

ERATO「近藤誘導分化プロジェクト」追跡評価報告書

1. 総合所見

世界における生命科学研究分野の中でも日本における発生生物学研究のレベルは総じて高い。しかしさらなる進展が望まれる分野も少なくない。本 ERATO 近藤誘導分化プロジェクトはその点を考慮しつつ、「分化シグナル」、「分化変異」、「分化遷移」の3つを主要テーマと定め、最終目標として、個々の分子機構とプロセスの全容を明らかにするという独創的挑戦であった。その結果、「分化シグナル」については、脊椎動物の体節形成のメカニズムや Wnt シグナル分子の作用機構について世界をリードする研究成果が得られた。また、「分化変異」については、世界で初めての大規模なメダカ突然変異体スクリーニングに挑戦し、脳、体の形態、感覚器、胸腺、内臓諸器官、生殖器・性決定などに関連した300種以上にもおよぶ胚発生突然変異体の単離に成功した。そして研究はさらに、幾つかの突然変異体について、その原因遺伝子の解析にまで及んでいる。また本プロジェクトの展開を通して、メダカやゼブラフィッシュを研究用に飼育し継代するシステムが確立し、精子の凍結保存技術を含めた詳細な飼育管理システムが完成している。さらに本プロジェクトと時を同じくして行われたメダカのゲノム解読と相まって、メダカ突然変異体の本ゲノムワイド・スクリーニングは、日本発の新分野・新潮流の創出という点で特筆されるべき貢献である。さらに「分化遷移」については、再生研究に活用できるトランスジェニックイモリを作製し、イモリの水晶体再生過程の分子メカニズムを明らかにしている。ここで開発されたトランスジェニックイモリは、その後再生機構の分子的解析の研究での利用が進んでいる。

萌芽的なアイデアを緊急かつ集中的に実現するという ERATO プロジェクトの趣旨に沿った本プロジェクトは、総括責任者の近藤寿人氏の強力なリーダーシップと三研究グループ間の協力体制により、優れた研究成果を生み出した。また、本プロジェクトの遂行とその後の進展に関連しつつ、国内を中心にこの分野の将来を担う何人かの若手研究者が育ち、連帯を保ち切磋琢磨するなかで研究を進める環境が生まれていることも、本プロジェクトの成果として特筆されよう。

2. 研究成果の発展状況や活用状況について

本研究プロジェクトは、「分化シグナル」、「分化変異」、「分化遷移」の3つを主要テーマとして研究を進めてきた。

このうち、「分化シグナル」に関しては、プロジェクト遂行中に脊椎動物の体節形成のメカニズムと Wnt シグナル分子の作用機構について一定の成果が得られていたが、プロジェクト終了後、Wnt タンパク質の分子的成熟機能および Wnt-1/Wnt-3a のダブル突然変異マウスの解析から、Wnt シグナルが中枢神経系のパターンニング、特に脊髄神経の背腹のパターンニングに重要な役割を果たすことなどが、世界に先駆けて公表された。研究はさらに、

ゼブラフィッシュの体節形成突然変異体のスクリーニングと中胚葉分化の解明へと進展している。

次に「分化遷移」に関しては、再生研究に活用できるトランスジェニックイモリを作製し、イモリの水晶体再生過程が、FGF2 と Wnt2b が主要な役割を担う二つの段階から成り立っていることを明らかにした。これらの事実は、幹細胞が背側に存在するというこれまでの説を完全に否定し、分化転換についての新しい概念を提唱したものとして注目されている。また、この「分化遷移」に関連して開発されたトランスジェニックイモリは、その後、再生機構の分子的解析の研究に利用されている。さらにゼブラフィッシュの変異体の解析から、下垂体原基から水晶体が分化することを示し、細胞の分化がその分化の道なりに必ずしもとらわれないという新しい概念も提唱している。

