

## ERATO「堀越ジーンセクタープロジェクト」 追跡評価報告書

### 1. 総合評価

追跡評価はプロジェクト期間内の研究成果との関係においてなされるべきなので、ここでは、研究開始からの10年(1998年~2007年)について考察した。

本研究プロジェクトで目指したものは、転写制御機構の解明をクロマチンの生化学と遺伝学、そして構造生物学的解析手法を取り入れて行おうとするものであり、クロマチンを介した遺伝子の発現制御の分野で、クロマチン境界形成機構や、ヒストン表面の網羅的機能解析、ヒストンシャペロン CIA の機能発見など、いくつかの先駆的な業績を残し、良好な成果を得たと評価できる。研究期間終了後も、ERATO 成果をさらに発展させ、Histone “modification web” モデルや、“ヌクレオソームの半保存的複製” など、独創的な概念の提示が行われている。これらの概念は現時点ではまだ十分な評価が得られてはいないものの、将来的なポテンシャルは大きく、本プロジェクトへの支援は妥当であったと判断できる。

一方、この研究の10年間の研究成果を公表された論文数からみると、この種の研究プロジェクトとしては必ずしも多いとはいえないが、その質的レベルは、上記のように高く評価できるものが少なくない。このプロジェクトの成果に基づいて提案されているモデルなどが容易に受け入れられないことがあったとしても、ここでの研究が、これから益々重要となるクロマチンレベルでの転写制御機構研究に果たす役割は十分にあるものとして評価できる。

その意味から言えば、ERATO 事業の主旨である新しい科学技術の芽を作り出すための独創的な基礎・基盤研究を推進したという点で、代表者のそれまでの研究実績を考慮すれば、本プロジェクトの意義は十分あったと考える。しかし、本プロジェクト研究で得られた知見が、今後どのような大きな流れに成長するかを判断するには、この研究分野の展開を待つ必要がある。

なお、「その他」の項で後述するが、こうした基礎研究の場合に追跡評価のあり方には非常に難しい面があり、評価の眼もさまざまなので、以下は評価委員から出たひとつの意見として付記しておく。

本プロジェクトのひとつひとつの研究成果は、高い水準のものが複数含まれており、一般の研究室レベルでの成果としては高く評価されるものと思われるが、ERATO 事業が、新しい科学潮流を作ることを目的として巨額の予算を使って推進されていることを考えると、本プロジェクトにおける研究成果はまだ期待されたほどの発展を遂げたという段階には至

っていないという意見もあった。しかし既に述べたように、本プロジェクトのような独創性の高い基礎研究は、もう少し時間をかけて展開を待つべきであり、追跡評価のあり方が難しいという所以である。

## 2. 研究成果の発展状況と活用状況

研究プロジェクト終了後、約6年半を経過した時点における研究の継続状況としては、プロジェクト期間内に新しく単離・同定したクロマチン関連因子の中でやり残した研究や、成果の更なる発展を目指した研究である因子間の分子間相互作用の解析に対して精力的な努力がなされていたようである。そうした状況の中で、この研究に関連した課題の一部が、低予算ではあるものの、新たに得た科研費などによって継続的に実施された。たとえば、プロジェクトのテーマのいくつかは終了後のテーマ「ジーンセレクターの単離及び構造的機能解析」、また「クロマチン構造変換因子の研究」に発展した。さらに、期間中のテーマ「クロマチン機能構造変換に関する機能未知因子の単離・解析」、「クロマチン機能構造の変換における転写制御因子複合体の関与の発見」は他の研究機関との共同研究によって大きな研究成果として結実している。即ち、ヒストンシャペロン CIA がヒストン H3/H4 ヘテロダイマーと結合することで、ヌクレオソームの解離を促進するという立体構造解析結果は、ヒストンが染色体複製時に半保存的に分配されるとする仮説を支持するものである。この仮説はまだ証明されていないが、もしも正しいとすると、エピジェネティックな情報の伝達機構として大きな発見につながる可能性がある。この他にも染色体上の転写活性の高い領域と低い領域との境界形成機構において、ヒストン修飾パターンの解析から、Negotiable border モデルを提唱したことが注目される。

また、ヒストンの網羅的突然変異体の作製は、2007年に論文として発表され、共同研究の形を含め、今後この材料が活用されることが期待できる。さらに、ヒストン修飾の対象となるアミノ酸における点突然変異体の多くが強い表現型を示さなかったことから、Histone “modification web” という概念を用いて、ヒストン修飾システムの頑強性を説明している。この概念は新たな示唆に富むもので、理論的な展開も可能なことから、この分野の研究に今後大きな影響を与える可能性がある。

