

ERATO高柳オステオネットワークプロジェクト 事後評価（最終評価）報告書

【研究総括】 高柳 広（東京大学 大学院医学系研究科／教授）

【評価委員】（敬称略、五十音順）

大島 悦男（協和ファーマケミカル株式会社／代表取締役社長）
菊谷 仁（大阪大学 微生物病研究所／教授）
須田 年生（熊本大学 国際先端医学研究機構／機構長・卓越教授）
鍋島 陽一（委員長；先端医療振興財団 先端医療センター／センター長）
深見 希代子（東京薬科大学 生命科学部／教授）

評価の概要

ERATO 高柳オステオネットワークプロジェクトは、骨を司令塔とした他臓器を制御するネットワークを「オステオネットワーク」と名付け、その全貌を解明することで、我々脊椎動物が持つ生体高次機能の制御システムを新しい視点から理解し、将来のヒトの疾患治療法開発に役立つ知見を得ることを目的とするもので、独創性、挑戦性、先進性において非常に高いレベルにあるプロジェクトである。

骨は、脊椎動物に特異的な組織であるにもかかわらず、従来 of 医生物学においては、単に生体を支持し運動を可能とする硬組織としての認識にとどまってきた。しかし、骨は、単なる運動器の一部として働くだけでなく、外界や他臓器からの刺激に応答し、能動的に生体制御に関わる制御器官として捉え直す時代にさしかかっている。

本プロジェクトの体制は、オステオネットワーク解析グループ、オステオimmunologyグループ、オステオサイト・マウスジェネティクスグループの3グループから構成された。高柳研究総括の卓越したマネジメントの下、プロジェクト全体に挑戦的かつ献身的なチームワークが形成され、質の高い研究成果が継続的に生み出されてきた。これまでに、高いレベルにあるプロテオーム解析技術、トランスクリプトーム技術等を駆使して、網羅的な機能スクリーニングによって、セマフォリン4Dなどの骨全身制御因子（オステオカイン）としての性質を持つことが示唆される分子を同定し、遺伝子改変マウスの作製により、その生体内での機能を解析し、明らかにしている。ここで得られたセマフォリン4Dの骨芽細胞に関する新しい機能の知見は、臨床効果の確認にまで駒を進める順調な展開となっている。また、関節の炎症や骨破壊を強力に引き起こすT細胞を発見したインパクトは非常に大きく、関節リウマチの発症や増悪の診断解析方法や治療薬の開発等に繋がっていく期待感が大きい。また、従来、難度が極めて高いとされてきた、骨細胞を単離する技術を確立した点も高く評価できる。

研究成果は、Natureをはじめとしたトップジャーナルに掲載され、オステオネットワークという概念が国際的にも高く評価されるとともに、多方面の研究者を強く刺激し、高柳研究総括は日本骨免疫学会を設立、初代理事長に就任した。また、関節リウマチなど、骨に深刻なダメージを与える難治性自己免疫疾患の新規治療・診断法の開発、加齢ないし病的な要因による骨量減少の新規治療・診断法の開発に繋がる新知見を明らかにし、さらに創薬ターゲットの同定へと発展させた。今後、様々な臨床応用への展開が期待され、社会的にも大きく貢献できる。

以上のとおり、ERATO 高柳オステオネットワークプロジェクトは卓越した研究水準を示しており、戦略目標である「生命システムの動作原理の解明と活用のための基盤技術の創出」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

骨は、脊椎動物に特異的な組織であり、脊椎動物の生体の要であるが、運動器の一部として末梢の効果器のレベルに位置づけられてきた。しかし、骨は内分泌系により制御されてカルシウム・リンなどのミネラル代謝と密接に関わるだけでなく、造血幹細胞を維持し、血球細胞や免疫細胞を末梢血中に動員する重要な器官でもある。さらに、近年、骨を一種の分泌器官としてみなす動きが始まりつつあり、骨は免疫系との相互作用に限らず、全身制御をも司る器官であることが明らかになってきている。このように、骨は単なる運動器の一部として働くだけでなく、外界や他臓器からの刺激に応答し、能動的に生体制御に関わる制御器官として捉え直す時代にさしかかっている。しかしながら、その制御システムの全貌や分子機構は、ほとんど明らかになっていない。骨における外界からの刺激感受機構や骨による全身制御機構の解明は、脊椎動物を特徴づける新しい生体制御機構の理解をもたらすと期待され、極めて意義深い。

