

# ICORP カルシウム振動プロジェクト 追跡評価報告書

## 総合所見

IP<sub>3</sub>受容体の発見(1989年)に始まった御子柴教授グループによるCa<sup>2+</sup>振動に関するIP<sub>3</sub>受容体の包括的な研究はERATOに続きICORP、ついでSORSTへ展開され、質的・量的においても卓越した世界トップレベルの成果が得られ、わが国からの科学研究への画期的な貢献、代表的成果の一つである。また、本プロジェクトの研究成果は、IP<sub>3</sub>インジケータやIP<sub>3</sub>受容体阻害剤の開発、神経、心臓疾患の病態解析、さらにはシェーグレン病やマラリア感染などの予防・新規治療に向けての応用開発などにおける貢献も大きい。なお、本プロジェクトにより日本とスウェーデンとの研究協力関係の発展に加え、若年研究者の育成にも多大な貢献をした。

ICORP制度そのものはすでに終了しているが、御子柴博士の研究成果の大きさは、長きにわたって御子柴博士の研究を支えてきたJSTのトップダウン型の研究支援が、ボトムアップ型の研究支援と共に、車の両輪として、わが国の科学技術の発展を支えていることの重要な証となろう。

本プロジェクトが成功裡に推進された要因として特筆すべきは御子柴教授の優れたリーダーシップであり、関連領域(生化学、分子生物学、生物工学、有機合成、物理化学、発生学、電気生理学など)の研究者グループがそれぞれの分野で研究成果をもたらした。

## 1. 研究成果の発展状況や活用状況

### 1.1 プロジェクト終了後の研究の継続、発展

本ICORPプロジェクトの研究成果①IP<sub>3</sub>受容体の構造・機能相関の研究 ②IP<sub>3</sub>受容体の調節機構の解明、③IP<sub>3</sub>受容体の発生・分化における役割の解明および④新しい測定法の開発及び新化合物の合成はSORST「カルシウム振動プロジェクト(2006-2010年)」として受け継がれ、①はIP<sub>3</sub>受容体のチャンネル開口機構の解明などさらなるIP<sub>3</sub>受容体の構造生物学的解析に至った。②および③からは脳の発生・分化、神経可塑性におけるカルシウム振動の生理機能発現におけるメカニズムが解明され、さらには、3種アイソフォームのIP<sub>3</sub>受容体の欠損マウスの解析から、シェーグレン病、心肥大や膵炎などのヒト疾患の病態の解明にも繋がる成果が得られ、創薬に結びつく研究として活発な展開がなされている。

なかでも、④から展開したIP<sub>3</sub>受容体の機能調節を司る新規分子IRBITの発見とIRBITのカルシウム振動の阻害、pH調整能、分泌蛋白質の制御などの生理的・病態的意義の解明

は細胞機能解明へのブレイクスルーとなる大きな成果といえる。また、1997年にIP<sub>3</sub>受容体ブロッカーとして、開発した2-ABがマラリア原虫のカルシウム振動に作用し、死滅させるという新たな発見は、マラリアの作用機序の異なる治療薬としての可能性が期待される。これらの一連の研究は、IP<sub>3</sub>受容体の発見に始まり、分子の研究から細胞、組織および個体レベルの研究へと拡がりを見せ、わが国から世界に向けた画期的な科学研究として注目されている。

## 1.2 相手国チームとの交流の効果

スウェーデン側 (Aperia 教授) のウアバインによるCa<sup>2+</sup>振動の発見を契機として始められたICORPにより、研究面ではIP<sub>3</sub>受容体とNa-K ATPaseとの相互作用に関する国際共同研究が推進された。スウェーデングループは御子柴グループの生化学的基盤に助けられ、Na-K ATPaseとIP<sub>3</sub>受容体の直接結合に基づくCa振動という新しい機構を確立することができた。御子柴グループにとっても生理学を基盤とするグループとの国際共同研究によりIP<sub>3</sub>受容体の作用の生理学的意義をより深めることができた。このように、この研究自体は非常に興味ある研究成果であるが、Aperia 教授の退職もありその後の発展があまり見えない形になっていないなど、やや物足りなさを感じる。

しかし一方、本ICORPプロジェクトは、日本・スウェーデンのバイオテクノロジー分野における科学技術協力の一つの柱として機能し、カロリンスカ研究所と理化学研究所との博士課程ジョイントコースの開設、スウェーデン・メディカル・ナノサイエンス・センターへの日本人研究者の参画など、より発展した形での国際研究協力の促進に有意義であった。

このような研究面における国際協力の推進には、世界トップレベルの著名な研究者の積極的な参加が不可欠な条件であり、御子柴教授を研究代表とした本プロジェクトは、成功例であると言える。御子柴博士がカロリンスカ研究所の名誉博士を受けられたことは、この共同研究が有意義であったことのもう一つの証である。

## 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

### 2.1 科学技術の進歩への貢献

IP<sub>3</sub>受容体という多様な細胞機能制御の要となる分子に関して、構造解析から医学的応用にわたる世界的にも類を見ない包括的かつ重要な研究成果を挙げた。その成果の重要度は、発表された論文の質と量および被引用数を見れば明らかであり、いくつかの教科書的学術書で取り上げられている。ある特定の分子をターゲットとして、このようなレベルで包括的な研究が行われたことは、ほとんど類を見ないのではないかと考えられる。Ca<sup>2+</sup>チャネルとしての基本的機能はもとより、IP<sub>3</sub>受容体が多くタンパク質と複合体を形成し機能の多様性をもたらしており、正に **Signaling hub** としての新規にして重要な役割を果たしていることを示した。本プロジェクトが世界トップレベルの成功をおさめた理由として

