励賞	1992
6	日本ウイルス学会杉浦奨励賞	1994

表 4.2.7-3 さきがけ後の受賞

番号	賞の名称	受賞年
7	IEEE論文賞	1995
8	JB論文賞	1996
9	第2回ニューテクノロジー振興財団懸賞論文佳作	1997
10	日本癌学会奨励賞	1997
11	日本癌学会奨励賞	1997
12	Human Frontier Science Program Research Grant	2000
13	工藤財団褒賞	2000
14	Int. Cong. Immunol. Trave. Award	2001
15	Independent investigator award	2001
16	日経サイエンス創刊30周年記念最優秀論文賞	2001
17	Outstanding young basic scientist award	2002
18	持田記念学術賞	2003
19	The William B. Coley Award	2004

4.2.8 その他研究活動

特記事項なし。

4.3 参加研究者からのコメント

4.3.1 さきがけ研究に対する感想

- さきがけ研究を実施したことで評価されその後のキャリア開発に大きな恩恵を受けた。
- さきがけ研究のおかげで職探しするときには助かった。
- さきがけ研究のおかげで他者との共同研究を有利に進められた。
- ポスト獲得に直接影響したわけではないが、さきがけ研究に対する世間の評価は高く、自分が選ばれたという意識が持てて励みになった。
- さきがけ終了後すぐに自分のグループを率いて世界と競争して研究が出来るかどうかかわからないが、次の世代を育成するに必要な経験が積めたと思う。
- アルバイトの身分でも応募できたのは大変幸いであった。さきがけをやらなかったら、独立した研究が出来ずに、その後のキャリアは無かったと思う。
- 「さきがけ」以降の日本の研究支援システム、また JST の対応が欠如していた。そのために自分は日本を去ることになった。
- 若い人が 早めに自立する、自分でストーリーを作り計画を立て研究を実施する、お金の使い方を学ぶ、仲間や先輩のありがたみを知る、情報発信の大事さを体得する、など多くのことを学び、科学者としてキャリアを積むことに、さきがけ研究は大きな効果をもっている。このような点で、その名のとおり、他のどのようなシステムにも「さきがけ」で重要な成果を上げてきたと思う。
- さきがけ研究の意義は、独立した研究者として認知されたこと、独立して研究できる研究費を保障されたこと、同年代の活発に研究している仲間と知り合いになれたこと、である。
- まとまった研究費を貰って、何の制限も無く、自分のアイディアで自分独自の研究が出来る個人研究型の支援制度としてさきがけ制度は貴重な存在である。過去の業績にこだわらず、研究者個人のアイディア、シーズを重視した選別方法は大変良かった。
- 30 代の若い時期に毎年 1 千万円(総額 3 千万円)の研究費を貰って独立して研究できる制度は大変よい制度である。
- 日本には研究者のステップアップを支援するような制度がさきがけ以外にはない。米国にはプレステージの高いスカラーシップが多数あり、各種財団なども多くのグラントを提供していて、これらを獲得することによって若い研究者でも自分独自の研究を進めステップアップしていくシステムが出来ている。日本にはまだこのような民間のスカラーシップが少ないのでさきがけ研究の存在意義は大きい。

- 領域会議で他分野の研究者と交流できたことは刺激的で有意義であった。自分とは専門分野の異なる人々と出会い、互いの研究を紹介し合い、面白がり、議論したさきがけ研究の3年間に得た友情は貴重な財産である。現在は要職にあるそれらの仲間と、信頼し尊敬する友人として付き合うことができることは、研究の大きなエネルギー源となっている。
- 異分野の研究者と交流できたことは大きなメリットである、同じ分野の人ではお互いの欠点が見えやすいが、少しはなれた分野の人のほうが自分の研究活動により影響を与えてくれることが多い。
- 昨今のグラント、助成など様々なシステムが、実用化、商品化、技術応用を求めているのに対し、さきがけ研究が「科学」をつきすすめたい若手研究者に大きな門戸を広げていたこと、また、仲間と研究総括だけでなく、JSTの方々が研究者の研究を面白がってくださる文化があることが素晴らしい点である。他ではこのような人々に会うことは少ない。
- さきがけ研究でJSTの特許関係の人と話をし、特許の重要性を学ぶよい機会になった。
- さきがけ研究は、10年後の現在の研究の芽が全てここから生まれたという意味で、自分の研究経歴の中で非常に重要な位置を占めている。
- さきがけ研究のグラントが助教授になったときのファン্ডになったのはありがたかった。

