

ERATO「黒田カイロモルフロジープロジェクト」 追跡評価報告書

総合所見

戦略的創造研究推進事業 (ERATO) の本プロジェクト「黒田カイロモルフロジー」は、その終了後、発展研究(SORST) に受け継がれ推進されて来た。その SORST も本年度で終了しているが、ERATO の追跡評価は SORST の評価を含む事になる。本プロジェクトは、分子カイロモルフロジーと生物カイロモルフロジーの2分野に分かれる。分子のキラリティと生物のキラリティの接点、すなわちキラリティから見たマイクロとマクロの接点の解明を目指すという明確な研究方針のもとで、固体状態での分子のキラリティ制御を基盤とする新しいキラル化学の創出と巻貝の左右性 (巻型) を決定する遺伝子の特定が最も重要な研究課題として挙げられた。

分子カイロモルフロジー分野では、「固体サンプルの真の CD 測定に有用な分光計」の開発と応用研究の発展が高く評価される。この研究成果は、本研究事業独自のもので、世界をリードしており、また分光計として製品化されるなど、発展が目覚ましい。この測定法は、アミロイドシスに関する生体タンパク質の凝集などの研究に有用であり、応用性が広い。またキラル固体化学の研究の推進に必須である。従来固体のキラリティを測定することは困難を極めたが、汎用性のあるキラリティ測定装置を開発するに至り、今後、当該研究分野における効果が大いに期待できる。本装置の使用法の関連化などを図れば、多くの研究者が利用するものと考えられ、研究領域のすそ野を世界に広げるためにも、企業の協力を得て装置が市販化されることを望む。また、本プロジェクトは固体キラリティに関連する研究で優れた研究成果を挙げている。有機固体に関するキラリティの問題は、液体に関するものよりもその研究は困難を極め、未開拓で未知の領域である。とくに結晶化学においては、「結晶の断裂と分子拡散」による固相反応の概念を種々の系で確立している。またキラリティの伝播と増幅の興味深い結果を見いだしている。

生物カイロモルフロジー分野では、巻貝の「左右を決定する遺伝子の同定とメカニズムの解明」研究を遂行し、重要な成果を上げている。特に第3卵割が、今まで当然と考えられていた鏡像対称でなく、右巻き胚と左巻き胚で差があることは、全く新しい基礎的な発見であり、教科書にも掲載されるなどインパクトが大きく、特筆に値する。また、第3卵割を支配する遺伝子が、臓器の左右を決定する遺伝子 *nodal* や *Pitx* よりも上流にあり、生物の最初の左右を支配する、母性因子をコードする遺伝子に相当する可能性が高いことを明らかにしており、今後の発生物学に大きな指針を与えている。なお、該当する遺伝子の同定には至っていないが、有力な候補遺伝子を得ており、今後この生物に新しい技術 (遺伝子ノックアウト生物の作製、トランスジェニック生物の作製) を導入すれば、最終的な証明に至ると期待できる。そこまで至れば、遺伝子産物の機能・活性を調べる事によって、この生物において極性を与える最初の機構が明らかになると期待できる。また、遺伝子の

特定には至らなかったものの、その過程で人為的な物理的的外部刺激によって巻貝の巻型の制御が可能であるという発見に至ったことは、本プロジェクトを代表する成果であるといえる。

以上のように、本プロジェクトの研究は完結していないが、順調に発展しており、戦略的創造研究推進事業 (ERATO) と発展研究 (SORST) の目的と期待に込めている。本プロジェクトの「分子カイロモルフォロジー研究」と「生物カイロモルフォロジー研究」の接点が明瞭でない点もあるが、化学者による生物現象に対する非常にユニークなアプローチと言う事も出来る。なお研究費の主要な部分は、巻貝に関する研究に費やされている。オープンラボとしてのスペースの借用代、学生が得られないための人件費、などの特殊な状況があったようであるが、ERATO から SORST を通して、これだけの研究費が必要であったかどうか、研究費規模がもっと小さくても実行できたかもしれないという意見があったことを付記する。

1. 研究成果の発展状況や活用状況について

創造科学技術推進事業 (ERATO) である本プロジェクトは、その終了後、発展研究 (SORST) に受け継がれ推進されて来た。以前と同じように分子カイロモルフォロジーと生物カイロモルフォロジーの2分野で研究を進展させて来ている。

分子カイロモルフォロジー分野で見ると、やはり注目すべきは ERATO で開発された「固体サンプルの真の CD 測定に有用な分光計 UCS-1, -2」が、さらに UCS-3 へと発展し、多くの系、特に生体タンパク質の凝集などの測定に使用されていることであろう。その測定の正確さと有用性のために、国際的にも多くの共同研究がなされており、今後も発展する成果と思われる。SORST では、さらに全く新しい概念に基づくマルチチャンネル CD 分光計 (MC-CD) が開発されて、高速測定が可能になって来ている。これは、総括責任者が世界に先駆けて先導してきたテーマであり、世界的に見ても高く評価できる。一般ユーザーが簡便に使用できる市販化が望まれる。