本プロジェクトの追跡評価として最も注目したことは、「分化変異」の研究がプロジェクト終了後どのように展開したのかである（この重要性については事後評価の際にも述べられている）。すなわち、世界で初めての大規模なメダカの突然変異体のゲノムワイド・スクリーニングが、プロジェクト終了後に「小型魚類突然変異体群を用いた脳領域発生の研究」の課題のもとに SORST に採択され、さらに 3.5 年間にわたり研究が継続されたその成果である。これについては、脳、体の形態、感覚器、胸腺、内臓諸器官、生殖器・性決定などに関連した 376 種の胚発生突然変異体の単離に成功した。中でも、脳（63 種）、感覚器（40 種）および生殖器・性決定（42 種）の発生に関連した変異体については、さらなる研究が進められている。さらに、例えば生殖細胞形成に異常をきたす *kazura* や *hotei* などの原因遺伝子の解析にまで及んでいる。加えて、メダカやゼブラフィッシュを研究用に飼育し継代するシステムを完成させ、精子の凍結保存技術を含め詳細な飼育管理ノウハウをマニュアル化した。またメダカの突然変異体に関するホームページの立ち上げ、ゼブラフィッシュ変異体プロジェクトと連携を図ることにより、より大きな魚類変異体ネットワークを形成するなど、今後のこの分野における研究発展に大きな基礎・基盤をもたらした。それらのシステムや技術は、基礎生物学研究所におけるナショナル・バイオリソース・プロジェクト (NBRP)「メダカ」に引き継がれており、今後の更なる発展が期待されている。時を同じくして行われたメダカのゲノム解読プロジェクトに、本プロジェクトが直接的に貢献できなかったことは残念であるが、この二つは相補的にまた相乗的にこの分野の研究の発展に寄与したといえることができる。

さらに加えて述べるとすれば、本プロジェクトの遂行とその後の進展に関係しつつ国内を中心に若手研究者が育ち、原因遺伝子の同定とその作用機構の解析など、連帯を保ち切磋琢磨するなかで研究を進める環境が生まれている。

3. 研究成果から生み出された科学技術的、社会的および経済的な効果・効用および波及効果について

3.1 研究成果は科学技術の進歩にどのように貢献しているか

「分化シグナル」、「分化変異」、「分化遷移」の3つグループで得られた成果のどれもが、科学技術上の発見や発明、新理論の提唱、新分野や新潮流の創出に貢献し、またその研究は世界トップレベルの研究とすることができる。この中で、「分化シグナル」の研究は激しい世界的競争の中にあって、Wnt タンパク質が細胞外に分泌されるために必須な不飽和脂肪酸側鎖を発見し、これまで不明な点が多かった Wnt タンパク質の分泌メカニズムの理解を深めた。この研究成果は、発生、再生、がん化など幅広い生命現象の分子メカニズムにつながる研究として国内外で高く評価されている。また「分化遷移」におけるトランスジェニックイモリの作製は、今後の再生・分化転換研究に大きな足跡を残したと言える。

しかしながら、本プロジェクトの成果の最も大きな貢献は「分化変異」研究における世界で初めての大規模なメダカの突然変異体のゲノムワイド・スクリーニングである。既に述べたように、脳、体の形態、感覚器、胸腺、内臓諸器官、生殖器・性決定などに関連した300種以上におよぶ胚発生突然変異体の単離に成功し、幾つかの突然変異体の原因遺伝子の解析にまで及んでいる。また本プロジェクトの展開を通して、メダカやゼブラフィッシュを研究用に飼育し継代するシステムが確立され、精子の凍結保存技術を含めた詳細な飼育管理システムが完成している。さらに本プロジェクトと時を同じくして行われたメダカのゲノム解読と相まって、メダカ突然変異体のゲノムワイド・スクリーニングは、日本発の新分野・新潮流の創出という点で特筆されるべき貢献といえる。今後のこの分野における研究発展を考えると、近藤プロジェクトリーダーの卓越した先見性と、それを支援した ERATO プロジェクトが高く評価される。

3.2 研究成果はどのような形で応用に向けて発展しているか

社会的インパクトとしては、本プロジェクトで開発されたメダカの飼育管理システム及び精子の凍結保存技術、さらにはメダカ染色体の RH パネルの作製やメダカ突然変異体の Tilling ライブラリーを作製したことが挙げられる。本プロジェクトで獲得したメダカ突然変異体の生物遺伝学的資源は、今後のメダカ生物学の発展に大きく貢献するばかりでなく、医療分野の発展に貢献できるであろう。また、純系のメダカと変異体とを比較しながら化学物質のホルモン分泌に対する影響などを研究することは、環境汚染問題解決の糸口となる。さらに、Wnt の細胞外分泌機構に関する新規な研究成果は、発生、再生、がん化などの幅広い生命現象の根底をなす分子メカニズムの解明へと繋がるものとして大いに注目される。

