

ERATO柳沢オーファン受容体プロジェクト事後評価報告書

総括責任者：

柳沢 正史 【テキサス大学サウスウェスタン医学研究センター／教授 兼
ハワード・ヒューズ医学研究所／研究員】

研究体制：

シグナル検出グループ（日本科学未来館）

リガンド同定グループ（テキサス大学）

機能解析グループ（日本科学未来館）

評価委員（あいうえお順、○は主査）：

裏出 良博 【財団法人大阪バイオサイエンス研究所／研究部長】

小川 佳宏 【東京医科歯科大学難治疾患研究所／教授】

○児島 将康 【久留米大学分子生命科学研究所／教授】

馬場 明道 【大阪大学理事・副学長、大学院薬学研究科／教授】

我々評価委員は、2007年1月23日に日本科学未来館において事後評価会を実施した。柳沢正史総括責任者やグループリーダーらが研究成果等に関する発表を行い、また我々は、彼らに対し質疑応答を行った。その後、主査（児島）が他の委員の評価所見等を集約し、ここに評価委員の総意として、本報告書を示すものである。

総合評価：秀（Excellent）

第1章 プロジェクトの概要報告およびプロジェクト運営に対する評価

（1）プロジェクトの全体構想

近年、ヒトや他の動物種のゲノム配列が解読され、ゲノム中にはGタンパク質共役型の受容体（以下GPCR: G-protein coupled receptor）が数多く存在し、これらの大部分は内因性のリガンドが不明な受容体、いわゆるオーファン受容体である。ヒト遺伝子においては嗅覚受容体（これらの大部分もリガンドが未知）を除いても、オーファンGPCRは150～200種類くらい存在する。このオーファンGPCRとリガンドとの研究は、基礎研

究のターゲットとしてだけでなく、創薬のターゲットとして非常に注目を集めているため、多くの製薬企業も参入して非常に競争が激しい分野である。これらのオーファン受容体は、受容体が知られているだけではその生理作用の解明には程遠く、その内因性リガンドが同定され、受容体・リガンドの組み合わせが明らかになって初めて生理作用が解明されていく。

ERATO柳沢オーファン受容体プロジェクトの総括責任者である柳沢正史博士（以下、柳沢総括と略す）は、1988年のエンドセリンの発見後、これまで一貫して生理活性ペプチドの研究を行ってきた。柳沢総括は、オーファンGPCRの重要性に早くから着目し、1998年にオーファン受容体発現細胞株を用いたアッセイ方法によって、オーファンGPCRの1つであるHFGAN72の内因性リガンド・オレキシンを発見した。オレキシンは摂食亢進作用を持つ神経ペプチドで、その後のオレキシン・ノックアウトマウスの研究から、オレキシンが睡眠・覚醒障害のナルコレプシーの原因遺伝子であることが明らかにされた。これら一連のオレキシンに関する研究は、単にオーファン受容体のリガンド同定というだけでなく、摂食と睡眠・覚醒の制御機構を明らかにするなど、1つの重要な研究領域を開拓した画期的な研究である。

本プロジェクトは、このような柳沢総括自身の研究経過を踏まえ、まだ数多く存在するオーファン受容体について、その内因性リガンドを探索し、新規な細胞間情報伝達ネットワークの機能解明を行い、生体内の高度な制御機構を解明することを目的として、2001年10月に発足した（研究終了：2007年3月）。

（2）研究の枠組み

本研究プロジェクトでは、3つの研究グループが密接に連携しながら研究が進められた。

- ・ シグナル検出グループ（グループリーダー：酒井寿郎）
- ・ リガンド同定グループ（グループリーダー：柳沢正史総括が兼任）
- ・ 機能解析グループ（グループリーダー：桜井武）

シグナル検出グループと機能解析グループは日本科学未来館（東京）で、リガンド同定グループはテキサス大学サウスウェスタン医学センター（米国ダラス）で、それぞれ研究を実施した。日本科学未来館では、プロジェクト発足とともに実験室と機器設備を整えた。機器設備はHPLC（高速液体クロマトグラフィー）やハイスループットの細胞アッセイシステム、電気生理学機器、共焦点レーザー顕微鏡などであり、プロジェクトの推進に必要なものが整備された。

