

## ERATO 山本環境応答プロジェクト事後評価報告書

【研究総括】 山本 雅之（東北大学大学院医学系研究科／教授）

【評価委員】（委員はあいうえお順）

宮園 浩平（委員長：東京大学大学院医学系研究科／教授）  
井上 正宏（大阪府立成人病センター研究所生化学部門／部門長）  
後藤 由季子（東京大学大学院分子細胞生物学研究所／教授）  
仲野 徹（大阪大学大学院医学研究科／教授）  
村松 正實（埼玉医科大学ゲノム医学研究センター／教授）

### 評価の概要

山本環境応答プロジェクトは筑波大学先端学際領域研究センターを研究実施場所として、2002年11月に発足した。研究体制を3つに分けそれぞれに挑戦的でありながら、明確かつ戦略的なミッションを与えた。これらのチームは手法も目的も異なる構成とし、3つのグループの連携をねらうことにより、学術から社会への繋がりを力強くカバーした。

本プロジェクトは「環境ストレスに対する生体の応答」という社会的にも重要なテーマに取り組んだ。この新規領域開拓に向けて設定された全体構想に揺らぎはなく、強い指向性をもってプロジェクトが遂行されたことが伺えた。5年という限られた期間の中ではあったが、効果的な研究推進により生体の環境に対する応答の仕組みへの理解が著しく深まり、後述のように、環境応答の具体的分子機構の解明の一環として **Keap1** と **Nrf2** の相互作用の仕組みとその意義などの解明、低酸素応答におけるエリスロポエチン産生細胞の発見を初めとする大きな成果を上げた。

「食物と酸素」などを中心とした環境因子の毒性と解毒能力を生物の環境適応の主要な要因として考え、現在考え得る最も強力な手法によりその分子メカニズムの解明に取り組み、この数年間で毒物学を環境応答学として一新した。生命科学における日本発の潮流を生み出したものであり、高く評価される成果である。

ERATO 山本環境応答プロジェクトは、卓越した研究水準を示し、当該分野において世界を先導するグループとなっている。プロジェクトで提唱してきた環境応答の概念は世界中に浸透しつつあり、この研究成果は薬物毒性、炎症性疾患、癌の発症機構の解明につながる新しい道を鮮やかに切り開くものである。その社会的、産業的なインパクトは、今後想像を超えるものとなるであろう。本プロジェクトの研究活動を総合的に評価し、評価委員の総意として、戦略目標「技術革新による活力に満ちた高齢化社会の実現」に資する十分な成果が得られたと評価する。

## 1. 研究プロジェクトの設定および運営

### 1-1. プロジェクトの全体構想

本プロジェクトは東北大学の山本雅之研究総括のグループが長年行ってきた転写因子の研究の過程で、**Keap1-Nrf2** という環境ストレスに応答する新たなシステムを発見したことに始まる。この環境応答のシステムにおいて重要な役割を果たす「食物と酸素」に着目し、特に環境ホルモン、食餌性親電子物質、低酸素環境などに対する生体防御機構を解明することを目指して2002年11月に発足した。環境応答は生物の持つ本質的な能力の一つであり、食物や酸素、毒物に対する生体応答を環境応答としてとらえ直そうとする本構想は **ERATO** にふさわしい壮大かつ独創性の高いものであった。

本研究は生体の環境応答の基本概念を構築しようとするものであるが、最終的には不完全な環境応答反応が原因となる多くの病態の予防、及び治療に貢献することが期待される。特に、本研究における薬物代謝機構に関する知見は薬剤や食品添加物、農薬等の評価に結びつくものと考えられ、もって健康な食生活と安心して暮らせる生活環境の実現に寄与し、「技術革新による活力にみちた高齢化社会の実現」に向けて大いなる一步を踏み出す待望のプロジェクトであった。

### 1-2. プロジェクトの枠組みや研究体制、および研究活動の状況

本プロジェクトでは上記課題に取り組むために、山本研究総括が当初所属していた筑波大学先端学際領域研究センターに研究実施場所を設置した。研究開始時には初期投資を重点的に行うアクセントを付けた研究費の運用により、効果的に研究の推進が行われた。また、プロジェクト事務所を初めて大学内に設置するなど、研究以外の部分の体制作りにも熱心に取り組み、研究サポート体制を含めて万全の研究体制を構築した。