また、トランスジェニックイモリの作製は、動物の再生・形質転換のメカニズム研究を再生医療と関連づけて評価されよう。再生の基本的なメカニズムを遺伝子レベルで詳細に明らかにすることは、将来の再生戦略を考慮すると大変重要である。組織再生あつてこそその機能再生であることを考えれば、動物の再生で見られる見事な組織再生メカニズムの基礎研究は、iPS 細胞研究が動き出している現在、組織再生と iPS 細胞をつなぐ基盤研究となり得るとも言える。

3.3 参加研究者はどのような形で活躍しているか

本研究プロジェクトは、「分化シグナル」、「分化変異」、「分化遷移」の3グループからなるが、そこに参加した研究者は近藤総括責任者を含めても10名程であり、他のプロジェクトに比べて少人数である。ERATO 終了後、「分化シグナル」のグループリーダーは、2名の研究者とともに自然科学研究機構・岡崎統合バイオサイエンスセンターに教授として赴任し（1名の研究者はさらに東京大学准教授に就任）、その後も Wnt シグナルの作用機序や、脊椎動物の体節形成の分子メカニズムについて独創的な研究を展開しており、このグループでの人材のキャリアアップおよびさらなる研究活動という点は評価されよう。

次に、「分化変異」グループであるが、ここに最も多くの人員がすぎ込まれた。グループリーダーは現在英国の大学で発生生物学研究室のリーダーとして活躍している。しかし、それ以外では、このプロジェクト研究と関連しつつ職を得て研究を進めている者もいるが、全体として全員が必ずしも大きなキャリアアップにつながったとは言いがたい。これはプロジェクト研究が抱える宿命のようなもので、今後、こうした問題にどのように対処していくのが、ERATO プロジェクトの一つの課題であろう。

最後に「分化遷移」については、この研究が高等動物の再生の問題、ひいては再生医療ともつながる重要な問題を内蔵しているにもかかわらず、得られた優れた研究資産を受け継ぎ、さらに研究を継続・発展するグループが限られているように見えるのも今後のさらなる課題であろうか。

しかし、本プロジェクトは、次の「4.その他」で述べるように、別の意味で、若手人材のキャリアアップとその研究活動に大きな影響を与えており、その点では高く評価されよう。

4. その他

先ず述べたいことは、本 ERATO プロジェクトの一つの大きな特色として、大学の研究室とは切り離して、世界で初めてメダカ突然変異体の大規模スクリーニングを実行したことである。今までこうした研究の展開を比較的苦手としていた日本の発生生物学研究分野にとってきわめて画期的なことといえる。プロジェクトはさらに SORST に受け継がれ、その結果が発生に関する多くの突然変異体の単離とその原因遺伝子の同定、そして遺伝子機能の解明に繋がったことは、本プロジェクト全体としての大きな成功であり、厳正な評価のもとで本プロジェクトを支援した JST に対する評価でもあろう。しかしさらに言えば、現在さらに進展しつつあるこの成果を、どのように生かしていくのかという大きな問題があると云わざるを得ない。本プロジェクトで開発されたメダカの飼育管理システム（飼育水槽装置を含む）は、精子の凍結保存技術などとともに、基礎生物学研究所・メダカバイ

オリソースに引き継がれ活用されているという点は評価するとしても、得られた変異体をさらに活用するような場と研究の支援が必須であり、ERATOに限らずプロジェクト研究の発展的継続という点において、プロジェクトが大きな成果をもたらしたが故に一つの大きな課題が残った。

次に述べたいことは、本総括責任者は、自らが独創的研究を実行するにとどまらず、本プロジェクトを組織し、協力体制を構築しつつ、若手発生研究者を育成したことが、本プロジェクトで大きな成果を挙げることに繋がったといえる。本プロジェクト終了後も、個々のメンバーはいずれも国内外の研究機関において先進的な研究を行っており、発生生物学の広範な分野でそれぞれが独立に指導的な役割を担っている。また、研究員の一人が基礎生物学研究所に移籍し、NBRP「メダカ」のキーマンとして活躍していることは、本プロジェクトの継続性の見地からも特筆に価する。