4.3.2 今後のさきがけ研究制度に対する意見と要望

- 日本における若手向きの研究資金としては画期的であるが、人件費がなかった点がマイナスである。さきがけ研究にもポスドクや大学院生を雇用できる制度が欲しい。
- さきがけ研究は個人に対するグラントであるが、研究は一人では出来ないからポスドクや大学院生が使えるとよい。修士卒で会社に入ったが研究したくて会社をやめて学位を取りたいという人も多くいるので、これらの人材を活用できるとよい。
- さきがけ研究の3年間は次のポストを見つけるためには短すぎる感じもある。さきがけ終了後、再審査を受けて2年ぐらい期間延長が認められるほうが日本ではよいと思う。日本では研究者の流動性が少なく、さきがけ終了後すぐに新しいポジションが得にくい状況にある。
- 3年間の研究期間は短いと思う、ポジションが無い状態でさきがけ研究を始める研究者にとっては、最初から研究の立ち上げに時間がかかり、順調にいても最初の論文が出るのは2-3年以降になる、それから新しいポジションを探すのはかなりきつい。

- 大学等の研究機関とのスペースの上での交渉の難しさがマイナスであった。さきがけ研究のように独立した個人の研究の場合、大学等ではラボで受け入れてくれるところが少ないので、理研などがオープンラボを提供してくれると有難い。
- さきがけ研究は専任が前提であるが、高価な装置が必要になったり、ラボが必要であることから、それらに対する何らかの支援組織が必要である。金額は研究テーマによっては決して高額とはいえない。たとえば市販されていない機器の開発、多数の動物を使用する研究においては多額の費用がかかる。
- 研究技術的な活動も、一人では難しいのである程度の陣容を整えるファンドが必要である。
- さきがけの特徴はポストが無くても参加できることで、そのよいところは残して欲しい、CREST の場合はポストが無いと参加できない。
- さきがけ研究の選考に当たって何も制限が無かったのが非常に良かった。研究力は年齢で決まるものではないので年齢制限は無いほうがよい。特に女性の研究者の場合、子育てなどでどうしても男性の研究者よりも遅れ、約 10 年のハンディがあると思う。従って女性の研究者では年齢制限があると非常に不利になる。
- 何度も応募可能で、しかももう少し評価が洗練された制度へ改善が必要。
- さきがけ研究だけは、海外からの学問の移入に頼らず、日本発の独創的かつ萌芽的研究の育成を目指して欲しい。
- 最近のさきがけ研究は「これから」の未来への成果よりも、「これまで」の華々しい業績に重点が置かれているような印象を受ける。
- 最近、成果を重視する傾向が強くなり、安全策として大きなラボに所属する人が選ばれる傾向が強くなっていることは懸念すべきである。科研費などと変わらないグラントになっては意味がない。
- 最近、テーマがまともすぎて科研費みたいな感じになっていて、夢や面白さが少なくなってきた。金にならないテーマも入れて欲しい。
- 最初の頃のさきがけ研究は独創性が注目されたから皆がプライドを持って研究でき、研究者の動機付けも強かった。しかし、最近、国の政策によるトップダウンの傾向が強くなり、テーマが偏りすぎて面白くなく、若い人が入りにくくなっている。
- ERATO や CREST のような巨大プロジェクトだけがサイエンスではない。むしろその資金を中堅に使ったほうが効率的。
- 外国のグラントをとって研究し、日本へ帰ってポストを探すまでのつなぎとしてさきがけを利用する方向もよいと思う。
- さきがけ研究もエリートへのグラントとしてのプレステージを確立できるとよい。さきがけの競争率は高いが、まだ、さきがけを通ったからといってその後のキャリアアップに特別の評価を受けるところまでとはいっていない。さきがけ研究のグラントを受けることはすごいんだというプレステージを確立する必要がある。