ところで、有機固体に関するキラリティの問題は、液体に関するものよりもその研究は困難を極め、未開拓で未知の領域である。キラル固体化学の分野では、種々のキラル分子系が研究され、興味ある結果が報告されている。特に結晶化の包摂による2級アルキルアルコールの光学分割は興味深い。その光学純度も、包摂系を工夫して、向上している。また、等軸結晶の巨視的異方性を実験的に明らかにするなど基礎的な成果に繋がっている。

ほかにも、固体を中心とするキラル結晶場での成果については、固相中での不斉合成、不斉の転写、増幅、制御など、個々については興味深い結果が出ているものの、いずれも **Only one** あるいは **No. 1** とは言い難い。また、目指すべきゴールが見えにくい。前述の世界に1台しかない UCS 装置と組み合わせることで、本プロジェクトでしかなし得ない研究に発展する可能性が大であり、今後大いに期待するところである。

生物カイロモルフォロジーの分野でも、ERATO で行った巻貝の左右を決定するメカニ

ズムに関する研究が、SORST で継続され発展している。特に第3卵割（4細胞から8細胞）では、鏡像対称でなく、右巻き胚と左巻き胚で差があり、右巻きでは spiral deformation (SD)/ spindle inclination (SI) が見られるのに対して、左巻きでは SD/SI が見られず、左旋回転は第3卵割後期に起こっていることが明らかにされた。これらの成果をもとにして、SORST では、さらに発展させている。第3卵割期に小割球を人為的に左右逆に配置すると、巻貝の左右が逆になること、しかし、その子では元に戻ることを解明している。また、臓器の左右を決定する遺伝子 *nodal* や *Pitx* の発現部位も左右逆転しており、第3卵割を支配する遺伝子が上流にあり、生物の最初の左右を支配する遺伝子に相当する可能性が高いことを明らかにした。その後、F10 世代まで連続戻し交配して congenic 系統を確立し、positional cloning で左右を決定している遺伝子の有力な候補（遺伝子 A）を絞ることができた。さらに、その遺伝子 A について、発現パターン、巻型の異なる複数系統間における allele の解析、抗体を作成して蛋白質の局在を調べた。残念ながら、母性因子であるという問題が原因で、遺伝子 A が目的の遺伝子であると言う最終的な証明には至っていないが、5年間の SORST の成果としては充分であろう。従って、「生物カイロモルフォロジー」の部分だけを見れば、ERATO は準備期間で、SORST で研究が発展した形になっている。

2. 研究成果から生み出された科学技術的、社会的及び経済的な効果・効用及び波及効果について

2.1 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

分子カイロモルフォロジーの分野における「異方性の大きな固体サンプルの真の CD 測定に有用な分光計」の開発と応用研究は、本研究事業の独自のもので、世界をリードしており、また分光計として製品化されるなど、発展が目覚ましい。この測定法は、アミロイドシスに関するタンパク質の凝集などの研究に有用であり、応用性が広い。またキラル固体化学の研究の推進に必須である。

装置の開発には膨大な時間とエネルギーを必要とすることは理解するが、本装置の有用性を世界にアピールするためには、共同研究だけではなく、本装置の市販化が望まれる。有機結晶分野だけではなく、バイオ分野への応用を踏まえた研究の方向性も本装置の有用性をさらに確固たるものにするに期待できる。

固体キラル化学に関する研究については、研究レベルは高くソリッドな研究を遂行していることがこれまでの業績から容易に窺える。

結晶化学においては、粉末結晶を混合して乳鉢で機械的に擦ることにより、「結晶の断裂と分子拡散」による固相反応が起こり、その様式は溶液状態のものとは異なることを種々の系で確立している。これは固相反応の基礎として重要な概念である。

生物カイロモルフォロジーの分野では、ERATO および SORST で行った巻貝の左右を決定する遺伝子の同定とメカニズムの解明研究は、もちろん本プロジェクト独自のもので、かつ先駆的なものである。特に第3卵割が、今まで当然と考えられていた鏡像対称でなく、

右巻き胚と左巻き胚で差があることは、全く新しい基礎的な発見であり、教科書にも掲載されるなど、特筆に値する。また、第3卵割左右支配遺伝子が、臓器の左右を決定する遺伝子 *nodal* や *Pitx* よりも上流にあり、予想通りの母性因子である事が判れば、左右非対称性に関する研究に新たな概念を与えるであろう。

以上、ERATOプロジェクトがその後のSORSTにつながり、キラリティに関する自然観の深まりに波及効果を及ぼしていると言える。なお、多額の研究費と時間をかけて、巻貝の飼育と系統の作製を行っているが、研究期間終了後のこうした生物資源の維持・継続には、何らかの対策が必要である。一方で、巻貝の研究を長期的に行うのであれば、ERATOの期間で、この生物の簡便な維持方法（種を保存する方法）を開発しておけば良かったのではないかと感じる。

