

独立行政法人**科学技術振興機構**

**創造科学技術推進事業**

**追跡調査報告書**

**高井生体時系プロジェクト(1994 ~ 1999)**

**総括責任者 高井義美**

**2005 年 3 月報告**

## 「高井生体時系プロジェクト」追跡調査報告書要旨

「高井生体時系プロジェクト」は、生体時系制御 (バイオタイマー) 機構の解明を目的として、大阪大学大学院医学系研究科高井義美教授を総括責任者とし、1994年10月から1999年9月までの5年間にわたり実施された。1999年末に3名の外部評価委員による事後評価が実施され、新しい細胞間接着機構の発見等、質量ともに優れた成功例であるとい評価が与えられている。

今回、プロジェクト終了5年後の追跡調査を実施するに当り、総括責任者の高井義美教授、外部有識者6名、プロジェクトに参加した研究者・技術者6名に対するインタビューを行い、プロジェクト研究のその後の展開状況、研究成果の科学技術へのインパクト、産業的波及効果、参加研究者のその後の活動状況などを聴取した。さらに、文献・資料調査、アンケート調査とあわせてプロジェクト成果の今日的意義を評価した。高井プロジェクトの基本的な考え方は「蛋白質分子間相互作用を指標として、神経シナプスあるいは上皮細胞間結合を読み解く」ことで、細胞の特定ドメインに着目して、細胞集合体の機能的な結び付きを解析した先駆的な研究として、その成果は今日的視点からも意義があるといえる。

本プロジェクトでは多くの新規分子を発見しているが、最大の成果はネクチン系とい新しい細胞接着機構を見出し、これまでカドヘリン系のみが注目されていた細胞接着領域にもう一本の新しい柱を構築したことである。その後の研究で、ネクチンはカドヘリンと協調して細胞-細胞間の接着帯(AJ)及び密着帯(TJ)の形成を制御していることが明らかになり、ネクチンの細胞接着系における役割がほぼ解明された。その成果が多数の論文や総説として発表されている。また、ネクチンとカドヘリン、インテグリンなどのクロストークのメカニズムが解明されて、ネクチンが細胞接着だけでなく、細胞極性や細胞運動をも制御していることが示唆されている。これらの成果は国際的にも高い評価を受け、ゴードンカンファレンスはじめ著名な学会での招待講演、論文の被引用件数、キーワード検索による世界の関連論文数などの定量データでもそのことが検証できる。

本プロジェクトのもう一つの成果は神経シナプスにおける新しい構成因子の発見であり、それらの機能解明の研究も継続して実施されて興味深い成果が出始めている。この分野は実験が困難で世界的に競争の激しい分野であるが、今後の発展が期待されている。

本プロジェクトは生物科学の基礎研究であり、その成果が直接病気の治療や医薬品開発といった具体的な産業的波及効果に結びつくものではない。しかし、その基礎科学的な成果は将来癌の転移・浸潤、また、記憶や痴呆の問題の解明に繋がる可能性を秘めている。

総括責任者の高井義美氏は以前から生化学の研究者を育てることで定評があり、本プロジェクトに参画した研究者・技術者もその後大学や企業の研究所で研究リーダーとして立派に育っている。また、このプロジェクトの業績で新たに博士号を取得した人や博士研究員として新たに米国留

学を経験した人も多く、いずれも、このプロジェクトに参加したことで、物の考え方、研究のストーリー作り、研究の進め方等の基本的なことを学ぶことが出来、その後の研究生生活に非常に役立っていると述べている。これも本プロジェクトの成果の一つとして評価される。

1. はじめに .....	1
2. プロジェクト研究終了後の科学技術を取りまく環境の変化 .....	2
3. 研究の継続性とその後の展開 .....	3
3.1. プロジェクト目標の達成状況 .....	3
3.2. プロジェクト研究成果の意義 .....	3
3.3. 研究のその後の展開 .....	4
3.4. 科学技術へのインパクト .....	8
4. 研究成果の波及効果及びインパクト .....	11
4.1. 産業的波及効果 .....	11
4.2. その他 .....	12
5. 参加研究者の活動状況 .....	12
5.1. プロジェクトから育った人材の状況 .....	12
5.2. 学位取得 .....	13
6. 創造性科学技術推進事業に関する意見 .....	16
6.1. 事業の意義 .....	16
6.2. 仕組み、運営面に関する提言 .....	16
6.3. その他 .....	20
7. アンケート調査結果 .....	22
7.1. 新たな科学、技術分野の開拓 .....	22
7.2. 学会、分科会、研究会等の創設 .....	22
7.3. 状況変化への寄与 .....	23
7.4. 新たな産業分野の成長 .....	23
7.5. 総括責任者に対する評価 .....	24
8. 統計資料 .....	25
8.1. 論文件数、被引用件数の年次推移 .....	25
8.2. 特許件数、特許収益の年次推移 .....	34
8.3. 招待講演回数の年次推移 .....	37
8.4. 受賞 .....	39
8.5. キーワード検索による論文数 .....	40

## 1. はじめに

高井生体時系プロジェクトは、生体時系制御(バイオタイマー)機構の解明を目的として、1994年10月から1999年9月までの5年間にわたり大阪大学大学院医学系研究科高井義美教授をプロジェクトの総括責任者として研究を実施した。研究者延べ12名、技術者延べ16名がこのプロジェクトに参加した。

当初の具体的研究構想は、低分子量G蛋白質がバイオタイマーの中核的役割を果たしていると考えてその機能と時系制御機構を解明することであった。しかし、研究過程で細胞接着に関する新しい系が見つかり、その機構解明に研究の重点を移している。

5年間の研究成果をまとめると下記6項目に要約される；

- (1) 神経伝達物質放出の時系制御因子の発見と機能解明
- (2) 個体発生における低分子量G蛋白質の機能解明
- (3) 細胞運動と神経軸索伸長の時系制御因子の発見と機能解明
- (4) 細胞間結合と細胞基質間結合の新しいF-アクチン結合蛋白質の発見
- (5) 新しい細胞間接着機構の発見と機能解明
- (6) 神経シナプスの新しい構成因子の発見

これらの成果は、1999年末時点で、Science、J. Biological Chemistry、J. Cell Biologyなどの著名な学術雑誌に33報の論文として発表されている。また、国内17件、海外3件の計20件が特許として出願されている。さらに、国内50件、海外6件の口頭発表と国内8件、海外2件の総説および書籍発表が行われている。

1999年末に京都大学大学院竹市雅俊教授、東京大学医科学研究所竹縄忠臣教授、東京大学大学院廣川信隆教授の3名の評価委員による事後評価が行われ、新しい細胞間接着系の発見等の成果に高い評価が与えられ、質量ともに優れた成功例であるとの評価報告書が出されている。

今回、プロジェクト終了5年後の追跡調査を実施するにあたり、総括責任者の高井義美教授と6名の外部有識者および6名の内部研究者又は技術者に対するインタビュー調査を行い、資料調査とあわせて、その結果をここに追跡調査報告書としてまとめた。

---

<sup>1</sup> 高井生体時系プロジェクト成果報告書：[http://www.jst.go.jp/erato/project/tsj\\_P/tsj\\_Pj.html](http://www.jst.go.jp/erato/project/tsj_P/tsj_Pj.html)

<sup>2</sup> 高井生体時系プロジェクト事後評価報告書：

<http://www.jst.go.jp/pr/evaluation/problem/problem2/erato/20000512-2/besshi2-4.html>

## 2. プロジェクト研究終了後の科学技術をとりにく環境の変化

2001年にヒトゲノムの全ドラフトシーケンスが国際共同チームおよびセレーラジェノミック社から同時に発表され、ヒト遺伝子のデータベースが整った。これにより、遺伝子研究は新しい段階に入り、遺伝子の機能を調べる「機能ゲノム学(Functional Genomics)」、生物関連のデータベースの再編と統合を行いそれを公開する「生物情報科学(Bioinformatics)」、さらに、蛋白質の機能を解析する「プロテオミクス(Proteomics)」といった学問領域が新たに開かれた。ここから派生して、遺伝子診断、病原遺伝子の解明、オーダーメイド医療、ゲノム創薬、遺伝子治療といった医療への応用研究も盛んになった。

微量蛋白質の分離・同定においても、2002年のノーベル化学賞<sup>4</sup>の対象となった質量分析技術等の発展により、これまで多くの精力を費やしていた微量蛋白質の分離・精製のステップが改善されて、微量蛋白質の同定に飛躍的な進歩をもたらした。

蛋白質の機能解明にあたり、個体レベルでその機能変化を見る「ノックアウト手法」、ノックアウトマウスを作るのに通常2~3年かかると結果が出るまでに時間がかかるという欠点があったが、最近RNAを取り扱う技術が進歩したことにより、培養細胞を使いその中にRNAを導入して蛋白質への翻訳段階でその機能をブロックし、培養細胞レベルで遺伝子機能を解析する「ノックダウン手法(RNA interference 法<sup>5</sup>)」が2002年ごろから盛んに行われるようになった。この方法を使うと、数ヶ月で培養細胞レベルの機能解析が可能となり、蛋白質の機能解明のスピードアップがはかれることになる。

さらに、発生時期にノックアウトせずに個体を発生させて、その後、臓器別に特定してノックアウトする「コンディショナル・ノックアウト」という手法も広く行われるようになってきている。コンディショナル・ノックアウト法で遺伝子発現時期に合わせて特定の薬物を作用させてノックアウトすることにより、空間的のみならず時間的な機能変化を追跡できる第3世代のノックアウト法も開発されている。

その他、測定機器の性能改善ともあわせて、10年前に高井プロジェクトが始まった時代に比べて生物科学の実験技術は進歩を遂げたが、高井プロジェクトの「物質(蛋白質)に着目してそれを正確に捉え、その機能を解明する」という生化学の基本姿勢の重要性は今でも変わっていない。

<sup>3</sup> Nature ヒトゲノム特集号(2001年2月15日)、Science ヒトゲノム特集号(2001年2月16日)

<sup>4</sup> Fenn, J.B.; Tanaka, K.; Weuthrich, K. "For the development of methods for identification and structure analyses of biological macromolecules" (9 Oct. 2002)  
<http://nobelprize.org/chemistry/laureates/2002/press.html>

<sup>5</sup> Hammond, S.M.; Caudy, A.A.; Hannon, G.J. "Post-transcriptional Gene Silencing by Double-stranded RNA." Nature (Rev Gen) 2: 110-119. (2001)

### 3. 研究の継続性とその後展開

#### 3.1. プロジェクト目標の達成状況

本プロジェクトの当初の研究構想は、低分子量 G 蛋白質がバイotimeerの中核的役割を果たしていると考えてその機能と時系制御機構を解明することであった。

しかし、研究の過程で、多くの新規蛋白質が見出され、それらの機能解明を進める中で、細胞接着に関連する新しい系がクローズアップされてきたために方針を切り替えて細胞接着機構の解明に研究の重点を移している。その結果、ネクチン-アフアディン系というこれまで知られていなかった新しい細胞接着機構が発見され、このプロジェクトの最大の成果として高く評価されている。したがって、この方針転換は見事に成功したといえる。

低分子量 G 蛋白質に関する研究は総括責任者の高井義美教授の大学における従来からの研究テーマでありそれ自体立派な成果をあげているが、もし、このプロジェクトがその延長の研究成果で終わっていたならば、ERATO の研究成果としての評価はこれほど高くならなかったであろう。

基礎研究は研究を進める過程で意外な発見があり、そこから新しい発展をするところに意義があり、当初の考え方にとらわれずに途中の方針変更を許容するERATO プロジェクトの柔軟な対応もあわせて評価できる。

しかし、事後評価報告書でも指摘されているように、低分子量 G 蛋白質のバイotimeerとしての時間的役割解明は今後の課題として残されている。

#### 3.2. プロジェクト研究成果の意義

高井プロジェクトの基本的な考え方は「蛋白質分子間相互作用を指標として、神経シナプスあるいは上皮細胞間結合を読み解く」ことで、その考え方は現在盛んに行われているインタラクティブ・プロテオミクスを先取りした研究であったといえる。

細胞の特定ドメインに着目して、細胞集合体の機能的な結び付きを解析した意味で、高井プロジェクトはこの分野で先駆的な研究であり、本プロジェクトの成果は、今日的視点からも十分に意義があるといえる。

本プロジェクトの最大の成果はネクチン系とい新しい細胞接着機構を見出したことである。ERATO 終了後の研究で、ネクチン系は低分子量 G 蛋白質を制御し、同時にまた低分子量 G 蛋白質がネクチン系を制御しているとい相互関係があることがわかり、細胞間接着機構の時空間制

御の仕組みがほぼ解明されている。

接着分子として見た場合、これまでカドヘリン系のみが注目されていた上皮細胞の領域に、ネクチン系とい新しい柱を構築したといえる。カドヘリン系は強固な接着系であるが、その前にネクチン系とい柔軟な接着機構が働いてカドヘリン系に繋がっている。

ネクチンによる接着系はカドヘリン系より接着力が弱い、細胞接着の最初の段階で働く系で、カドヘリン系に欠落していた細胞接着に関する基本的部分を補ったといえる。ネクチン系とカドヘリン系はそれぞれ独立の系であるが、お互いに相関している事がわかり、その研究結果はカドヘリンの研究結果と合わせて考えても納得の行く説明になっている。

これらの研究成果は世界的にも評価され、国内外でネクチンを主題にした研究論文も増え、レビュー執筆依頼も多くある。ネクチン系は既に細胞接着系として市民権を得て教科書にも掲載されるようになっているが、その他の分野まで広く応用が広がるにはまだ時間がかかるであろう。

本プロジェクトのもう一つの成果は、後シナプス肥厚 (PSD) の分子機構を解明したことである。神経シナプスのPSDに関する研究では、90年代後半に関連蛋白質の殆ど全てが同定されたが、その中で高井プロジェクトの貢献度は大きかったといえる。その成果の一部である、ニューロリジンとPSD-95との結合に関する知見は海外の最近の教科書にも紹介されている。

### 3.3. 研究のその後の展開

ネクチンに関する研究はプロジェクト終了後大阪大学の高井研究室を中心に継続され、大きな発展を見せている。その後の研究でネクチンについては下記の事実が明らかになっている。