高柳研究総括は、世界に先駆け、関節リウマチに伴う炎症性骨破壊が、破骨細胞分化因子RANKLの異常発現症であることを提唱した。さらに、このRANKL発現に関わる破骨細胞誘導性T細胞が、Th17細胞であること見出すなど、骨と免疫との関係に注目し、その共通の制御機構の解明を進め、生体における骨の新たな位置づけを確立した。即ち、骨と免疫系の不可分な関係に基づく新たな生体制御システムを見出し、骨免疫学という新たなパラダイムへと発展させた。

このような背景のもと、ERATO 高柳オステオネットワークプロジェクトは、骨を中心とした生体制御ネットワークをオステオネットワークと名付け、骨と他臓器との相互作用を多角的に検索し、その分子実態の解明と遺伝子改変マウスによる実証、並びに治療応用の分子基盤の確立を目指して研究を進めてきた。

以上のように、本プロジェクトは、高柳研究総括がこれまで切り開いてきた骨と免疫の融合領域である骨免疫学という概念の提唱を基に、新たな方向性を模索し、骨免疫学をさらに発展させたものとして、オステオネットワークという新たな概念の確立を目指したものと言える。本プロジェクトは骨と骨髄環境の相互作用、骨と他臓器との相互作用、骨と免疫系との連関等の解明を企図し、革新的な技術開発をその推進力にして取り組もうとする野心的な構想であり、実現性を考慮しつつ、独創性、挑戦性、先進性がある優れたものであり、ERATO にふさわしいものとなっている。

1-2. プロジェクトの目標・計画

本プロジェクトは、骨免疫学の推進、オステオカインの同定、全身性疾患に伴う骨組織の細胞を介した病態制御や骨異常機構の解明を基盤として、脊椎動物に特異的な組織である骨の観点からの生体高次機能を理解し、骨と骨髄環境ならびに他臓器との相互作用に関連する疾患群に対する新規治療戦略の分子基盤確立を目指した。本プロジェクトで主眼となっている骨による全身制御ネットワークの解明では、骨と骨外臓器との連関を検索するため、骨特異的な遺伝子改変マウスを作製し、体系的な知識・実験技術を用いた広範なスクリーニングを必要とする。そのため、最先端のマウスジェネティクスを骨分野に応用し、従来の研究領域の枠組みを超えた研究体制を構築し、網羅的な骨髄環境や全身組織の解析を可能とし、オステオネットワーク解明を試みた。研究体制としては、オステオネットワーク解析グループ、オステオイムノロジーグループ、オステオサイト・マウスジェネティクスグループの3つの研究グループが設置され、得られた成果を互いに利用しあいながら、有機的連携を保って研究を進めることを基本方針とした。

オステオネットワーク解析グループでは、骨による骨外臓器の制御機構の解明、生体ミネラルリレーション制御機構の解明、オステオネットワークを標的とする創薬を目指した。オステオイムノロジーグループは、骨による免疫細胞や骨髄構成細胞の制御機構の解明、炎症性骨破壊に関わる免疫細胞と破骨細胞活性化機構の解明、骨と免疫系の相互作用と共通性の解明を目指した。また、オステオサイト・マウスジェネティクスグループは、メカニカルストレスに対する感受・応答分子の同定と骨制御機構の解明、骨と他臓器による生理および病態の連環の解明、オステオネ