ある。

- さきがけの後すぐに CREST につなぐことが出来ないので、さきがけの後に続けられる新しい Grant システムがあるとよい、その場合、出来ればポスドクを雇えるシステムが望ましい。
- さきがけ研究の成果を途切れることなくその後さらに発展させることが出来るような研究支援体制が欲しい。
- さきがけ研究のおかげで現在のポストが得られたが、ポスドクがいなかったために自分のテーマを発展させる余裕が無い。さきがけに続く Grant があると良い。
- さきがけ研究は出来るだけ多彩な研究分野に適用されることが望ましい。
- さきがけ研究の成果は Science や Nature に載るようなものを期待してはいけない。このような権威ある雑誌には本当に独創的な研究は掲載されないのが通常である。
- 最近不正に研究費を使われるなど、過去この制度に感じてきたプライドは低下しつつある。
- ポスドクやさきがけ研究員を増やすなら、その先の受け入れ先も作るべき。
- CREST 等の「ある目標を達成する」という研究スタイルではなく、個人が研究の「芽」を模索する 3 年間、その間に具体的な成果がたとえなくても、それが 10 年後に花開けば大きな意味がある。
- キャリアーに関係なく、「目的・成果」でがんじがらめになるのではなく、自由な発想、とんでもないアイデア提案を出来る場として、昔のさきがけ研究の雰囲気や大事にしていきたい。「ミニ科研費」「ミニ CREST」をいくら作っても駄目。

4.4 領域アドバイザーの意見調査

座談会にて得られた領域アドバイザーからの意見を項目別に整理した。

4.4.1 研究成果について

- 着実に成果を上げた成功例もあるが、さきがけ研究のテーマ自体はあまり成功せず、その後テーマを変更した研究者もいる。 独創的な基礎研究というさきがけ研究の性格上、必ずしもすべてが成功例になるとは限らない。
- さきがけ研究に入る前はあまり認められていなかったが、さきがけ研究およびその後の発展研究で世界的に注目を集める素晴らしい研究成果を挙げた成功例もある。
- さきがけがきっかけとなって、様々な異分野の研究者と共同研究につなげている例や、臨床での実用化に向けて発展させている例がある。
- さきがけ研究中に当初の研究テーマから大きく変更したケースもある。中には、手を広げすぎて順調に成果が出なかった場合もある。
- 終了後も継続的に研究を続けているがまだ大きな成果がでていない研究や、テーマを変更している研究者もいる。
- 従前は組織特異的自己免疫疾患に関する研究は病理組織の分析が主であり、分子・遺伝子論にまで踏み込んだ研究はあまりなされていなかった。免疫系による自己・非自己の認識の研究 (p21) は免疫制御性 T 細胞を同定し、それを分子・遺伝子レベルで研究したトップランナーであり、免疫制御機構に関する新しいパラダイムを作ったともいえる。研究成果は、遺伝子治療の発展につながる研究として、世界的にも注目を集めている。
- 脳の高次脳機能の研究は難しいテーマである。猿の訓練は大変な作業であり、最近では、猿を実験に使うことが動物愛護の関係でヨーロッパ、アメリカで問題視され、制限されるという困難を抱えている。
- 植物遺伝子関係の分野はさきがけ当時より植物の研究が脚光を浴びており、競争が激しい。技術革新のスピードも速いため、マンパワーが必要となる。マンパワーを供給するためのサポートも重要である。
- べん毛モーターの回転速度の測定で、10万回転/分という最高回転速度を記録した。(p35) これだけ高速度を測定したことはすごい。
- べん毛モーターの研究は他のグループでもなされているが、回転メカニズムは解明されていない。べん毛の回転のエネルギー源はわかっているが、モーターだけの入力電流が誰も測定できておらず、人工的にべん毛モーターを再構築するのは難しい課題である。以前は企業でも研究が行われていたが、利潤がなく今は行われていない。是非日本でやって欲しいテーマである。

