

独立行政法人科学技術振興機構

創造科学技術推進事業

追跡調査報告書

御子柴細胞制御プロジェクト(1995～2000)

総括責任者 御子柴 克彦

2006 年 3 月報告

「御子柴細胞制御プロジェクト」追跡調査報告書要旨

「御子柴細胞制御プロジェクト」は、カルシウムを介する細胞内シグナル伝達のメカニズムを解明することを目的として、東京大学医科学研究所教授・兼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の御子柴克彦をプロジェクトの総括責任者として、1995年10月から2000年9月までの5年間にわたり実施された。プロジェクト終了後の事後評価において、イノシトール 3 リン酸受容体 (IP₃R) /Ca²⁺チャンネルという機能蛋白質に関する多くの新しい情報が見出されたことに高い評価が与えられている。

本研究は、正常マウスではプルキンエ細胞に存在する蛋白質 P₄₀₀ が、小脳失調マウスで欠損しており、その正体が IP₃R であること、また、IP₃R が小胞体に存在し Ca²⁺チャンネルであることを発見したことに端を発している。細胞内メッセンジャーとしてのカルシウムの働きは多岐にわたり、将来の無限の発展が期待されたので、1995年、ERATO のテーマとして採択された。

本プロジェクトの基本的な考え方は「細胞内での IP₃R とカルシウムの挙動に着目して、カルシウムを介する細胞内シグナル伝達の機構を究明することにより、受精、卵割、発生から神経細胞の発達と記憶など多岐にわたる機構を明らかにすることにより、ひいては、各種疾患の治療法・治療薬に繋がる」ということで、カルシウムの機能に関する最も基本的かつ先駆的な研究となった。

本プロジェクトでは多くの新発見がなされているが、最大の成果は IP₃R が、発生初期に神経形成と背腹軸形成、神経可塑性にも関与していること、IP₃R 遺伝子欠損マウスを用いることにより、てんかんや小脳失調の発生メカニズムが解明されたこと、等である。

本プロジェクトから発展した主題が、2000年12月から5年間の国際共同研究 (ICORP) に採択され、カルシウム振動の機構解明を軸としてさらに多くの新事実の発見につながり、記憶・学習等脳の高次機能の解明、生命現象・調節機能の解明へと進展している。IP₃R の化学構造とその機能解析がプロジェクト終了後に非常に進展していることも特筆される。その成果が多数の論文や総説として発表され、国際的にも高い評価を受けている。そのことはゴードンカンファレンスをはじめ著名な学会での招待講演、論文の被引用件数などからも検証できる。

本プロジェクトは生物科学の基礎研究であり、その成果は即病気の治療や医薬品開発といった具体的な産業的波及効果に結びつくものではないが、IP₃R の機能の普遍性が高いので、今後の研究の進展により医療などの社会的インパクトにつながることが期待される。

本プロジェクトに参画した研究者・技術者から大学や公立研究機関で研究リーダー等として活躍している人材が出ている。また、このプロジェクトの業績で博士号を取得したり、博士研究員として新たに米国留学した人も多く、これも本プロジェクトの成果の一つとして評価される。

以上

目 次

1. はじめに.....	1
1.1. プロジェクトの目的.....	1
1.2. 研究の目標・期待効果.....	1
2. プロジェクトの研究成果とその後の展開.....	1
2.1. プロジェクトの主要研究成果	1
2.2. 研究の継続性とその後の展開.....	5
2.3. プロジェクトの展開状況	11
3. 科学技術へのインパクト	12
3.1. プロジェクトからの新しい潮流.....	12
3.2. 統計的に見た科学技術への影響	12
4. 研究成果の実用化例.....	16
5. 参加研究者の活動状況	18
5.1. プロジェクトから育った人材の状況.....	18
5.2. 学位取得	18
6. プロジェクトに関する内外からの意見.....	18
6.1. 肯定的意見	18
6.2. 否定的意見	19
6.3. 中間的意見	19
7. 創造科学技術推進事業に関する意見.....	20
7.1. 事業の意義.....	20
7.2. 仕組み、運営面に関する提言	21
8. アンケート調査結果	23
8.1. 当該分野の研究水準・技術水準への寄与	23
8.2. 新たな科学・技術分野の開拓	24
8.3. ICORP プロジェクトを経ての、総括責任者に対する評価の変化.....	25
9. 出典.....	27
9.1. 参考資料 (論文リスト、公開特許リストなど)	27

1. はじめに

1.1. プロジェクトの目的

「御子柴細胞制御プロジェクト」は、総括責任者の1989～1990年の画期的発見、すなわち遺伝的に小脳失調の症状を呈するマウスの小脳に欠失する巨大分子P400が、細胞に普遍的に存在するイノシトール3リン酸受容体 (IP₃R) であり、かつ Ca²⁺チャンネルそのものの実体であることの発見に端を発して始められた。細胞の多様な生理作用の発現を制御する場である滑面小胞体を研究の場として、細胞内外における Ca²⁺ 動態を捉えながら細胞機能の制御メカニズムを解明することを目的として、1995年10月から2000年9月までの5年間にわたり、東京大学医科学研究所教授・兼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である御子柴克彦をプロジェクトの総括責任者として研究が実施された。研究員延べ11名、技術員14名がこのプロジェクトに参加した。

1.2. 研究の目標・期待効果

外界の刺激が細胞に伝達されると二次情報伝達物質 (セカンドメッセンジャー) が生成され、細胞の生理機能を引き起こす。二価の金属イオンであるカルシウム(Ca²⁺)は、その濃度変化により様々な生理作用を引き起こし、普遍的に全ての細胞で細胞内セカンドメッセンジャーとして重要な働きをする。Ca²⁺は外部からの刺激に呼応して、細胞外からの Ca²⁺がその都度細胞内に導入されるか、あるいは細胞内の小胞体という Ca²⁺貯蔵庫から放出される。プロジェクト直前になって、Ca²⁺の細胞内の分布を蛍光色素によって可視化することができるようになり、細胞内滑面小胞体からの Ca²⁺放出の制御を IP₃R が担っていることが明らかとなってきた。

本プロジェクトでは Ca²⁺動態を通して、小胞体から放出される Ca²⁺が引き起こす細胞機能を明らかにすることを目指した。この研究によって、これまで理解が進んでいなかった細胞内膜系を介した細胞機能を制御する機構の解明を試みた。

2. プロジェクトの研究成果とその後の展開

2.1. プロジェクトの主要研究成果

5年間の主な研究成果の概要を以下に纏める¹;

2.1.1. 評価系の構築

下記の評価系は、要素技術はすでに知られていたものの、組み合わせと改良によって、プロジェクトの目標を達成する手法として確立された。

(1) IP₃R (IP₃R1) の分子間相互作用解析技術

① 蛋白質化学的解析: BIA-core System を用いた分子間相互作用の迅速解析

表面プラズモン共鳴の原理を活用し、分子間の結合と解離のプロセスを高感度かつリアルタイムにモニターするために開発した。IP₃R1 とリガンドである IP₃ との分子間相互作用を解析し、解離速度定数と結合定数を決定した。

② 蛋白質工学的解析: Yeast Two-Hybrid System を用いた分子間相互作用の迅速解析

Yeast Two-Hybrid System では、真核生物の細胞を用いて、蛋白質間の相互作用や、さらには相互作用に関わるドメインの推測、また重要なアミノ酸の検討などを行うことができる。この方法によって、IP₃R と分子間相互作用を持つ既知或いは未知の分子を高感度で検出した。

(2) 神経成長と神経回路網形成に関わる機能分子と分子制御機構解析技術

① 細胞内導入蛋白質の可視化技術

培養末梢神経系細胞において蛋白質の細胞内導入負荷を簡便に評価するための方法として確立した。FITC 蛍光標識されたデキストラン(FITC-D)を蛋白質導入の指標物質として用い、粉砕法によって細胞内に導入された蛋白質を FITC-D の蛍光強度によって間接的に可視化して定量的に見積もり評価することが可能となった。

② レーザー分子不活化法(Chromophore-Assisted Laser Inactivation = CALI)

CALI法は、マラカイトグリーン色素標識抗体を、標的分子に結合させ、レーザー光線を照射することにより発生するラジカルで、標的分子の機能を不活化することにより、作用部位およびその機能を解析する方法。この手法を適用・確立したことは、神経突起進展における IP₃R の役割を解明するのに役立った。

③ ノックアウトマウス作製技術・評価系構築

各種のノックマウスを作製したことが、この研究の基礎となっている。

¹ 御子柴細胞制御プロジェクト研究終了報告書:

<http://www.jst.go.jp/erato/evaluation/20010806-2/proj4.html>

④ 電気生理学的解析技術の高感度化

細胞膜電位を直接電氣的に測定する手法。小脳の LTD²、海馬の LTP に対する IP₃R の関与を見いだすのに有効であった。

2.1.2. 研究成果

(1) IP₃R が細胞分裂に必須な因子及び背腹軸決定因子としての発見

細胞が分裂する際、分裂溝にそって Ca²⁺波がおきることを発見し、これが IP₃R によることを明らかにした。背腹軸の決定は受精後、1～8細胞期になされるが、IP₃R/Ca シグナルが腹側化シグナルであることを示したことは、IP₃R が受精から器官形成に関与していることを示しており重要な発見である。

(2) IP₃R からの Ca²⁺放出がニューロンの突起伸長を制御する因子であることの見

神経発生過程では、神経突起の先端にある成長円錐があたかも周囲の状況を手探りするようして特異的な標的細胞に向けて神経突起を延ばしシナプスを形成する。この過程で Ca²⁺の一過性の上昇が重要な役割を果たすことが予想されていたが、細胞内 Ca²⁺ストアの実体についての報告は無かった。この問題解決のために、CALI法を導入・改良した。この画期的手法を駆使することにより、ニューロン先端の神経成長円錐における小胞体からの Ca²⁺放出が突起伸長に必須であることを明らかにした。

