

ICORP 細胞力覚プロジェクト 追跡評価報告書

総合所見

本プロジェクトはその名の示すとおり、細胞力覚、すなわち細胞が生体内外に由来する力学的刺激（メカニカルストレス）を認識する機構を探ることを目的とした。具体的には①膜の張力で活性化する機械受容チャネル（MS チャネル）の探索と構造・機能解析、②機械シグナルの細胞間情報伝達、③MS チャネルブロッカーの開発に関する研究が行われた。その結果、①では鶏胚心筋から新規 MS チャネル・SAKCA(stress-activated kalium calcium ATP)を、高等植物シロイヌナズナから新規カルシウム透過性 MS チャネル・MCA1 を発見した。また、人の血管内皮細胞で TRP(transient receptor potential)チャネルのサブタイプ V2 と V4 が MS チャネルとして機能していることを明らかにした。MS チャネルへの力伝達機構については大腸菌から遺伝子がクローニングされ、分子立体構造が明らかにされている MS チャネル（MscL）において膜の張力を感知する部位（アミノ酸）を同定した。また、高等生物では細胞骨格がメカニカルストレスの情報を伝達するとともに、細胞骨格自身がメカノセンサーであることを示した。②では細胞がメカニカルストレスに反応して ATP を分泌し、それが ATP 受容体であるプリノセプターを活性化することで細胞間情報伝達が行われるという ATP・メカノカップリングが存在し、それが組織の生理作用に重要な役割を果たすことを明らかにした。③では海外共同研究者の Sachs 研究室で毒蜘蛛タランチェラの毒から単離されたペプチドが MS チャネルブロッカーの作用をもつことから、その短鎖ペプチドを合成して伸展依存性不整脈の心房細動治療に対する効果を検討したが、明らかな有効性が認められなかった。その後、脂質異常症に使われるスタチンが心房細動を抑制することを見出した。以上のごとく、本プロジェクトは細胞力覚に関して多彩で重要かつ特色のある多くの新知見を生み出した。

ICORP 終了後はその継続発展形である戦略的創造研究推進事業発展研究(SORST)を通じ、研究のさらなる展開・進展を見せた。10年前本プロジェクトがスタートしたとき「細胞力覚」というコンセプト自体が萌芽段階であり、先の見えない状況だったが10年間でその輪郭が明確になり、新分野として広く認知されるに到った。細胞の力学応答については生体医工学領域のバイオメカニクス研究として1980年代より多くの研究者の関心を集めていたが、本プロジェクトの総括責任者である曾我部正博氏は細胞力覚をテーマに分子細胞生物学や生物物理学の手法と最新のリアルタイムイメージングを駆使した独自のマイクロ・ナノレベルの研究を開拓し、この分野に新風を起こした。そうした活動が最近その姿を現してきた新しい研究の潮流「メカノバイオロジー」の試金石となったことは間違いない。また、本プロジェクトに関連して複数のバイオベンチャーが設立されるなど新しい観点からの技術開発にも繋がっており、今後、これまでの成果が広く医学・薬学・工学の分野に貢献することが期待できる。