4.4.2 研究者の成長について

- さきがけに採択されるまで職がなく、さきがけで採択されたから研究が続けられたケース、さきがけを契機に研究室から独立ができたケース、さきがけ研究後に企業から大学に移籍し、研究を継続できたケースもあった。さきがけ研究がその後のキャリアアップにつながったケースがいくつかあり、さきがけに採択されるタイミングは重要である。
- 女性研究者で研究期間中に出産したケースがあり、良い前例を作ったと思う。女性研究者は子育て等のライフイベントがあり、男性研究者と比較して10年のハンデがあるという意見もある。
- さきがけ研究途中で病気により研究を中止した研究者がいた。さきがけ研究で成果を挙げることが精神的なプレッシャーになってしまったのかもしれない。

4.4.3 さきがけ研究制度について

- 当時はポスドクがポジションを得るのが現在より困難であり、困難な状況にあるポスドクにさきがけで研究をしてもらった。研究終了後約10年が経過し、成功している研究者がいることはアピールする価値がある。現在はCOE等により、ポスドクの雇用についての問題は軽減化された。
- さきがけ研究終了後、今度はさらに研究を発展させるために人手（ポスドク）が必要となっている。
- 2003年現在のJSTの様々な研究促進の機構とマネジメントは競争的意識の社会的高揚もあり、ネットワーク的にも大いに進化しているが、その中でもさきがけ「細胞と情報」領域はユニークであり、大沢総括のもと、自由な雰囲気の中で参加研究者の発想を促し、非常に良かった。
- 若いさきがけ研究者の中には、研究室の上司の理解・協力が得られず、研究室の仕事から解放されなかったケースがある。今では、さきがけでも貸しラボなどを提供してもらえるようになったし、競争的資金を獲得した人に場所を提供する大学もでてきたが、当時はこのような苦勞があった。
- さきがけ研究の成功例に満足することなく、今の世の中にマッチした制度を考える必要がある。
- さきがけ研究はあくまで「先駆け」であってほしい。あまり戦略にこだわってはいけない。戦略目標や数値目標を定めて行う研究制度もあっても良いが、さきがけはボトムアップであるところに特色がある。戦略目標のもとで行うと、良さが失われるのではないか。

4.4.4 追跡調査に対する意見

- 成功例だけでなく、それ以外の結果についてもきちんと報告してほしい。

4.5 研究総括総評

大沢 文夫

さきがけが発足したとき、千葉理事の考えられたこの領域の名称「細胞と情報」は最高傑作であったと思う。タテ軸ヨコ軸を誰にでもわかる具体的なことば「細胞と情報」で表現しながら、対象と方法は何でも良いことを示唆したものであった。

公募に際して制約が一切つけられなかった。年齢、履歴、現職、そして論文の数などに何の条件もなかった。単純明快に自分のアイデアで自分のやりたいことを提案してほしいというものであった。

そうすると、審査する側では、その研究のおもしろさ、おもしろくなりそうかどうか、そしてそれを実行しようとする迫力が判断のもっとも重要な要素となる。流行のテーマかどうかとか、現在いわゆる第一線にいるかどうかとは無縁となる。“さきがけ研究”はそのようなことから生まれるはずである。

選ばれた研究者達のテーマは分子から細胞、組織まで、またナノマシンから、免疫、脳などさまざまで、各自のバックグラウンドも違っていた。すでにちゃんとした研究室もっている人とか、大研究室のプロジェクトの一端を担う人とかは選ばれなかった。結果としてこのさきがけ専任となる人、すなわち他に定職をもたない人がかなり多くなった。

このさきがけ3年間に極めて優秀な成果をあげた人が何人かいる。Nature の表紙を飾った人もいる。それはさきがけ以前から進めていた研究をさきがけを機に独立して自分が主となって格段に発展させた場合である。それまであたためていたアイデアをもとにさきがけで自分のテーマの研究をスタートした人達には3年は短すぎる。設備や環境を整備して研究を始め、研究の具体的目標をはっきりつかまえるのに2、3年かかる。さきがけの研究が初めて論文として世に出るには5年はかかる。そのようにしてさきがけ研究終了後に立派な成果をあげている人達が大勢いる。さきがけの研究期間中はあまり注目されなくても、その後数年の内にいくつかの論文が出てその研究が高い評価を得ることになる。このような人達の多くは立派なポジションを得て現在活躍中である。一方、3年で期限切れとなりその後の環境が整わず挫折した人、中途半端になった人がいる。環境に恵まれないうまま、さきがけのテーマの研究を続けている人もいる。研究には継続が必須である。

