

CREST 研究領域「代謝調節機構解析に基づく細胞機能制御基盤技術」 追跡評価報告書

総合所見

2005 年に発足した本研究領域は、領域開始当初はまだ先駆的技術として十分に浸透していなかったメタボローム解析に代表される網羅的質量分析技術等を開発・発展することによって、細胞内の代謝変化を統合的、網羅的に解析するとともに、動植物・微生物細胞の恒常性維持メカニズムの解明を大きく発展させ、十分な研究成果が得られたと評価する。

本研究領域の期間中及び終了後に、解析プラットフォームとしてメタボローム解析やリボヌクレオプロテオミクス解析等の種々の解析方法を確立・開発しており、これら技術の中にはその後にキット化や製品化にまで至った技術もあることから、新規解析技術創出の観点からは本研究領域の当初の目的を十分に達成している。このような本研究領域内での技術確立・発展は、そのまま国内でのメタボローム解析関連技術などの確立・発展の流れに繋がっており、本研究領域終了後も着実に活用され、研究領域全体の更なる発展に活かされている。メタボローム解析を主とした解析プラットフォームの構築といった技術開発だけではなく、研究領域終了後に数多くの学術的成果も得られている。それらの研究成果は、その対象が微生物、植物、動物と多岐に渡り、枚挙にいとまがないが、それらの中でさらなる研究の発展により、臨床応用への展開が可能となった疾患関連のバイオマーカーの同定も実現している。

また、採択された研究代表者の多くは、本研究領域終了後も科学研究費基盤研究(S)・(A)、新学術領域研究(研究領域提案型)や新たな CREST 研究領域に連続して採択され、本研究領域で得られた研究成果がその後も大きく発展しており、本研究領域での支援が効率よく機能しているといえる。また、複数の研究代表者が、研究領域終了後に日本学士院賞(2013年鍋島、2015年吉田、2018年清野)をはじめとした名誉ある賞を受賞しており、これは本研究領域における研究成果が国内外に認められた結果であると考えられる。

以上のことから、研究の継続的な発展とその波及効果ともに総じて優れており、本研究領域を実施した意義は大きいと評価する。

1. 研究成果の発展状況や活用状況

研究成果の発展状況としては、組織された研究者の多くが、本研究領域終了後も継続して科学研究費基盤研究(S)・(A)、新学術領域研究(研究領域提案型)、世界トップレベル研究拠点、グローバル COE プログラム、新たな CREST や AMED 等の大型研究費を獲得しており、引き続き本研究領域で得られた研究成果に基づいて関連した研究を継続・発展させている。また、複数の研究者が、本研究領域終了後に日本学士院賞(2013年鍋島、2015年吉田、2018年清野)をはじめとした名誉ある賞を受賞しており、本研究領域の成果が特筆すべきものであること示している。

研究成果の活用状況としては、開発された基盤技術がメタボローム解析に必要な質量分析法とそのデータ解析のためのソフトウェア開発や質量分析による RNA 網羅的解析技術の開発において新たな基盤技術を生み出しており、それらは研究領域終了後も改良されて解析ソフトとしての実用化が進展している。小田らの解析ソフトウェア Mass++は、すでにオープンソース化されて世界中で活用されており、田口の脂質解析ソフトウェア Lipid Search は質量分析器に搭載され、世界的に脂質メタボローム解析に用いられている。さらに、磯辺らは、ゲノム検索エンジン Ariadne を組み込んだ RNA 網羅的解析システムを発展・高度化するとともに、リボヌクレオプロテオミクス研究の基盤形成を行ったことも特筆に値する。他方、平井らは、植物でのメタボローム解析技術を SIP プログラムなどで農業分野の発展に生かすよう継続的に取り組んでいる。また柳澤らの成果は新たな CREST 研究領域「環境変動に対する植物の頑健性の解明と応用に向けた基盤技術の創出」で発展的に継続されており、三村らは本研究領域での植物液胞代謝研究を、新学術領域研究「環境感覚を支える植物液胞動態とその応答機構」により継続的に発展させている。さらに、研究によって見出された疾患関連のバイオマーカーのヒト臨床検体を対象とした解析、評価が実施されており、臨床応用への展開も進展している。このように、解析プラットフォームとなる基盤技術の確立から、それに続く製品化や臨床研究などの応用研究への展開へという順当な進展が多くの研究課題において実現している。