は、主対象である IP<sub>3</sub>受容体が細胞機能調節の至る所で主要な役割を果たす key molecule であったことと、研究代表者の御子柴教授の卓越したリーダーシップという 2 つの要素が備わったためと考えられる。

## 2.2 応用に向けての発展

一般論として、基礎的な研究はその成果がすぐに医療・産業に還元されるとは期待できないものであるが、その一方で、高感度の IP<sub>3</sub>指示薬や IP<sub>3</sub>シグナル系を抑える IP<sub>3</sub>スポンジなどのツールが開発され、生体機能の解明に関する新規知見が得られている。さらに、IP<sub>3</sub>受容体の場合は、心肥大、シェーグレン症候群やアルコール膵炎、さらにはマラリア感染への関与が明らかになってきており、病態の解明に貢献している。また、IP<sub>3</sub>受容体の機能阻害に基づく画期的な創薬に結びつく研究も現在進行中である。

本プロジェクトの成果を全体的にとらえると、生体機能分子がこれまでに考えられていた以上に多様で多重な制御を受けていることが見えてくる。このことは、より統合したレベルでの研究にはあらたな方法論が必要である、ということを示唆している。単なるノックアウトやノックダウンでは、たとえそれらがコンディショナルであったとしても、機能解析には不十分である。また数年前、システムズ・バイオロジーという用語がよく用いられたが、生体分子の調節は当時考えられていたよりももっと複雑であり、このような複雑な調節作用を相互に及ぼす系の解析方法の開発が望まれる。このような壁を乗り越えるヒントとして、御子柴教授は、“分子の局在の形態的情報”と“病態の解析・解明”という 2 つのポイントを指摘されたことは興味深かった。

なお、今後のさらなる医学的応用が期待されるなかで、臨床領域の研究者との連携がこれまで以上に必要となろう。

## 2.3 参加研究者の活動状況

日本の若い研究者にとって、世界トップレベルの研究に参加できることは、貴重な体験である。大学院生をはじめ多くの若手研究者にそのような機会を提供できたことは、人材育成にも多大な貢献を果たし、本プロジェクトの大きな成果の一つである。以前のプロジェクトメンバーが大学・研究所で PI となっていており、彼らの今後の活躍が期待される。その一方で、若い研究者を取り巻く環境の厳しさは、プロジェクトリーダーの努力だけでは解決できないレベルとなっている。若い研究者の育成のためには、制度的改革にまで踏み込まなければならない。

## 3. その他特筆すべき事項

### ① トップダウン型プロジェクトの意義

トップダウン型の J S T の研究支援が有効なことは、長期にわたって支援した御子柴グループの成果を見ても明らかである。トップダウン型とボトムアップ型の研究支援はどち

らが欠けてもいけない車の両輪である。ただし、トップダウン型であっても、あまり実用化にこだわることなく、最後の判断基準はサイエンティフィックエクセレンスであることが今回の成功例からもうかがわれることである。

また、トップダウン型のメリットを生かした研究支援体制として、少数の卓越した若手研究者にポジションを含めた支援をして、若手研究者に夢を与え続けるべきである。かつて、さきがけ事業が、広範囲の領域をカバーしてこの役目を果たしてきたが、現在は領域が限定されているため、多くの研究者がチャレンジできないのは残念である。

## ②国際共同研究のあり方

個人のレベルでの国際共同研究を行う目的は、多くの場合、互いの力を合わせて研究上の緊急の課題を解決することであり、この場合、研究のタイムスパンは比較的短期である（研究領域で異なるであろうが、おおよそ1～2年が目安）。これに重要な条件は、研究課題の重要性、共同研究実行の素早さであり、金銭面の要素は二次的であることだ。

ICORPは、基本的には国際研究協力の制度であるが、相当額の研究費を投入するのであるから、相手国との連携をより長期にわたって築いていくことを目的とするといったより戦略的な視点も必要であろう。この場合には、お互いに **win-win** の関係となるようにしていかななくてはならない。

本プロジェクトの場合、国際共同研究の規模は小さいものであったが、**win-win** の関係が上手く働き、ICORPがきっかけとなり相手国の技術開発センターへの関与が可能となったのであり、今後その発展の状況を観察しながら、必要な措置を講じていく長期的視点が必要であると考えられる。

## ③大型研究費の投入についての提言

御子柴教授のIP<sub>3</sub>受容体の研究は、ERATO、ICORP、SORSTというJSTの資金により長期的に支えられて来たが、この継続的な支援体制なくしては、世界トップレベルの業績をあげることは困難であったと想像される。

一般的な議論として、優れた業績をあげた研究者に多額の研究費を配分することは当然の考え方であるが、著名研究グループへの大型研究費の投入は、研究の周辺領域を広げるのに役立つものの、研究の画期的なステップアップにつながるとは限らない。リソースが限られた条件で、新しい時代を開く研究を掘り起こすにはどのような研究支援体制が相応しいのか、JSTには検討していただくことをお願いしたい。