ネクチンは次の5つの主要な作用を有している；

- (1)  $Ca^{++}$  非依存性の細胞 - 細胞間の接着活性を有する。
- (2) 低分子量 G 蛋白質の Cdc42 および Rac を活性化しアクチン細胞骨格を再構成して、細胞の葉状仮足 (Lamellipodia) や糸状仮足 (Filopodia) の形成を促進する。
- (3) 細胞内領域で F - アクチン結合蛋白質アフアディンと結合し、これを中介してアクチン細胞骨格と結合する。
- (4) 細胞内領域で細胞極性蛋白質 Par - 3 と結合し、これが他の細胞極性蛋白質 (aPKC,

---

<sup>6</sup> E.R.Kandel et.al. "Principles of Neural Science" 4<sup>th</sup> Edition p1104-1105 Fig 55-15 (2000)

<sup>7</sup> Sakisaka, T.; Takai, Y. "Biology and pathology of nectins and nectin-like molecules" Current Opinion in Cell Biology 16: 513-521 (2004)

Par-6)と複合体を形成することにより細胞極性を制御している  
(5) 細胞外領域でネクチン類似蛋白質 (Necls) とヘテロのトランス結合を形成する

ネクチンは上皮細胞以外にも神経細胞、血液細胞、など、多くの細胞で広く発現しており、カドヘリンと協調してまたはネクチン単独で、細胞-細胞間の接着帯 (AJ) および密着帯 (TJ) の形成に重要な役割を果たしている

上皮細胞においてはすべての細胞接着分子群が細胞膜上に分散して存在しているが、最初に AJ に局在するネクチンが細胞と細胞の接触点でお互いを認識して弱い接着帯を形成し、続いてこの接着部位に E-カドヘリンを呼び寄せ、これによって強固な AJ が形成される。さらに、ネクチンはカドヘリンと協調して  $Ca^{++}$  非依存性のイムノグロブリン (Ig) タイプの接着分子 JAMs (Junctional adhesion molecules)、および、TJ の主要な接着分子であるクローディンを AJ の管腔側に呼び寄せて細胞間を封じる TJ を形成させる。ネクチンはまた、低分子量 G 蛋白質の Cdc42 および Rac を活性化して、細胞の葉状仮足 (Lamellipodia) と糸状仮足 (Filopodia) の形成を促進し、これらがジッパーのように働いて細胞と細胞の間を封じ、二つの細胞を実質的に密着させる役割も果たしている。

このようにして、ネクチンは、E-カドヘリンと協調して AJ 形成を制御し、さらに、これに続く TJ 形成をも制御している

ネクチン-1, 2 は 1995 年に米国の Lopez 等によってポリオウイルス・レセプター関連蛋白質として単離された PRR-1, 2 と構造は同じである。後に PRR-1, 2 はヘルペスウイルスのレセプターであることが判り Hve C, B と再命名されている。ネクチンのウイルスレセプター機能に関する研究はその後米国のノースウエスタン大学の P.G. Spear 等によって精力的に行われている。ウイルスは色々な細胞膜表面蛋白質をレセプターに使う性質があり、ネクチンもウイルスレセプターとして使われているのであるが、ネクチンの本来の役割は細胞接着機能であり、その役割を解明した本プロジェクトの意義を削ぐものではない。

ドメインがネクチンと類似していることからネクチン様分子 (ネックル: Necls) と命名した 5 つの分子が新しく発見されている。これらの分子は、ネクチンと同様に、Ig タイプの 3 つの細胞外ループとひとつの細胞膜貫通領域、および細胞質領域からなっている

ネックル-1, 2, 5 はいずれもアフマディンとは結合せず、脳、腫瘍、細胞死などに関連していることがわかっている。ネックル-3, 4 についてはまだ検討中である。

ネックルはネクチンとクロストークしており、これが、細胞間の AJ や TJ の形成を制御し、細胞分裂、細胞移動、細胞接触障害 (コンタクトインヒビション)、腫瘍や感染へのレスポンスといった種々の生物学的、病理学的な現象に関与している

ネクチンの接着分子としての重要性は国際的にも認識されて、高井義美氏は 2004 年 6 月に開催された“Signaling by Adhesion Receptors”に関する Gordon Research Conference に日本から竹市雅俊氏とともに招かれ招待講演を行っている。この国際会議は今回で 3 回目にあたり(第 1 回は 2000 年 7 月、第 2 回は 2002 年 7 月)、カドヘリンの発見者である竹市雅俊氏が基調講演を行っている。このことから、高井義美氏が従来の低分子量 G 蛋白質の著名な研究者というだけでなく、細胞接着領域の研究者としても高く評価されていることがわかる。

ネクチンのほかに、本プロジェクトで発見された神経シナプス関連の新規蛋白質の研究が大阪大学の高井研究室および東京医科歯科大学の畑裕教授の下でも継続されている。

また、大阪府立成人病センター研究所の三好淳部長の下では、ノックアウトマウスを使った新規蛋白質の機能解析の研究が続けられている。ノックアウトマウスの作成には通常 2 - 3 年の年月が必要であり、本プロジェクト期間中には完了し得なかった機能解析の結果が、いま成果として出始めている。その意味では、ERATO の研究はそのまま継続発展しているといえる。

---

<sup>8</sup> Takai, Y. “Signaling of nectins and nectin-like molecules in cell adhesion, migration and proliferation.” Gordon Research Conference on “Signaling by Adhesion Receptors” (June, 2004, in Rhode Island)

<sup>9</sup> Miyoshi, J.; Takai, Y. “Dual role of DENN/MADD(Rab3GEP) in neurotransmission and neuroprotection” *TRENDS in Mol. Med.* 10: 476-480 (2004)

図表 3.3-1 本プロジェクトフロー図

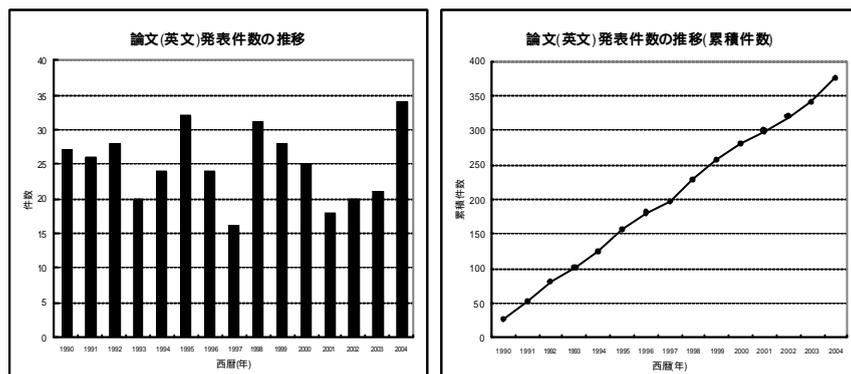
研究課題	プロジェクト期間中の研究成果 1994.10 - 1999.9	論文 発表	特許 出願	終了5年後 2004
(当初の研究課題)  低分子量G蛋白質の 時系制御因子 (バイオタイマー)と しての役割の解明	1 神経伝達物質放出の時系制御因子の発見と機能解明 Rab GDIが神経伝達物質放出の時系制御に関与していることを解明 Rab3サブファミリーに特異的な活性化蛋白質 Rab3 GEP の発見と機能解析			Rab3 GEPIはTNFレセプター結合蛋白質DENN/MADDと相同領域を有し、アポトーシスやアルツハイマーの発症に関与している可能性示唆
	2 個体発生における低分子量G蛋白質の機能解明 Rho GDIaが腎機能と精子形成に関与していることを解明 Smg GDSがアポトーシスに関与していることを解明 Rab GDI が海馬における神経シナプス可塑性に関与していることを解明			
	3 細胞運動と神経軸索伸長の時系制御因子の発見と機能解明 新しいアクチン結合蛋白質 Frabinの発見と機能解析			細胞運動の時系制御因子としての機能が解明されている
(新しい研究課題)  1.細胞骨格の裏打ちから見た細胞間結合の構造解析  2.細胞接着因子とその裏打ち蛋白質から見た細胞間結合の構造解析  3.細胞間結合、細胞接着における低分子量G蛋白質の位置付け解明	4 細胞間結合と細胞基質間結合の新しいF-アクチン結合蛋白質の発見 新しいアクチン結合蛋白質 Neurabinの発見。さらに、これがアクチン細胞骨格の再編成を制御し神経軸索の伸長に関与していることを解明 新しいアクチン結合蛋白質 Nexilinの発見。さらに、これが細胞基質間結合とアクチン細胞骨格との連結に関与していることを解明			Neurabinの構造と機能の解析が進み、Frabinとは異なるアクチン細胞骨格の形成を制御し、神経軸索の伸長に関与していることが判明、外国の研究者によりノックアウトマウスによる機能解明が行われニューロサイエンスの分野で新しい発展の可能性示唆 Nexilinにはbとsの2種類あり、b型は精巣に、s型は精巣、脾臓、線維芽細胞に豊富に散在する
	5 新しい細胞接着機構 (NAP系)の発見と機能解明 イムノグロブリンスーパーファミリーに属する新規細胞接着分子 Nectinの発見と機能解明 細胞接着帯(AJ)に局在LPDZドメインを持つ新規アクチン結合蛋白質 Afadinの発見と機能解明 アファディンとピンキュリンに結合する新規分子 Ponsinの発見と機能解明			大阪大学高井研究室を中心に詳細な検討が進み、NAP系の細胞接着における役割がほぼ解明され、その成果が多数の論文や総説として発表されて国際的に評価されている ネクチンはカドヘリンと協調して細胞 - 細胞間の接着帯 (AJ) 及び密着帯(TJ)の形成を制御していることが明らかとなった ネクチンとカドヘリン、インテグリンなどのクロストークのメカニズムが解明されて、ネクチンが細胞接着だけでなく細胞極性や細胞運動をも制御していることが示唆されている NectinはヘルペスウイルスレセプターHveと同じ構造をもち、米国の研究者によりウイルスレセプターとしての研究が進んでいる Nectinと類似構造を持つ蛋白質Neclsが多数発見され機能解明が進んでいる
	6 神経シナプスの新しい構成因子の同定 PSD-95に結合する新規蛋白質 SAPAPの同定 新しいIPSDの足場蛋白質 S-SCAMの同定 PSD-95に結合する新規蛋白質 BEGAINの同定 新しいIGK領域を持つ膜裏打ち蛋白質 MAGUINの同定 新しいIPSD-95に結合するRap1GEP SPALの同定 SAPAPに結合する新規蛋白質 Synamonの同定 S-SCAMに結合する神経特異的なRap1制御因子 hRap GEPの同定 新しい足場蛋白質 hArgBP2の同定 新しいアルマジロリピート蛋白質に結合するPDZ蛋白質 PAPINの同定			機能解明の研究が継続して実施されて興味深い成果が出始めている SAPAP4は脳機能障害と関連が示唆されている 構造解析とノックアウトマウスによる機能解析検討ほぼ終了 機能解析未着手、機能不明のまま ショウジョウバエのRafキナーゼ結合分子Cnkのホモログであり、癌との関連で世界的に研究が進んでいる 米国のモーガン シェーンの研究室が先行して研究が進んでいる 上皮細胞のチャンネル機能制御に関与

### 3.4. 科学技術へのインパクト

科学技術へのインパクトを見る指標としては、それを主題とした世界の研究者の論文数の推移とオリジナル論文の被引用件数の推移を見るのが一つの方法であろう

総括責任者の高井義美氏は ERATO のプロジェクトが始まる以前から毎年多くの論文を発表し

図表 8.1-1 (参照 P.27)



ている。(図表 8.1-1)に1990年以降の論文発表件数の年次推移を示した。これによって、ERATO のプロジェクト前中後と比較して論文発表件数の推移を見ることができる。ERATO のために論文発表件数が増えた傾向は見られないが、精力的に研究成果が発表されていることがわかる

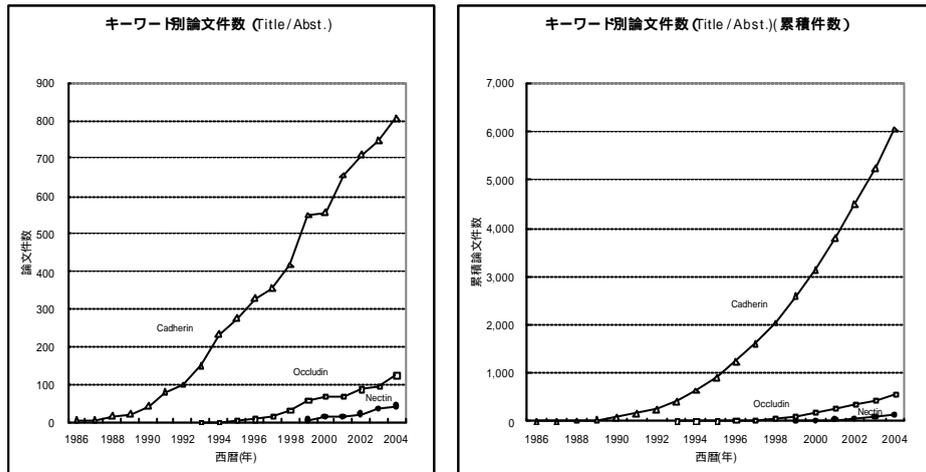
細胞接着の領域ではこれまでカドヘリン系が広く知られているが、本プロジェクトで見出されたネクチン系はこの領域に新しい分野を切り開き、もう一本の柱を打ちたてたといえる。

カドヘリンは竹市雅俊氏らによって発見され、1986年に報告された新規な細胞-細胞間の細胞接着蛋白質<sup>10</sup>で、20年近くを経た現在では細胞接着機構の定説として広く知られている。このカドヘリンと比較してネクチンのインパクトを考察してみた。

PubMed のキーワード検索によるとカドヘリンという名前をタイトル又はアブストラクトに含む学術論文は2004年で年間800報に達している(図表 8.5-2)。

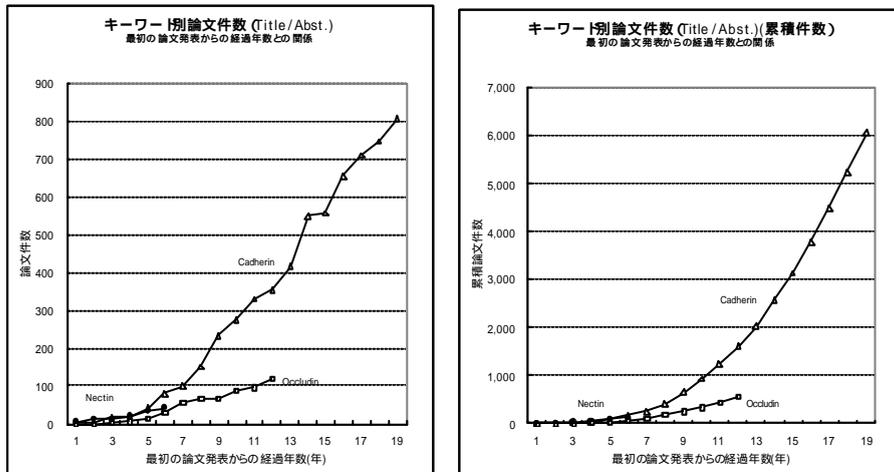
<sup>10</sup> Hatta, K.; Takeichi, M. "Expression of N-cadherin adhesion molecules associated with early morphogenetic events in chick development" Nature 320(6061):447-449 (1986 Apr 3-9)