(3) てんかん発作や小脳失調症をおこす原因分子としての IP₃R

IP₃R の個体レベルでの役割を明らかにするために IP₃R 欠損マウス作製に成功したが、出生率は悪く、生まれても、てんかんや小脳失調を引き起こして早期に死亡してしまう。IP₃R 欠損マウスが、脳細胞の形態観察や電気生理学的には大きな異常は見られないにもかかわらず、てんかんや小脳失調を起こすことは、IP₃R が脳が適切に機能する上で必須の分子であることが明らかとなった。

(4) 神経可塑性に関わる役割の解明

IP₃R 欠損マウスを用いて小脳における電気生理学レベルでのシナプス可塑性を調べたところ、

² 長期抑圧現象(long-term depression; LTD) 後シナプスへの繰返しの低濃度刺激により、シナプスの伝達効率が長期間低下する現象で、海馬では5～10分間の1Hz 程度の繰返し刺激により伝達行為率が40～50%低下する。逆に、100Hz 程度の高頻度刺激によりシナプスの伝達効率は、長期間増強されることが知られており、長期増強現象(long-term potentiation; LTP)と呼ばれている。これらの電気生理学的現象は、神経可塑性の実験モデルとして、更には記憶や学習のモデルとして注目されている。

長期抑圧現象 (LTD) が抑制されていることを見だし、IP₃Rが小脳の行動学習の基になるLTDに関与していることを明らかにした。

(5) リアノジン受容体が行動・学習やシナプス可塑性に必須分子であることの証明

IP₃Rと異なるもう一つの小胞体のチャンネルであるリアノジン受容体の特異的欠損マウスを作製したところ、海馬で長期増強現象 (LTP) が起こりやすくなっていた。すなわち、リアノジン受容体から放出される Ca²⁺は細胞外からの流入とは逆の作用をもち、LTPという記憶現象を抑える作用をもつことをはじめて明らかにした。迷路学習などによって欠損マウスの行動学習を調べたところ、記憶力が単純に増強しているというより、むしろ以前の記憶に拘束される傾向が強く、リアノジン受容体欠損による海馬シナプス可塑性の変化を反映していると考えられた。

(6) 細胞分裂や細胞の形状変化に IP₃Rが関与していることの証明

アフリカツメガエルとゼブラフィッシュ胚にカルシウム動態の可視化手法を用いて、卵割期の細胞分裂と密接に関わるカルシウムシグナルを捉えることに成功した。すなわち、小胞体から放出される Ca²⁺波が分裂溝局所的にみられ、かつ小胞体を含む IP₃Rが細胞分裂面決定因子として働く。更に、細胞に IP₃ を注入することにより、細胞骨格の再編成をおこして、細胞形状のダイナミックな変化をおこすことをはじめて明らかにした。

これらの結果は、2000年末時点で、Nature、EMBO J.、J. Cell Biology、Science、Neuron、Proc. Natl. Acad. Sci. 等の著名な雑誌に82報の論文として発表されている。

内訳) 1996年 11編 (Nature、EMBO J.、J. Cell Biology、他)

1997年 12編 (Science 2報、他)

1998年 17編 (Science 2報、J. Neuroscience、他)

1999年 24編 (Neuron 2報、Proc. Natl. Acad. Sci.、他)

2000年 18編 (Science、Science STKE、Proc. Natl. Acad. Sci.、
Nature、J. Physiology、J. Cell Biology 他)

また、国内特許が6件出願されている。さらに、国内23件、海外28件の口頭発表と、国内11件の総説及び書籍発表が行われている。

プロジェクト終了後の2000年末に、東京都臨床医学総合研究所宇井理生所長、大阪大学大学院バイオメディカル教育センター 津本忠治教授、東京女子医科大学医学部宮崎俊一教授の3名の評価委員による事後評価が行われ、質量共に優れた成功例であるとの評価報告書が出されて

いる³。

2.2. 研究の継続性とその後の展開

ERATO プロジェクトの成果の一部は、スウェーデン・カロリンスカ研究所を共同研究先(研究代表者: アニタ アペリア教授)として、2001年1月から5年間実施されたJST国際共同研究(ICORP)「カルシウム振動プロジェクト」に引き継がれた。ERATOプロジェクトで Ca^{2+} 振動が IP_3R を介して起きることが明らかになったが、その産生メカニズムの詳細を明らかにすること、および腎疾患との関連で、心臓治療薬「ウバイン」の投与が引き起こす腎臓での Ca^{2+} 振動の産生メカニズムを明らかにすることが主要な研究目標とされた。

本ERATOプロジェクトで新たに開発・活用した技術が、その後、どういう分野の研究に活用され、どのような研究成果に結びついているか、また、得られた研究成果がどのように継続され発展しているかについて、以下にまとめる。なお、ICORPの成果については日本側チームが主として関わった部分を取り上げる。

2.2.1. 評価技術の確立と展開

(1) ノックアウトマウス作製法及び学習・行動解析法

学習・行動解析は非常に重要な課題であり、本プロジェクトを中心に東京大学医科学研究所、理化学研究所及び共同研究先企業とも協力して学習・行動解析法を継続検討し、技術を確立した。当時日本では、学習・行動に関するデータがとれなかったので、この確立した学習・行動解析システムを他の研究室にも解放し、その普及に努めた。その結果として、本プロジェクトで作製した $\text{IP}_3\text{R1}$ 型ノックアウトマウスやリアノジン受容体タイプ2型、3型ノックアウトマウスを用いる学習・行動のロータロッド法解析⁴が可能となった。

また、細胞外から流入する Ca^{2+} チャンネルノックアウトマウスの海馬ではLTPが減少し、学習効果が抑圧される。しかし $\text{IP}_3\text{R1}$ 型ノックアウトマウスでは、予想に反してLTPが上昇していることを発見した⁵。またタイプ1型は平滑筋にも多いため胃の平滑筋の収縮異常もあることの発見に

³ 御子柴細胞制御プロジェクト事後評価報告書:

<http://www.jst.go.jp/erato/evaluation/20010806-2/besshi2-4.html>

⁴ 回転棒にマウスを乗せて、落下時間をはかり、運動能力を測定する方法

⁵ Fujii, et al. Learning and Memory 2000

も繋がっている⁶。

プロジェクト後の継続的検討により、機能阻害抗体を用いての小脳の学習 (LTD) や海馬の LTP への応用がルーチンに行えるようになった。

(2) IP₃Rの生化学的解析のその後の展開

プロジェクト当時おこなっていた IP₃Rに関する地道な生化学的研究から IP₃Rの IP₃ 結合部位に非常に親和性の高い部位があり、それを取り出すと、「高親和性 IP₃ 結合ペプチド (IP₃ スポンジと命名)」として利用できることを発見した。これを細胞内へ注入すると、IP₃ がトラップされてしまう為に関連する細胞の機能が停止する⁷。またこの部位のX線結晶構造解析⁸、IP₃Rに結合する分子の詳細な生化学的解析により小胞体内のレドックスセンサーを世界で最初に発見することに繋がっている⁹。

(3) イメージング技術の開発

IP₃ 産出に関わるノックアウトマウスの受精に関する機能解析により、精子内のカルシウム振動の観測に世界ではじめて成功し¹⁰、また受精の際の先体反応に関わることも発見した¹¹。

(4) BIA-core System を用いた分子間相互作用の迅速解析技術の発展

本プロジェクトではIP₃RとそのリガンドであるIP₃との相互作用の速度論的解析を行うために、BIA-core Systemを開発した。これはマイクロ流路中に固定したリガンドに一定の流速でサンプル液を流し、表面プラズモン共鳴の原理で分子間の結合と解離のプロセスを高感度かつリアルタイムにモニターできる。さらに質量分析計と結合して、相互作用の速度と(遺伝子)翻訳後修飾の解析までできる網羅的分析装置となっている。この課題の担当研究員は、プロジェクトで確立した技術を、更に技術を発展させて現在、日本全体のプロテオミクスプロジェクトを導くリーダーとして活躍している。またプロジェクト後に開発・発展された技術の応用により、IP₃Rの IP₃ 結合部位に結合していて IP₃ の捕獲とともに放出される「内在性 IP₃ 様分子」IRBIT (IP₃R binding protein released with Inositol 1,4,5-Trisphosphate、第3メッセンジャー)を発見す

⁶ Suzuki, et al. J. Physiology 2000

⁷ Iwasaki, et al. J.Biol. Chem. 2002 & Uchiyama, et al. J. Biol. Chem. 2002

⁸ Bosanac, et al. Nature 2002 & Bosanac, et al. Molecular Cell 2005

⁹ Higo, et al. Cell 2005

¹⁰ Fukami, et al. J.Cell Biol. 2003

¹¹ Fukami, et al. Science 2001

るとともに、IRBIT の標的分子の発見に繋がっている。

2.2.2. IP₃Rの構造及び機能解析

(1) IP₃ 結合部位及び IP₃R調節領域の三次元X線結晶構造解析

IP₃Rが4量体構造を形成し6回膜貫通型蛋白質の Ca²⁺チャンネルであることは既に明らかとされているが、ICORP において、X線結晶構造解析と極低温電子顕微鏡を組み合わせることによりその構造を明らかとした。IP₃ 結合部位とレセプター調節領域のX線結晶構造解析の結果、N末端を欠失した高親和性 IP₃ 結合である“IP₃ スポンジ”の高解像度の解析像を得ることに成功した¹²。また、Ca²⁺チャンネルゲーティングに重要なN端領域の結晶構造を決定した¹³。