ネットワーク解明のための細胞特異的遺伝子改変マウス作製・解析システムの作出を目指した。それぞれ、革新的、挑戦的な研究計画であり、新しい概念の確立を目指した計画である。オステオサイト・マウスジェネティクスグループの研究は、全体の基盤を成す研究として位置づけることができるが、オステオネットワーク解析グループおよびオステオイムノロジーグループの研究については、広い領域をどのように統一的に理解し、解明するかについての視点にやや弱い部分があると思われる。また、あえて言えば、解析手段として網羅的解析という手法を採用したことにより、解析対象分子が広がっており、やや分散している印象も否定できない。実際の解析では、遺伝子改変マウスの解析が大きな位置を占めている。幸い、興味深い変異表現型が解析されていることからインパクトの高い成果に繋がっているが、今後、さらに一步踏み込み、分子機構の解明をどこまで進めていけるかという点に注目したい。チーム全体のエネルギー、解析能力の高さに支えられて、よい結果に結びついているが、プロジェクト終了後、研究分野全体を俯瞰し、世界のリーダーとしての位置づけを確保していくためには、目標、解析計画、研究体制を含めて、再検討する機会が必要になると思われる。

本プロジェクトは、骨による全身制御ネットワークの解明、全身生体系による骨制御ネットワークの解明を目的として、関連因子の網羅的な解析から特定された分子の遺伝子改変マウスの作製と解析、骨細胞の分離と培養系の開発など、先駆的な技術開発を研究基盤に据えて解析と融合の両方向の検討を進めており、その成果を革新的な薬剤開発に展開することを視野に入れたものとなっている。これらは、ERATO の研究期間に鑑みて非常に挑戦的であったと言えるが、現時点までの達成度は、そうした危惧を越えたレベルにあると言える。

1-3. プロジェクトの運営

本プロジェクトの研究体制は、オステオネットワーク解析グループ、オステオイムノロジーグループ、オステオサイト・マウスジェネティクスグループの3グループから構成されている。異なる研究領域の非常に活発な若手研究者をグループリーダーとしており、挑戦的な研究が自由に行える研究体制が整えられている。この研究体制の下、いずれも非常に高いレベルにあるプロテオーム解析技術、トランスクリプトーム技術等を駆使して、網羅的な機能スクリーニングから生理活性タンパク質を同定している。さらに、研究労働量を要するノックアウトマウスの作製やコンディショナルノックアウトマウスの作製を短時間に成し遂げ、*in vivo* 検討を加えることで研究をより重層的かつ融合的に進めることに成功している。革新性の高い骨細胞培養系の構築や骨細胞特異的な遺伝子のノックアウトマウスの作製などプロジェクト全体に挑戦的かつ献身的なチームワークが形成され、高柳研究総括の卓越したマネジメントによって質の高い研究成果が継続的に生み出されていると評価できる。また、本プロジェクトは、国内外の研究者等と連携して研究が進められている。なお、高柳研究総括はERATO 研究期間中に東京医科歯科大学から東京大学に異動したが、それに伴う研究実施場所の変更の影響も最小限に抑えられた。全体として、適確にプロジェクトが運営されたと判断する。一方で、臨床試験に向けた研究の展開も行われており、社会還元が強く意識された運営となっているものの、臨床応用の観点から、臨床医との共同研究や臨床検体を用いた研究をもう少し取り入れることを考慮してもよかったのではないかと考え、今後の展開に期待したい。

なお、平成25年度10月1日付けでオステオサイト・マウスジェネティクスグループのグループリーダーがさがし研究者として採択され、プロジェクトから離れることとなった。これに伴い、オステオサイト・マウスジェネティクスグループをオステオサイトの解析を進めるグループ、遺伝子改変マウスの作出を行うグループに分けて研究が進められることとなり、これは発展的改変と言えるかもしれないが、不安材料でもあった。しかし、研究が順調に進捗、発展しており、不安材料を克服したと判断する。

〔研究プロジェクトの設定および運営〕 a+（十分に的確かつ効果的である）

2. 研究の達成状況および得られた研究成果

2-1. オステオネットワーク解析グループ

オステオネットワーク解析グループは、骨による全身制御を担う因子オステオカインの同定を行い、その標的細胞・組織における細胞間情報伝達機構や作用機序を分子レベルで明らかにすることを目的として研究に取り組んだ。本グループでは、骨構成細胞の網羅的トランスクリプトーム解析、プロテオーム解析・データベースを駆使したスクリーニングによって浮かび上がった新たに注目された分子について、分子機構の解明とともにコンディショナルノックアウトマウスの解析まで行うことで、その機能を詳細に検討しており、質の高い研究が行われたと評価できる。