図表 8.5-2 (参照 P.43.44)



一方、ネクチンは ERATO のプロジェクトでその細胞接着における役割が見出されてから 5 年しかたっていないので、これを主題とした論文の数はまだ多くないが、カドヘリンが発表されてから 5 年までの論文発表件数の年次推移とほぼ同じ傾向で論文数が増えている(図表 8.5-3)。一つの見方として、今後これがどのように増えていくかで世界の科学にたいするインパクトの大きさが評価されるであろう

図表 8.5-3 (参照 P45.46)



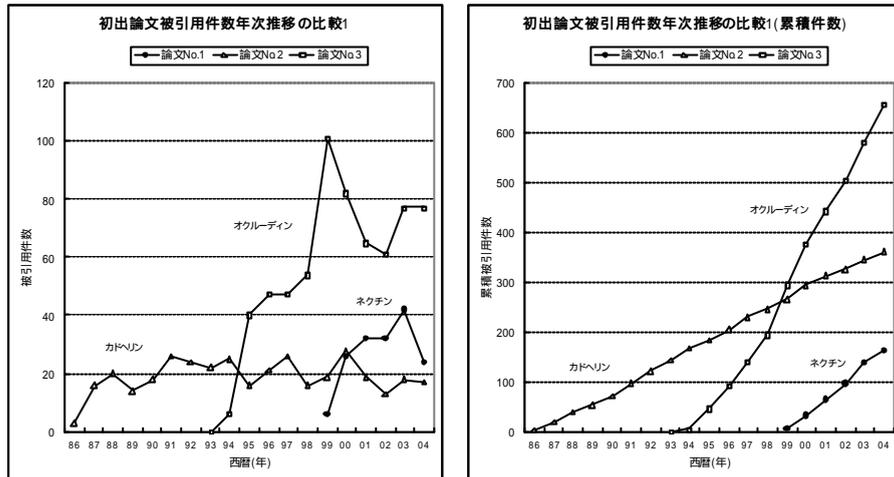
本プロジェクトの成果を発表した主要 10 論文の被引用件数からみてもその成果は世界の研究者の関心を集めていることがわかる。

カドヘリンと比較してネクチンの被引用件数を見てみると、ネクチンの最初の論文は発表から 5 年後の 2004 年で 42 件に達しており、カドヘリンのペースを上回っている(図表 8.1-3、8.1-4 参照)。(注：年数が経つにつれて原著論文でなく総説類が引用される傾向があるが、本調査ではそれは

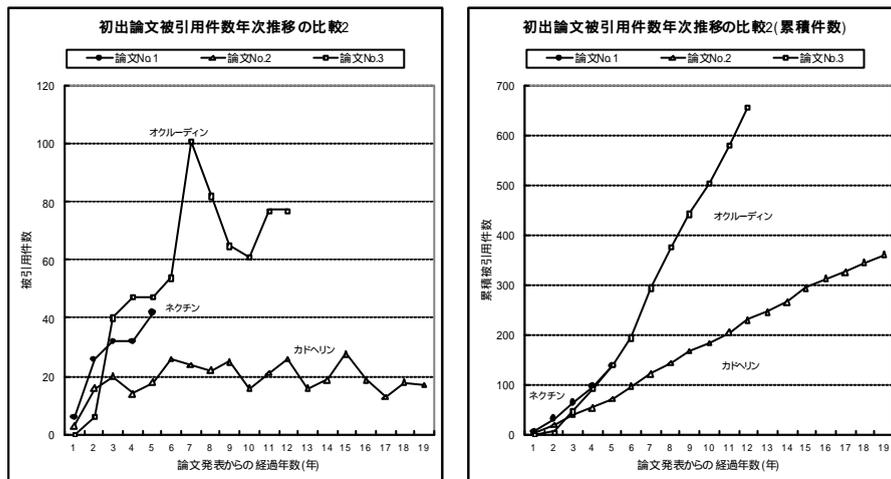
考慮されていない。)

細胞接着系ではもう一つ、1993年に月田承一郎氏らによって見出された、密着帯(TJ)に関する新規蛋白質オクルーディンがある<sup>11</sup>。比較の為にオクルーディンについても同様な調査をして、結果を図表 8.5-2、図表 8.5-3)および (図表 8.1-3、図表 8.1-4)に合わせて示した。

図表 8.1-3 (参照 P.30.31)



図表 8.1-4 (参照 P32.33.)



高井プロジェクトで発見されたネクチンのフェノタイプの解析結果がその後の高井研究室の研究でまとめられ、その結果を見て竹市雅俊氏もこれに興味を示し、ネクチンの cDNA を高井氏から提供を受けて2年前から共同研究でネクチンの神経シナプス形成における役割の解明を行っている。この共同研究はかなりの面白い分野に発展しており、その成果が近くまとめられる予定である。

<sup>11</sup> Furuse, M.; Hirase, T.; Itoh, M.; Nagafuchi, A.; Yonemura, S.; Tsukita, S. "Occludin; a novel integral membrane protein localizing at tight junctions" J. Cell Biol. 123(6 pt 2):1777-88 (1993 Dec)

高井プロジェクトの成果の科学技術に対するインパクトはまだ未知の要素が多く評価できる段階ではないが、ネクチンの研究成果は各方面の研究に影響を与えており、今後これらの研究が深まり結果がでてくると大きく発展する可能性を持っている。

癌研究の分野では、カドヘリンの遺伝子がおかしくなるとガン化するという症例が報告されておりカドヘリンと癌の転移の間に相関関係が認められる。しかし、これまでカドヘリンだけに関係すると思われていたことにネクチンが関与している可能性がでてきている。例えば、カドヘリン系とアクチンの相互作用においても、 $\beta$ -カテニンが直接アクチンと結合しないことがわかり、この間にネクチンが関与している可能性が考えられている。後5年くらいすればもう少し内容がはっきりし、面白い分野に発展する可能性を秘めている。

ネクチンと細胞極性の関係も注目される。細胞極性は昔からの古い課題であるがそのメカニズムはまだ良くわかっていない。細胞極性蛋白質Par-3に結合するネクチンがどのような役割を果たすのか興味深い。

ニューロサイエンスの分野は世界的に競争の激しい分野である。高井プロジェクトで見出された新規分子の機能解析もノックアウトマウスなどの実験で検証することがなかなか難しく、癌の分野に比べて進歩が遅れている。これから徐々に進んでいく領域であろう。高井氏が考えているような、精神障害との関連はこれまで未知の分野であり、これから面白い分野に発展する可能性がある。

本プロジェクトでは5年間という短い研究期間に地道な努力で数多くの新規蛋白質を発見し、それに適切な名前を付けて発表し、世界の細胞生物学の研究者により研究材料を提供した。その中にはネクチン以外にもニューラビン、Rab3GEP、MAGUIN等、研究者の注目を集めているものがあり、それらを用いた研究が今後どのように発展していくか楽しみである。

## 4. 研究成果の波及効果及びインパクト

### 4.1. 産業的波及効果

本プロジェクトは細胞間および細胞内の情報伝達機構を解明するとい基礎研究のスタンスで進められており、直接応用開発を目指したトランスレーショナルな研究ではない。このような基礎的な研究では5年や10年でその成果の産業的応用は期待しがたい。その学問的基礎の上に今後応用面が広がっていき、結果的に将来人類の役に立つというものである。このような研究は応用科学のように直接産業的波及効果はなくても、基礎科学として十分価値があるといえる。

実際、高井プロジェクトにおいて新しく発見された蛋白質を中心に26件の特許出願がなされて

いるが(図表 8.2 参照 p.35,36) 特許ライセンスや事業化などで具体的な病気の治療や医薬品開発に直接結びつく実績は出ていない。

病気の治療に結び付けようとするには、薬物解析の標的が重要である。高井方式のような基礎のメカニズムからアプローチする方法では、いずれは病気治療に結びつくかもしれないが、かなり道のりは遠い。最近では、病気の病態解明からアプローチする方法が注目されており重要な治療法が見つかる可能性が出てきている。高井プロジェクトの成果では病態生理との関連がまだ明確になっていない。将来、抗ネクチン抗体が臨床研究にも広く使われるようになり、ネクチンと特定の病因との関連がヒトで検証されると面白い。

このプロジェクトに関連して新たに創設された学会や分科会などはない。分子生物学会のような学会はこの分野を十分カバーしていると考えられる。

## 4.2. その他

抗ネクチン抗体の製造技術は企業にライセンスされて、そこを通して抗ネクチン抗体が世界の研究者に供給され、関連分野の研究の進捗に貢献している。

## 5. 参加研究者の活動状況

### 5.1. プロジェクトから育った人材の状況

図表 5.1 高井生体プロジェクト参加研究者、技術者の参加前の職位、プロジェクト参加期間中の職位および現職、本プロジェクトの成果で取得された学位をまとめて示した。

遺伝子グループのグループリーダー中西宏之氏は熊本大学の教授、機能グループのグループリーダー畑裕氏は東京医科歯科大学の教授、時系制御グループのグループリーダー三好淳氏は大阪府立成人病センター研究所の部長、として、プロジェクト終了後それぞれ独立して研究室をもち研究リーダーとして活躍している。

企業から協力研究員または技術者としてプロジェクトに参加した人たちは、もとの企業に戻ったり他の企業に移ったりして研究を続けている。大学の修士課程を修了して個人参加でプロジェクトに参加した人たちもそれぞれプロジェクト終了後研究機関に定職を得ている。プロジェクト期間中の成果で学位を取得した人たちの中には、博士研究員として米国留学の経験を経た人や、今現在留学している人も含まれている。

総括責任者の高井義美氏は、以前から立派な生化学の研究者を育てることで定評のある方であり、研究の技術、プロトコルの書き方、研究のストラテジー、論文の書き方、発表まで全ての基本形を習得してから個性を出せるように教育し、研究者として一人前のプロに育てる<sup>12</sup>という恩師の故西塚泰美氏から学んだ教育方針を実践している。

この方針はERATOのプロジェクトでも実行され、インタビューを行った内部研究者・技術者はすべて、このプロジェクトに参加したことで、物の考え方、研究のストーリー作り、研究の進め方、等基本的なことを学ぶことが出来てその後の研究生活に非常に役に立っていると述べている。

このプロジェクトには、生化学のバックグラウンドを持った中西宏之、遺伝子のバックグラウンドを持った畑裕、ノックアウトマウスのバックグラウンドを持った三好淳、3名のそれぞれ専門分野の違う研究者をグループリーダとして研究を進めたが、これにより相互の手法や考え方の違いが分かり議論が深まったという。

また、若い研究者の中には、期間を区切ったプロジェクト研究であり研究成果が厳しく評価されるために、参加者全員が集中して夜昼なく仕事に取り組んだことで、大学や企業では味わえない緊張感とやりがいを感じ、苦しかったがその後の研究者としての活動に大きな自信をつけたという意見が聞かれた。

## 5.2. 学位取得

高井プロジェクトでは、このプロジェクトの成果をもとにして博士論文を作成し学位を取得した論文博士が9名含まれている。その他に、終了後大学院博士課程に在籍して課程博士を取得した人も1名いる。そのうち、7名は技術員として参加した人であり、女性も3名含まれている。研究員として参加した人も、技術員として参加した人も、若い人では仕事の内容にさほど大きな差がないので技術員でも立派な業績が出せて博士論文に繋がったといえる。

大学学部や修士課程を修了して企業に就職した研究者にとって、途中で博士の学位を取得することはかなり困難な現状において、ERATOのプロジェクトに参加して研究実績を積み、論文を発表させてもらうことによって学位が取得できたことは大きな収穫であったといえる。現在の国際化した研究環境において、企業の研究者にとっても学位を持っていることが研究者として認められる必須条件になっていることから、その意義は大きい。

---

<sup>12</sup> 大阪大学の高井研究室のホームページ : <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molbio/index-jp.htm>

図表 5.1(1) プロジェクト参加者リスト(研究員)

氏名	プロジェクト参加期	参加前の職位	参加当時の職位	現職	備考
中西宏之	94.10.01-99.03.31	神戸大学大学院 医学系研究科	遺伝子グループ・グループリー ダ	熊本大学大学院医学薬学研究部 教授	
萬代研二	99.01.01-99.08.31	大阪大学医学部大学 院	遺伝子グループ・最初技術員と して参画、後研究員、	Johns Hopkins大学 留学中	医学博士取得(99年)
大岡嘉治	95.04.01-98.03.31	三菱生命科学研究所	遺伝子グループ研究員、	大阪大学大学院医学系研究科 助 手	
尾野雄一	99.02.01-99.09.30	塩野義製薬(株)	遺伝子グループ研究員、	(株)カン研究所 研究員	
尾葉石浩	96.05.01-98.09.30	エーザイ(株)	遺伝子グループ研究員、	エーザイ(株)創薬第2研究所 主幹研究員	医学博士取得(01年)
畑 裕	95.04.01-99.03.31	テキサス大学 医学部留学	機能グループ・グループリー ダ	東京医科歯科大学 教授	
井出陳之	97.02.01-99.01.31	塩野義製薬(株)	機能グループ研究員	塩野義製薬(株)創薬研究所 研究員	医学博士取得(00年)
竹内勝一	95.04.01-97.03.31	塩野義製薬(株)	機能グループ研究員	(株)カン研究所	医学博士取得
三好淳	95.04.01-99.09.30	大阪大学微生物病研 究所	時系制御グループ・グループ リーダ	大阪成人病センター研究所 部長	
匂坂敏朗	99.04.01-99.09.30	東京大学大学院 医科系研究科	時系制御グループ研究員	大阪大学大学院医学系研究科 助 手	
西岡秀夫	96.04.01-99.09.30	日本電子(株)	時系制御グループ研究員	日本電子(株)第1応用研究センター	
藤原武志	99.09.01-99.09.30	大阪大学大学院 医科系研究科	時系制御グループ研究員	(株)カン研究所	