さきがけにはユニークな研究をしている人が多い。その人達は往々にして学界の主流から外れている。われわれが非常におもしろいと思う研究でも論文が受理されにくい場合がある。あるいは論文が出て人々の注意を引かない場合がある。さきがけでは特に研究の成果の評価を急いではいけない。むしろ理想的に言えば、さきがけ研究は10年後20年後に、それが人々を感動させるようなものであることを期待したい。

「細胞と情報」の研究者グループが多様なセンス、考え方、技術をもつ人々24名の集まりであったことは非常に有効であった。規模が適切で討論の中でお互いに有益なヒントを

得る。それぞれの人が自分の研究を最高におもしろいと思って発表する。聞き手がその研究の内容の詳細がわからなくても、そのおもしろさを受け取る。人の研究のおもしろさを評価し理解することがいつか自分の研究に役立つ。グループの発表会はそのような修練の場でもあった。

さきがけには3年という期限がある。期限付きであることと引き替えに、その3年間は100%の時間を研究に使うことがもっとも重要である。研究をサポートする側はそのためにできるだけ努力をする必要がある。欲をいえば限りはないが研究費は十分であると思う。しかし個々の研究者の研究場所の設定、研究環境作り、人的関係の調整など、さきがけ特有のいろいろな苦勞があった。予定したように研究が進まなかった例もある。

このさきがけ「細胞と情報」は最初に述べたようなさきがけの精神に基づいていえばその目的を達したと思う。さきがけに参加した研究者たちは研究の自由を満喫し研究に集中しそれぞれに成果をえて研究のおもしろさをより深く会得し、忘れ難い3年間を過ごした。さきがけ発足時の精神はサイエンスの基本にかかわるものである。初心忘るべからずと思う。

5 分析

5.1 調査結果のまとめ

今回の追跡調査の焦点は主として次の2点であった

- さきがけ研究は新たな研究分野の開拓に貢献したか。
- さきがけ研究を行った研究者は研究者として成長したか。

(1) さきがけ研究は新たな研究分野の開拓に貢献したか

領域アドバイザー座談会でも指摘されているように、必ずしもすべての研究が新たな研究分野の開拓につながったわけではないが、中には確かに新しい研究領域を開拓したといわれる研究も含まれている。

例えば、自己免疫疾患の分子論的研究領域で、米国であまり認められなかった研究をさきがけ研究で花を咲かせ、国内外で注目される業績に発展させ新規分野を切り開いたケース(p21)、およびサルを使った脳の視覚領野の研究で、これまで確認されていなかった視覚連合野のコラム構造を発見し、その後の研究発展に貢献した研究(p25)などがその例として挙げられる。

その他に、べん毛の世界最高回転速度を測定する技術の開発(p35)、細胞内シグナル伝達の様式を解明してその機構を画像化して説明する技術開発につなげた研究(p29)など、着実な研究成果を上げて学問分野に貢献した例もある。また、脳の海馬内ネットワークの研究から情動が海馬の情報ゲートを開き海馬内神経回路の情報の流れを切り替えるために、感情が記憶を強める結果になるという仮説を提唱して、情動型ロボットの共同研究などに発展させている例(p49)、さきがけ研究自をきっかけにして、その後、新しい生理活性物質を見つけてベンチャービジネスを興し、臨床応用を目指している例(p31)など新しい展開を示しているものもある。

24人の研究者の中にはまだ若い研究者も含まれていて、これから研究成果が出るケースも考えられる。

(2) さきがけ研究を行った研究者は研究者として成長したか

独立して自分の研究をしたいと思っていた時に丁度うまくさきがけ研究に採用され、その成果をもとにして、その後大学教授のポストを得て、自分の研究を発展させるとともに立派に若い研究者の指導に当たっているケースや、米国から帰国してさきがけ研究を行い、その成果をもとにして日本で大学教授のポストを獲得し自分独自の研究を発展させたケース、民間会社であまり認められなかった研究をさきがけで行い、成果を挙げて大学へ転進し適職を見出したケース、さきがけに採用されるまでは研究者としての実績がほとんどなく、ポストもなかった研究者が、さきがけ研究をすることによって自分の研究が出来、実