オステオカインの同定という観点からは、破骨細胞が分泌するセマフォリン4D が、骨芽細胞上のプレキシシンB1 に作用し、骨芽細胞の分化誘導を抑制することを明らかにした点を評価するが、今後、セマフォリン4D を用いて骨芽細胞と破骨細胞の連関に迫り、新機軸を出せるかが重要な課題であり、多くの因子が同定されるなかで包括的な見方が必要になると思われる。その他にも、骨芽細胞が分泌するセマフォリン3A が、破骨細胞の分化抑制と骨芽細胞の分化促進とを同時に行うことで骨の恒常性に関与することや、骨芽細胞が分泌するIL-7 が、リンパ球前駆細胞の分化を支持することなど、これらの分子がオステオカインとしての性質を持つことを示唆する成果が得られており、十分な成果をあげていると言える。しかし、これまで同定されたオステオカイン候補分子の機能は骨の中での相互作用に限定されており、骨と他の臓器の関係というオステオネットワークの概念を発展させる結果には至っておらず、骨特異的に発現する分子の骨外臓器への影響についての検討が今後の課題として残された。骨芽細胞、骨細胞、破骨細胞を除去したマウスの作製を通じた全身臓器等に作用するオステオカインの探索が進行しており、これらから結果が出てくると、本来の目的であるオステオネットワークの解析が大きく進展するものと期待される。

骨と脂肪代謝システムに関するいくつかの興味深い知見も得られている。特に、転写因子Maf ノックアウトマウスが骨量減少と脂肪髄の増加といった老人性骨粗鬆症様の症状を呈することを見出したことは、加齢、肥満と言った老化現象ないし成人病を背景とした骨関連疾患の理解に繋がる可能性があり、高齢化社会における健康寿命の改善に資する研究への展開が期待される。今後、骨芽細胞と脂肪細胞分化の振り分け機構の理解をより一層深めていくためには、間葉系幹細胞の分化研究を導入することが必要になると思われる。

臨床応用の面からは、セマフォリン4D の中和抗体の臨床試験に向けた動きが進んでいるなど、研究成果の社会貢献に向けても一定の波及効果が現れている。また、将来的にセマフォリン3Aの血中濃度測定による骨関連疾患の診断バイオマーカー開発につながっていく期待もできる。

オステオネットワークの生体恒常性における機能を理解していくためには、見出されたオステオカイン候補分子の機能が局所に限定されるものなのか、全身に波及するものなのかを見極める必要があるが、時間ファクター、濃度勾配ファクター、シグナル伝達様式等の要素解析とそれらの統合的理解においては、総じて極めて精緻な取り組みがなされ、結果として完成度の高い成果に繋がっており、これらの精度の高い基盤情報が次の発展、展開に結びつくものと期待される。

また、骨芽細胞、骨細胞、破骨細胞を除去したマウスを作製したが、これらのマウスの利用を細胞特異的オステオカインの同定、機能解析に留めることなく、骨を構成する細胞間相互作用研究領域全体を支える研究資源として広く活用されるよう配慮してほしい。

2-2. オステオイムノロジーグループ

オステオイムノロジーグループは骨免疫学の更なる飛躍を目的として研究に取り組んできた。本グループでは、炎症性骨破壊に関わる免疫細胞と破骨細胞活性化機構、骨・免疫系の共通分子による相互作用・制御ネットワークの解明を目指し、多くの成果を上げた。特に、滑膜線維芽細胞由来のIL-6 の作用により、転写因子Foxp3 陽性の制御性T細胞が分化転換し、Foxp3 陰性のTh17細胞（exFoxp3Th17細胞）となって関節の炎症や骨破壊を強力に引き起こすことを発見し

たインパクトは非常に大きく、関節リウマチの発症増悪の診断解析法の開発や、これまでの関節リウマチ治療薬の効果に関する考察の機会を与え、将来的にはexFoxp3Th17 細胞の制御を軸とした画期的な新薬の開発や、関節リウマチ患者のより適切かつ効果的な個別化医療に繋がっていくことが期待される。