プロジェクトでは、5年間の研究期間にわたって適切な人数のポスドクやテクニシャンを採用して研究を行い、多くの若手研究者が育成された。

（３）研究グループ間および外部研究グループとの協力関係

研究チームは、柳沢総括の下で優れた研究体制を構成してきた。本ERATOプロジェクトがうまく運営された要因として、柳沢総括の強力なリーダーシップが必要だったことは言うまでもないが、酒井・桜井の両グループリーダーがかつて、柳沢総括の本務先であるテキサス大学に留学していたことがあり、気心が知れた研究者によるチーム構成、および密な情報交換を可能とし、もって米国ダラス在住の柳沢総括による日本の研究運営を円滑に進めたと推察される。このことは発表された論文からも裏付けられ、プロジェクトの複数の研究グループのメンバーが加わった発表論文が多く、3グループ間で行った研究もある。

また外部の研究グループとの共同研究も多く、これらの共同研究は単に名前を連ねるようなものではなく、研究を進めるのに必要な共同研究であった。柳沢総括がダラス在住であり、米国科学アカデミー（National Academy of Sciences）の会員であることにより、本ERATOが国内外の研究者による多くの共同研究として発展した。

（４）総括責任者の指導力、運営力

このERATOプロジェクトによって得られた研究成果等は、論文発表数が100編近くあることや、その他の学会活動や社会的活動からみても、柳沢総括が十分な指導力を発揮して各グループを統率し、うまくプロジェクトの運営を行っていたと考えられる。物理的な距離の隔たりを克服して、統一性のある研究ができるかを危惧していたが、担当者らの努力により極めて生産性の高いプロジェクトとして終了することができたと思う。しかも柳沢総括は本拠地がダラスであるため、プロジェクト期間中の日米間の頻繁な往復はかなり過酷なものだっただろう。十分な成果をあげ無事にプロジェクトをやり遂げて安堵していることと思う。

第2章 評価の詳細

（１）プロジェクト全体について

このオーファン受容体プロジェクトの目的は、オーファンGPCRの新しいリガンドを見つけ出し、エンドセリンやオレキシン研究に匹敵するようなインパクトのある研究分野を開拓することである。

このようリガンド探索研究を研究テーマとする場合、5年間の限られた研究期間では、時によると全く新規のリガンドが見つからないことが十分に考えられるので、プロジェクトのメンバーにとってはかなりのプレッシャーになったのではないかと思う。

それでも本プロジェクトは、期間中にいくつかの新規リガンドを見つけ出し、またその機能的意義をいくつか解明した。さらに、今後も非常に期待を持たせる未公表の成果も多く得ている。プロジェクトの発足前からの十分な準備と、発足後の集中的な取り組みがあったからだろう。

本研究プロジェクトの期間中にリガンドの発見・同定が行われたオーファン受容体は、GPR7/8、GPR109B、GPR103、GPR41の4種類である。見つかったリガンドのうち、GPR7/8受容体リガンドのNPB/NPW、GPR103リガンドのQRFP、GPR41のリガンドである短鎖脂肪酸に関しては、他グループからの論文発表が先であった。しかし学会や研究会での柳沢総括らの発表などから判断すると、本プロジェクトはかなり早い段階でこれらのリガンドを同定しており、単にリガンド同定の論文発表だけならば真っ先に行うができただろうということである。それが他のグループより発表が遅れたのは、単にリガンドを見つけたという論文を発表するのではなく、生理作用を十分に明らかにしてまとめた論文に完成して発表しようという、柳沢総括の研究スタイルによるものである。そしてこのスタイルを貫いているからこそ、これまでエンドセリンやオレキシンに関する一連のすばらしい研究成果が生まれてきたのだと思う。現にこのプロジェクトでもNPB/NPWが不安・ストレスの制御に深く関わっていることを明らかにしたが、これは先にリガンド発見を報告したグループにはない研究成果である。このNPB/NPW系に関しては受容体の機能が低下しているヒトの遺伝子変異を見つけ出しており、今後の大きな展開が期待される。GPR41に関しても、脂肪酸がリガンドであることだけでなく、欠損マウスの作成と表現系の解析から重要な研究結果を得ている。

新規のリガンド同定以外の研究では、ともかく一連のオレキシン研究に対する評価が高かった。柳沢総括らによるオレキシンの研究は、その発見から生理作用の解明、ノックアウトマウスの表現型解析とナルコレプシーの原因物質としての位置づけ、さらに疾患治療への応用までを行ったことになる。このようなストーリー性を持った研究ができたことをうらやましいと感じるのは私だけではないだろう。この研究で導入された研究手法や得られた知見は、高次脳機能の理解に大きく貢献する大変重要な研究であるとして、評価委員の意見は一致した。