績を認められて大学に新しいポストを獲得したケースなど、さきがけをきっかけにして大学に職を得て自分のラボを持ったケースが多くある。特に研究機関で身分を持たないポストがさきがけ研究では専任として参加できたことがその後のキャリアに続くきっかけとなったと言える。

また、さきがけ研究から新しい研究テーマを見つけ出して研究を発展させているケース、さきがけ研究から派生して新しい発見があり実用化に向けて活躍しているケースなど、さきがけ研究を行うことでその後の研究者としてのあり方の基盤をつくったケースが多くみられる。

いずれにしても、研究者が独立して自分の裁量で使える大きな資金を得て自分の研究を行うことによって、研究者としての自信をつけたという意味で、さきがけ研究の成果は大きかったといえる。

4.3 参加研究者からのコメントから、さきがけ研究を実施したことでその後のキャリアにプラスであったという人が多く、さきがけ研究に採用されたことが特定のポジションを得るのに直接影響していなくとも、良い影響を与えたことは確かである。少なくとも、さきがけ研究がその後の研究者としてのキャリアーにマイナスになったという意見は聞かれない。

これからみても、さきがけ研究はその後の研究者のキャリアーにプラスの方向に働いていることは間違いない。一方で、さきがけに続くキャリアー開発の支援システムがないことに対する不安も聞かれる。

5.2 さきがけ研究制度の効果

(1) 独創性を重視した採択基準により、独創的研究の機会を提供

研究総括・領域アドバイザーが、すぐに具体的な成果が期待されるテーマよりも、幅広い学問領域から独創的でしっかりした研究理念を持った将来性のある個人研究者を採択したことで、全課題ではないものの、真に独創性のある研究の芽を育てることができた。

しかし、現在のさきがけでは短期的な成果重視の制度と変質しているという意見が多数あったことから示されるように、研究者個人の独創性を尊重し、基礎的・萌芽的研究を推進するというさきがけ本来の趣旨を、現在の制度に再度取り入れることが求められている。科研費やその他のグラントとは異なる独自の特色を活かすことが求められている。

(2) 研究室を主宰していない研究者を重視する採択基準、雇用・研究資金のサポートにより、若手研究者が独立して研究する機会を提供

研究総括・領域アドバイザーは、研究室を主宰している研究者や、既に大研究室のプロジェクトに重要な役割を果たしている研究者ではなく、将来成長が期待される若い研究者で、独創的で素晴らしいアイデアを持ちながらそれを検証し発展させる研究環境に恵まれない研究者を重視した。採択された研究者は、雇用制度等の支援体制、大型の研究資金の提供を受け、独立して自分の研究を行う機会を得ることができたため、若手研究者の成長に貢献したと言える。

ただし、研究資金を中心としたサポートだけではなく、所属組織から独立して研究出来るラボの提供¹、研究協力施設の斡旋、ポスドク・研究支援者・補助者の提供など²、よりよい研究環境を整えるための支援が、研究者から望まれている。

また、さきがけ研究終了後も研究を発展させるためには研究資金が必要であるが、個人型研究であるさきがけ研究からチーム型研究である CREST や ERATO などの大型グラントにすぐに参画することは、研究者が困難に感じていることがわかった。成果のあがっている研究者、もう少しで成果が出ると期待される研究者に対する研究期間延長、さきがけに続く新たな個人向けグラント制度が、研究者から望まれている。

¹ 現在は必要に応じて JST が研究実施場所を用意し、施設借料を研究費と別途負担することが可能である。

² 現在は研究補助者の雇用が可能となっている。平成 12 年度より、研究員・技術員を 1～2 名雇用できるポスドク参加型の領域がいくつか設定されている。

現在のさきがけ研究は 30 歳代の若手研究者を中心に構成されているが、「細胞と情報」研究者からは、独立した研究の機会が与えられないことが多い「若い研究者に制限するべきである」という意見と、独創的な研究かどうかのみで判断するべきであるため「年齢制限はない方が良い」という意見に二分した。後者については JST の中にさきがけに続く新たな個人向けグラント制度がないことも影響していると考えられる。