1. 研究成果の発展状況や活用状況について

1.1 研究はプロジェクト終了後どのように継続、発展したか

本プロジェクトは間をおかず (SORST) に継続され、細胞力覚研究は発展を続けている。成果としては結晶構造が判明している細菌 MS チャンネルにおいて、張力による構造変化がチャンネルの開口を起こす機序を解明した。部位特異的アミノ酸変異導入法によりチャンネル開口にかかわるアミノ酸残基 (F 78) を特定し、細胞膜リン脂質との相互作用の面から力伝達機構を説明する斬新な理論を提案している。また、MS チャンネルは細胞骨格・接着斑と複合体を形成し、細胞骨格の張力がチャンネル活性化の要因であり、かつ細胞骨格 (アクチン繊維) 自体がメカノセンサーであるという画期的な知見を見出した。また、接着斑で鍵分子として働く *zyxin* を同定している。さらに単細胞藻類クラミドモナスのゲノムから細菌 MS チャンネルのホモログ遺伝子をクローニングし、それが MS チャンネルとしての機能を持つことを確認した。このチャンネルは藻類の葉緑体に存在することから、細胞内でのメカノトランスダクションという新しい概念を提唱するに至っている。機械シグナルの細胞間情報伝達に働く ATP・メカノカップリングに関してはメカニカルストレスに反応して起こる ATP 放出現象をリアルタイムでイメージングできる計測システムを開発するとともに、それが乳腺や小腸の生理機能の調節に果たす役割を明らかにした。これは ATP が細胞のエネルギー源としての役割に留まらず情報伝達分子としても普遍的に働くことを示している。最近では臨床応用のため伸展刺激で発生する不整脈 (心房細動) の制御を可能とするメカノセンサー阻害薬の探索を行い、スタチン類の中に候補を見出している。また、シーズ研究としてシナプス可塑性に対する神経ステロイド促進効果を研究し細胞力覚との接点を探る研究が始まっている。さらに、人の血管内皮細胞の伸展刺激受容に関わる TRPV2 チャンネルの遺伝子欠損マウスを作製するなど研究の幅が格段に広がって来ている。

1.2 プロジェクトにおける相手国チームとの交流は双方にどのような効果をもたらしたか

双方の研究者が相手国の研究室を訪問し、国内で開催された ICORP 報告会や国外での国際学会のシンポジウムに参加することで相互の進捗状況を確認し、共同して課題の解決にあたった。その間、米国側からは SA チャンネルブロッカー (GsMTx4)、SA チャンネル解析ソフト、原子間力顕微鏡の測定マニュアルを、また、日本側からは心筋 SA チャンネル (SAKCA) の cDNA、GsMTx4 の精製法のノウハウ、細胞内カルシウム測定技術、など研究材料や技術の交換を行った。その結果、双方の研究が格段に進展するとともに、それぞれ単独ではできない研究が展開された。世界で初めての心筋由来の SA チャンネル SAKCA のクローニングは米国側からの GsMTx4 の供与なしには実現しなかったと思われる。しかし、共同研究の成果が論文の共同執筆や特許の申請など目に見える形で現れていない。ICORP での研究費の使用が日本側の研究者に限られるなど、国際協力という中で、その研究推進には大きな障壁があったことは否めない。もし、このような状況が改善されていたならば、さらなる研究の深化が見られたであろう。

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

本プロジェクトでの鶏の心筋由来の SA チャネル SAKCA や高等植物由来のカルシウム透過性 MS チャネル MCA1 の発見は、様々な生物の細胞で働いている機械刺激受容チャネルを探索する研究を加速したと考えられる。また、大腸菌 MS チャネルの特定のアミノ酸に変異を入れる方法で張力を感知する部位を同定した研究成果は構造生物学と分子動力学的シミュレーションの成果と相まって MS チャネルの力伝達・開閉機構の理解に大きく貢献した。本プロジェクトが提唱した高等生物における力覚機構について細胞骨格が機械刺激の伝達を行うとともに、細胞骨格自身も機械刺激を感知して重合・脱重合するメカノセンサーであるという新しい概念や、機械刺激の細胞間情報伝達では機械刺激によって細胞外に放出される ATP とその受容体を介する ATP・メカノカップリング機構が存在し、それが組織の生理機能に重要な役割を果たすという新事実は、その後の世界の力覚研究に大きなインパクトを与えている。数年来、新しい研究の潮流として力学的視点から生物学を理解しようとするメカノバイオロジーがその姿を現しつつあるが、本プロジェクトがその牽引役を果たしたことは確かである。また、本プロジェクトは特定領域研究「マイクロ・ナノバイオメカニクスの開拓」(2003～2007年度)の採択や発展、さらには2010年度から「メカノバイオロジー」が科学研究費時限分科細目に採択されたことにも大きく寄与している。