また、RANKLが多発性硬化症で自己反応性T細胞が脳血管バリアを越えて中枢神経組織浸潤し、慢性的炎症を惹起することに必須であることを見出した成果は注目に値する。RANKL阻害剤がステロイド製剤等に加えて難治性疾患である多発性硬化症の治療に用いられる可能性を示しており、今後の発展が期待できる。

骨芽細胞除去マウスと骨細胞除去マウスを用いた解析から、骨髄造血制御にかかわるオステオカイン候補分子を見出した点、骨と免疫細胞の両システムに関与する遺伝子をトランスクリプトームにより網羅的に解析し、複数の遺伝子を同定した上で、遺伝子改変マウスの作製により、骨と免疫細胞の両機能で重要な役割を持つことを見出している点は興味深い。造血幹細胞の研究者との連携により、進展が期待できる。

さらに、破骨細胞前駆細胞上に発現するあるFc 受容体に着目し、それが破骨細胞分化を制御することを見出している。また、免疫複合体が結合することで破骨細胞が活性化される機構を見出した。同様の現象は関節リウマチにおける骨破壊に限らず、全身性の骨粗鬆症の一因になることも解明された。これらは従来全く知られていなかった免疫系と破骨細胞の相互作用様式であり、疾患および加齢等による骨量の変化との臨床疫学的なデータ集積と解析結果が待たれる。また、ヒトFcγIII 受容体には多型が知られている。これまで自己免疫疾患の遺伝的疾患背景因子として明確な因果関係は報告されていなかったが、臨床像との連結を示唆する解析も行われており、免疫複合体による破骨細胞分化制御という全く新しい制御機構を解明し、さらに疾患との関連解明へと進展することを期待したい。

健康状態では自己寛容を維持するT 細胞が、炎症環境下では自己免疫疾患を引き起こすT 細胞へと分化転換するという発見は、関節リウマチ以外の自己免疫疾患の発症機構の解析にも大きな影響を与えることは必然であり、成果の影響力の大きさは高く評価できる。Th17 細胞分化におけるIκBζの役割の解明を行うなど、非常に高い質の研究が行われている。さらに、胸腺上皮細胞での自己免疫性T細胞の選別に関わる因子として新規遺伝子Fezf2を同定し、Fezf2遺伝子を欠損したマウスの解析により自己免疫疾患の発症を抑えていることを示唆したことは注目に値する。転写因子Aireによる末梢抗原遺伝子発現制御機構だけでは説明できなかったT細胞の自己免疫寛容の仕組みや、Fezf2に固有の細胞内シグナル伝達機能の解明にも成功しており、新たな治療法の開発にも繋がる成果である。

多岐にわたる分子を解析しているという点から、分子の数だけ研究テーマがあるという状況になっており、全体を統一的、俯瞰的に理解し、生命システムの深い理解に資するという点を常に意識して今後の研究を進めることが重要だと思われる。また、骨あるいは関節を場にした免疫学研究にとどまっているという印象が拭えず、オステオネットワークの発展という目的の範疇から考えると少し物足りなさは残るものの、質の高い研究が十分なスピード感で進展していることの方をよりポジティブに評価すべきと考える。

2-3. オステオサイト・マウスジェネティクスグループ

メカニカルストレスやホルモンなど生理活性分子の感受・応答については、骨細胞がその責任細胞であるという可能性が示唆されているが、骨細胞の細胞特性やその機能はほとんど不明である。オステオサイト・マウスジェネティクスグループは骨細胞の細胞培養アッセイ系やin vivo 評価に適したモデルマウスを独自で開発し、環境・全身生体系による骨リモデリングの制御機構を解明すること、また遺伝子改変マウスの作製と解析を通して、オステオカインとオステオネットワークの生理的・病理学的意義を明らかにすることを目標として研究に取り組んだ。本グループでは、第一に、世界に先駆けて骨から骨細胞を取り出す方法を開発した点を大きく評価したい。骨細胞特異的に蛍光を発する遺伝子改変マウスを作出することにより、難度の極めて高い骨細胞の単離