(3) 異分野研究者が交流する機会(領域会議³)を提供

「細胞と情報」領域では、様々な研究分野の研究者が参加可能な領域を設定したため、合宿形式の会議(領域会議)では、異分野の研究者同士が交流し、新しい研究アイデアに繋がる良い刺激を得る機会となった。研究に対する姿勢や考え方が変わった研究者もあり、研究者の成長へとつながった。また領域会議で、研究総括や領域アドバイザーが各研究に対して励ましや示唆を与えたことは、研究を進める上で非常に有効であった。

³ 1年に3回(2004年現在は1年に2回)研究総括、領域アドバイザー、研究者が一堂に会し、各研究者が研究内容・進捗状況を報告する合宿形式の会議。

5.3 追跡調査の課題

(1)研究者にあまり負担をかけることなく、しかも正確で客観的な評価が出来るように、事前にプロトコルの十分な検討が大切である。追跡調査の目的を明確にし、それに基づき研究者からは必要最小限のデータを収集し、研究者に余計な負担をかけないようにするとともに、内部調査で情報を補って、調査内容を充実させる必要がある。アンケートはプロトコルを良く考えて1回で済ませ、確実に必要なデータを回収するようにすべきである。

(2)研究者への直接インタビューは、調査担当者が研究内容を理解し、研究者の研究歴や、考え方を知る上において非常に有効である。出来れば対象者全員にインタビューすることが望ましい。インタビュー前にアンケートや事前調査で十分調査内容を深めてから、事前調査で不明の部分や、どうしても研究者本人でないとわからない本音の部分を中心に聴取することが望ましい。

(3)さきがけ研究への採択時に、追跡調査を行うことを予告しておき、そのために研究者各自で、論文リストや、口頭発表リスト、特許リスト、グラントリスト、受賞歴、職歴リスト、等のデータを日頃から整備しておいて頂くことが望ましい。アンケートの回収率が低かったり、欠落データが多かったりする場合は正確な評価が出来ない。

(4)「当該研究領域のその後の発展状況」を知るためには、研究者のインタビューとともに、領域アドバイザーや有識者の意見を聞いて調査することが必要である。内容が高度の専門領域に関するために調査担当者の文献等による調査だけでは不十分である。

(5)研究業績やその後の発展状況を評価するためには研究者個人別の評価が必須である。今回は研究者の了承を前提に「研究サマリー」のみ個人別に公開するようにしたが、個人名を挙げて結果を公表することに研究者として抵抗もあると思われる。他の制度とのバランスも考慮して、情報公開のあり方についてJST内部でもよく検討しておく必要がある。

(6)本当に独創的な研究は、数年、場合によっては数十年もの間、世間から評価されない場合がある。最初は世間から無視されて著名な研究雑誌には掲載されないこともあるので、さきがけ研究のような基礎研究の成果は、終了数年後時点での論文の被引用件数や、掲載雑誌のインパクトファクターのような指標だけでは正確に評価できない。個々の研究内容に踏み込んだ評価が必要である。

追跡調査のあり方について、今回は、研究者からの意見は特になかった。しかし、忙しい研究者にはかなりの負担であったようで、非常によく協力して下さった研究者と、ほとんど協力が得られなかった研究者があり、研究者により対応にばらつきが見られた。また、追跡調査の趣旨説明が徹底していなかったために調査担当会社に個人情報を提供することに疑問を感じた研究者もいた様である。個人情報の取得とその取り扱いには十分な注意と慎重な配慮が必要である。

謝辞

本追跡調査に重要な指針を与えてくださり、研究者へのインタビューに同席頂き、貴重な助言を数多くくださった大沢文夫研究総括、またお忙しい中、座談会にご参集くださった領域アドバイザーに深く感謝したい。今回の調査では、さきがけ研究者の各研究サマリーを初めて作成したが、この作業を担当して頂いた東レ経営研究所の黒田明生氏、川端康郎氏に深く感謝したい。また、この調査の方針策定にあたっては、筑波大学大学研究センター助教授の小林信一先生に多くの貴重なアドバイスをいただいた。関係各位の温かいご協力に対して、この場を借りて感謝したい。