以下には個々のグループごとに研究テーマを評価していく。

(2) シグナル検出グループ（グループリーダー：酒井寿郎）

シグナル検出グループの5年間の主要な研究成果には、次のものがある。

- ・ オーファン受容体GPR103の内因性リガンドの精製、構造決定、生理作用の解析 (PNAS 2006)
- ・ インスリン抵抗性における代償的な膵島過形成に関与するSOX6の発見 (JBC 2005)
- ・ インスリン分泌促進因子のスクリーニングと同定 (BBRC 2005)

- ・ オーファン核内受容体PPAR δ およびHNF α に関する研究 (PNAS 2003)
- ・ アセチル-CoA合成酵素2の転写調節機構の解明と遺伝子欠損マウスの作成・解析 (JBC 2004)

オーファン受容体GPR103の内因性リガンドの精製、構造決定、生理作用の解析 (PNAS 2006; 103(19):7438-43) については、このGPR103リガンドの同定に際し、本研究グループが開発したリンパ球 (Jurkat細胞) を使った低ノイズで高感度なアッセイ系が用いられた。一般にGPCR受容体の発現細胞株のアッセイでは、内因性に発現されているGPCR受容体 (オーファンのもの、リガンド既知の受容体の両方ある) のために、探索の対象としている受容体に対する反応が隠されてしまうことが多い。研究グループでは、内因性のGPCR受容体の発現が少ないためにバックグラウンドが低い細胞として、リンパ球系のJurkat細胞を使い、この欠点を克服した。GPR103リガンド (QRFPと名づけられている) は生体内での組織含量が低く、精製と構造決定には約2年間費やし非常に苦労したと聞いている。QRFPリガンドの最初の論文発表は、先に製薬企業の研究グループによってなされたが、彼らはデータベースを活用した*in silico* のアプローチによって同定したものであって、生体内に実際に存在する分子フォームは確認していなかった。本研究グループは非常な苦労の末に、脳からの精製に成功し、その分子フォームを明らかにした。一般に、生理活性ペプチドは必ずしも前駆体から予想されるプロセッシングを受けるとは限らないし、本プロジェクトで明らかになったNPBのように、修飾された生理活性ペプチドの例もあるので、組織から実際に精製して構造解析を行わないと本来の分子フォームとはかけ離れたものになったり活性に変化が生じたりすることがある。そのため、QRFPを実際に精製して構造決定したことは非常に意義のあることである。さらにQRFPとGPR103の分布を調べ、QRFPがマウス脳の *periventricular* (脳室周囲) と *lateral* (外側) の視床下部領域に存在し、GPR103はこれとは異なる脳の部位に存在していることを示した。生理作用としてQRFP投与によって摂食行動が刺激されるとともに活動量や代謝率が上昇した。またNPY 1型受容体の阻害剤の前投与によって、摂食量増加は抑制された。このように、QRFPが強力な摂食亢進性の神経ペプチドであることを明らかにした。GPR103のノックアウトマウス作成も進行中であり、今後の解析が待たれる。

また本研究グループでは、膵臓 β 細胞のアッセイ系を構築し、インスリン分泌促進因子として、既知の4種類の生理活性ペプチドや3種類の新たな合成化合物を同定し、その作用機序を明らかにした (Biochem Biophys Res Commun. 2005; 333(3):778-86)。ただ、膵臓 β 細胞をターゲットにしたオーファンGPCRリガンドの探索では、新規の内因性リガンド同定に至らなかったのは残念であった。

その他にも本研究グループは、膵島過形成に関与するSOX6、オーファン核内受容体PPAR δ およびHNF α 、アセチル-CoA合成酵素2など、代謝・エネルギー調節機構に関する良い研究を行った。

(3) リガンド同定グループ（グループリーダー：柳沢正史総括が兼任）

リガンド同定グループの5年間の主要な研究成果には、次のものがある。

- ・ オーファン受容体GPR7/8の内因性リガンドNPB/NPWの発見と生理作用の解明（PNAS. 2003;100(10):6251-6 および PNAS. 2005;102(28):9942-7）
- ・ オーファン受容体GPR41のリガンドが短鎖脂肪酸であることの発見（PNAS. 2004;101(4):1045-50）
- ・ オレキシン・システムの解析（Neuron. 2003 Jun 5;38(5):715-30、Neuroscience. 2005;130(4):983-95、およびPNAS. 2004;101(13):4649-54）
- ・ ナルコレプシー治療へのオレキシンの応用
- ・ 摂食に関連した生体内時計の存在部位がDMH（dorsomedial hypothalamic nucleus）であることの発見（PNAS. 2006;103(32):12150-5）