培養系を確立したことで、間違いなく一つの壁を打ち破った。骨細胞の未解明の特性や機能を研究する上で、世界の最先端に立ったと言える。その結果として、骨細胞が骨のリモデリング開始に関する司令塔であること、さらに、骨細胞特異的RANKL ノックアウトマウスの作製と解析によって、骨細胞がRANKL を発現し破骨細胞を支持するオステオネットワークの主要細胞であることを明らかにした。この研究成果は世界の骨細胞研究をリードする研究として高く評価できる。今後、骨細胞の遺伝子解析などを通して、骨芽細胞から骨細胞への分化、骨細胞における突起の形成などの特殊分化の過程、骨細胞恒常性の維持と更新など、新しい研究領域が開拓されることが期待される。なお、メカニカルストレスの実態解明は、骨細胞の三次元培養系の開発や、関連遺伝子のノックダウンや強制発現系を用いた取り組み過程にあるが、実際の骨内の状態を培養系で再現するにはまだ工夫が必要と感じられ、今後は数理的な解析手法なども取り入れたシミュレーションも重要になってくると思われる。

また、本グループにおいては、短期間に多種の遺伝子改変マウスを作製することで、オステオカイン候補分子の機能解析にタイムリーに貢献し、プロジェクトの研究全体を支えた功績は大きく、その解析力は高く評価できる。特に、作出に成功したRANK発現細胞の生体内可視化マウス、細胞系列特異的除去マウスは研究資源としての有用性も高く、特色ある成果を出している点が評価でき、今後も多くのマウスの系統解析を進めることで更なる成果が期待される。これら作製した遺伝子改変マウスについては、関連する研究分野全体が活用する道を開き、研究分野の発展のために貢献してほしい。グループ再編成後も、若いチームリーダーによってメカニカルストレスに対する骨制御機構の解明についての新たな展開を示している点も、今後に期待が持てる。一方、本グループにとって、最も重要、あるいは興味深いと思えるテーマを設定し、分子機構解明に向けて研究を深化させることも肝要である。

以上に基づき研究成果を俯瞰すると、3 グループともに優れた研究が展開され、ERATOとして、質、量ともに十分な成果を達成した。高いレベルにあるプロテオーム解析技術、トランスクリプトーム解析技術等を駆使して、網羅的な機能スクリーニングからオステオカインとしての性質を持つことが示唆される分子を同定し、さらに、遺伝子改変マウスの作製を短時間に成し遂げ、*in vivo* 検討を加えている。また、骨細胞特異的に蛍光を発する遺伝子改変マウス用いた骨細胞の単離は鮮やかで、これまで、硬組織の中に埋まっており、見過ごされてきた骨細胞の単離という積極的な挑戦が見られた。また、こうしたマテリアルを利用することで、間葉系細胞の分化解析にも応用できるものと期待される。研究成果の多くが骨の中での相互作用に限定されており、骨と他の臓器の関係というオステオネットワークの概念の確立の点では、まだ十分な成果とは言えない面はあるものの、論文未発表のデータが多く蓄積されてきており、今後の展開が期待されるものとなっている。全体的に俯瞰すれば、骨免疫学の発展においては、十分な成果があったと言いきれる。新たに同定したオステオカイン候補分子、骨細胞の分離技術の確立、多数の遺伝子改変マウスの作製など、今後の研究の基盤となる多くのデータが得られており、これらを総合的に捉え、革新的、挑戦的な研究にフォーカスを絞り、次の高みに進んでほしい。

医療や産業への応用についても、数多くの分子標的候補を同定していることから期待が持てる。特にセマフォリン4D の骨芽細胞に関する新しい機能の発見は、中和抗体の臨床効果の確認を目指す治験が視野に入るまで駒を進める順調な展開となっており、骨量減少性疾患に対する応用が期待される。

研究成果は、*Nature* をはじめとしたトップジャーナル等に発表され、オステオネットワークという概念が国際的にも高く評価されるとともに、多方面の研究者を強く刺激している。また、骨形成促進剤等の特許出願がなされており、知的財産の確保も考慮されている。なお、確立された骨細胞の単離培養系の作製方法などは、独創性および新規性も高く、知的財産化できるものはないか更なる検討をしてほしい。