各研究課題の論文発表数や国際会議における招待講演数は、極めて高い件数であり、研究成果が専門分野において広く認められていると評価できる。特に、研究領域期間中に発表された田口らや平尾らの研究では、現在 100 回以上の被引用数を一人あたり 15~20 報の論文で獲得している。また特許に関しても、15 の研究課題中 10 課題から少なくとも 1 件以上が出願されている。研究領域期間中の国内出願 15 件、海外出願 12 件に対し、研究課題終了後には国内出願 9 件、海外出願 6 件と、期間中の約 60%程度の件数が出願されていることから、研究領域期間の終了後も研究の継続・発展が示されている。今後、さらに関連した研究成果や実用化等も想定できることから、現状の出願件数から更なる件数の上積みが期待できる。

以上の実績から、本研究領域終了後も多くの研究が継続的に発展・活用されていることが認められる。

2. 研究成果から生み出された科学技術や社会・経済への波及効果

(1) 研究成果の科学技術の進歩への貢献

本研究領域から生み出された研究成果は多数あり、それらをすべて取り上げるのは難しいが、国際的に大きな成果としては以下の内容が含まれる。

小田は、Mass++の活用により見出した認知症マーカー候補（デスモステロール）について、アルツハイマー型認知症（AD）患者における血中デスモステロール値が認知機能の指標 MMSE（ミニメンタルステート検査）と良好な相関を示すことを明らかにし、AD の診断に血液中

デスモステロール測定が有用であることを示した。磯辺らによるゲノム検索エンジン Ariadne と組み合わせた RNA 質量解析システムは、国内外に例を見ないオリジナルな技術開発であり、RNA の翻訳後修飾が関与する生命現象の基礎研究や RNA 代謝異常症の発症原因解析を可能にした。本システムは世界中で利用され始めており、独自の RNA 解析技術の開発と RNA とタンパク質の複合体研究で大きな波及効果を導いている。磯辺は、開発したリボヌクレオプロテオミクス研究プラットフォームを活用し、筋萎縮性側索硬化症の原因遺伝子産物 (TDP-43) の新機能を明らかにした。また、RNA 代謝異常症に関係する CHTOP (Chromatin target of PRMT1) と RNA からなる複合体形成が細胞内 CHTOP 濃度を調節する機構を解明した。吉田らは、酵母の網羅的蛋白質修飾解析から、ヒストンやクロマチンの修飾阻害薬を探索し、その標的タンパク質から新たな細胞制御機能の同定に成功している。エピゲノム、SUMO 化、スプライシングなどの細胞動態に関わるさまざまなタンパク質修飾を対象とした阻害剤研究は、化学側からの生物制御に大きな可能性を提示している。岩井は、同定した疲労のバイオマーカー候補について共同研究を推進し、慢性疲労性症候群 (CFS: Chronic Fatigue Syndrome) 患者血漿のメタボローム解析の結果から、患者群におけるエネルギー産生系や尿素回路における代謝病態の異常を明らかにした。さらに、ピルビン酸/イソクエン酸、オルニチン/シトルリン比が CFS 診断のための有効なバイオマーカーとなる可能性を見出している。清野らは、インスリン分泌不全型糖尿病モデルである SDT ラットを用いたメタボローム解析により、糖尿病発症以前に、トリプトファンとその代謝産物であるキヌレインが正常ラットより低値となることを示し、新たな糖尿病バイオマーカー候補を見出した。

新研究分野の創出には、新しい解析技術の開発とその実用化が重要である。その観点から見ると、田口の開発した脂質分析ソフト Lipid Search は製品化され、質量分析器に搭載され広く使用されていることから、新たな脂質メタボローム分野の創出に貢献している。鍋島はすでに α -Klotho 測定キットを開発、市販しており、今後の α -Klotho の機能研究等による老化研究分野の発展に貢献すると思われる。平井は、代謝予測が可能となる代謝シミュレーションツール PASMmet を開発しており、これは近年進展している合成生物学やスマートセルといった領域への展開と農業分野への貢献が今後期待される。柳澤らは本研究領域の研究成果をもとに、植物の窒素利用のカギを握る硝酸応答に関わる転写因子 NLP を同定している。NLP は硝酸応答のマスターレギュレーターであり、本転写因子の活性調節によって植物の主要栄養素である窒素の利用を向上させる研究が進むと期待される。新井らは、生体膜リン脂質の飽和/不飽和脂肪酸バランスと小胞体ストレス誘導の研究から、リン脂質の飽和脂肪酸が脂肪毒性に大きく寄与することを示している。またリン脂質中の脂肪酸やリゾホスファチジン酸などがもつ新しい機能を次々解明している。また本領域では、藤木ら、柳田らや三浦らによって、ペルオキシソーム、液胞、分裂酵母やショウジョウバエなど、特色あるターゲットのメタボローム解析を行ってその技術基盤を構築するとともに、それぞれの解析を極めた点も評価できる。