以上のように、この研究プロジェクトはその終了後も他の研究資金を使うなどして、プロジェクトが当初目指した目的に向かって大きく進展することで、クロマチンの構造変換を伴う転写制御機構の解明に向けた新理論や概念を生み出したことは評価できるものである。

また、別の見方として、ERATO 期間中及び終了後に発表された成果に関しては、その中には高く評価できるものも含まれている一方、それらが単発的な仕事であるように見受けられる。現在、エピジェネティクス分野が興隆しているが、これはこのプロジェクトとは別の流れとして起きたものと考えられるとする見方があり、繰り返しになるが、これらの研究の潜在的な大きさと広がりに関して評価が定まるにはさらに時間が必要である。

### 3. 科学技術の進歩への貢献

本プロジェクトが ERATO 研究期間内に発表した論文のうち、その後学術的に特に重要な貢献をなしたものは、転写活性領域と不活性領域のクロマチン境界形成に関する Kimura らの論文であろう。研究者らは、近年寿命との関係などで注目を集めるヒストン脱アセチル化酵素 Sirtuin と、MYST ファミリーに属するヒストンアセチル化酵素 Sas2 (テロメア近傍のヒストン H4 の 16 番目のリジンのアセチル化) が、テロメア近傍で拮抗して脱アセチル化/アセチル化を行うことで、テロメア領域に特徴的な凝縮したクロマチン構造を取る領域が空間的に規定されるというモデル(Negotiable border model)を提唱した。このモデルはユークロマチン領域とヘテロクロマチン領域における遺伝子発現の制御機構の理解に貢献する新しい概念として興味深い。当時はクロマチン境界に関する研究は、まだ始まったばかりであり、そのメカニズムに踏み込む研究としてはこの論文が先駆的なものであった。ただ、出芽酵母においては、クロマチン境界の形成が他の生物種と異なることから、出芽酵母テロメアなどにおける一つの限定的な機構として捉えられるという点もあり、これが普遍的現象として定着するには、今後の研究に待たねばならないであろう。

また、もうひとつ挙げておくべき貢献に、ヒストン表面における網羅的なアラニン・スキャンニングの成果がある。これは、ERATO 終了後数年経ってようやく論文として発表された。この研究成果を基に、ヒストンの各残基における化学修飾が相互にネットワークを形成して機能するとする新概念 Histone “modification web” モデルを提唱するに至っている。これも、非常に野心的なアイデアであり、今後じっくりと実験的な検証を行っていくべきであろう。

本研究プロジェクト開始から約 10 年を経た現在、研究結果から提案されている既述の 3 つのモデル、ヒストンの半保存的分配、Negotiable border モデル、Histone “modification web” モデルのいずれもが独創的研究思考を示すものと考えられ、分子生物学上の大問題に関わるものである。それぞれは、現時点で、この分野の主流の概念となるまでに成長してはいないけれど、すべて検証可能なモデルであるので、これらの結果が、どの程度の一般性を持つかも含めて、数年後には結論が出るものと期待している。また、科学技術の開発という面では、分子表面の進化的保存性が高く、しかもマルチサブユニット複合体の全分子表面に対する Saturated mutagenesis の網羅的解析手法は、その有効性をさらに高めたものと評価してよいであろう。

なお、ヒストンコード仮説に対する貢献に関しては、本プロジェクトによる研究がそれを支持するある一定の成果を挙げてはいるものの、この仮説自体の問題点や疑義も指摘されており、本プロジェクトでは異なる視点から、Histone “modification web” モデルが提唱されている。ヒストンコード仮説については、いまだ決着を見ていないのが現状と言えよう。

### 4. 研究成果の応用に向けての発展

本プロジェクトの結果は分子生物学の中の基礎的な問題を扱っており、技術研究と言うよりも、純粋な学問研究としての価値が高く、現時点で具体的な応用にはつながっていない。しかし、クロマチンレベルでの転写制御の研究分野からは種々の重要な生命現象に関与することが明らかになってきており、本研究で得られた知見が、応用面で大きなインパクトを持つ研究につながる可能性は十分に期待できる。一方でヒストン表面の網羅的機能解析により、カンジダ属に特異的に作用する薬剤のスクリーニングなどの応用や、ヒストン修飾因子などの新しい創薬対象領域の発見もなされている。また、その技術開発に必要な特許の取得においても、積極的に行われていた点は評価できる。