〔研究の達成状況および得られた研究成果〕 a+（十分に高い水準にある）

3. 研究成果の科学技術、社会・経済への貢献

3-1. 科学技術への貢献

近年、臓器間相互作用の重要性が脚光を浴びており、本プロジェクトは、従来、脊椎動物の運動器としての位置づけであった骨が、生体制御をはじめとする多様な生命現象に深く関わるとの仮説のもと、臓器間相互作用の制御を担うオステオカインの同定とその機能解析によるオステオネットワークの解明を目的として研究を展開した。海外で、骨の産生するタンパク質が神経細胞等に作用することが報告されるなど、世界的にこの分野の競争が激しくなっている中、本プロジェクトで見出された新知見は、骨を中心とする生体制御系への関心を高め、成果はNatureなどのトップジャーナルに掲載されている。学術的なインパクトもあり、オステオネットワークという新たな領域を開きつつあることから、国際的にも高く評価されるべきものである。また、解析対象として浮かび上がった分子は、いずれも多様な機能を持っており、本研究の成果は骨に留まらず、関連する多様な研究領域の発展をもたらすものと期待される。

3-2. 社会・経済への貢献

骨粗鬆症、関節リウマチは、骨に深刻なダメージを与える代表的な疾患であり、新規治療法の開発が切望されている。本プロジェクトでは、これらの疾患の新規治療・診断法の実現に繋がる病態解明が進み、かつ、創薬ターゲットが同定されており、臨床応用に近い成果が得られている。既に、セマフォリン4Dに関しては、研究成果を基にした新規抗体医薬の臨床開発が開始されている。また、老人性骨粗鬆症の発症・増悪に関わる因子がいくつか同定されている。また、骨細胞の機能としてのメカニカルストレスセンサーの解明が進むことで、運動の効果や寝たきりの予防など、高齢化社会における健康寿命の改善に資する研究成果が期待できる。骨形成促進剤、骨量増加に関する特許も出願されており、臨床応用への展開も着実に進んでいると言える。また、自己免疫疾患分野での治療への貢献も期待でき、多発性硬化症など他の多くの疾患への治療へ繋がる可能性を持っている。日本は世界から注目される高齢化先進国であり、本プロジェクトから派生する医療分野での高齢化対策、健康寿命の改善策は、新たな日本の産業力にも転換できるものと期待ができ、科学技術イノベーション創出に寄与していると判断できる。本研究成果が新たな疾患治療法・診断技術の開発や健康寿命延長に資することが大いに期待される。

〔研究成果の科学技術、社会・経済への貢献〕 a（貢献が期待できる）

4. その他特記すべき事項

4-1. 若手研究者支援

プロジェクト参加研究者からは、新たなアカデミックポジションを得た研究者、さきがけ研究者として採択された研究者が出ており、若手研究者の育成やキャリア支援においても十分に行われている。研究終了時に多数のメンバーの雇用継続、就職先の確保が課題であったが、プロジェクト終了に向けて論文執筆を進め、評価の高い論文として取りまとめられており、また、研究代表者が次の大型研究助成に採択され、研究体制を維持、継続していることから、これらのことを若手研究者の育成に結び付けてほしい。

4-2. アウトリーチ活動

アウトリーチ活動に関しては、学会発表の他、日本免疫学会主催の一般公開シンポジウムなどでの講演や情報公開が行われており、その重要性が意識されたプロジェクト運営となっている。また、これらの活動にも基づいて骨免疫学会を立ち上げ、理事長として活躍しており、更なる発展を期待する。しかしながら、骨粗鬆症など骨に関しては一般の関心も強いので、アウトリーチ活動に対して、さらに力を入れてもよいと思われる。一方、最近は過度なマスコミ発表や研究成