図表 5.1(1) プロジェクト参加者リスト(技術員)

氏名	プロジェクト参加期	参加前の職位	参加当時の職位	現職	備考
萬代研二	95.06.01-98.09.30	大阪大学医学部大学院	遺伝子グループ 技術員	Johns Hopkins大学 留学中	医学博士取得 (9年)
和田学	95.04.01-97.03.31	日本ケミカルリサーチ(株)	遺伝子グループ 技術員	東京医科歯科大学非常勤講師	医学博士取得 (1年)
高橋健一	97.04.01-99.09.30	日本ケミカルリサーチ(株)	遺伝子グループ 技術員	日本ケミカルリサーチ(株)	医学博士取得 (1年)
守屋(佐藤)綾子	95.04.01-99.03.31	神戸大学大学院 理学系研究科 修士	遺伝子グループ 技術員	慶応大学医学部 岡野研究室 特別研究助手	医学博士取得 (1年)
山口(佐藤)啓子	97.04.01-99.09.30	神戸大学大学院 自然科学研究科 修士	遺伝子グループ 技術員	(株)カン研究所	
天勝(宮原)昌子	97.04.01-99.09.30	神戸大学大学院 自然科学研究科 修士	遺伝子グループ 技術員		
浅野(柿崎)真由美	99.02.01-99.09.30	塩野義製薬(株)	遺伝子グループ 技術員	サンブラネット(株)BMR研究所	
豊田淳	95.04.01-97.03.31	京都大学大学院 人間・環境学研究科	機能グループ 技術員	茨城大学農学部 助手	農学博士取得
入江美奈	95.04.01-98.10.31		機能グループ 技術員		
水口(平尾)和世	96.02.01-99.09.30		機能グループ 技術員	理化学研究所発生・再生科学総合研究センター (CDB)米村研究室	
俵田(出口)真紀	97.04.01-99.09.30		機能グループ 技術員	(株)カン研究所	
矢尾育子	97.04.01-99.09.30		機能グループ 技術員	三菱生命科学研究所	社会人大学院生として東京医科歯科大学大学院に入学し医学博士取得
西村美由希	99.02.01-99.03.30	塩野義製薬(株)	機能グループ 技術員	(株)カン研究所	
石崎宏好	96.04.01-99.09.30		時系制御グループ 技術員	大阪府立成人病センター研究所 三好研究室 研究員	
高倉あゆみ	95.04.01-99.04.30		時系制御グループ 技術員	米国留学	医学博士取得(02年)
岡本(田中)三紀	95.04.01-99.09.30		時系制御グループ 技術員	大阪府立成人病センター研究所 三好研究室 研究員	
松原佳穂	99.04.01-99.09.30	埼玉大学大学院 理工学研究科 修士	時系制御グループ 技術員	(株)カン研究所	

## 6. 創造性科学技術推進事業に関する意見

### 6.1. 事業の意義

ERATO の意義について今回ヒヤリングした人たちからは賛否両論の意見が聞かれた。代表的な意見は以下のとおりである。意義は認めるがその運用面をもっと改善すべきだという意見が強い。

- ERATO の理念は良かったが、これまで多くの資金を投入した割にはあまり成果が上がっていない。評価のレベルにもよるが成功確率は 2 割程度とみられる。この程度の成果ならあえて別枠で大型プロジェクトを組まなくても、科研費などと統合して資金を総合的に運用したほうが良い。ERATO のような大型のプロジェクト研究は社会情勢にあわせてリモデリングが必要な段階にさしかかっている。(内部)
- 昔は研究者に資金が十分回らなかったが、今は能力があればかなり潤沢な研究資金が獲得できるようになっている。1 億円規模の資金を獲得している研究者も多く、実績のある研究者は無理をして ERATO のような大型の研究資金を貰わなくても研究できる人が多くなってきている。ERATO で研究者を集めてもオーバーワークになり十分な成果が上がらない場合がある。(内部)
- ERATO の成果には当たり外れがあるが、日本のサイエンスに対してポジティブな面もあったことは確かで、ハワード・ヒューズなど大型の研究資金が多くあり国家的戦略をもって研究を進めている米国と競争していくことを考えると、ERATO のような大型研究資金があることは日本の科学にとって望ましいことである。日本にはプロジェクトリーダーになりうる有能な人も多くいるので、あまり資金を細分化しないで大きな仕事ができる大型プロジェクトのシステムは今後とも必要である。(外部)
- 大学で出来ない新しいプロジェクト研究を支援する制度として ERATO は意義があり、大学では出来ないこと、例えば、いろいろ異なる技術分野の人を一箇所に集めて一定期間集中的に研究することなどが可能になるというメリットがある。(外部)
- 研究者としてはどうしても従来の研究テーマの継続発展に意識が働く。ERATO の理念がこれまでの研究テーマから完全にはなれて新しいコンセプトで研究を始める為に大型予算をつけるというのであれば、そのキャッチフレーズをもっと明確に打ち出して、それにあった選考をする必要がある。(外部)

### 6.2. 仕組み、運営面に関する提言

仕組み運用に関しては多くの意見が出された。代表的な意見を列記する。

#### 6.2.1. 分野の設定について

- 国家プロジェクトでは将来を見通した基礎研究に投資するのが本来のあり方である。あまり技術開発・応用研究にとらわれなくて、基礎学問の重要性をもっと認識して、時流に流されない基礎的な研究テーマをもっと選定すべきである。(外部)
- 日本の大型研究資金は産業・社会効果の期待できる研究でないと応募できない。このような目的指向の研究が進みすぎると日本のサイエンスはつぶれる。是非考え直して欲しい。(内部)
- 生命科学分野では大型予算をつぎ込む価値のある研究は戦略的にトップダウンで決められるものではない。むしろベーシックな研究の過程で思わぬ成果が出てきて産業に貢献する事はあっても、最初から費用対経済効果を考えると良い成果は望めない。近い将来経済効果が出るようなプロジェクトはダメで、ERATO にふさわしくない。(外部)
- ERATO が科研費とは異なる応用分野の研究に特化する必要があるとしたら、もっと異分野の研究を多く取り入れて応用の基本原理を開発するような基礎的な研究を行えばよい。単なる応用研究では後追いになってよくない。(外部)
- 科研費など他の研究費でサポートされている同じ研究を ERATO でやるべきではない。現在の仕事の延長では意味がないので、今の仕事とオーバーラップしない新しい研究をしてもらう必要がある。ERATO は他の研究費でカバーできないトピックスを選んで特色を持たせたほうが良い。(外部)

#### 6.2.2. 資金の額とその配分・運用について

- 大型プロジェクトの資金は国際的に競争できる額が必要であり 1 プロジェクト5 年間で 15~20 億といふ額はそれなりの意味がある。最低限 15 億で、20 億くらい望ましい。問題はその配分方法で、大型予算をつけるのにふさわしいところに配分する必要がある。(外部)
- 大型資金をつぎ込んで広い分野をカバーする研究手法はオリジナリティのある研究には向かない。最初の段階は少しの研究資金でオリジナルなアイデアの当たりをつき、有望ならその後資金を増やしていけばよい。ステージ - 1 ではこのようなテーマを 10 くらい選定して年間 1 億円くらいの研究費でスタートさせ、途中で評価してステージ - 2 ではこの中から有望なテ-

マ3件ぐらいに絞り込んで年間3億円ぐらいの研究資金をつけて継続するのが好ましい。(外部)

- ERATOの研究費規模は今よりも少し小型で、年間1~2億円くらいでも良いから、オリジナルな研究に特化して5年間くらい能力のある人にまかせて自由にやらせたほうが良い。(外部)
- JSTの資金では、さきがけやCRESTのほうが成功していると思う。ERATOでは何が出来たのか、ERATOの資金を他に振り分けられたら何ができるか、を良く考えて資金配分をして欲しい。(外部)
- さきがけやCRESTが公募制であるから、ERATOは研究領域をトップダウンで選ぶ方法でも悪くはない。ただ、科研費やCRESTはボトムアップの申請で、優れた申請が多く出されているのに、予算に制限があるために、優秀なプロジェクトでも落とされることがある。それに比べて、ERATOのような大型予算がトップダウンで決められるのでは、その透明性と審査過程をよほどしっかりさせないとバランスが取れない。疑問に思われるプロジェクトや、いくつかの予算と重複して獲得しているケースも見受けられる。人間の能力から見て、大型予算を重複して貰ってもそれを生かすきれない。もっと優秀なグループでしかも予算に困っている人たちに配分すべきである。(外部)

#### 6.2.3. 総括責任者の選定について

- ERATOのような大型プロジェクトの成果はプロジェクトリーダーの資質・リーダーシップに依存する度合いが大きい。ERATOの総括責任者の選定方法は不透明である。研究領域を決めるのはトップダウンでも良いが、人選までトップダウンでやるのは行き過ぎである。有識者だけで決めるのも問題である。(外部)(内部)
- トップダウンで選ぶ場合は、誰がどういう理由で選んだかというその選考過程を後日公表すべきである。公表されることがあらかじめわかれば、選ぶ責任者も慎重に検討するであろう。情報公開がレベルアップの最大の要件である。(外部)
- 選定の透明性を上げるためには、公募制をもっと広く採用したほうが良い。広い範囲の研究者から公募を募り、その中から一次審査で第一線の研究者によるピアレビューを経て10人くらいの候補者を選び、その分野の有識者含む2次審査をへて最終選定する方法が良い。既に役職をリタイアして利害関係を離れ自由な立場で物が言えるOB研究者をピアレビューのメンバーに加えてもよい。選考に当っては、総合科学技術会議のメンバーなどは関与しないほうが良い。選考委員会の構成は生命科学全般をカバーする場合は5~10名程度が必要であ

ろう (外部)

- ピアレビューや委員会のメンバーに外国人を入れることに関しては、公平な審査をするためには良い方法ではあるが、情報が外国にリークするとい問題点がありよく考える必要がある。(外部)
- ERATO の総括責任者は守りに入る可能性のある人はダメで、本当に新しいことを冒険的にやれる人がよい。40～50代の研究者はこの時期に具体的な研究成果が出ないと将来が約束されないために、ERATO を行う場合でもその成果が気になって、手堅く実績の上がるテーマを選びがちで、新しい冒険的な研究テーマに手をつけにくい。その意味では、総括責任者は既に研究実績を上げていて、失敗を恐れずに冒険的な新しい仕事に挑戦できるような人がよい。(内部)

#### 6.2.4. 成果の評価について

- 基礎的な研究では、研究成果の流れとしては一般に、研究開始後 3 年で成果が出始めて、5 年でピークになり 7 年でそろそろ下り坂になり 10 年でほぼ終了する。プロジェクトの評価時期に関しては、今のような 5 年後、10 年後という線は妥当であろう (内部)
- 中間段階でしっかりとした評価をして、それにしたがってプロジェクトの中止を含めて厳正に実行し、食い逃げできないようにすることも重要である。(外部)
- 研究期間が 5 年の場合は終了時点で評価をしっかりと行って、ダメなものは切り捨てて、必要な場合は 2 年くらい延長可能な制度が望ましい。延長制度がない場合は、研究立ち上げに時間がかかる事を考慮して、1 期 7 年間に最初から設定する方法もあろう (外部)
- 事後評価はその結果が今後の審査にどのようにフィードバックされるかが重要である。結果がポジティブであった例とネガティブであった例を比較検討して、何処が違うのか、何処を改善すればよいのか、集積された知見をよく解析検討して将来の選考に役立てるべきである。(外部)
- 日本は研究の評価システムが良くない。評価に第一線の研究者の意見を多く取り入れ、もっとフェアで透明性のあるシステムにすべきである。評価委員の選び方については、利害関係のある人は排除し、身内の評価ではなく 厳しい評価のできる見識ある外国人を評価委員に選ぶことも良い方法である。外国人はこのような評価システムに慣れており 厳正で適切な評価を行い評価レポートもしっかり書いてくれる。(外部)
- 成果の評価にはもっと客観的・定量的な評価指標を充実させたほうが良い。JST に多くのスタッフがいるのだから良い評価システムを考えて欲しい。また、過去のノウハウの蓄積も重要で、

過去のプロジェクトの評価結果をよく分析して成功したプロジェクトと失敗したプロジェクトの違いを明らかにし、今後の選定に役立てる必要がある。(外部)

#### 6.2.5. 研究施設の確保、サポートについて

- ERATO でチームを組んでも研究施設を探すのはかなり困難であり、そのために研究開始が遅れることがある。また、総括責任者は施設探しや研究者を集めることに多大の精力を取られ、本来の研究のアクティビティがそがれる。最近大学も法人化され融通も利くようになってきているので、オンキャンパスで拠点を確保してから研究をスタートさせるようなシステムが好ましい。その場合、大学での研究と昆同しなように、グループをはっきり分けて独立的に仕事をさせる必要がある。(外部)(内部)
- 高井プロジェクトに施設を貸してくれた日本ケミカルリサーチ社は非常に協力的で、RIや動物施設も使わせてくれて、大変よかった。研究施設は神戸にあって便利で使いやすく、色々の便宜を図ってもらって、研究に没頭できた。研究者・技術者の中には朝型の人と夜型の人とがいて、研究室は殆ど昼夜を分かつずに電気がついていて誰かが実験していた。セコムカードによるセキュリティ管理方式も大学並に自由度があり使い勝手が良かった。これだけ協力してもらっても日本ケミカルリサーチ社にはそれに見合うだけの具体的なメリットがなかったのではないかと心配になる。(内部)
- 高井プロジェクトの場合、技術参事、事務参事の方は非常に良くやって頂いて大変よかった。大学では研究者の雑用が多くて研究に集中できないことが多いが、このような強力なスタッフがサポートしてくれることは大変有益であり、お金の心配もせずに済んだ。このような役割の人はあまり研究内容には口を出さずに裏方のサポートに徹する人がよいと思う。あまり偉い技術参事を選ぶと色々口を出されて研究がやりにくい場合がある。(内部)