また、出芽酵母からヒトに至るまで高い保存性を示すアセチル化酵素遺伝子 Sas2 及び脱アセチル化酵素遺伝子 Sir2 の研究成果は遺伝子の安定性、DNA 修復、転写サイレンシング、p53 関与のアポトーシスなどの研究に今後、波及効果を持つことが期待されるであろう。

一方、その他の波及効果については、「科学技術の進歩への貢献」の項で述べた仮説の真偽が明らかとなった後の問題であり、現時点での評価は難しい。ただ、もし、Histone “ modification web ” モデルの仮説の正しいことが証明されたときには、現在のエピジェネティクス研究が指摘し始めているように、生物学において因果関係で検証できる問題よりも、はるかに多くの相関関係問題が存在することになるので、新しい方法論の開発がなければ、生物学上の多くの問題がブラックボックスのまま残ることを暗示している。この問題を認識している科学者は多くはないが、次世代の科学の発展のために重要なことであり、本プロジェクトの研究は、その流れを先導するものと考えられる。

## 5 . 参加研究者のその後の活動状況

本研究プロジェクトに関与した研究者の数は、この種のプロジェクトとしては多い方ではなく、また、その構成も総じて若手研究者が多かったようであり、この傾向はプロジェクト終了まで続いていた。それぞれに研究職についているように思われるが、今後のキャリアアップを見守る必要がある。

その中で注目できる成果として一例を挙げれば、堀越研究室の大学院生としてこのプロジェクトに参加した木村暁氏は、その後、線虫を用いた細胞構造形成機構の研究に移り、数年前に、国立遺伝学研究所の「新分野創造」の准教授として、31才の若さで独立の研究室を主宰し活躍している。彼も堀越氏と同様に、高い理想を持って、独創的なアプローチをとっており、本プロジェクトの思想は受け継がれていると考える。

## 6 . その他

かなりの研究実績を持っている研究者が研究期間内に一定以上の成果の見込まれる課題提案が多かった状況において、Roeder 研究室(米国、Rockefeller 大学)で真核生物の転写因子及び転写制御機構に関して研究実績を出していた堀越氏の提案課題が、クロマチンレベルでの転写制御研究の高まりつつある中ではあったにせよ、ERATO 研究に取り上げられ

るとは予想していなかったが、今、このプロジェクトが実施された意義は高く、その先見性を高く評価したい。

今後も ERATO の研究支援制度には、長期の展望に立った先見性のある独創的な提案課題を取り上げて欲しいものと切望する。また、ERATO 研究制度を継続するにあたっては、少なくとも 10 年以上の長期展望に立って新しい概念の創出をもたらすような提案も積極的に取り上げるべきかと思う。その場合、研究提案やその成果をどのような基準で評価するのかという評価システムが非常に大事になることを強調しておきたい。

これに関連して、評価委員会の中では、日本において科学研究成果の評価自体が正しく行なわれているか疑問があるなか、独創性を評価するということは、さらに難しい問題であるという指摘があった。「独創性」とは過去を振り返って初めて評価できるものであり、現在進行形の中で評価することは無理な話である。これは日本に限ったことでないことは、過去のノーベル賞受賞者の記録からも明らかである。ならば ERATO 研究支援制度はどのように進めれば良いのかと言うことになる。それは、ERATO がこれまでも理念として掲げていたことであるが、“人を見る目”を持つ人が選ぶという以外にない。すなわち、この制度は、人選をする側（評価者側）に高い能力が必要とされる。“人を見る目”をもつ人は、素晴らしい業績を挙げた研究者の中でも限られるが、そのような人が次の世代の人を選ぶ以外、有効に機能する方法がないと考えられる。真に独創的で実力のある研究者を選定できれば、我が国の研究の存在感を世界に示す大きなチャンスになろう。

また、ERATO は今後も他の事業とは一線を画し、長期的な視点からの成果を求めるべきであろう。昨年のノーベル物理学賞・化学賞のケースでも分かるとおり、重要な基礎的新概念の提示は、国際的に評価されるのに大変時間がかかる。本プロジェクトもあと 5 年、10 年後にもう一度追跡評価してみるとよいのではないか。競争的研究費はどうしても短期間での成果を求めがちなので、このような長期的な追跡調査をされることが重要である。

なお、ERATO などの大型研究費については、興味深い概念提示などを行っているものについては、継続的な支援をするしくみを現在以上に強化してもよいと思われる。継続課題の採択に当たっては、数人の合議制で多数決的に決める方式だけでなく、代表者がこれだと思うものを一本釣りする方式も合わせた方がよいと思われる。

以上、この項では、委員会意見として出たものをできるだけそのまま記述させていただいた。

以上