これ以外にも、別のオーファン受容体の新規リガンド同定に成功している（現在は、未公表）。

NPB/NPWに関する（PNAS. 2003;100(10):6251-6 および PNAS. 2005;102(28):9942-7）研究では、先の中間評価の時点で発見されていたオーファン受容体GPR7/8の内因性リガンドNPB/NPWについて、NPBのノックアウトマウスを作成してその表現型を解析した。NPB欠損マウスはadult onset（成人発症）な肥満となり、その受容体であるGPR7欠損マウスの表現型と似ていた。さらにNPB欠損マウスは炎症性疼痛に対して痛覚過敏を示した。この痛覚過敏は化学的疼痛、熱性疼痛、電気刺激などに対しては見られなかった。これらの結果は2005年に論文発表されている。

さらに中間評価後に判明した重要なことは、GPR7/NPW系のストレス行動における役割についてである。これらはGPR7ノックアウトマウス（機能解析グループが中心）とNPW欠損マウス（本研究グループが中心）の表現型の解析から明らかになった。GPR7は扁桃体に高発現しており、この部位は不安や恐怖、学習、記憶などに重要な部位であることが知られている。GPR7欠損マウスは明暗ボックスで明るい側にいる時間が短いことから不安行動が亢進しており、resident-intruderテストに異常な反応を示した。また空間記憶に異常はないが、恐怖記憶や脅威に対する反応に異常が見られる。GPR7はストレスや恐怖、脅威に対する反応を制御して、扁桃体に関連した行動をコントロールしていると考えられた。

さらに本研究グループは、GPR7のリガンド側のNPW欠損マウスの表現型を解析し、NPWがストレス行動の制御に重要であることを示した。NPWは脳幹部のドーパミン産生細胞に存在し、またCRFと共存して、扁桃体に神経線維を投射している。柳沢グループはこのNPW欠損マウスにおいてホルマリンによる化学痛覚刺激を行ったところ、野

生型マウスでは常に刺激部位をなめる反応をするのに、欠損マウスでは時に刺激部位をなめなくなることを見出した。さらにここからが本グループの素晴らしいところであるが、この刺激部位をなめる反応がみられないのは、ホルマリン刺激後にマウスを新しいケージに移した時にだけであることを見つけたことである。さらにNPW欠損マウスをラットと同じケージに入れたときにラットを怖がらないなど、NPWとストレスとの関係を中心に、非常に興味深い表現型を見出している。ストレスに伴う恐怖や不安の脳内分子機構の解明と、中枢・末梢のクロストークの解明が期待される。

またGPCRリガンド関連では他に、GPR41のリガンドが短鎖脂肪酸であることを同定し公表した (PNAS. 2004;101(4):1045-50)。本研究グループは、マウス脂肪細胞株やマウスの脂肪組織由来の初代培養細胞に対して、短鎖脂肪酸がレプチン発現を刺激することを見出した。またマウスにプロピオン酸を経口摂取させると、血中レプチン濃度が上昇することを示した。アミノ酸配列にホモロジーのあるオーファン受容体GPR40、GPR41およびGPR43のリガンドが脂肪酸であることは先に報告されているが、レプチンとの関連を示した本研究の今後の展開が期待される。さらに本研究グループは、GPR41をGFP標識したトランスジェニックマウスを作成し、腸管におけるGPR41発現細胞の同定に取り組んでいるし、GPR41ノックアウトマウスを作成し、これがdextran-sulfateによる腸管炎症反応に抵抗性であることを明らかにした。GPR41の腸管炎症疾患における役割の解明や治療への応用が期待される。また食品のような環境因子と生体の相互作用に対して新しい分子機構の解明が期待される。

オレキシン関連での本グループの研究では、オレキシン欠損マウスとオレキシン受容体2型欠損マウスの表現型の比較がある (Neuron. 2003 Jun 5;38(5):715-30)。両欠損マウスとも、同程度に異常なノン・レム睡眠発作と覚醒状態の断片化などナルコレプシー発作が見られた。一方で、カタプレキシー様発作においてオレキシン受容体2型欠損マウスの発作がオレキシン欠損マウスよりも軽度であるなど、両者の違いを示した。