#### 6.3. その他

- 研究者の好奇心から生れる基礎研究を重視しないと、日本の科学はだめになる。すぐに役立つ成果を目指した研究は着眼点が皆同じで、特色が出ない。その背後にある基礎的なことに力を入れないと世界の進歩に遅れをとることになる。(外部)
- 目的指向の研究と、基礎研究はどちらも重要で、どちらに偏ることなく重構造でバランスをとりながら進めて行くよ、仕方がないが、成果はロングタームで見ることがある。(外部)

- 研究支援には 2 つの目的がある。一つは人を育てることであり、科研費などはその部類に属する。これには金額はこんなに多くいらぬ。もう一つは新規分野の開拓であり、ERATO の目的がこちらに重点が置かれるならばテーマと責任者の選び方を考え直したほうが良い。(外部)
- 研究テーマもフィービリティだけで選ぶと手堅い研究になりがちで、新しいリスクのある研究テーマが出てこない。ある程度実績のある研究者ならその人を信用して、これまでのその人の研究分野と全く違ったオリジナリティの高い分野で研究をやらせて見るのも面白い。(外部)
- Nature や Science に掲載されるような研究成果は、ポストクを使ってする仕事で、日本のように大学院生主体の研究では難しい。そうかといって大学の基幹講座の研究をつぶすことは出来ない。科研費の審査は公平に行われていると思うが、絶対額が足りぬ。公募枠が小さく 1 件数百万円程度では応募するほうを審査するほうの労力の割にメリットが少ない。個人研究のプロポーザルで、10~20 百万円程度の資金が獲得できるような制度があると良い。(内部)
- 35~40 歳は研究者としては非常に大切な時期であるから、優秀な研究者にはこの時期に独立して自分の研究を進められる資金を提供してやるのが重要である。その意味で、さきがけ研究のように若い人が自由度を持って独自の研究を推進できる制度はそれなりに存在価値がある。しかし、さきがけ研究でも最近若手のエリートは他でも十分な資金が得られるために応募せず、若干コースから外れた人の応募が多くなり小粒化している傾向が見られる。(外部)
- さきがけ研究は若い人の新しい提案を受け入れて実績を積ませる意味がある。CREST や ERATO は実績のある研究者が中心にならざるをえないであろう。ただ、CREST でも実績主義が強くなりすぎると、斬新なアイデアでも、基礎研究のテーマでは応募しにくくなってきているのは問題である。(外部)
- もし、ERATO の生物関連研究テーマの目的が病気治療等の応用面に重点が置かれているならば、選考方式を変えて、それに特化した研究テーマを選定すべきである。例えば、柳沢オーファン受容体プロジェクトは医薬品の開発まで視野に入れたテーマであるが、前田アクチンプロジェクトは薬の開発には直接結びつかない。また、中村不均一結晶プロジェクトと高井生体時系プロジェクトとは研究のスタンスが異なる。(外部)
- 最近、定年退官した研究者でもメンタルアクティビティーの高い人が多い。昔は年寄りの研究者がいると若い人の頭を押さえて弊害があったが、今は社会の意識も変わってそうでない人が多くなり、定年後も自分で研究ができる人も多くなった。このような研究者の為に「シルバーサイエンス」のサポートシステムもあって良いのではないか。(内部)
- 新しい学会、研究会、分科会の設立を追跡調査の評価項目に入れるのは好ましくなく、新しい学会などをやたらに設立することはエネルギーのロスであり、若手研究者にとってはかえっ

て負担が多く迷惑である。これらの多くの学会・分科会で毎回発表できるような新しい成果が次々とでるわけがない。(外部)

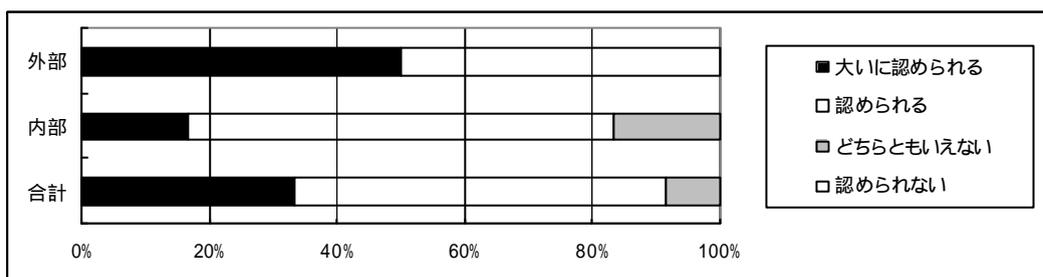
## 7. アンケート調査結果

今回取材した方々を対象に実施したアンケート調査の結果を示した。

### 7.1. 新たな科学、技術分野の開拓

図表 7.1

	プロジェクト関係者	外部有識者	計
1 大いに認められる	1	3	4
2 認められる	4	3	7
3 どちらともいえない	1	0	1
4 認められない	0	0	0



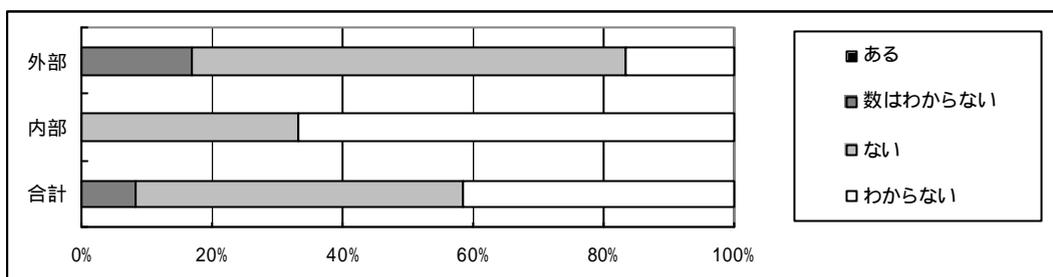
「プロジェクトは、新たな科学、技術分野を切り開いたと見受けられるか?」という質問に対して「大いに認められる」が33%、認められるが58%で、12名中11名(92%)の人がその成果を認めている。

### 7.2. 学会、分科会、研究会等の創設

図表 7.2

	プロジェクト関係者	外部有識者	計
1. ある	0	0	0
2. 数はわからない	0	1	1

2. ない	2	4	6
3. わからない	4	1	5

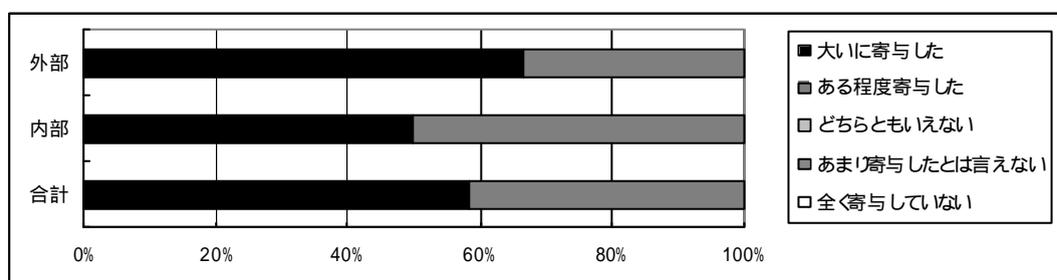


「プロジェクトに関連して、学会(分科会)、研究会等が創設された例があるか」とい質問に対しては、「わからない」が42%、「ない」が50%であるが、実際には創設されていない。

### 7.3. 状況変化への寄与

図表 7.3

	プロジェクト関係者	外部有識者	計
1. 大いに寄与した	3	4	7
2. ある程度寄与した	3	2	5
3. どちらともいえない	0	0	0
4. あまり寄与したとは言えない	0	0	0
5. 全く寄与していない	0	0	0

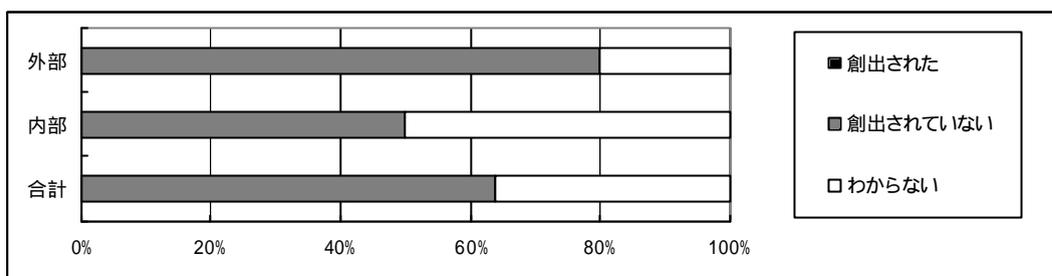


「プロジェクト開始時の状況(研究水準・技術水準)と現在とを比較し、プロジェクトが状況変化に寄与したか」とい質問に対しては、「大いに寄与した」と答えた人が12人中7人(58%)、「ある程度寄与した」が5人(42%)で、全ての人がその寄与を認めている。

### 7.4. 新たな産業分野の成長

図表 7.4

	プロジェクト関係者	外部有識者	計
1. 創出された	0	0	0
2. 創出されていない	3	4	7
3. わからない	3	1	4

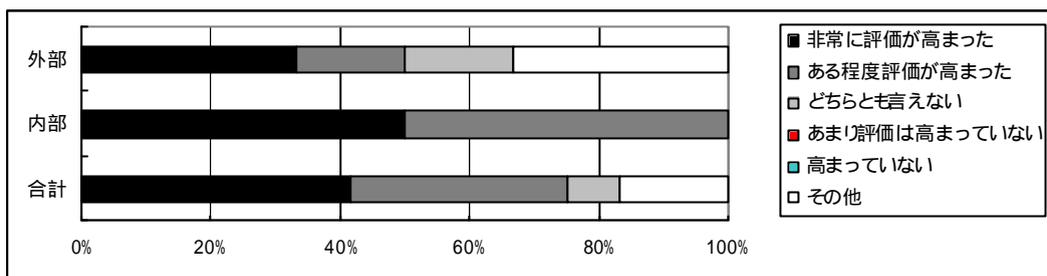


「プロジェクトの成果から波及して、新たな産業分野が創出されたか」とい質問に対しては、12人中7人(58%)が「創出されていない」、5人(42%)が「わからない」と答えている。高井プロジェクトが基礎研究のテーマであったから、直接新しい産業分野の創出には結びつかなくても、設問3で見られるように基礎科学に貢献した意義がある。

#### 7.5. 総括責任者に対する評価

図表 7.5

	プロジェクト関係者	外部有識者	計
1. 非常に評価が高まった	3	2	5
2. ある程度評価は高まった	3	1	4
3. どちらとも言えない	0	1	1
4. あまり評価は高まっていない	0	0	0
5. 高まっていない	0	0	0
6. その他	0	2	2



ERATO での経験を経て、総括責任者の評価がどう変化したか」という質問に対しては、12 人中 5 人 (42%) が「非常に評価が高まった」、4 人 (33%) が「ある程度評価が高まった」と答えているが、この質問に対しては「高井氏はもともと評価の高い人であるから ERATO の後で評価が変わるということはない」というコメントをつけた人が 3 人 (25%) いて、設問の設定が適切でなかった点も指摘されている。いずれにしても、本プロジェクトの総括責任者に対する評価は高いことがわかる。

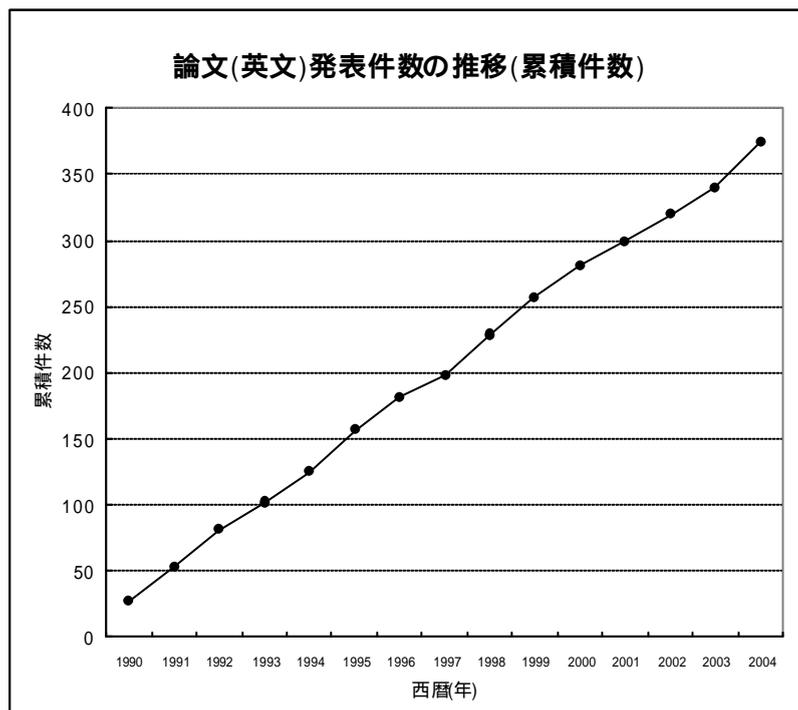
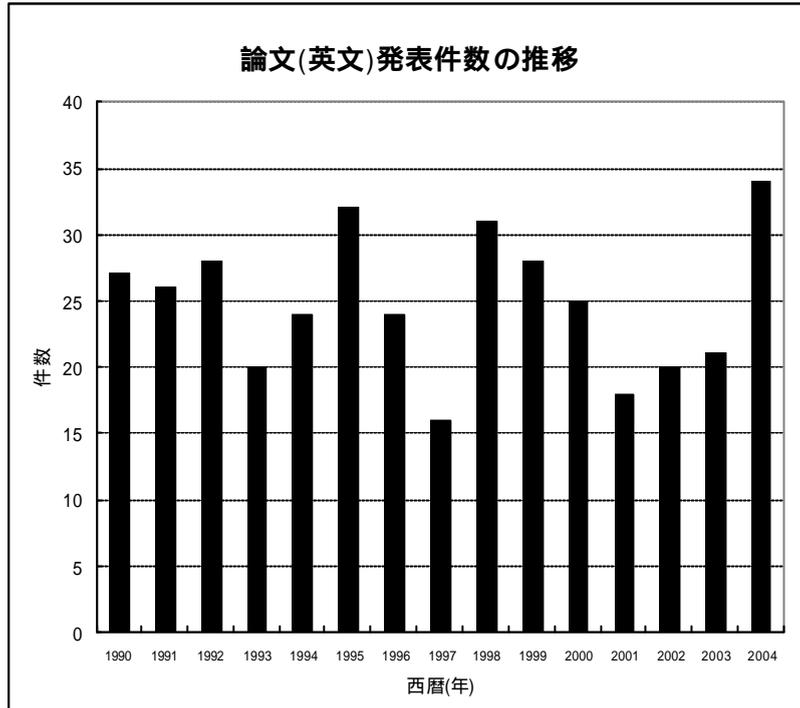
## 8. 統計資料