(2) 極低温電子顕微鏡による IP₃Rの構造解析

極低温電子顕微鏡像の一粒子解析によって IP₃Rの内部構造を観察した結果、内腔部は多くの空洞からなる構造であり、また表面には多数の孔が存在し、他の多くの蛋白質と結合し機能的複合体を作るという重要な知見を得た¹⁴。さらに、IP₃Rは Ca²⁺存在下では風車型構造、Ca²⁺非存在下では四角型構造と、可逆的二段階構造変化を起こすことを発見した¹⁵。このような解析は4年間にもわたる生理的条件下での IP₃R蛋白質の精製によって可能になったものである。

(3) Ca²⁺チャンネルのゲーティング機構の解析

IP₃Rの各部の欠失変異を作製して IP₃ 結合能とチャンネル活性の関係を調べたところ、欠失の部位によっては、IP₃ 結合活性は保たれているが、チャンネル活性が失われているという状態が生まれる。このような解析から、IP₃ 結合の情報が IP₃ 結合コアのN末端とC末端側の両サイドへ伝えられ、最後に IP₃RのC末端側のシステイン残基を介してチャンネルが開閉されるというメカニズムを見出した¹⁶。

一方、イオンチャンネルとして最も核となる膜貫通部位の構造は未解決であり、もしその構造

¹² Bosnac I, et al, Nature 2002

¹³ Bosnac I, et al, Molecular Cell 2005

¹⁴ Sato C, et al, J.Molecular Biology 2004

¹⁵ Hamada K, J.Biological Chemistry 2002

¹⁶ Uchida K, J. Biological Chemistry 2003

が明らかにされれば、膜機能蛋白質の構造解析分野において画期的な成果となると期待される。

2.2.3. IP₃Rの調節機構の解明

(1) IRBIT の発見

IP₃Rの機能調節に関与する蛋白質分子の探索を行い、いくつかの新規分子を同定した。その1つにIRBIT(IP₃R Binding protein released with Inositol 1,4,5-Trisphosphate、第3メッセンジャー)がある。この蛋白質はIP₃と同じ部位で結合し、IP₃とリン酸化の二重調節を受けており、IP₃結合によりIP₃Rから解離し、リン酸化により結合する¹⁷。また、IRBITはIP₃Rの機能調節因子として位置づけられており、その詳細な機構の解明が待たれる。IRBITの他の標的分子も解明されつつあり、IP₃Rがカルシウムを放出するだけでなくさらに重要な働きをしていることが示唆され注目される。

(2) CARP 蛋白質の発見

IP₃Rの調節領域に結合するCARP(Carbonic Anhydrase Related Protein)を見つけ¹⁸、これが結合することによって、IP₃の結合親和性が低下する作用を明らかにした。IP₃R(1型)とCARPの両者が小脳プルキンエ細胞に豊富に局在していることを考えると、意義深い知見である。

(3) 新規のレドックスセンサー(ERp44) の発見

小胞体内腔側に存在するチオレドキシシンファミリーのERp44蛋白質がIP₃Rの第3グループに結合し、活性抑制因子として働くことを明らかにし、その結合がCa²⁺濃度、pH、レドックス状態に依存することも示した¹⁹。これは、IP₃R機能が細胞内部環境により制御されていることを示唆するものである。ERp44は、還元状態では、IP₃Rに結合して、Ca²⁺放出を阻害する。ERp44を過剰発現するとアポトーシスが抑制される。

¹⁷ Ando H., J. Biological Chemistry 2003

¹⁸ Hirota J., Biological J. 2003

¹⁹ Higo T., Cell 2005

(4) IP₃Rを細胞膜へ移行させる 4.1N 蛋白質の発見

4.1N 蛋白質 (赤血球膜細胞骨格蛋白質 4.1 のホモログ) のC末端が IP₃RのC末端と結合し、N末端がアクチンフィラメントと結合することによって IP₃Rの細胞膜移行を司っていることや、小胞体上の IP₃Rの側方拡散にも同様のリンカーとして働いていることを明らかにした²⁰。これらの発見は、IP₃Rの細胞内動態の視点より貴重な知見である。また、IP₃Rが局在化する顆粒状小胞体(vesicular ER)が存在し、これらがキネシンモーターを介して順行性あるいは逆行性に速い移動 (海馬内錐体細胞の樹状突起中) をすることを見出した。このような知見から、IP₃Rが代謝中心であるとの考えが生れている。

2.2.4. IP₃Rの発生・分化における役割の解明

(1) 背腹軸形成における IP₃R/NF-AT 系の役割の発見

アフリカツメガエル胚の背腹軸形成は、受精して分裂後4細胞期に決定され、そのプロセスに IP₃R/ Ca²⁺系が重要な役割を果たしているという画期的な新知見が、IP₃R抗体注入法によって既に発表されているが(1997年)、その機構は未解決であった。ICORP では、放出されたカルシウムの標的分子を探索し、NF-AT(Nuclear Efactor of Activated T cell)を特定し、NF-AT が背側化シグナル系を抑制して腹側化を誘導することを証明した²¹。NF-AT の働きを抑制すると、腹側が背側に変換された。また、受精後の精子の先体反応に Ca²⁺振動が起こることを世界で始めて観察した結果は多くの注目を集め、この機構に IP₃ 産生酵素 PLC δ 4 が必須であることも明らかにした²²。これは、多様な PLC アイソザイムの中で PLC δ 4 が特異的に機能していることを示す貴重な知見である。

(2) IP₃Rの2型及び3型ノックアウトマウスの作製 — IP₃Rが分泌機構に関わることの発見

これまでの IP₃Rの多くの研究成果は1型 IP₃Rに関するものであったが、2型及び3型 IP₃Rのノックアウトマウスの実験から、一方のみの IP₃Rが欠失しただけでは顕著な表現型の変化は生じないが、両レセプターが欠失すると唾液分泌および膵臓のアミラーゼなど消化酵素分泌障害が

²⁰ Zhang S., J. Biological Chemistry 2003

²¹ Saneyoshi T., Nature 2002

²² Fukami K., J. Cell Biology 2003

生ずることが分かり、2型、3型 IP₃Rの外分泌機能における役割が明らかにされた²³。

この研究項目で得られた成果の中で、特に、IP₃Rの背腹軸形成におけるメカニズムの解明及び、2型、3型 IP₃Rのノックアウトマウスを用いた IP₃Rの分泌機能における役割の発見は、特筆すべき成果である。

2.2.5. 新しい測定法の開発及び新化合物の合成

(1) IP₃インディケータ(指示薬)の開発

IP₃インディケータの開発及び阻害剤の開発は、生体における IP₃R及びそのカルシウムの役割を知る上で、極めて重要な課題である。IP₃結合コアーを用いた FRET 解析(Fluorescence Resonance Energy Transfer: 共鳴による励起エネルギーの移動)により、IP₃インディケータの基本的な開発に成功しており、さらなる高感度化が進められている²⁴。また、IP₃スポンジの IP₃結合親和性を高める改良が進められており、実用化が期待される。

(2) SOC²⁵阻害剤

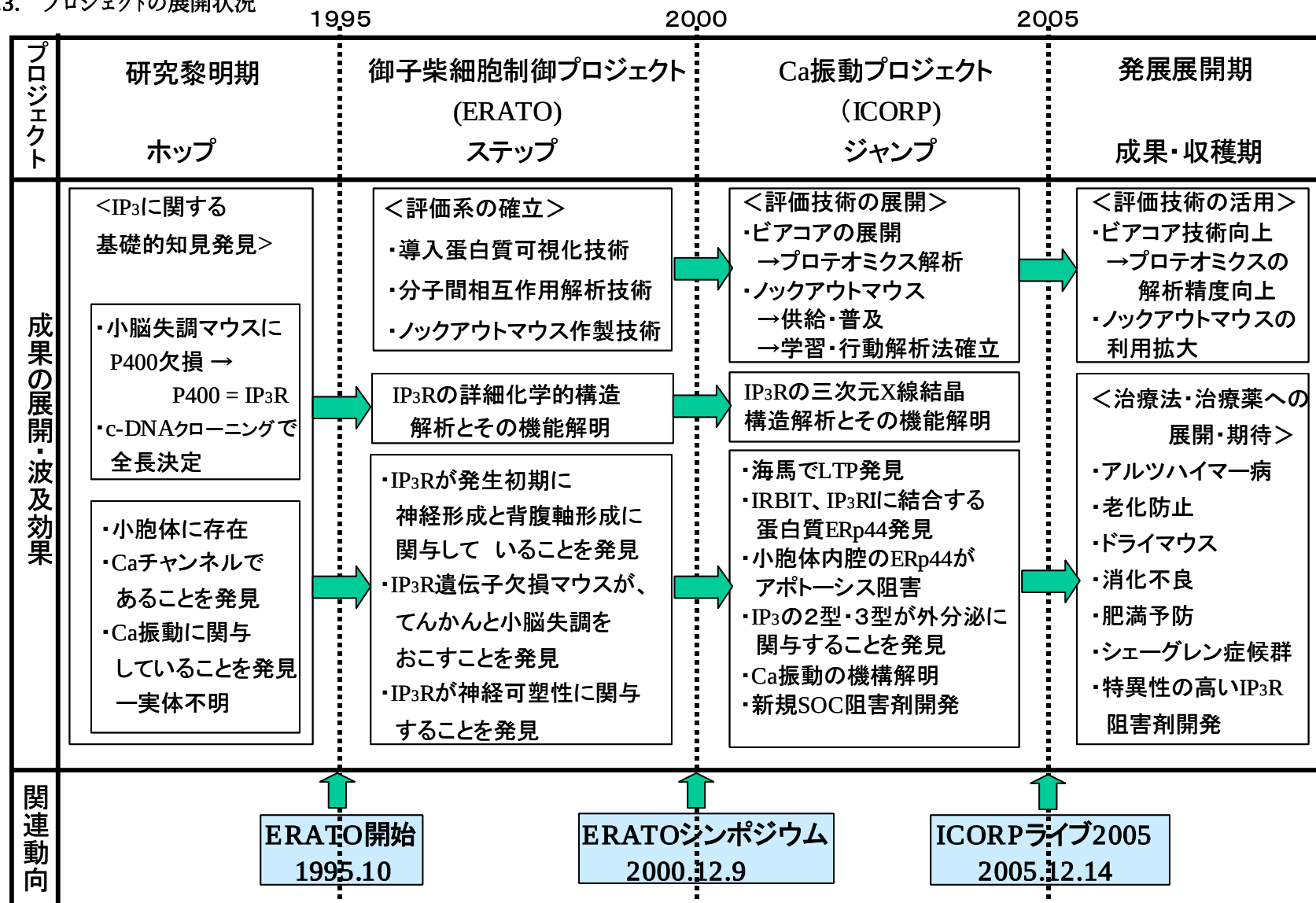
1997年に発表した 2-APB(2-Aminoethyl Diphenyl Borate) は IP₃R阻害剤として、多くの研究者によって使用されているが、この物質は IP₃R機能を阻害するのみでなく、容量性 Ca²⁺流入チャンネル(小胞体からの Ca²⁺の放出にともなって起きる細胞外からの二次的な Ca²⁺の流入チャンネル: SOC)をも阻害することが明らかになった。その後の研究により容量性 Ca²⁺流入チャンネルに特異的な阻害剤も得られている。細胞膜の Ca²⁺チャンネルの機能を明らかにする研究にとって重要な材料になると期待される。