食物や酸素の過不足やそれ自身の有する毒性が生体に及ぼすストレスとその適応機構について解明するために、その分子機構を考えられる最も有効な3つの方法論、1) 遺伝子改変マウスの作成と解析、2) ゼブラフィッシュを用いた順方向遺伝学、3) 実際に働くタンパク質の同定と相互作用の構造解析、を担うグループを編成した。この3グループは山本総括の統率力により、相互に有機的に連携した。成果の面においてもこの連携体制の特質を活かした山本プロジェクトらしい成果を多く生み出した。人材育成面においても専門を異とする研究員との切磋琢磨はもちろんのこと、個々の研究員の成長を適切に促し、構成メンバーの多くが **ERATO** 終了後の職を確定した。平成19年度には山本研究総括の異動により一部のグループを東北大に移したが、研究進捗への影響も最小限に食い止めた。

このように研究プロジェクトの設定及び運営に関しては申し分なく、特に優れた確かつ効果的であったと認められる。本プロジェクトでの研究成果が、環境応答学を切り開く偉業につながったことも高く評価できる。また、プロジェクトで生み出した成果は、将来、産業や医療などの広い分野への発展が十分に期待できる。

〔研究プロジェクトの設定および運営〕 a+（特に優れて的確かつ効果的であった）  
 〔研究活動の状況〕 a+（特筆して望ましい研究活動・展開を示した）

## 2. 研究成果

### 2-1. 個体応答グループ

環境応答は個体の全身のネットワークを使った生存戦略であるため、細胞レベル、あるいは個々の臓器レベルでの解析では十分ではなく、個体レベルの総合的な解析を行うことが必要である。この明確な指針の下、マウス個体を用いて環境応答の分子機構の解明を目指す研究グループである。遺伝子改変マウスを用いた研究は長い解析期間と大きな設備投資を必要とするのが通常であるが、医療応用可能性のある信頼性の高いデータを生み出すことが可能であり、マウスを用いて分子機構から生理的応答までをも幅広くカバーする本グループは本プロジェクトの特徴を担っている。

主な成果を上げても、腎臓におけるエリスロポエチン産生細胞（Rep 細胞）の同定、BAC トランスジェニックマウス系の確立、エリスロポエチン遺伝子の低酸素による誘導、赤血球が胎生期には肝臓から腎臓に産生する場を移すプロセスの解明など数えればきりが無い。特に、腎臓におけるエリスロポエチン産生細胞の同定は、長年にわたり謎であったテーマの核心に迫る内容であり、高く評価されるべき成果である。上記のような臓器内の局在や臓器特異性の研究は、個体を用いなければ明快な答えを得ることはできず、プロジェクトの体制の利点を十分に生かした研究成果を展開したと評価される部分である。また通常のノックアウトマウスの作成に加えて、BAC トランスジェニックマウス法によって Rep 細胞特異的な遺伝子発現系を確立したことは特筆に値する。操作が容易な BAC ベクターを用いた遺伝子変異の個体への導入は、今後の研究に大きな寄与をすると予想される。

### 2-2. 順方向遺伝学グループ

環境ストレスに対する応答型生体防御システムの代表である Nrf2-Keap1 システムに着目し、ゼブラフィッシュを用いた順方向遺伝学を活用して、そのバラエティーに富んだ誘導機構、制御機構に関わる因子を探索することを目的とするグループである。

山本プロジェクトにおいては全く新規の取り組みであり、異色の研究テーマであったと言えよう。順方向遺伝学ではプロジェクト研究期間の5年では短すぎたのではないかとの思いもある。しかし、順方向遺伝学は構想の重要な位置付けを担っており、順方向遺伝学を用いようとするならば、Nrf2-Keap1 システムを有する脊椎動物を対象とする以外にあり得ない。このような時間と実験動物の制約の中で、本グループでは変異の導入-変異系統の樹立-ポジショナルクローニング-遺伝子機能の解析という研究のフローを確立し、単離された変異体の原因遺伝子の同定、親電子性物質に応答して GFP 発光するトランスジェニック系統の開発などを進めた。実験系の構築をゼロから着手したにも関わらず、非常にバラエティーに富んだ成果を上げている。

親電子性物質に応答して発光するトランスジェニックフィッシュの開発では、薬剤に応答した誘導を全身でリアルタイムに知ることができる利点を生かしており、将来的には創薬におけるケミカルスクリーンや毒性試験などへの応用が期待できる。また、順方向遺伝学解析では複数の有望な遺伝子を得ることに成功しており、今後の解析が期待される。Keap1 の比較生物学的解析により、環境応答システムの進化的な役割などへの興味深い知見を得るなど、生物学的にも重要な成果をもたらすこともできた。本グループの成果はプロジェクト全体からみても、その役割を十分に果たしており、高く評価されるべきものである。