### 8.1. 論文件数、被引用件数の年次推移

論文発表件数の年次推移を (図表 8.1-1) に示した。ここでは ERATO の研究実施期間の前後で論文数がどのように変化したかを見るために、1990 年以降の英文で発表された論文を収録した。高井氏はもともと論文の発表件数が非常に多く、ERATO のために特に論文数が増えた傾向は見られない。

(図表 8.1-2) に ERATO 関連の主要論文 10 報 (高井氏の選別) の被引用件数を示した。いずれもかなり高い被引用件数を記録している。この中から、ネクチンに関する最初の論文を取り上げ、その被引用件数の年次推移を、細胞接着分子として定評のあるカドヘリンとオクルーディンの最初の論文と比較して (図表 8.1-3) に示した。さらに、それらの論文の発表年からの経過年数を横軸にとり、被引用件数の推移を比較して (図表 8.1-4) に示した。これから見ても、ネクチンの注目度はカドヘリンやオクルーディンに匹敵するものであることがわかる。

図表 8.1-1

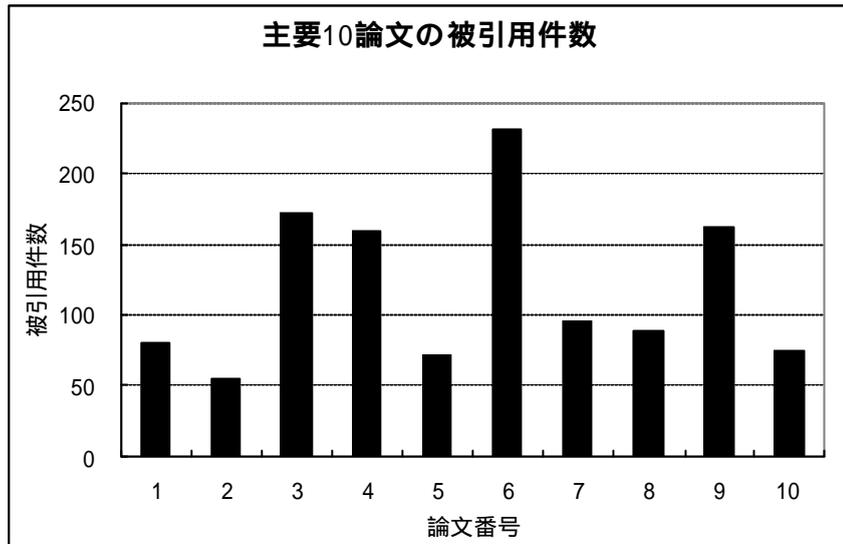


データ出所：大阪大学高井義美教授

ERATO 高井プロジェクトの実施期間：1994年 10月～1999年 9月

論文件数には英文のレビューも含まれている

図表 8.1-2



次ページに注あり

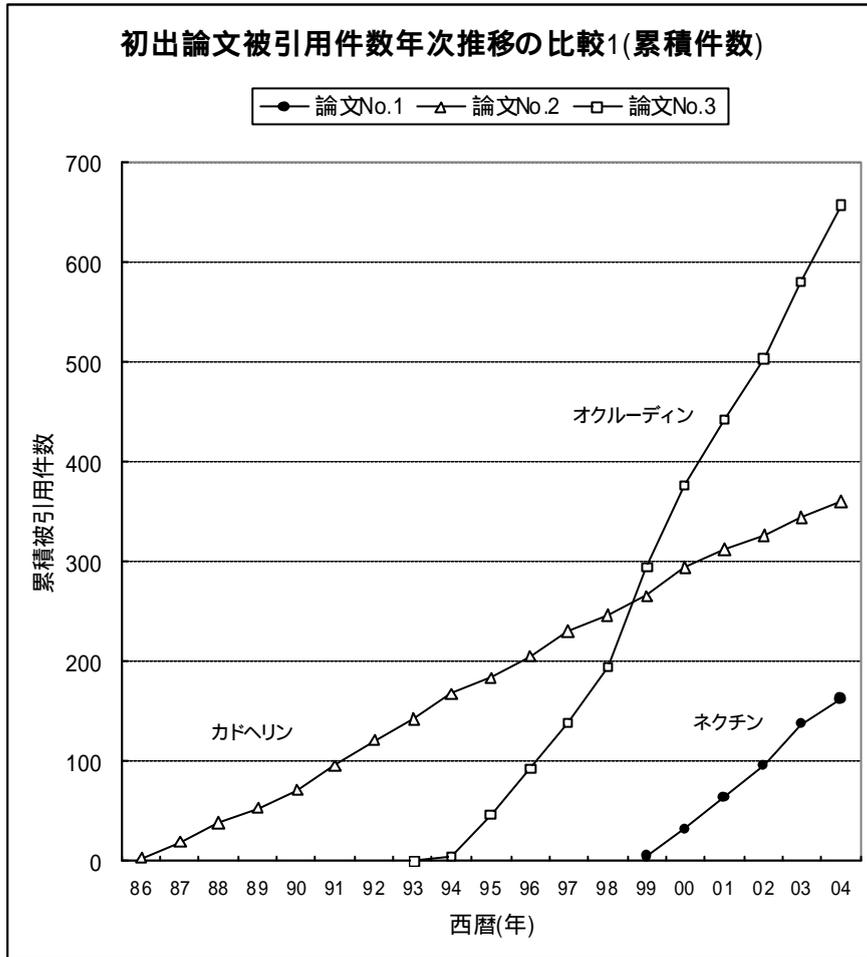
図表 8.1-2 の注

- 1 : Wada, M.; Nakanishi, H.; Satoh, A.; Hirano, H.; Obaishi, H.; Matsuura, Y.; Takai, Y. "Isolation and characterization of a GDP/GTP exchange protein specific for the Rab3 subfamily small G proteins." *J. Biol. Chem.*, 272, 7, 3875-3878 (1997)
- 2 : Fukui, K.; Sasaki, T.; Imazumi, K.; Matsuura, Y.; Nakanishi, H.; Takai, Y. "Isolation and characterization of a GTPase activating protein specific for the Rab3 subfamily of small G proteins." *J. Biol. Chem.*, 272, 8, 4655-4658 (1997)
- 3 : Takeuchi, M.; Hata, Y.; Hirao, K.; Toyoda, A.; Irie, M.; Takai, Y. "SAPAPs. A family of PSD-95/SAP90-associated proteins localized at postsynaptic density." *J. Biol. Chem.*, 272, 18, 11943-11951 (1997)
- 4 : Mandai, K.; Nakanishi, H.; Satoh, A.; Obaishi, H.; Wada, M.; Nishioka, H.; Itoh, M.; Mizoguchi, A.; Aoki, T.; Fujimoto, T.; Matsuda, Y.; Tsukita, Sh.; Takai, Y. "Afadin: A novel actin filament-binding protein with one PDZ domain localized at cadherin-based cell-to-cell adherens junction." *J. Cell Biol.*, 139, 2, 517-528 (1997)
- 5 : Nakanishi, H.; Obaishi, H.; Satoh, A.; Wada, M.; Mandai, K.; Satoh, K.; Nishioka, H.; Matsuura, Y.; Mizoguchi, A.; Takai, Y. "Neurabin: A novel neural tissue-specific actin filament-binding protein involved in neurite formation." *J. Cell Biol.*, 139, 4, 951-961 (1997)
- 6 : Irie, M.; Hata, Y.; Takeuchi, M.; Ichtchenko, K.; Toyoda, A.; Hirao, K.; Takai, Y.; Rosahl, T.W.; Südhof, T.C. "Binding of neuroligins to PSD-95." *Science*, 277, 5331, 1511-1515 (1997)
- 7 : Hirao, K.; Hata, Y.; Ide, N.; Takeuchi, M.; Irie, M.; Yao, I.; Deguchi, M.; Toyoda, A.; Südhof, T.C.; Takai, Y. "A novel multiple PDZ domain-containing molecule interacting with N-methyl-D-aspartate receptors and neuronal cell adhesion proteins." *J. Biol. Chem.*, 273, 33, 21105-21110 (1998)
- 8 : Mandai, K.; Nakanishi, H.; Satoh, A.; Takahashi, K.; Satoh, K.; Nishioka, H.; Mizoguchi, A.; Takai, Y. "Ponsin/SH3P12: An afadin- and vinculin-binding protein localized at cell-cell and cell-matrix adherens junctions." *J. Cell Biol.*, 144, 5, 1001-1017 (1999)
- 9 : Takahashi, K.; Nakanishi, H.; Miyahara, M.; Mandai, K.; Satoh, K.; Satoh, A.; Nishioka, H.; Aoki, J.; Nomoto, A.; Mizoguchi, A.; Takai, Y. "Nectin/PRR: An immunoglobulin-like cell adhesion molecule recruited to cadherin-based adherens junctions through interaction with afadin, a PDZ domain-containing protein." *J. Cell Biol.*, 145, 3, 539-549 (1999)
- 10 : Satoh-Horikawa, K.; Nakanishi, H.; Takahashi, K.; Miyahara, M.; Nishimura, M.; Tachibana, K.; Mizoguchi, A.; Takai, Y. "Nectin-3, a new member of immunoglobulin-like cell adhesion molecules that shows homophilic and heterophilic cell-cell adhesion activities." *J. Biol. Chem.*, 275, 14, 10291-10299 (2000)

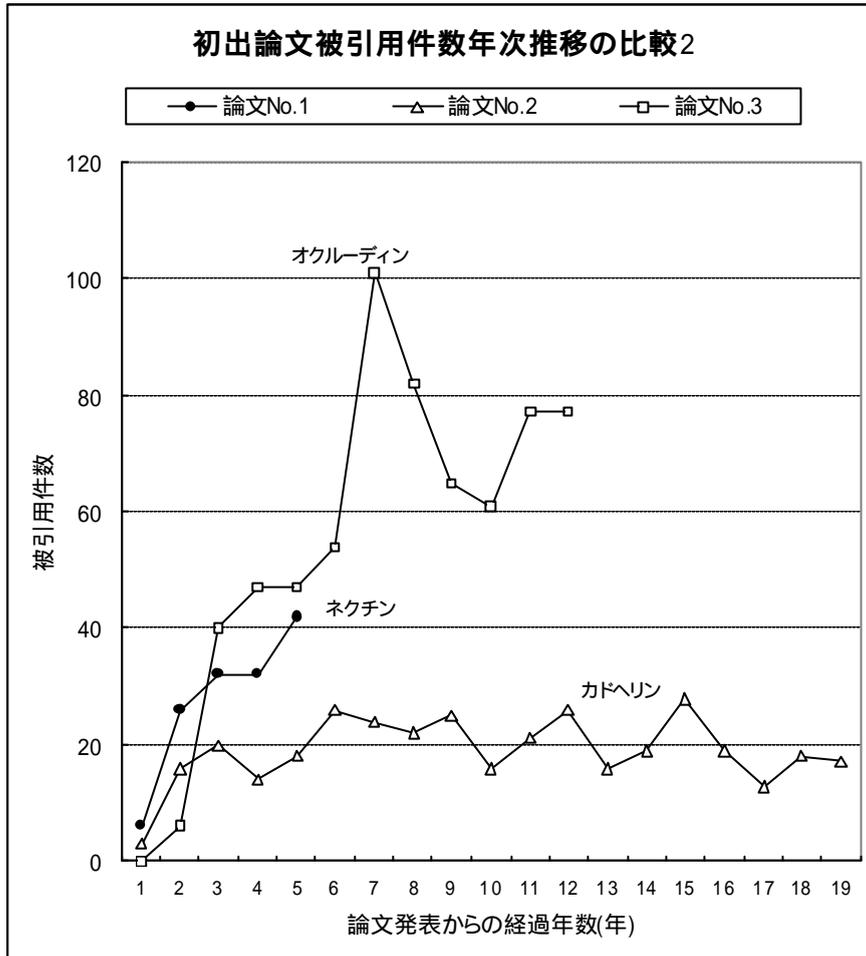
図表 8.1-3(1)



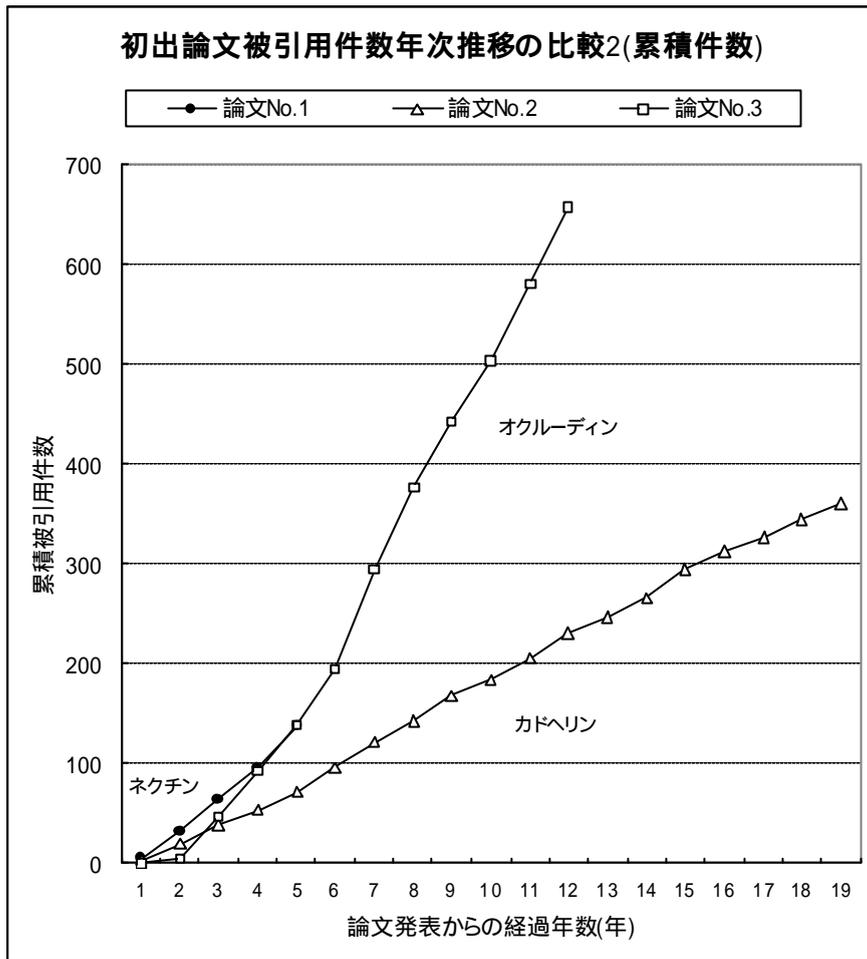
図表 8.1-3(2)