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

本プロジェクトの成果はとくに、生理学、医学分野での応用展開が図られ、バイオベンチャーも発足している。生理学分野では身体を構成する全ての細胞に力覚があることが分かってきて、組織・器官の生理機能の調節に果たすメカニカルストレスの役割に関する研究が活発に行われてきている。健康に良いとされる運動の効果や宇宙飛行士が体験する微小重力下における身体機能の変化などについても細胞の力学応答の視点から研究がされるようになった。医学分野ではメカニカルストレスがその発生に関わるとされる粥状動脈硬化、高血圧、動脈瘤、血栓形成などの疾病の病態解明に本プロジェクトの成果が貢献している。生体の様々な細胞に分化する能力を備えた胚性幹細胞(ES細胞)もメカニカルストレスに反応し、特定の細胞へ分化誘導することが示され、メカニカルストレスを再生医療のツールとして応用する研究も増えている。本プロジェクトに参加した研究者らもメカニカルストレスの観点から神経シナプスの形成や可塑性の調節や創傷治癒や不妊治療を行う技術開発に取り組んでいる。また、本プロジェクトの成果はベンチャー企業設立にも現れており、培養細胞に定量的な伸展張力を負荷する装置、再生医療に応用する3次元の細胞培養を可能にする自己集合化ペプチドゲル、不妊治療に使用する運動能力良好精子分離装置を製作・販売する会社を興している。

2.3 参加研究者はどのような形で活躍しているか

プロジェクトに参加した研究者は代表研究者以外に8名で、プロジェクト終了後、4名はSORST研究員としてICORPの研究の継続、発展に従事した。他の4名のうち2名は別の大学の教授に昇進し、2名は別の大学の助教授になっている。助教授となった2名のうち1名は米国の大学に留学し研究を続けている。また、プロジェクトに参加した技術員の1名がプロジェクト研究により医学博士の学位を得ている。現在、プロジェクトに参加した全員が適職を得て研究を続けており、人材育成上大きな役割を果たしたといえる。

その中で以下の4名が特筆する活動を行っている。①成瀬恵治氏は2003年に岡山大学院生理学教授となり、細胞力覚の主に応用展開を担っている。研究テーマは「メカノバイオロジーで拓く医学、医療」で心不全、不整脈、喘息、生殖医療への応用研究を展開中である。②古谷喜四夫氏はATP in vivo imagingの世界的リーダーとして幅広い研究を展開している。③吉村健二郎氏は本プロジェクトの学術的成果の核をなす大腸菌由来MSチャンネル MscL の力伝達機構を解明後、筑波大学の准教授として研究を継続。現在は米国に留学中である。④早川公英氏は高等生物の複雑な機械刺激応答機構を研究し細胞骨格や接着斑がメカノセンサーであることを明らかにした。ICORPに引き続きSORST研究員として研究を継続している。

3. その他

細胞力覚という当時、研究者も少なく注目度の大きくなかった研究に光を当て、チーム研究を可能にするまとまった額の研究費を5年間にわたり支給したICORP研究制度は、将来に花開く新しい潮流研究を育てたという意味でその意義は極めて大きいと言える。それは本プロジェクトのICORP研究期間に得られた成果と、それが次のSORST研究に受け継がれて更なる発展を遂げていること、そしてそれらの成果が世界に広がって力学的視点から生物学を理解しようとするメカノバイオロジーという新しい研究分野の誕生を後押ししたことが証明している。今後も、実用化や応用化といったことにとらわれず新しい生命原理を発見するような基礎科学研究の芽をもっと発掘し、応援していただくことを期待する。必ずや、そうした研究から独創性のある技術や新しい産業につながる価値ある知識が生まれてくると思われる。

本プロジェクトは米国のSachs教授との交流をきっかけに開始されたものであり、このような国際的共同研究を推進してゆくことは科学の分野で我が国が世界をリードしていくうえで貢献するところが大きいと思われる。しかし今回の事例では米国側へ資金の提供ができないなどの制度的制約があり、共同研究の実質的内容が乏しかったことは否めない。現在はこのような問題が起こらない形での新たな国際共同研究が企画されているということであり、今後は、実施プログラムの趣旨と制度が大きく矛盾することなく、また研究者の活動実態を十分に考慮した制度の運用がなされることを望みたい。