オレキシン関係の研究では他には、ナルコレプシーの過眠症治療薬として使われるモダフィニールが野生型マウスよりもオレキシン欠損マウスにより効果的に作用すること (Neuroscience. 2005;130(4):983-95)、ヒトのナルコレプシーモデルであるオレキシン神経破壊マウスにおいてオレキシン投与でナルコレプシー様症状を改善できること (PNAS. 2004;101(13):4649-54)などを明らかにした。ヒト・ナルコレプシーの治療にオレキシンが有効であることを示した。

他には、これまでの本研究グループの研究とは少し異なる分野の研究も展開している。それは、摂食に関連した生体内時計の存在部位が、DMH (dorsomedial hypothalamic nucleus)であることを突き止めたことである (PNAS. 2006;103(32):12150-5)。一般に視床下部のSCNが、生体のサーカディアンリズムを支配していることがわかっており、マウスやラットに一定時間だけ餌を与える制限給餌をすると、給餌前に予知行動がみられるようになり、制限給餌に合わせたSCNとは別の生体内リズムに支配されることが知られていた。しかし、この摂食関連の生体内時計の存在部位はこれまで全く不明であっ

た。本研究グループは、まずオレキシン欠損マウスに制限給餌を行っても予知行動が起これないことを見出した。次いで制限給餌を続けて、脳内のどの部位に時計遺伝子periodが発現して振動するのかを詳細に調べたところ、視床下部の背内側核にperiodの発現誘導が見られ、制限給餌の時間に一致して発現が亢進した。これらの結果は、「脳内にあった腹時計」として、新聞やテレビなどに多数とりあげられ、非常に話題になった。摂食と生体リズムとの関連についての重要な研究成果である。

(4) 機能解析グループ（グループリーダー：桜井武）

機能解析グループの5年間の主要な研究成果には、次のものがある。

- ・ オレキシン・システムの解析（Neuron. 2005;46(2):297-308、およびNeuron. 2003;38(5):701-13）
- ・ オーファン受容体GPR109Bのリガンド同定と機能解析
- ・ GPR7ノックアウトマウスの表現系解析

その他に、USAG-1（Uterine sensitization associated gene-1: USAG-1）が骨形成タンパク質（BMP）のアンタゴニストとして作用し、USAG-1をブロックすることで腎障害を軽減できることを見出した（J. Clin. Invest. 2006;116(1):70-9）。

本研究グループでは、従来から行ってきたオレキシン研究を中心に、オーファンGPR109Bのリガンド同定など重要な成果を得ている。特に本グループによるオレキシンの研究は、発見からノックアウトマウスの解析を経て、オレキシン神経変性マウスの作成、オレキシン神経のネットワーク解析、GABA系との関連などへの展開を見せており、非常に高いレベルの研究である。また、オーファン受容体のリガンド探索でもGPR109B（HM74）のリガンドが、D-アミノ酸であることを同定し、これが好中球の走化性を引き起こすことを明らかにした。

オレキシン・システムの解析に関しては、本グループのオレキシン研究が、その計画的かつ緻密なアプローチをもとに、結果を導いたものであり、非常に高いレベルの研究であるといえる。このERATOの5年間で、次のような一連のオレキシン研究を展開した。

- A) オレキシン神経が特異的に変成するようなトランスジェニックマウスを作成し、これがナルコレプシーを示すことを明らかにした（Neuron. 2001;30(2):345-54）。
- B) オレキシン遺伝子のプロモーターを利用して、オレキシン神経でGFPが特異的に発現するようなトランスジェニックマウスを作成した（Neuron. 2002;36(6):1169-81）。GFPを目印にしてオレキシン神経だけを単離し、これがグルコースや摂食抑制性のレプチンによって抑制され、摂食亢進性のグレリン

によって刺激されることを明らかにした (Neuron. 2003;38(5):701-13)。

- C) 破傷風毒素とGFPの融合蛋白質をオレキシン神経に特異的に発現するトランスジェニックマウスを作成し、視床下部外側野のオレキシン神経から発する神経ネットワーク網を明らかにした (Neuron. 2005;46(2):297-308)。
- D) オレキシン神経でGABAB受容体だけを欠失したコンディショナルなノックアウトマウスを作成し、これが著しい睡眠・覚醒状態の断片化を示すことを見出し、オレキシン神経の活動にGABAB受容体が非常に重要であることを示した。
- E) 視床下部のオレキシン神経、NPY神経、MCH神経、POMC神経をGFPで標識し、個々の神経細胞について摂食抑制性ホルモンのレプチンの作用を調べた。その結果、レプチンはオレキシンとNPY神経細胞を過分極させ、POMC神経を活性化することを見出した。
- F) オレキシン過剰発現のトランスジェニックマウスを作成し、このマウスでは過剰な覚醒状態によって睡眠が分断されていることを見出した。