²³ Futatsugi A., Science 2005

²⁴ 投稿予定

²⁵ Store Operated Ca entry Channel

2.3. プロジェクトの展開状況



3. 科学技術へのインパクト

3.1. プロジェクトからの新しい潮流

(1) プロジェクトの期間中の成果により Ca^{2+} 小胞体から細胞質への Ca^{2+} 遊離を媒介する IP_3R / Ca^{2+} チャンネルの高次生体機能について大きく理解が進んだ。 IP_3R はほとんどの細胞種に存在し、かつ Ca^{2+} は多くの重要な細胞機能発現に関わる細胞内2次メッセンジャーであるので、生命現象の基本的理解に貢献し、また様々な新しい問題提起ができたと考えられる。 Ca^{2+} の関わる生命現象は非常に広汎で普遍性が高いため、周辺研究分野にも高いインパクトを与えていると考えられる。

(2) IP_3R に関してプロジェクトで確立された CALI 技術、分子間相互作用迅速解析技術、ノックアウトマウスの作成技術と作成されたマウスを用いる各種評価システムは、医薬品開発の基礎技術として活用されている。それらのうちノックアウトマウス作成・評価システムは、御子柴教授らによる普及活動により、企業においても脳機能の解析、創薬の研究に活用されだしている。まだ、成果が出る段階にはないが、順調に研究が進展しているので、治療薬又は治療法の開発に繋がると考えられる。

(3) 研究課題が基礎的なものであるため、直接的な社会変化は未だ出ていない。しかし、 Ca^{2+} シグナル系のもつ意義は大きく長期スパンで見ると医療への応用を通して社会的インパクトをもたらす可能性が高い。

3.2. 統計的に見た科学技術への影響

発表論文数は、プロジェクトの成果を表す一つの尺度と考えられる。御子柴総括責任者の1995年以降の論文発表数を調査した。図1に発表論文数の年度推移、図2に発表論文累積数の年度推移を示す。本プロジェクト(1995—2000)では、ノックアウトマウスの作製、各種分析技術設備の導入など準備期間が必要だったので、プロジェクト開始後3年目頃から論文発表数が増加している。特に、期間中に多くの新発見があり、プロジェクトの終了した2000年以降に急激に論文発表数が増加し、ICORP 移行後も継続していることが特筆される。このことは、研究が順調に発展している

ことを示しており、2005年までに、カルシウム/ IP_3R に関連する論文が167報発表されている²⁶。

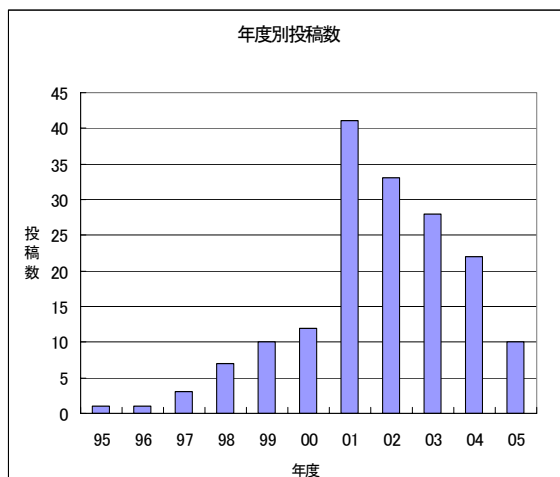


図1 発表論文数の年度推移

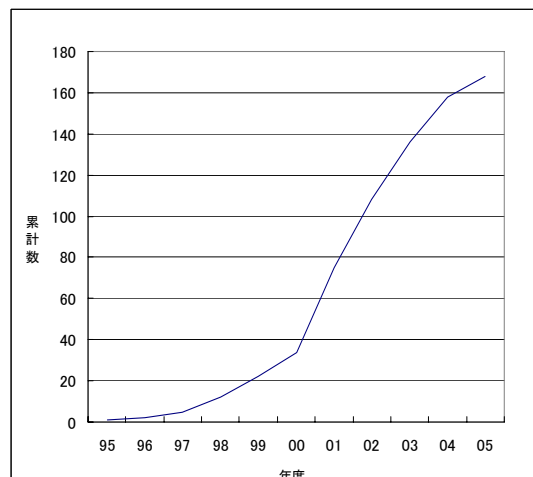


図2 発表論文累積数の年度推移

次いで、科学技術へのインパクトを見る指標として、プロジェクト期間中に発表された主要論文19報のうち、特に主要な8報について、各論文の被引用件数を調査した。選定した論文リストを表1、各論文の2005年までの被引用件数の年次推移を、表2及び図3に、また発表年度を起点とした経年推移を表3及び図4に示す。論文の被引用は一般的には発表後3-4年でピークに達し、その後は下降する傾向を示す。発表後8年以上を経過した論文でも被引用件数の下降傾向は見られず、世界の研究者が成果に注目していることがわかる。

また、ICORP の成果として、2005年に研究の進展を示す重要な論文が多数発表されており、今後これがどのように増えてゆくかで世界の科学に対するインパクトの大きさが評価されるであろう。

また、御子柴教授は、 IP_3 関連分野で世界トップレベルの研究成果を上げており、毎年、カルシウムをテーマとするゴードンコンファレンス等、海外の一流学会にも招待され講演等を行っている。世界中が、その研究の進展に注目していると言えよう。

²⁶ 9.2 参考資料 1. 論文リスト参照

表1 年次推移を検討した主要論文リスト

No	論文名(著者、題目、掲載誌)	被引用件数
1	Matsumoto M, Nakagawa T, Inoue T, Nagata E, Tanaka K, Takano H, Minowa O, Kuno J, Sakakibara S, Yamada M, Yoneshima H, Miyawaki A, Fukuuchi Y, Furuichi T, Okano H, Mikoshiba K, Noda T., "Ataxia and epileptic seizures in mice lacking type 1 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor.", Nature. 1996 Jan 11;379(6561):168-71.	123
3	Muto, A., Kume, S., Inoue, T., Okano, H. & Mikoshiba, K., "Calcium waves along the cleavage furrows in cleavage-stage xenopus Embryos and its inhibition by heparin.", J. Cell Biol., 135 181-190, 1996	43
5	Kume, S., Muto, A., Inoue, T., Suga, K., Okano, H., Mikoshiba, K., "Role of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor in ventral signaling in Xenopus embryos.", Science, 278 1940-1943, 1997	57
8	Takei, K., Shin, R.-M., Inoue, T., Kato, K. and Mikoshiba, K., "Regulation of nerve growth mediated by inositol 1,4,5-trisphosphate receptor in growth cones.", Science, 282 1705-1708, 1998	70
10	Yoshida M, Sensui N, Inoue T, Morisawa M, Mikoshiba K., "Role of two series of Ca ²⁺ oscillations in activation of ascidian eggs.", Dev Biol. 1998 Nov 1;203(1):122-33.	30
11	Inoue, T., Kato, K., Kohda, K. and Mikoshiba, K., "Type 1 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor is required for induction of long-term depression in cerebellar purkinje neurons.", J. Neuroscience, 18-14,(1998)5366-5373, 1998	87
12	Futatsugi, A., Kato, K., Ogura, H., Li, S.-T., Nagata, E., Kuwajima, G., Tanaka, T., Itohara, S. and Mikoshiba, K., "Facilitation of NMDA receptor-independent LTP and spatial learning in mutant mice lacking ryanodine receptor type 3.", Neuron 24 701-713, 1999	51
15	Hirota, J., Furuichi, T. and Mikoshiba, K., "Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1 is a substrate for caspase-3 and is cleaved during apoptosis in a caspase-3-dependent manner.", J. Biol. Chem. 274 34433-34437, 1999	29

表2 主要8論文被引用件数年次推移

論文番号 \ 年度	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
1	6	16	22	19	14	11	4	11	7	11
3	0	7	5	11	5	3	2	4	3	2

5		0	8	14	6	5	7	6	3	7
8			0	7	10	9	8	8	13	14
10			0	3	9	3	3	5	4	2
11			3	9	13	16	8	12	13	12
12				0	5	13	11	7	7	6
15				0	3	2	3	10	6	5