図表 8.1-4(1)



図表 8.1-4(2)



図表 8.1-3 図表 8.1-4 の注

論文 No.1 : Takahashi, K.; Nakanishi, H.; Miyahara, M.; Mandai, K.; Satoh, K.; Satoh, A.; Nishioka, H.; Aoki, J.; Nomoto, A.; Mizoguchi, A.; Takai, Y. "Nectin/PRR: An immunoglobulin-like cell adhesion molecule recruited to cadherin-based adherens junctions through interaction with afadin, a PDZ domain-containing protein." J. Cell Biol., 145, 3, 539-549 (1999)

論文 No.2 : Hatta, K.; Takeichi, M. "Expression of Ncadherin adhesion molecules associated with early morphogenetic events in chick development" Nature 320(6061):447-449 (1986)

論文 No.3 : Furuse, M.; Hirase, T.; Itoh, M.; Nagafuchi, A.; Yonemura, S.; Tsukita, S. "Occludin; a novel integral membrane protein localizing at tight junctions" J Cell Biol. 123(6 pt 2):1777-88 (1993)

(注)

ネクチン(Nectin) : ERATO の高井生体時系プロジェクトで発見されたカルシウム非依存性の細胞接着因子。  
カドヘリン ( Cadherin ) : 竹市雅俊氏が発見したカルシウム依存性の細胞接着因子、細胞接着に中心的な役割を果たしている。

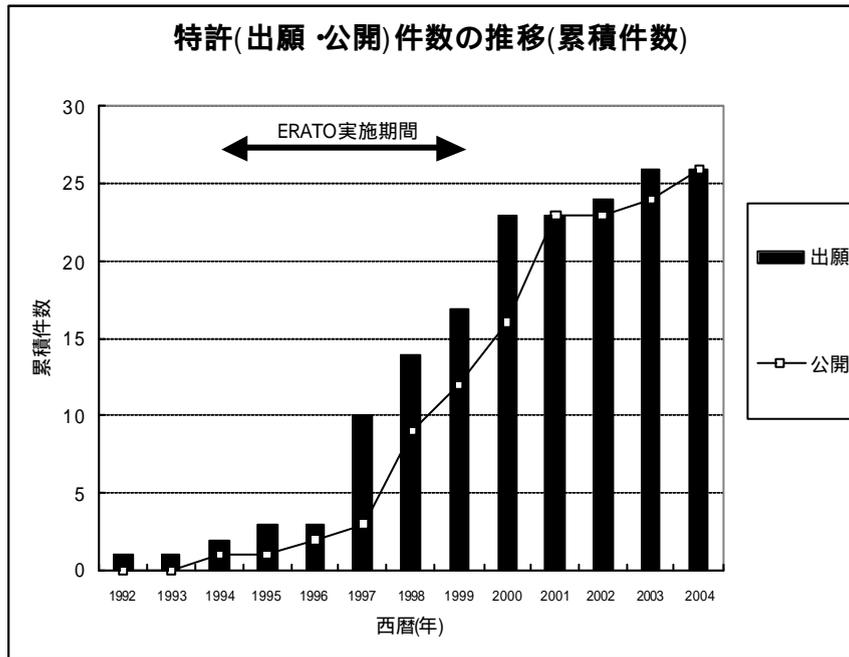
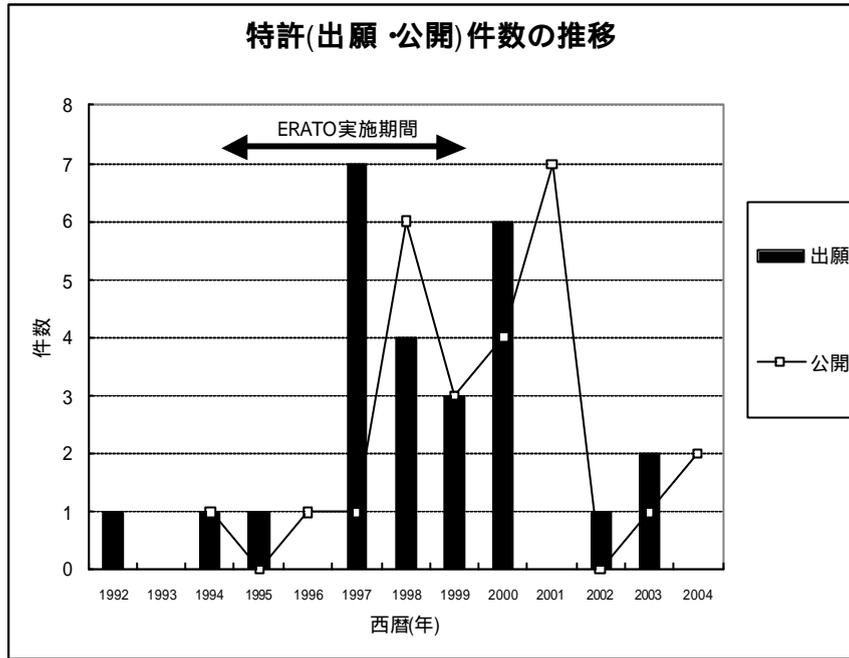
オクルーディン(Occludin) : 月田承一郎氏が発見したタイトジャンクション ( TJ ) を構成する細胞接着因子

使用データベース : ISI ( 2004 年 12 月 31 日現在 )。

## 8.2. 特許件数、特許収益の年次推移

特許の出願・公開件数の推移を(図表 8.2-1)に示した。出願された特許は 26 件あるが、全て公開されておりその公開番号と表題を(図表 8.2-2)に示した。基礎研究から生れたこれらの特許はその産業的な有用性が確立していないために、特許化が困難な場合が多い。特にロックアウトマウスの特許化は難しい様である。

図表 8.2-1



出典：特許庁データベース

図表 8.2-2

ヒット件数 26 件 (検索日: 04/09/02)

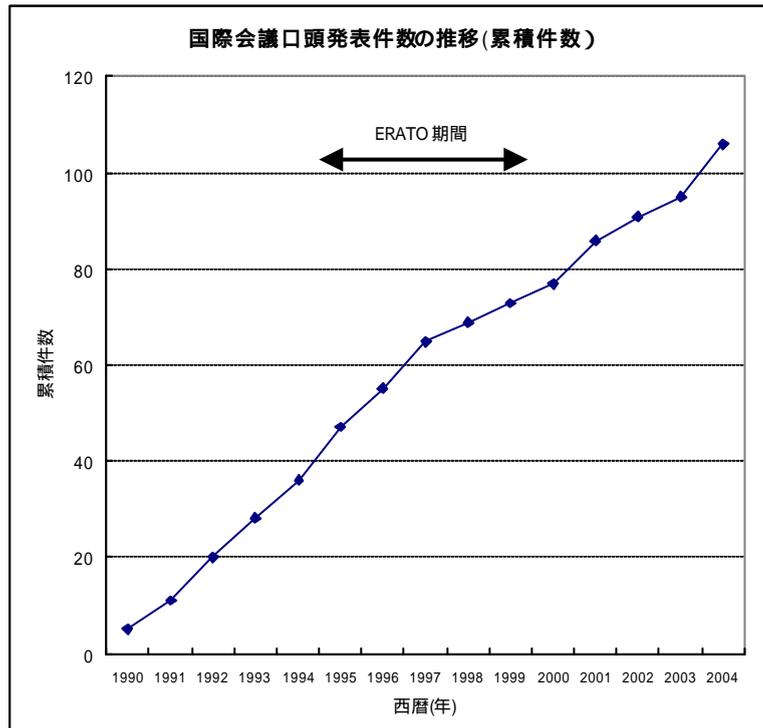
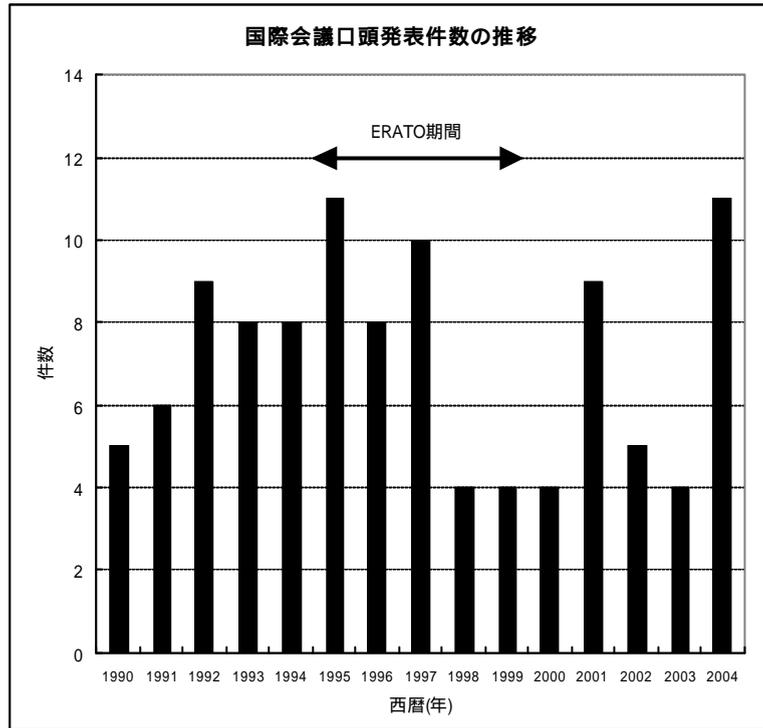
出典: 特許庁データベース

1	特開2004-201673	ラブコネクチン3結合蛋白質
2	特開2004-135658	ADPタンパク質、およびその利用
3	特開2003-210185	外分泌腺タイトジャンクション構成蛋白質 JEAPファミリー
4	特開2001-309735	SmgGDS遺伝子欠損動物
5	特開2001-309734	RabGDI 遺伝子欠損動物
6	特開2001-309733	Rab3GEP遺伝子欠損動物
7	特開2001-258557	蛋白質 PAPIN
8	特開2001-252077	蛋白質ネクチン- 3
9	特開2001-251991	アフアディン欠損動物
10	特開2001-000187	蛋白質ボンシン
11	特開2000-279054	RhoGDI 遺伝子欠損動物
12	特開2000-210088	蛋白質MAGUIN
13	特開2000-184884	蛋白質 Synamon
14	特開2000-125878	蛋白質 S - SCAM
15	特開平11-346775	アクチン結合蛋白質フラビン
16	特開平11-196709	Doc2 遺伝子が欠損したトランスジェニック・マウス
17	特開平11-089572	アクチン結合蛋白質 1- アフアディン
18	特開平10-313866	Doc2 とMunc13との結合のアゴニストまたはアンタゴニストのスクリーニング方法
19	特開平10-276784	アクチン結合蛋白質ニューラビン
20	特開平10-276783	GTP加水分解促進タンパク質
21	特開平10-210971	蛋白質 Rab3GEP
22	特開平10-201478	蛋白質 SAPAP2
23	特開平10-201477	蛋白質 SAPAP1
24	特開平09-154586	2つのC2領域を有する新規タンパク質
25	特開平08-168385	2つのC2領域を有する脳特異的タンパク質
26	特開平06-184199	低分子量G蛋白質 rab3A p25の標的蛋白質

### 8.3.招待講演回数の年次推移

国際会議の口頭発表件数の推移を(図表 8.3)に示した。この場合もERATOの期間前後と比較できるように 1990 年以降の件数を収録した。口頭発表は国際会議に限定されているが、この中には招待講演でないものも含まれている。ERATO の前と後で発表件数が増えたという傾向は見られない。

図表 8.3



データ出所 :大阪大学高井義美教授 (注) 招待講演を含む

#### 8.4. 受賞

総括責任者の高井義美氏の受賞歴を(図表 8.4)に示した。ERATO 以前の研究テーマである低分子量 G 蛋白質関連の受賞が主体で、ERATO の成果に基づく受賞はまだない。

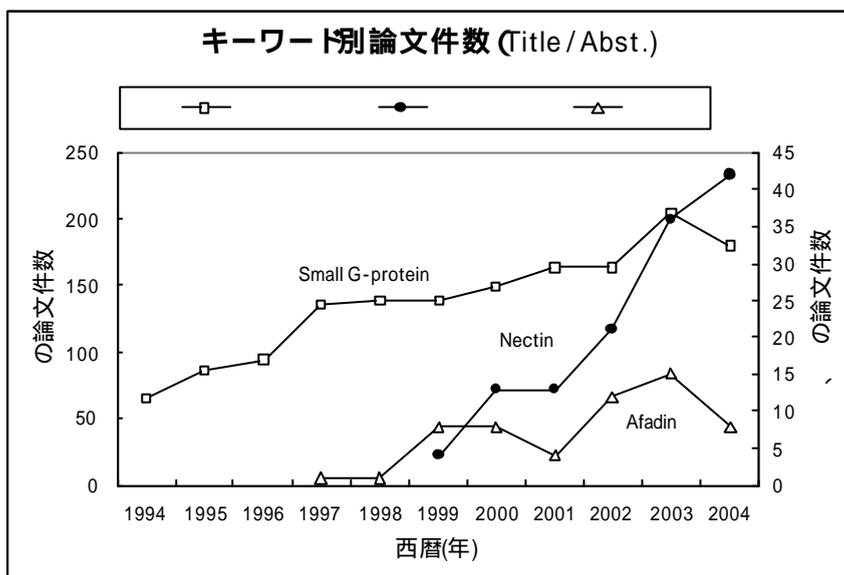
図表 8.4

受賞年月	受賞名	受賞対象
1982年10月	日本生化学会奨励賞	生体膜における情報の受容伝達機構に関する研究
1994年03月	第1回 日産科学賞	G蛋白質を介する新しい細胞内シグナル伝達機構
1996年10月	第14回 大阪科学賞	低分子量G蛋白質の生理機能と作用機構
1997年02月	第13回 井上学术賞	低分子量G蛋白質の機能と作用機構
2003年11月	紫綬褒章	