### 2-3. 分子・細胞応答グループ

本グループでは活性酸素種や食餌性異物である親電子性物質によるストレスに対する生体防御機構の分子メカニズムを解明することを目指した。構造解析やドメイン解析など様々な手法を駆使することにより、Keap1-Nrf2 システムの分子的な基盤を明らかにしようとするものである。

大きな成果としては Keap1 による Nrf2 の制御機構の解明がある。両分子のドメイン解析と結合解析、及び構造解析の手法を巧みに利用して、このタンパク質が作る複合体の様相を明らかにし、Keap1-Nrf2 システムが親電子性物質を感知する仕組み (Hinge & Latch モデル) を提唱した。これはストレスセンサーがストレスを感知するために生命が編み出した高度なカラクリの本質に迫るものである。トランスジェニック相補レスキュー系の確立も、特筆に値する。Keap1 レスキュー系に関しては Keap1 の生理的発現を実現するプロモーター領域の同定から生理的統合機能 (例えば炎症制御、内皮細胞のシェアストレスなど) の解明に至るまでを手がけており、大変重厚な研究となっている。

全体的に広汎の研究が大変順調に進み、生体の環境に対する応答の仕組みへの理解が著しく深まった。Keap1 と Nrf2 の相互作用とその意義など従来の毒物学には見られないインパクトを持つ発見があり、低酸素応答におけるエリスロポエチン産生細胞の発見はエポックメイキングな成果であった。

上述のように ERATO での取り組みにより、生体の環境応答の問題に対する科学技術的アプローチの一つの典型例を確立したといえることができる。現在は直接的には産業や医療への応用にはつながっていないが、近い将来、本プロジェクトでの成果は産業的・社会的にも大きな波及効果をもたらすものと予想される。環境汚染を初めとする種々のストレスの問題は生命科学だけの問題に留まらず、環境汚染への対応など社会的に大きなインパクトを持つ題材であり、上記取り組みにより ERATO において果たすべき使命を十二分に果たしたものと高く評価する。

〔研究成果 (科学的側面)〕 a+ (成果として秀逸である)

〔研究成果 (産業・社会的側面)〕 a+ (成果として秀逸である)

### 3. 総合所見

本プロジェクトは「環境ストレスに対する生体の応答」という社会的に重要なテーマに取り組んだ。この新規領域開拓に向けて設定された全体構想に揺らぎはなく、強い指向性をもってプロジェクトが遂行された。研究体制を3つに分けそれぞれに挑戦的でありながら、明確かつ戦略的なミッションを与えた。これらのチームは手法も目的も異なる構成とし、3つのグループの連携をねらうことにより、学術から社会への繋がりまでを幅広くカバーした。

5年という限られた期間ではあったが、効果的な研究推進により生体の環境に対する応答の仕組みへの理解が著しく深まった。2章でも述べたように、環境応答の具体的分子機構の解明の一環として **Keap1** と **Nrf2** の相互作用の仕組みとその意義などの解明、低酸素応答におけるエリスロポエチン産生細胞の発見などの大きな成果を上げ、プロジェクト発足当初は未知であった「環境応答」というキーワードを世界中に浸透させた。

人の健康を考える上で、それに最も影響を与える因子として「食物と酸素」を見出したのは卓見であった。それらの毒性と解毒能力を生物の環境適応の主要な要因として考え、その分子メカニズムを現在考え得る最も強力な手法によりこの数年間で毒物学を環境応答学として一新してしまったと言える。これは生命科学における日本発の革命とも見ることができ、極めて高く評価される成果である。

このように、ERATO 山本環境応答プロジェクトは、卓越した研究水準を示し、世界を先導するグループとなっている。プロジェクトで提唱してきた「環境応答」の概念は世界中に浸透しつつある。この研究成果は薬物毒性、炎症性疾患、癌の発症機構の解明につながる新しい道を切り開き、社会的、産業的なインパクトは、今後想像を大きく超えるものとなるであろう。上記を総合的に判断し、評価委員の総意として、戦略目標「技術革新による活力に満ちた高齢化社会の実現」に資する十分な成果が得られたと判断する。

〔総合評価〕 **A+** (戦略目標に資する十分な成果が得られた)

以上