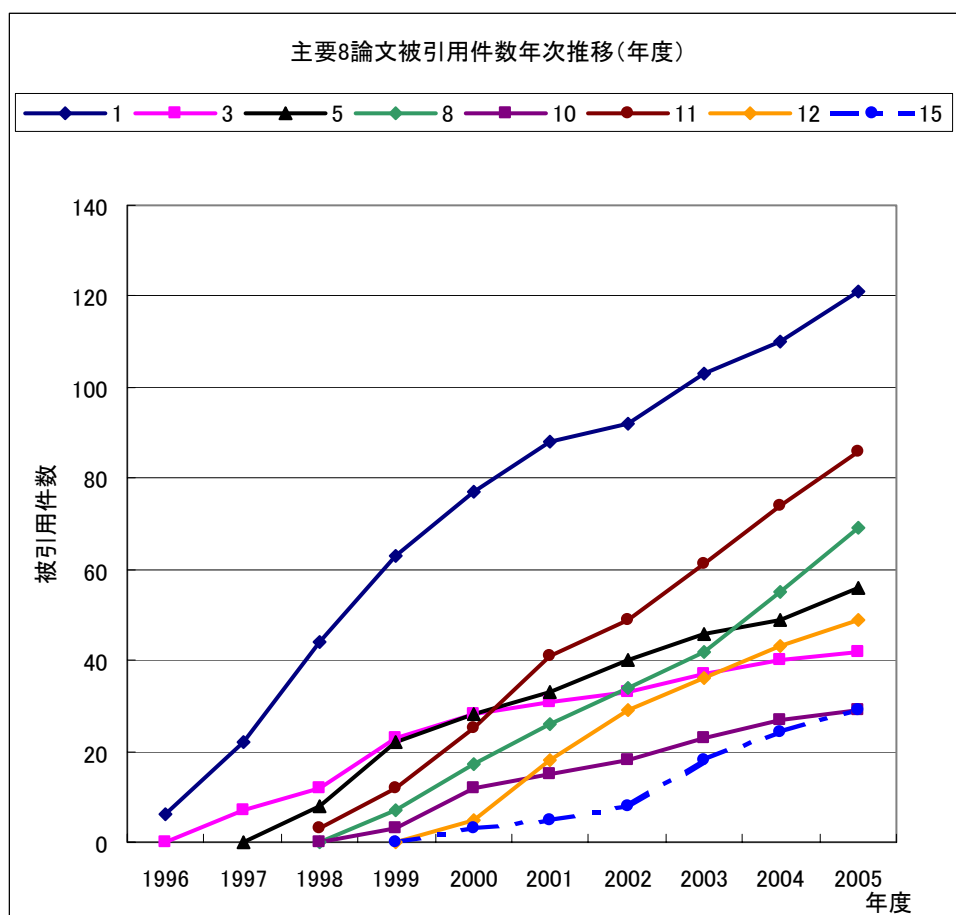


図3 主要8論文の被引用件数年次推移

表3 主要8論文被引用件数経年推移

経過年 論文番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	6	16	22	19	14	11	4	11	7	11
3	0	7	5	11	5	3	2	4	3	2

5	0	8	14	6	5	7	6	3	7	
8	0	7	10	9	8	8	13	14		
10	0	3	9	3	3	5	4	2	1	
11	3	9	13	16	8	12	13	12		
12	0	5	13	11	7	7	6			
15	0	3	2	3	10	6	5	4		

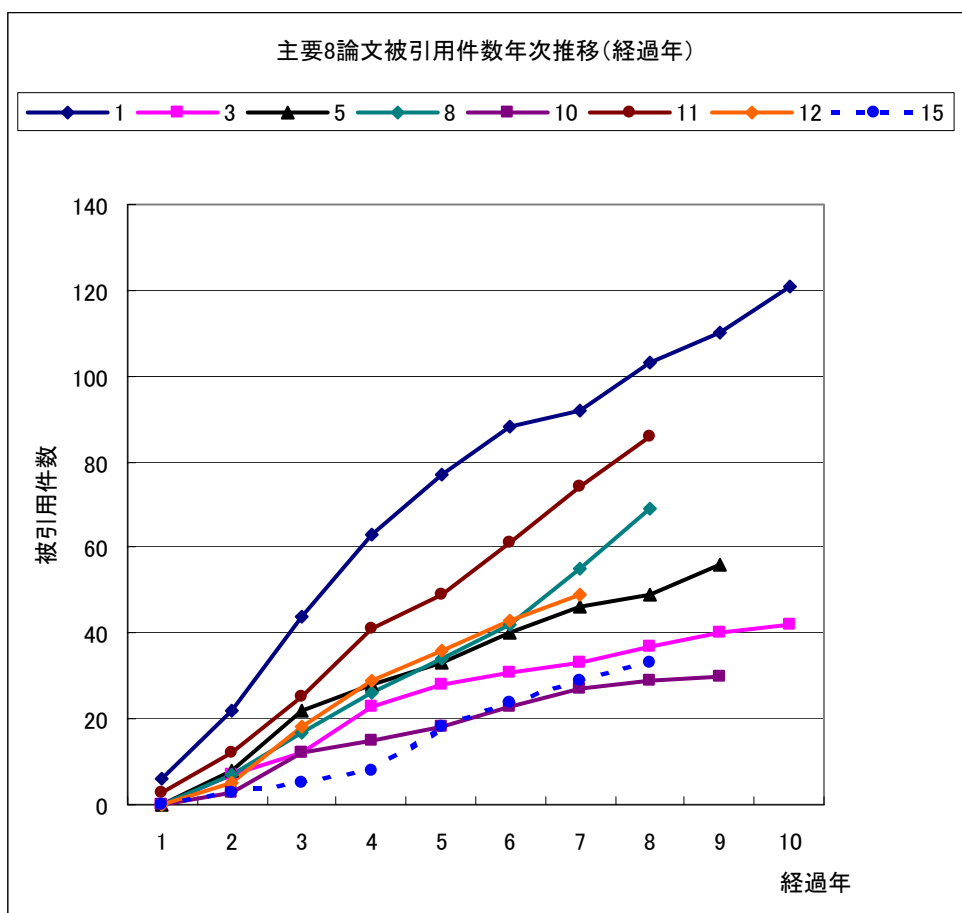


図4 主要8論文被引用件数経年推移

4. 研究成果の実用化例

本プロジェクトはカルシウムの細胞制御、情報伝達機構を解明するという基礎研究なので5年や10年でその成果の産業的応用を期待するのは難しい。その学問的基礎の上に今後治療法や製薬など応用面が広がっていき、結果的に将来人類の役に立つというものである。このような研究は応用科学のように直接産業的波及効果はなくても、基礎科学として十分価値があるといえる。

現在、研究成果が直接製品化、あるいは起業化に結びついた具体例はないが、ピアコア技術は、分子間相互作用の迅速解析技術として実用化されており、将来的にも研究ツールとして、薬物スクリーニング等、色々な応用化が期待される。また、CALI 技術の応用例として、自己免疫疾患等の免疫反応を制御するテラーメイド医療的な方法を細胞レベルでは開発に成功しているので、多くの臨床家に注目されている。また、このプロジェクトで作成された各種遺伝子欠損マウスのなかには、ヒトの疾患モデルとなるものや治療のヒントを与えるものがあり、研究も順調に進展していることから、今後、治療薬又は治療法の開発に繋がると期待される。

またICORPにおけるダブルノックアウトマウスを用いる研究から、IP₃Rの2型及び3型が唾液や涙、消化液等の分泌に不可欠な蛋白質であることを世界で始めて突き止めた²⁷。2種類の蛋白質の活性を制御する薬物が見出されれば、肥満予防、ドライアイ、シェーグレン症候群などの治療薬の開発にも繋がると考えられる。

本プロジェクトは、未知であった IP₃Rの機能について、発生・卵割等初期発生から、背腹決定、神経可塑性(長期増強、長期抑制 → 学習、記憶—脳の高次機能)、分化、神経伝達に至る自然の仕組みの解明に貢献している。アルツマイマー病、糖尿病、アポトーシス等に繋がる情報が得られているので、今後の展開が期待される。

上述のような新発見に基づいて33件の特許が出願されているが、特許ライセンスや事業化などで具体的な病気の治療や医薬品開発に直接結びつく実績は未だ出ていない。基礎研究段階のものが多いためと考えられるが、治療法及び治療薬に関する研究が進行しているので今後実用化、事業化に結びつくことが期待される。

表5 特許出願・登録数

		ERATO中	ERATO後
出願	国内	6	8
	海外	9	10
	計	15	18
登録	国内	2	0
	海外	4	1
	計	6	1

²⁷ Futatsugi, et al. Science, 309, 2232-2234, 2005

5. 参加研究者の活動状況

5.1. プロジェクトから育った人材の状況

機能分子・動態グループのグループリーダーの竹居光太郎氏は、プロジェクト終了後横浜市立大学医学部助教授として活躍している。その他、1名が大学教授、3名が助教授、1名が準教授、1名が専任講師、1名が公立研究所主任研究員、1名が公立研究所研究員、1名が帰国して本国の大学教授として活躍している。また、2名が博士研究員として留学中であり、プロジェクトに参加した研究員及び研究推進員全員がそれぞれの専門分野で活躍している。

Ca²⁺動態・生理機能グループのグループリーダーの加藤邦夫氏は、現在高知大学医学部助教授であり、その他1名が大学教授、2名が博士研究員として米国留学中である。

細胞機能分子制御グループのグループリーダーの鈴木昇氏は、三重大学医学部助教授、グループリーダー代行・研究員の二木啓氏は、理化学研究所脳科学総合研究センター研究員として活躍している。

また、研究推進委員の井上貴文氏は、東京大学医科学研究所助教授、幸田和久氏は慶應大学医学部専任講師として活躍している。

5.2. 学位取得

御子柴プロジェクトでは、このプロジェクトの成果をもとにして博士論文を作成し学位を取得した論文博士は6名である。内訳は研究員として参加した人3名、技術員として参加した人3名である。