2.2 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

基礎研究がすぐに応用に繋がることは希であり、特に本プロジェクトのように分子や生物のキラリティに焦点を当てた研究では尚更である。しかし、UCS装置の開発に見られるように、本プロジェクトでは、これまで困難であった固体状態における巨視的異方性を排除した真のCDスペクトル測定を可能にする装置の開発とその改良、感度の飛躍的向上に成功するなど、応用・実用化に向けた取組みを十分、行ってきたといえる。とくに、「異方性の大きな固体サンプルの真のCD測定に有用な分光計」は、数々の特許を得ており、製品化に近づいている。またアミロイドーシスに関するタンパク質の凝集などの研究に有用であり、診断・治療への応用が考えられる。また全く新しい概念に基づくマルチチャンネルCD分光計も特許を出願しており、高速測定が可能で製品化が期待される。本装置の使用法の関連化などを図れば、多くの研究者が利用するものと考えられる。

キラリ結晶化学の分野では今のところ、応用製品化に繋がるものは出ていない。結晶化の包摂による2級アルキルアルコールの光学分割は興味深いが、製品化には光学純度を100%にすることが必須であり、その新しい方法論の開発が望まれる。なお、応用開発は企業の興味に任せることもひとつであるが、彼らはニーズの大きさとの関係から保守的であることも多いため、本プロジェクト内で完結させることが望ましかった。

生物カイロモルフォロジーの「巻貝の左右を決定する遺伝子の同定とメカニズムの解明研究」は、もちろん全くの基礎段階であり、応用研究には結びついてはいない。自然界、特に生物のホモキラリティの根幹に関わる研究課題であり、研究成果そのものが直接応用に繋がることは現時点では期待できないと思われる。しかし、その研究成果のインパクトは大きく、教科書への掲載や、新聞などマスコミにも取り上げられるなど、知的価値創造の観点から見れば、社会的にも大きく評価されている。

2.3 参加研究者はどのような形で活躍しているか

プロジェクト研究体制の問題の一つは、研究期間終了後の研究者の転職であろう。

プロジェクトメンバー（総括責任者を除く）11名(実質10名)のうち、終了直後に職位が未定の方が1名いたが、現在は全員しかるべき職位についている。5名は大学で研究教育に携わっており、プロジェクトにおける研究実績が評価されたものと言える。

ところで、総括責任者の国内外のアカデミアでの活躍は周知の通りである。その一方で、ERATO 終了後、教育・研究機関でポジションを得、活躍している共同研究者の数が4名というのは、SORST による事実上の研究延長があったにせよ、少ない気がする。当時、ERATO 研究員には専念義務が課されるため、なかなか教育経験をもてない、科研費の申請もできないという制度上の制約があったり、新しい分野を切り拓いたためにその研究を続けられるポストを得るのが困難であったという事情は理解できるが、人材のキャリアアップという観点から見て、また、優れた人材を養成することが社会貢献に繋がることから、人材の育成にももう少し傾注する余地があったのではないかと思われる。

3. その他

研究の遂行には二つのやり方がある。一つは、少人数あるいは一人で自由に行うもので、科学研究費（特に基盤研究）がこれに対応する。この場合、あまり評価、評価と言っはいけない。一見、地味な研究であることが多いが、これらの中から、本当にブレークスルーになる成果が少数ながら出てくる。評価の定着は何年か後になることもある。

そのブレークスルーになる成果をさらに発展させるには、多人数の研究者と大きな研究費をつぎ込む意義のある研究を選択してプロジェクト研究とする方法があろう。ERATO も、そのひとつである。多額の研究費をつぎ込むのであるから、評価は必須であり、応用研究よりも基礎研究を対象にすることは ERATO 事業の良い点であろう。JST で、どういよう研究を採択するかが重要となる。

応用指向、目的志向のプロジェクトが多い中で、ERATO 研究は、研究課題、総括を選定の際に、初めから具体的な応用を課すのではなく、本来、画期的な学術的視点や発想の斬新さ等をもとに選ばれてきたと推測する。しかし、5年というプロジェクト期間内に新しい研究の潮流や学問領域を創成することは難しく、SORST という期間延長の道が残されていたことは極めて重要な意味を持っていた。この制度が中止になったことは、ERATO 研究自体が5年以内に確実な成果をあげられる、既存の研究の延長としての意味付けを自ら課したことになり、他の研究制度との明確な違いが希薄化することが危惧される。少なくとも、プロジェクト終了後は慎重かつ適切な評価を行い、特筆すべき研究、特に優れた人材については、国の長期戦略に基づき、期間延長或いは新たなプロジェクトとして継続可能な道を用意すべきと考える。