以上の例が示すように、本研究領域の研究成果は、今後の科学技術の進歩、特にメタボロ

ーム解析関連技術の開発と生命現象の解明に大きく貢献することが期待される。

(2) 研究成果の応用に向けての発展状況

本研究領域は、代謝物を対象とした計測技術の開発研究と、動植物・微生物細胞の恒常性維持機構を対象とした代謝物の機能研究という、大別して2つのグループから構成されているが、それぞれの研究課題の成果に基づいて様々な応用に向けた成果が得られており、社会的、経済的貢献の観点から高く評価できるものが多々挙げられる。

小田らが見出したAD診断に向けた新しいバイオマーカー（デスモステロール）の利用により、認知機能が正常もしくは軽度認知障害の時期に血液中のデスモステロール量を測定することで、将来の認知症発症の予測や薬剤の効果判定などへの利用の可能性が期待される。柳田は、ヒト血液を対象としたメタボローム解析により、年齢依存メタボライトを発見し、この研究成果が新聞報道に取り上げられたこともあり、社会的には大きなインパクトを与えた。磯辺らが明らかにしたCHTOPタンパク質の細胞内濃度調節メカニズムの解明は、CHTOP量の異常が原因と考えられる悪性脳腫瘍や遺伝性貧血症に対する予防法や治療薬の開発に繋がる。また、リボヌクレオミクス技術は産業的にも種々の展開が期待され、RNA医薬品開発など様々な応用展開への活用が期待できる。岩井が見出した慢性疲労性症候群のバイオマーカーは、通常の診察や検査結果で診断の確定が難しいといった課題に対して、客観的診断方法の確立をもたらす新規バイオマーカーとなることが期待される。このようなバイオマーカーの利用が可能となれば、一般の医療機関でも検査できるようになり、医療システムの構築や、さらには、患者の病態に合わせた個別化医療の実現や疲労の予防・治療に資する食薬開発にも貢献することが期待される。

糖尿病の早期病態を検出可能なバイオマーカーが糖尿病の発症・進展予防には有用であり、清野らが新たに見出したバイオマーカー（トリプトファンとその代謝産物であるキヌレイン）は、これまでの血糖値やHbA1cといった既存マーカーとは全く異なる新規バイオマーカーになりうる可能性があり、糖尿病の発症予防や診断について新しい領域を開拓した。田口らによる合成BLT2作動薬は、角膜外傷やコンタクトレンズ使用者、糖尿病で生じる角膜損傷の新規治療薬として、臨床応用が期待される。柳澤らの硝酸応答転写因子の同定は、作物の窒素利用率の向上やバイオマス増産への技術開発に繋がると期待される。

(3) その他の特記すべき波及効果

以上のように、本研究領域の研究代表者は、総じて大型研究費の取得などによりさらに発展的に研究を進めており、大きな波及効果を生んでいる。また、その結果として、研究代表者の多数の受賞歴にも見られるように、国内外での研究代表者の評価が極めて高いことがうかがわれる。また、本研究領域の研究代表者は海外との共同研究も多く、グローバルな研究体制の構築という観点からも評価できる。吉田は、トロント大学との酵母解析系の確立やその後のミネソタ大学との研究、また、ウイスコンシン大学とのSIRT2に関する共同研究、

さらには、ナミュール大学やジョンズホプキンス大学、サザンプトン大学等との種々の共同研究を推進している。磯辺も開発した RNA 質量分析システムを活用し、5 か所の海外研究機関（ワイツマン研究所、ラ・トローブ大学、トロント大学、エラスムス医療センター、テキサス A & M 大学）との共同研究を推進し、国際的なネットワーク構築を行っている。

なお、新しい分野間の融合やネットワーク形成、若手研究者の育成と発展については、これからに期待したい。

3. その他

本研究領域はメタボローム解析技術の確立・発展促進などをもとにした生物代謝の統合解析の基盤構築に先駆的に取り組み、その確立・発展と細胞の統合的理解に大きく寄与した。このような本研究領域の役割は高く評価でき、本研究領域で確立したメタボローム解析技術などの分野を越えた継承、伝搬などがさらに継続的に十分な支援や評価の下で進展することを期待する。本研究領域は、医療応用を目指した代謝制御研究の加速発展として、十分機能したと言える。他方、植物・微生物の物質生産のための代謝制御研究としては、組織化された研究者の数から限られた部分もあり、このような点を考慮すると、むしろ物質生産制御に基盤を置いた代謝制御の統合的戦略的研究分野の設置が新たに必要と思われる。そのような領域では AI 技術などとの融合も求められ、その出口部分では医療応用も期待できると考えられる。

本研究領域では、糖尿病、慢性疲労、アルツハイマーなどの疾患バイオマーカーが見出されたが、特許化後の実用化に向けては、今後の展開に期待する。