大学学部や修士課程を修了して企業に就職した研究者にとって、企業入社後に博士の学位を取得することはかなり困難な現状において、本プロジェクトに参加して研究実績を積み、論文を発表することによって学位が取得できたことは人材育成としての意義も大きい。

6. プロジェクトに関する内外からの意見

6.1. 肯定的意見

- 未知であった IP_3R の機能を着実に明確にすることにより、細胞伝達系のネットワークを解明している。科学技術水準を上げる上で非常に貢献している。また、新薬の開発に繋がる有用な知見を与えている。本プロジェクトは、ERATO の成功例の1つ。(外部)。
- 総括の御子柴は柔軟な発想の持ち主であり、多様な人材が結集されたので、各自の技術を活かして成果に貢献し、お互いに議論できる点でも刺激となり、技術的進歩に役立ったと考える。全体的に良いプロジェクトで、経験もでき、研究者として成長できたと思う(内部)。
- 国内外の人材ネットワークを活用して研究を推進しているのは、評価できる(外部)。
- 各研究グループはプロジェクトの目標の下に有機的に体系付けられて運営されたと思う。遺伝子操作マウスの電気生理学的解析を担当したグループとの共同など、有機的に機能し、大きな成果が得られた(内部)。

6.2. 否定的意見

- ERATO の研究場所を立ち上げるだけでも1年はかかる。費用的にも時間的にも非常に無駄が多い。本プロジェクトでは、当初、目黒に集中していたが、途中で引っ越して、筑波、千石、和光市に分散を余儀なくされたのは、研究推進上大きなダメージであった。研究者間のコミュニケーションが取りにくくなったこと、各々の場所が独立した動きをするようになったこと、等の問題もあった。また、予算の効率的な利用を考えても同じ場所がよい。(総括責任者)。
- 研究レベルは上がったと思うが、多額の費用を使った割には、論文数が少なく、コストパフォーマンスは、良くない。生物学は、投資したからといって、すぐに成果が上がるものではない(内部)。

6.3. 中間的意见

- Ca^{2+} チャンネルは、全ての生物機能に関与する基礎的なものであるもので、将来、何らかの形で、医薬品、治療法の開発に繋がるとは考えるが、この研究は、科学技術の発展のための研究で、技術開発は別の人がやるものではないか？(内部)
- 各研究室の運営は「ゆるやかな連携」で共同研究されていた。 IP_3 やカルシウムがキーワードで、その範疇であれば課題の選定は自由であったので、まとめるのが困難であることは最初から予測されたこと(内部)。

7. 創造科学技術推進事業に関する意見

7.1. 事業の意義

ERATO の意義について今回ヒアリングした人たちからは賛否両論の意見が聞かれた。代表的な意見は以下の通りである。意義は認めるがその運用面をもっと改善すべきだという意見が強い。

7.1.1. 肯定的意見

- 予算が大きく、かつ、各構成メンバーがある程度自由に研究できる余裕があったため、新しい可能性を模索する研究もでき、そのおかげで予想外の大発見に繋がった。メリットがあるのは、この部分である。(内部)
- 5年という、時間をたっぷり使ったため、かなりオリジナルな研究に力を注げたとし、その後の大きな展開ができたと思う。ERATO がなければ当然、比較的データの出やすい研究をしていたと思う(総括責任者)。
- ERATO の制度では、違った経歴を持つ有能な人材を集めることができ、そのエネルギーを結集することができたので、新しい発見、新しい展開ができたと思う(内部)。
- 事業の意義は非常に大きい。世界的に例を見ない制度である。成功例を挙げれば枚挙に暇がない。野依先生のノーベル賞受賞、西澤先生の世界的技術確立など、多くの大きな成果があがっている。今後も縮小することなく、継続すべき事業である(内部)。
- ERATO がなかったら、高価な設備の導入、評価系の確立が短期間でできなかったと思われるので、今日の研究成果は得られなかったと思う(内部)。

7.1.2. 否定的意見

- ERATO は非常に特殊な研究形態である。このような形態の組織が世界的に普及していないのは、この組織形態(多くの専門家が集まり、同一の課題の遂行に取り組む)が効率的にみえて、組織を形成するための労力、自分の研究を中断して参加する研究者の負担が大きいなど、実はあまり効率的ではないからである。有効であるとすれば国家戦略的に重要な課題などのために集中して事業を完成する必要がある時や、卓抜なアイデアがあって早期に研究を完成することが社会的に有用である時など特殊な場合であると思う(内部)。
- プロジェクト及び総括責任者の選定基準が不明確であり、適切な課題が選ばれるかが問題で

ある(内部)。

7.1.3. 中間的意見

- TV 電話、インターネット会議などをより積極的に利用すれば、必ずしも研究者を一箇所に集める必要がなく、ERATO のシステムも既存施設を利用しながら十分可能である。17 億円という巨額の予算をより効率的に活用するためには、既存施設の機能を高め、お互いの連携が十分できるようなインフラを整備する方が、はるかに費用対効果は大きいと思われる(内部)。
- ERATO がなければ IP₃に関する研究はもっと遅れていたと思う。研究の速さは 1.5 倍早くなったと思う。問題はそのための経費と効果である。二年半早くするほどの価値があったかどうか、一億円ずつ関係各研究者に予算を配分していたら出費も少なくもっと効率的だったかも知れない。知名度だけで人を判断するのではなく ERATO が本当に有効であるプロジェクトは何かという観点から考えて戴きたい(内部)。

7.2. 仕組み、運営面に関する提言

仕組み、運用に関しては多くの意見がだされた。代表的なものを列挙する。

7.2.1. 肯定的意見

- 半期毎に予算申請したが、大体申請通り、必要金額は認められたので、研究費としては潤沢であった。大型機器は別であるが、期中追加発案で認められたものもある。(内部)
- 研究所内に研究者が各自部屋をもって研究をしているので意思の疎通が図れる。共同研究が密接に行われるので風通しがよい(内部)。
- 指導者が常駐して、強力な指導力を発揮すればよい仕事を短期に纏めることができる(内部)。
- 独立した研究場所の確保については、総括責任者が大学などで主催している研究室と、ある適当な距離を置くのは、独自性、自主性を保つ上で必要と思う。研究に専念できる点では非常に評価できる(内部)。
- 人材育成については、研究に専念できる環境である点は素晴らしい。不安定職であるが、給与水準も高く、博士研究員にとってはこの上もなく良い研究環境と言える。若手は、博士研究員としていくらかでも就職口があるし、海外流出もできる(内部)。

- 事務参事、技術参事の存在は評価する(内部)。
- 募集方法については、候補者のノミネートは、シンクタンクからの紹介、(独) 科学技術振興機構からの提案、最近、推薦公募制も取り入れている。従って、3つの入り口ができています。最終的に審議会の合議で決まるにしても、完全公募制も問題で、3つの入り口があるのは、合理的と思う(外部)。

7.2.2. 否定的意見

- 全く新しい場所で新しいコンセプトではじめるようにとの主旨であったが、総括責任者の裁量を発揮するにはむしろ一箇所に纏めることが重要だと思う。オフキャンパスのメリットもあるが、オンキャンパスでは、保有装置の共有化、在籍研究者との情報交換が可能となる等のメリットもある(場所の確保の問題はあるが)(総括責任者)。
- ERATO の設備は固定したものであるべきだと思う。場所探しだけでも相当な努力が必要だし、時間と予算の無駄使いかと思う。一番効率的なのはたとえば大学構内に研究室をいくつか確保しておき、そのインフラを利用することだと思う。ふさわしいテーマがあればそこに核となる研究室・事務室をおき共同研究者を募って、共同研究をすすめていけばよいと思う。新しく研究室を作る必要性は余程特殊なことでない限りないと思う(内部)。
- 選考法については、合議制は評価するが、それぞれの専門委員会の評価をもっと尊重するシステムとすべきである。選考の時間が重要で、外国人も含めて、匿名で、メール調査して、できるだけ多数の人の意見を聞く方がよい(外部)。
- 中間管理職的立場の研究者のプロジェクト終了後の再就職が非常に難しいことが問題である。年齢のいった帰国組のような立場の人は再就職が非常に困難で、CREST のような個人的プロジェクトで ERATO 終了後の数年を保証するような制度が必要と考える(内部)。
- 研究所の立ち上げ、機器の整備に時間がかかるので、研究期間として5年は短い(特に、バイオ系研究は7年程度の期間が必要)。また、制度として、開発年限については、5年で終わるのも、継続がないのも、問題である。年限は柔軟に、例えば、4～7年のように柔軟に運営したらどうか。総予算は同じでも、各プロジェクトによって自由に期間を選択決定できるような柔軟性が必要である。研究分野によって期間を多様にし、また総括責任者の裁量で変更可能にするのが良策である(外部・内部)。
- インフラを十分にするために多額の金額がかかる。全国各地にインフラがあるので、それを活用するようにすれば予算ははるかに少なくて済むと考えられる。予算面からいえば CREST の方が効率よい。「間借り」で十分だと思う(内部)。

- 人材の確保については、5 年契約というリスクがあるのでまともなポジションに就いている優秀な研究者の確保は非常に困難である。(内部)。
- 研究を促進するには、もっと博士研究員を雇用・活用するのが良い(内部)。