果とは関係のない報道が横行しており、過度な期待や明らかに間違った世論が形成される事態を産んでいる。引き続き節度ある発表に努めてほしい。

5. 総合評価

骨を生体恒常性維持に関わる中心臓器として捉えようという野心的な構想に基づき、オステオネットワークの存在立証のために、骨と骨髄環境の相互作用、他臓器との相互作用、免疫系との連関に関わる未知のエビデンスを、短期間にかつ多面的に取得しようと企図し、さらには個別の臓器に関わる検索の域を越えて、複雑な骨-他臓器間コミュニケーションの包括的な理解を目標とした本プロジェクトは、独創性、挑戦性、革新性において非常に高いレベルにある。

本プロジェクトでは、高いレベルにあるプロテオーム解析技術、トランスクリプトーム解析技術等を駆使して、網羅的な機能スクリーニングからオステオカインとしての性質を持つことが示唆される分子を同定し、さらに、遺伝子改変マウスの作製を短時間に成し遂げ、*in vivo* での検討を加えている。作出された遺伝子改変マウスは、今後の関連領域の重要な研究生物資源となると期待される。果敢な取り組みから成功させた骨細胞の画期的新規培養法は、プロジェクトの研究基盤に厚みを持たせる展開となり、今後の骨を中心とした恒常性の解明や、メカニカルストレスの解明にも強力な研究資源となるであろう。また、新規骨細胞培養法自体が産業応用できる可能性もある。

プロジェクト全体に挑戦的かつ献身的なチームワークが形成され、短期間で多くの重要な成果が継続的に生み出されたことは、リーダーの卓越したマネジメントの証左であり、また若手研究者が刺激を受け、着実に育成されたと言える。今後の成果創出についても、高柳研究総括が平成27年度に科学研究費助成事業（特別推進研究）の研究代表者として採択されており、ERATOにおける成果を基盤として、更なる発展が期待される。

研究成果の具体的な臨床応用に関しても、骨量減少性疾患の治療を目的としたセマフォリン4D中和抗体の臨床応用に向けた動きも進んでおり、基礎研究の領域を超えた展開が進んだことも高く評価できる。それ以外にも、炎症性骨破壊に関わるexF_{oxp3}Th17細胞の存在と関節リウマチにおける役割、骨と脂肪代謝に介在する連関の解明など、病態理解に関わる重要な新発見が相次いでいる。加えて、既に論文になっているものの他にも、ERATOの目的に沿ったデータが水面下でかなり出て来ている。これらの成果を革新的な治療法や診断法の開発に繋げていくには、なお多くのハードルを乗り越える必要があるものの、将来の実用的アウトプットには大いに期待できる。

本プロジェクトのこれまでの成果は、Nature およびその関連誌など、評価の高い国際誌に掲載され、概念としてのオステオネットワークの存在とその学術的および医薬学的研究意義を十分に認知させたと言える。また新聞紙上等でも複数回掲載されるなど、大きな関心をよんでおり、医薬学関係者のみならず、医療従事者、産業界、患者、さらには多くの一般市民など社会全体の注目を集めている。

こうしたことから、本プロジェクトは総合的にERATOの目的に十分に適い、また非常に高い目標設定をERATOの研究期間に鑑みて十分に達成し、顕著な業績をあげたと言える。今後は、プロジェクトの成果を社会に還元するために、臨床系の医学者や産業界の関係者とこれまで以上に積極的に議論して行くことが望ましい。また、国際的な評価をさらに高めるために、国外での成果発表や概念の浸透策を図ることにより、目に見える研究を目指してほしい。

優れた研究は多くの研究を地道に積み上げ、結果を丁寧に検証し、一枚の絵画に仕上げていくことによって成し遂げられる。現在得られている研究成果は、それぞれ優れたものであるが大きな絵のなかの一つのピースである。いずれも重要なピースであり、大きな広がり地歩となると推定されるピースである。今後の研究により、それぞれのピースの回りに新たなピースが付け加えられ、今は散在しているピースが繋ぎ合わさり、大きな絵の輪郭が現れ、最後に一つの絵が完成することを期待する。

以上を総合的に判断すると、ERATO 高柳オステオネットワークプロジェクトは卓越した研究水準を示していると認められ、戦略目標「生命システムの動作原理の解明と活用ための基盤技術創出」の達成に資する十分な成果が得られたと評価する。

〔総合評価〕 A+（十分な成果が得られた）

以上