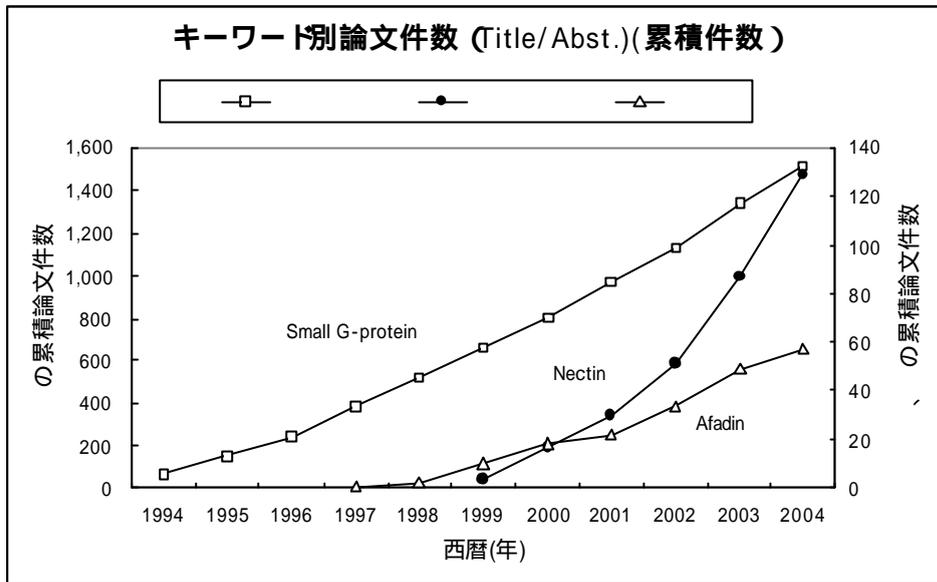
### 8.5. キーワード検索による論文数

ERATO の主要な成果であるネクチンの発見とその機能解析の学会へのインパクトを見るために、PubMed のデータベースを使いそこに収録されている論文のうち、Small G Protein, Nectin, Afadin という単語を論文のタイトル又はアブストラクトに含む論文数を検索して(図表 8.5-1)に示した。また、同様に、Nectin と比較するために Cadherin, Occludin についても検索してその結果を(図表 8.5 - 2)および(図表 8.5-3)に示した。カドヘリンは最初の論文が発表されてから19年経過しているが年間 800 件を越える論文が発表されている。これに比べてネクチンに関連する論文数はまだ少ないが、発表からの経過年数が少ないためで今後の動向が注目される

図表 8.5-1(1)



図表 8.5-1(2)



図表 8.5-1 の注

(キーワード)

: samll G-protein

: Nectin

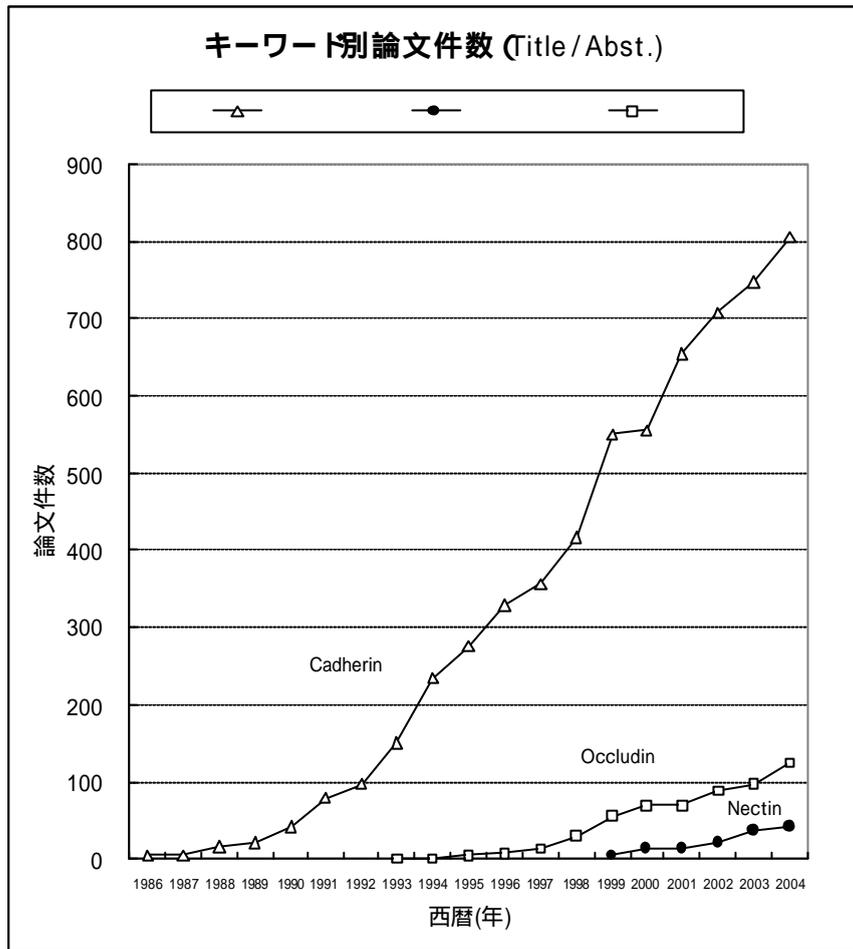
: Afadin

検索ツール : PubMed( NCBI ) , Title/Abstract

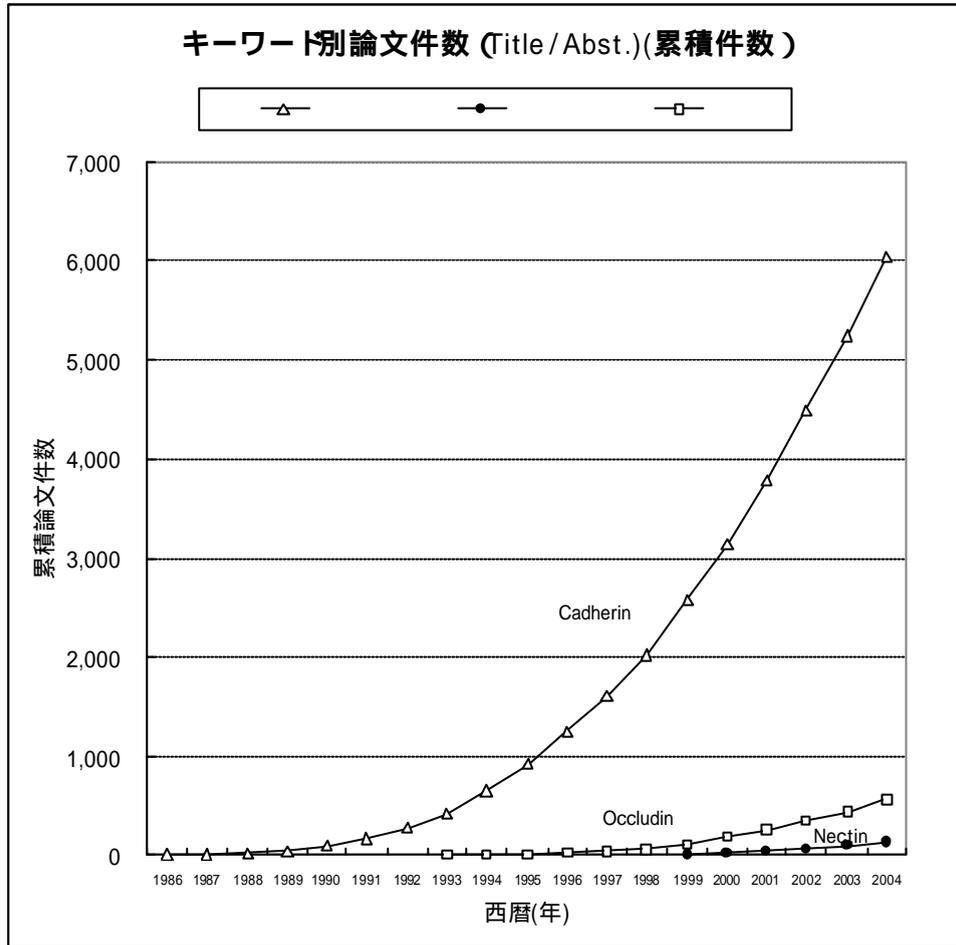
使用データベース : MEDLINE ( NLM, NIH)

注) 論文の Title および Abstract に当該キーワードを含む論文数を検索した。

図表 8.5-2(1)



図表 8.5-2(2)



図表 8.5-2 の注

(キーワード)

: Cadherin

: Nectin

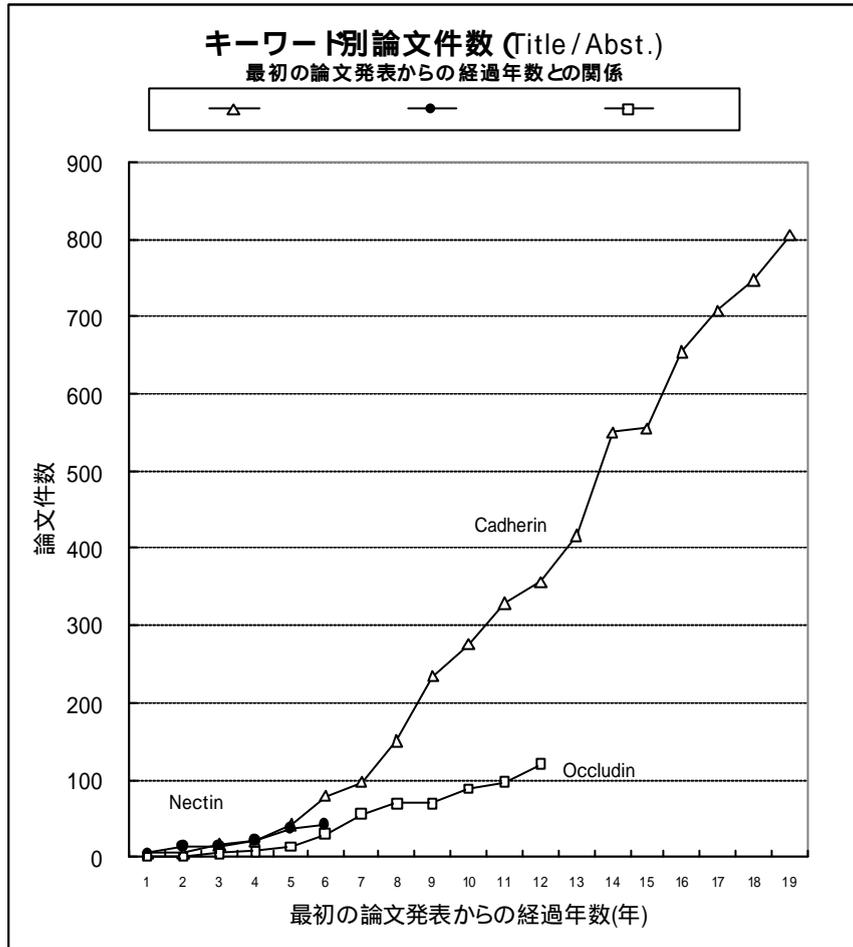
: Occludin

検索ツール : PubMed ( NCBI ) , Title/Abstract

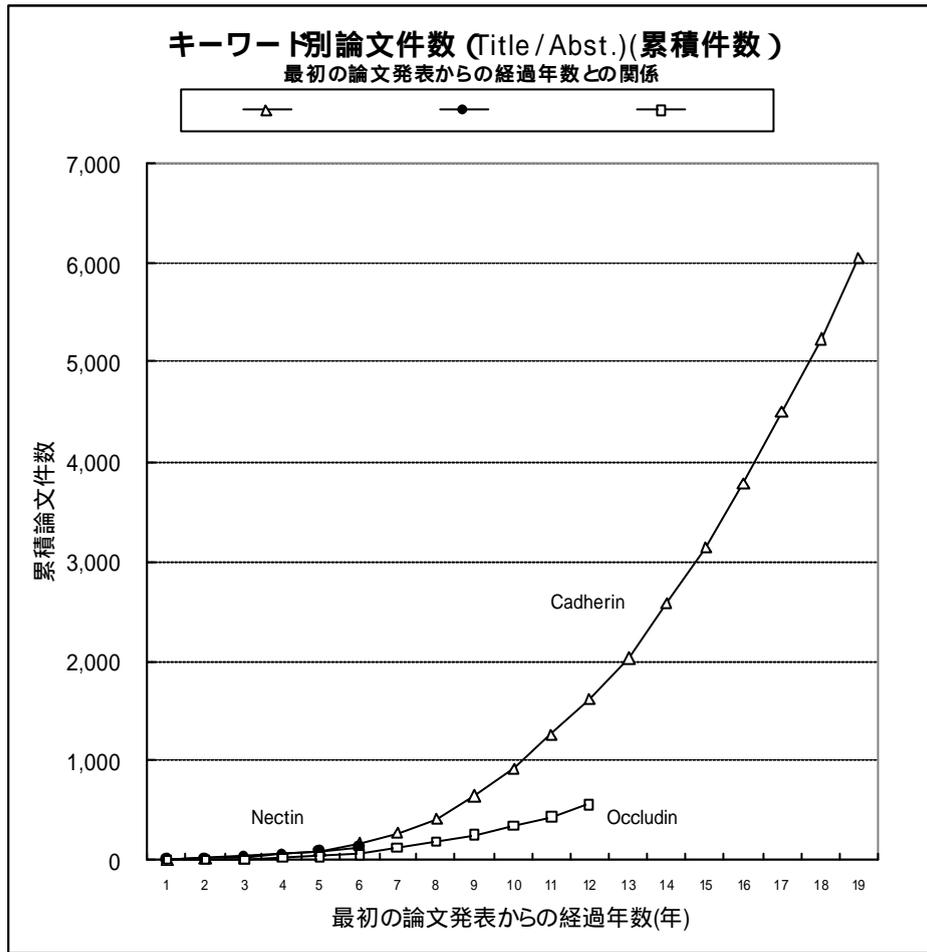
使用データベース : MEDLINE ( NLM, NIH )

注) 論文の Title および Abstract に当該キーワードを含む論文数を検索した。

図表 8.5-3(1)



図表 8.5-3(2)



図表 8.5-3 の注

(キーワード)

: Cadherin

: Nectin

: Occludin

検索ツール: PubMed( NCBI ) , Title/Abstract

使用データベース: MEDLINE( NLM, NIH)

注) 論文の Title および Abstract に当該キーワードを含む論文数を検索した。