7.2.3. 中間的意見

- 総括責任者に責任を負わせて、やりたいようにやらせ、上手くゆかなかったら、ペナルティーがあっても良い。プロジェクトにより、柔軟な運営が必要と思う。中間評価で、打ち切るプロジェクトもあっても良い。良い評価のプロジェクトは、6～7年に延長しても良いのではないか。5年で終わるのでは、良い人が集まらないし、集められない(内部、外部)。
- 東京、大阪等の大都市には、拠点となる ERATO 専用の研究室スペースを確保して、各プロジェクトで順次廻せば立ち上げの時間が短縮でき、経済的である(内部)。
- 優秀なスタッフを集めるため、兼任を認めるべきだと考える。ただし、期間中はほぼ専従の契約を結ぶ(内部)。
- ERATO は、毎年4件、期間5年、15億円＋追加予算で運営しているが、1プロジェクト当たりの予算を減らし、プロジェクトの件数を増やした方が良い(内部、外部)。
- 運営法については、現在、3年目に中間評価実施しているが(以前は、評価制度もなかった)、毎年の評価も必要ではないか？ Site Visit もやった方が良い。CREST は、毎年 Site Visit をしている(外部)。
- 研究テーマの選定については、発生・細胞レベルの研究だけでなく、癌・免疫関連のテーマも ERATO のテーマに選ぶべきだと考える。癌での死亡が多い現状を考えると重要テーマである(内部)。

8. アンケート調査結果

今回取材した方々を対象に実施したアンケート調査結果を以下に示す。

8.1. 当該分野の研究水準・技術水準への寄与

設問1. 本プロジェクトは当該分野の研究水準・技術水準の変化に大きく寄与したと思われますか？

「大いに寄与した」が44%、「寄与した」が55%で、全員がその成果を認めているが、外部有識者の評価がプロジェクト関係者より高い。アンケート結果を、表6及び図5に示す。なお、表中の「評価」は、回答1を3、回答2を2、回答3を1、回答4を0とした時の平均値を示している。設問2及び設問3についても同様である。

表6 設問1に対するアンケート結果

回答	外部 (外部有識者)	内部 (プロジェクト関係者)	合計
1. 大いに寄与した	3	1	4
2. 寄与した	2	3	5
3. あまり寄与していない	0	0	0
4. 寄与していない	0	0	0
評価 (回答1を3として)	2. 60	2. 25	2. 44

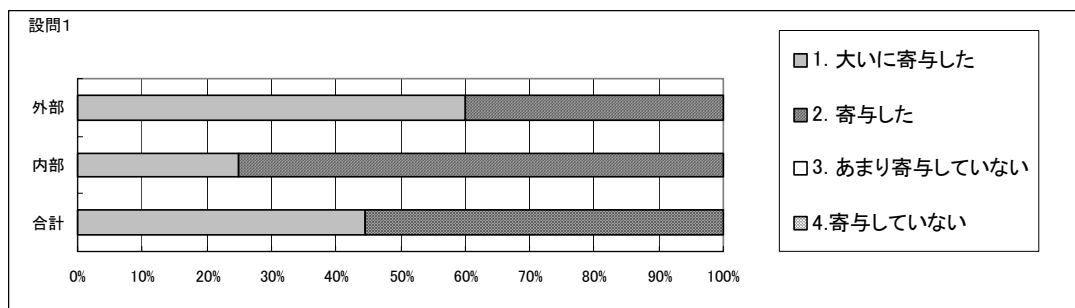


図5 設問1に対するアンケート結果

8.2. 新たな科学・技術分野の開拓

設問2. 本プロジェクトによって新たな科学・技術分野を切り開いたと考えられますか？

8人中2人(25%)が「切り開いた」、8人中5人(63%)が、「切り開きつつある」と答えている。外部有識者が高く評価しているのに対して、プロジェクト関係者は厳しく自己評価している。御子柴プロジェクトは基礎研究テーマであり、現段階では、直接新規治療法・治療薬の創出に結びついていないので、切り開いていないとする人1名、わからないとする人1名(切り開いていないに近い意見)で評価が別れている。アンケート結果を、表7及び図6に示す。

表7 設問2に対するアンケート結果

回答	外部 (外部有識者)	内部 (プロジェクト関係者)	合計
1. 切り開いた	2	0	2
2. 切り開きつつある	3	2	5
3. きっかけにはなった	0	0	0
4. 切り開いていない	0	1	1
評価 (回答1を3として)	2.40	1.33	2.00

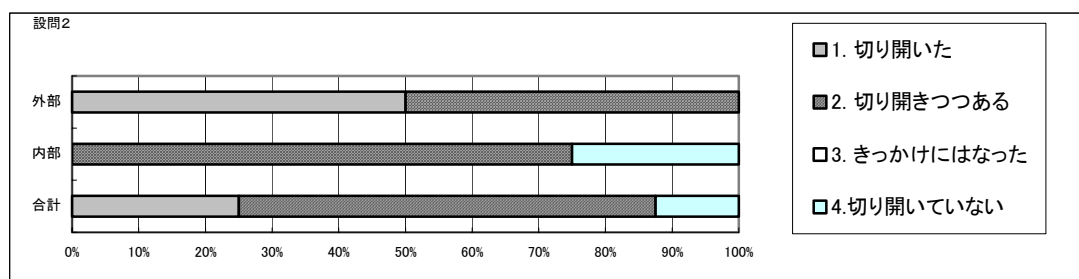


図6 設問2に対するアンケート結果

8.3. ICORP プロジェクトを経ての、総括責任者に対する評価の変化

アンケート3. 本プロジェクトを経て総括責任者に対する評価に変化はありましたか？

9人中5人(56%)が「著しく高くなった」、9人中3人(33%)が「かなり高くなった」と答えている。ただ現段階では、直接新規治療法・治療薬の創出に結びついていないために評価しない人がプロジェクト関係者に1名あった。アンケート結果を、表8及び図7に示す。

表8 設問3に対するアンケート結果

回答	外部 (外部有識者)	内部 (プロジェクト関係者)	合計
1. 評価は著しく高くなった	3	2	5
2. 評価はかなり高くなった	2	1	3
3. 大きな評価の向上は認められない	0	0	0
4. 評価が下がった	0	1	1
評価 (回答1を3として)	2.60	2.00	2.33

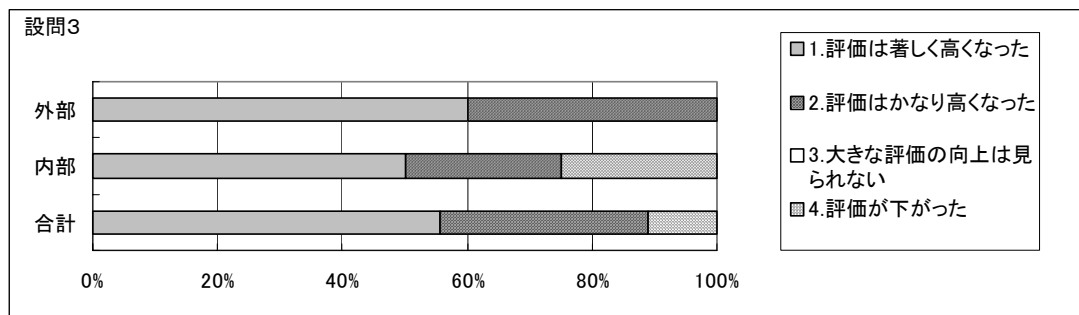


図7 設問3に対するアンケート結果

9. 出典

9.1. 参考資料 (論文リスト、公開特許リストなど)

9.1.1 プロジェクト中の主要論文リスト

No.	書誌事項	被引用件数
1	Matsumoto M, Nakagawa T, Inoue T, Nagata E, Tanaka K, Takano H, Minowa O, Kuno J, Sakakibara S, Yamada M, Yoneshima H, Miyawaki A, Fukuuchi Y, Furuichi T, Okano H, Mikoshiba K, Noda T., "Ataxia and epileptic seizures in mice lacking type 1 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor.", Nature. 1996 Jan 11;379(6561):168-71.	123
2	Kume, S., Yamamoto, A., Inoue, T., Muto, A., Okano, H., and Mikoshiba, K., "Developmental expression of the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor and structural changes in the endoplasmic reticulum during oogenesis and meiotic maturation of <i>Xenopus laevis</i> . ", Developmental Biology, 182 228-239 , 1997	30
3	Muto, A., Kume, S., Inoue, T., Okano, H. & Mikoshiba, K., "Calcium waves along the cleavage furrows in cleavage-stage <i>xenopus</i> Embryos and its inhibition by heparin.", J. Cell Biol., 135 181-190 , 1996	43
4	Kume, S., Muto, A., Okano, H., Mikoshiba, K., "Developmental expression of the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor and localization of inositol 1,4,5-trisphosphate during early embryo genesis in <i>Xenopus laevis</i> .", Mechanisms of Development, 66 157-168, 1997	13
5	Kume, S., Muto, A., Inoue, T., Suga, K., Okano, H., Mikoshiba, K., "Role of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor in ventral signaling in <i>Xenopus</i> embryos. ", Science, 278 1940-1943 , 1997	57
6	Muto, A., Mikoshiba, K., "Activation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors induces transient changes in cell shape of fertilized <i>Xenopus</i> eggs. ", Cell Motility and the Cytoskeleton, 39 201-208 , 1998	6
7	Hirota, J., Baba, M., Matsumoto, M., Furuichi, T., Takatsu, K. and Mikoshiba, K., "T-cell receptor signalling in the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor (IP3R) type-1-deficient mice : is IP3R type 1 essential for T-cell-receptor signalling?.", Biochem.J., 333 615-619 , 1998	10
8	Takei, K., Shin, R.-M., Inoue, T., Kato, K. and Mikoshiba, K., "Regulation of nerve growth mediated by inositol 1,4,5-trisphosphate receptor in growth cones. ", Science, 282 1705-1708 , 1998	70
9	Natsume, T., Hirota, J., Yoshikawa, F., Furuichi, T. and Mikoshiba, K., "Real time analysis of interaction between inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1 and its ligand. ", Biochem. Biophys. Res. Commun., 260 527-533 , 1999	10
10	Yoshida M, Sensui N, Inoue T, Morisawa M, Mikoshiba K., "Role of two series of Ca ²⁺ oscillations in activation of ascidian eggs.", Dev Biol. 1998 Nov 1;203(1):122-33.	30