以上のように本グループは、遺伝子改変マウスのテクニックを駆使し、オレキシン神経を解析する強力な系を作り上げた。またこれらの系の解析も、とても素晴らしいものである。オレキシン神経によって、モノアミン系神経（覚醒センター）/VLPO（睡眠センター）のバランス調節が行われることが睡眠覚醒のメカニズムの本質であるとのモデルは、とても興味がある。

以上の研究で使用した多数のトランスジェニックマウスやノックアウトマウスを、作成・維持していくのは非常に大変だが、このERATOプロジェクトによって可能になったものと思う。

オーファン受容体GPR109B (HM74) のリガンド同定とその役割に関しては、本グループは、オーファン受容体GPR109B (HM74) のリガンドがD-Phe、D-Trp、D-kynurenineなどのD-アミノ酸であることを明らかにした。このGPR109Bのリガンドは、先に他のグループからニコチン酸であると報告されていたが、ニコチン酸の受容体に対するアフィニティーは非常に低く、別の真のリガンドがあるのではと推測されていた。本グループは、CHO細胞にGPR109B受容体を発現させ、cAMPの産生抑制活性から、D-アミノ酸をリガンドとして同定した。さらにGPR109Bがヒト好中球に多く発現し、D-アミノ酸が走化性因子として作用していることも見出した。

このリガンド同定は組織から精製したものではなく、リガンドのライブラリーから同定したものである。本グループの優れている点は、単にリガンドの同定だけでなく、好中球の走化性という生理作用も見つけたことである。

GPR7ノックアウトマウスの解析に関しては、既に（3）で記載した。今後の研究展開で非常に面白そうなのは、本グループがGPR7受容体のヘテロ異常やホモ異常のヒトを見つけていることである。これらのGPR7のヘテロおよびホモ変異のヒトが、どのような特徴的な性格・性質を持っているのかに対し、興味がある。

第3章 終わりに

柳沢総括は、評価委員である小川や児島と同世代に属する研究者で、その中でも昔からリーダー格の存在である。また柳沢総括は、これまでにエンドセリンやオレキシンで画期的な研究をいくつも発表しており、彼の研究や論文によって、生命科学の研究がこれほど面白いのかと思ったり、また刺激を受けたりした研究者も多いことであろう。

若くして超一流の研究を成し遂げ、米国で研究室を持ち、さらにそこでも素晴らしい研究を行うなど、とにかく研究者としての経歴が型破りなため、柳沢総括は若い世代の研究者に抜群の人気がある。そのため、柳沢総括が発表する論文や新聞・雑誌の記事などが若手研究者に与える影響は大きい。ERATOプロジェクトが終了しても、柳沢総括には、今後も米国での研究活動の合間に定期的に帰国して講演を行い、日本の若手研究者に刺激を与えて欲しい。また若手研究者だけでなく、日本の全世代の研究者にも刺激を与えて欲しい。

ダラス在住の柳沢総括は、外からみたときの日本の科学界の問題点をしばしば新聞や雑誌で指摘している。昨年度も朝日新聞に捏造問題に関する意見、毎日新聞の理系白書など、いくつかの重要な提言や意見を発表している。日本の生命科学に対して外から、言いにくいことを言ってくれる存在は、貴重である。これからも、耳に痛い意見を発言して欲しい。

ERATOは研究費の総額が多く、それに見合った研究成果を求められるために、総括責任者としての役割はかなりのストレスではなかったろうかと推察する。しかも柳沢総括は、プロジェクト中の日米間の頻繁な往復を必要とし、かなり過酷なものだったと思う。無事にプロジェクトをやり遂げ、我々も安堵している。プロジェクトの事後評価会において、新しいペプチド性リガンドの発見を垣間見せてくれ、プロジェクト後もますます研究が展開していくものと理解している。これまでのエンドセリンやオレキシンの研究のように、近い将来に再び我々をわくわくさせ、サイエンスの感動を与えてくれるような研究を期待している。我々一同、柳沢総括をこれからもずっと応援していきたい。

以上