11	Inoue, T., Kato, K., Kohda, K. and Mikoshiba, K., "Type 1 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor is required for induction of long-term depression in cerebellular purkinje neurons.", J. Neuroscience, 18-14,(1998)5366-5373, 1998	87
12	Futatsugi,A., Kato,K., Ogura,H., Li,S-T., Nagata, E., Kuwajima,G., Tanaka, T., Itohara, S. and Mikoshiba, K., "Facilitation of NMDA receptor-independent LTP and spatial learning in mutant mice lacking ryanodine receptor type 3. ", Neuron 24 701-713 , 1999	51
13	Kume S., "Role of the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor in early embryonic development.", Cell Mol Life Sci. 1999 Oct 15;56(3-4):296-304	8
14	Hirota,J., Michikawa,T., Natsume,T., Furuichi,T. and Mikoshiba,K., "Calmodulin inhibits inositol 1,4,5-trisphosphate-induced calcium release through the purified and reconstituted inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1. ", FEBS Letters, 456 322-326 , 1999	21
15	Hirota,J., Furuichi,T. and Mikoshiba,K., "Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1 is a substrate for caspase-3 and is cleaved during apoptosis in a caspase-3-dependent manner. ", J. Biol. Chem. 274 34433-34437 , 1999	29
16	Mitsuyama F, Sawai T, Carafoli E, Furuichi T, Mikoshiba K., "Microinjection of Ca2+ store-enriched microsome fractions to dividing newt eggs induces extra-cleavage furrows via inositol 1,4,5-trisphosphate-induced Ca2+ release.", Dev Biol. 1999 Oct 1;214(1):160-7.	10
17	Kume,S.,Saneyoshi,T. and Mikoshiba,K., "Desensitization of IP3- induced Ca2+ release by overexpression of a constitutively active Gq protein converts ventral fate to a dorsal one in Xenopus early embryos. ", Dev. Growth. Diff. 42 327-335 , 2000	7
18	Kume, S., Inoue, T. and Mikoshiba, K., "Gas family G protein activate IP3-Ca2+ signaling via Gbg and transduce ventralizing signals in Xenopus. ", Developmental Biology 226 88-103 , 2000	2
19	Li ST, Kato K, Mikoshiba K., "High Ca2+/low Mg2+ solution induces long-term depression in rat CA1 pyramidal neurons. ", Neurosci Lett 283(2):141-144 , 2000	1

9.1.2 公開特許リスト

公開番号	発明の名称	発明者氏名	出願人(持分)	出願日	特許番号
2005-304360 (EP1598363, US2005260657)	カルシウム制御分子	御子柴 克彦 服部 光治 肥後 剛康	東京大学	04/04/20	patent family 4件
2005-272325	神経系の発達を促進 するための組成物	御子柴 克彦 橋本 光広	理化学研究所 御子柴 克彦	04/03/23	
2005-058116 (WO2005017151)	アポトーシスを誘導す るIP3受容体タンパク 質の末端切断型変異 体 (END-DEFICIENT MUTANT OF IP3 RECEPTOR PROTEIN INDUCING APOPTOSIS)	御子柴 克彦 服部 光治	理化学研究所	03/08/15	patent family 3件
2005-035890 (WO2004104038)	IP3レセプターの細胞 内局在の調節 (CONTROL OF THE INTRACELLULAR LOCALIZATION OF IP3 RECEPTOR)	御子柴 克彦 張 松柏 水谷 顕洋 久恒 智博 肥後 剛康 坂内 博子 中山 智博 服部 光治	科学技術振興機構	03/05/19	
2004-129612 (EP1408049 US2005181450)	新規IP3受容体結合 タンパク質とIP3指示 薬	御子柴 克彦 安東 英明 水谷 顕洋 松浦 徹	理化学研究所	02/10/11	patent family 3件
2004-129612 (WO2004103393)	細胞内 Ca イオンの機 能制御	御子柴 克彦	御子柴 克彦	03/05/19	patent family 1件
2002-371005 (WO02099102)	MusashiによるNum bタンパク質発現抑制 剤	今井 貴雄 徳永 暁憲 吉田 哲 御子柴 克彦 中福 雅人 岡野 栄之	科学技術振興事業団	01/05/31	patent family 5件
2002-101890 (US2002106724 CA2340303)	RNA結合タンパク質	御子柴 克彦	理化学研究所 御子柴 克彦	00/09/29	US6794500 patent family 4件
2002-017361 (US2002137095)	リーリントタンパク質CR ー50エピトープ領域	御子柴 克彦 楯 直子	理化学研究所	00/07/04	patent family 2件
2001-292778 (US2003114657 EP1149844 CA2341786)	トランケート型リーリン タンパク質およびそれ をコードするDNA	御子柴 克彦 田畑 秀典 仲嶋 一範	理化学研究所 御子柴 克彦	00/04/11	patent family 5件
2000-135095 (US2003096780 EP0992587)	高親和性IP3結合ポリ ペプチド	御子柴 克彦 古市 貞一 吉川 文生 内山 剛	理化学研究所 御子柴 克彦	98/08/27	JP3538611 US6465211 patent family 6件
平 11-341985 (US2003113773)	神経発生誘導遺伝子	御子柴 克彦 有賀 純 永井 健治 中田 勝紀	理化学研究所	98/3/31	JP3674744 US6277594 US6500637 US6921648 patent family 6件

平 11-196870	受容体の機能解析法 及びリガンド分子のスクリーニング法	御子柴 克彦 橋本 光広	御子柴 克彦 橋本 光広	98/01/08	patent family 1件
平 09-028378	神経細胞特異的に発 現するアデノウイルス ベクター	御子柴 克彦 斎藤 泉	(株)そーせい	95/07/17	patent family 1件
平 08-245698	ヒト1型イノシトールト リスホスフェート受容体	御子柴 克彦	(株)そーせい	95/3/14	patent family 1件
平 08-176193	長期増強誘導性ペプ チド	御子柴 克彦	(株)そーせい	94/12/23	patent family 1件
平 08-157498	蛋白質性物質及びそ の製造方法	御子柴 克彦 宮脇 敦史	(株)そーせい	94/11/30	patent family 1件
平 08-134099	イノシトール1, 4, 5- 三リン酸受容体に対す るモノクローナル抗体	杉山 友康 山本 美紀 御子柴 克彦 古谷 安希子 花井 陳雄 山崎 基生 長谷川 護	協和醗酵工業(株)	94/11/04	patent family 1件
平 08-134097	ヒト2型イノシトールト リスホスフェート受容体	御子柴 克彦	(株)そーせい	94/11/02	patent family 1件
平 08-092290	イノシトールポリリン酸 結合ペプチド	御子柴 克彦	(株)そーせい	94/09/20	JP3671245 patent family 2件
平 07-145195	MCDペプチド類似物 質及びその製造方法	御子柴 克彦	(株)そーせい	93/06/14	patent family 1件
平 06-217782	レトロウイルス発現ベ クター	御子柴 克彦 池中 一裕	(株)そーせい	92/10/23	patent family 1件
平 06-211683	分化促進剤	御子柴 克彦 池中 一裕	御子柴 克彦	92/09/04	patent family 1件
平 06-135997	イノシトール三リン酸 受容体の精製法及び 活性測定法	御子柴 克彦	(株)そーせい	92/10/28	patent family 1件
平 06-135835	細胞活性化剤	御子柴 克彦 尾崎 庄一郎	(株)そーせい	92/10/28	patent family 1件
平 03-183482 (US6087483)	新規ポリペプチド	御子柴 克彦 古市 貞一	協和醗酵工業(株)	89/12/14	JP2778771 patent family 3件
平 03-244332	遺伝子移入動物及び その作成方法	御子柴 克彦 笠井 健吉 岸本 忠三 青山 淳夫 加藤 喬雄	(株)エヌティーサイエンス	90/02/20	patent family 1件
WO03/033002	細胞内カルシウム濃 度上昇抑制剤	御子柴 克彦 岩崎 広英 丸山 隆幸 浜野 進一	御子柴 克彦	02/10/10	
US2005214358	Composition for promoting development of nervous system	MIKOSHIBA KATSUHIKO (JP); HASHIMOTO MITSUHIRO (JP)	KATSUHIKO MIKOSHIBA	2005-09-29	patent family 1件
WO03033002	INTRACELLULAR CALCIUM CONCENTRATION	MIKOSHIBA KATSUHIKO (JP);	ONO PHARMACEUTICAL CO (JP);	2003-04-24	patent family 3件

	INCREASE INHIBITORS	IWASAKI HIROHIDE (JP); MARUYAMA TAKAYUKI (JP); HAMANO SHIN-ICHI (JP)	MIKOSHIBA KATSUHIKO (JP); IWASAKI HIROHIDE (JP); MARUYAMA TAKAYUKI (JP); HAMANO SHIN-ICHI (JP)		
--	------------------------	--	---	--	--

9.1.3 受賞

受賞年	受賞名
1974	ベルツ賞 (Erwin von Baeltz Preis) (1等賞)
1980	北里賞
1983	朝日学術奨励金
1987	第3回 井上学術賞、第1回 塚原仲晃記念賞
1991	第9回 大阪科学賞
1996	平成8年度 日本医師会医学賞
1997	平成9年度 上原賞
1998	第3回 慶應医学賞 (国際賞)
1999	フリッツ・リップマン レクチャー賞 (ドイツ)
2000	カレッジ・ド・フランス・メダル (フランス)
2002	紫綬褒章
2003	Klaus Joachim Zulch-Preis (チューリッヒ賞) (ドイツ)
2004	武田医学賞
2005	日本内分泌学会 マイスター賞