

独立行政法人 **科学技術振興機構**

**戦略的創造研究推進事業**

**チーム型研究 (CREST)**

**追跡評価用資料**

**(追跡調査報告書)**

**研究領域 「生命活動のプログラム」**

**(1995～2002)**

**研究総括 村松 正實**

## 目 次

I. はじめに	1
1. 資料作成の目的	1
2. 調査の対象	1
3. 調査の手順	3
II. 研究領域における全研究課題の研究の継続・発展状況	4
1. 研究成果の継続・発展の状況	4
1-1. 研究（領域）のねらいと研究期間での達成状況	4
1-1-1. 研究課題別にみた研究のねらいと達成状況等	4
2. 研究期間終了後の基礎研究としての継続・発展の状況	22
2-1. 論文発表状況	22
2-1-1. 調査方法	22
2-1-2. 研究代表者別にみた論文発表状況	24
2-1-3. 研究代表者別にみた被引用件数上位5位論文（JST 記述あり）	27
2-2. 特許出願・特許化状況	29
2-2-1. 調査方法	29
2-2-2. 特許出願動向のまとめ	30
2-3. 受賞状況	31
3. 研究領域の代表事例の選択	34
III. 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波及効果（代表事例の詳細調査）	35
1. 詳細調査実施概要	35
1-1. 詳細調査対象	35
1-2. 詳細調査方法	35
1-3. 詳細調査項目	35
2. 左右軸の位置情報の伝達・確立の分子機構	36
2-1. 研究期間中における状況	36
2-2. 研究期間終了後の状況	36
2-2-1. 基礎研究としての継続・発展の状況	36
2-2-2. 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用及び波及効果	37
2-3. 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用及び波及効果	38
2-3-1. 社会的、経済的な効果・効用に繋がる芽	38
2-4. 参考情報	39
3. 汎生物高速遺伝子同定法の開発と遺伝的背景を支配する遺伝子群への応用	40
3-1. 研究期間中の状況	40

3-2. 研究期間終了後の状況	40
3-2-1. 基礎研究としての継続・発展の状況	40
3-2-2. 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用及び波及効果	41
3-2-3. 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用及び波及効果	42
3-2-4. 企業等における応用・実用化の事例	44
3-3. 参考情報	45
4. 一方向性反応のプログラミング基盤	47
4-1. 研究期間中における状況	47
4-2. 研究期間終了後の状況	47
4-2-1. 研究期間終了後の基礎研究としての継続・発展の状況	47
4-2-2. 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用及び波及効果	48
4-2-3. 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用及び波及効果	49
4-3. 参考情報	50
5. 細胞周期における染色体制御に必須な高次複合体の解明	51
5-1. 研究期間中における状況	51
5-2. 研究期間終了後の状況	51
5-2-1. 研究期間終了後の基礎研究としての継続・発展の状況	51
5-2-2. 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用及び波及効果	52
5-2-3. 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用及び波及効果	53
5-3. 参考情報	54
6. 遺伝情報制御分子としてのステロイドレセプター	55
6-1. 研究期間中における状況	55
6-2. 研究期間終了後の状況	55
6-2-1. 研究期間終了後の基礎研究としての継続・発展の状況	55
6-2-2. 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用及び波及効果	56
6-2-3. 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用及び波及効果	57
6-3. 参考情報	59
7. 人材育成の面からみた参加研究者の活動状況	61
IV. まとめ	63
1. 資料作成の目的	63
2. 追跡調査結果	63
2-1. 全研究課題の調査結果	63
2-2. 代表事例の詳細調査	64

# I. はじめに

## 1. 資料作成の目的

本資料は、科学技術振興機構が実施する「戦略的創造研究推進事業（CREST）」のうち、研究終了後一定期間を経過した研究領域について、副次的効果を含めて研究成果の発展状況や活用状況等を明らかにし、科学技術振興機構の事業及び事業運営の改善等に資する追跡評価のための資料として用いることを目的として作成した。資料作成あたり、全研究課題ならびに代表事例について調査を実施した。

## 2. 調査の対象

### 2-1 研究領域の概要

#### 2-1-1 戦略目標

「大きな可能性を秘めた未知領域への挑戦」

我が国が、長引く景気の停滞や国内産業の空洞化を克服し、活力ある社会を維持・発展させていくためには、既存の概念にとらわれず、新たな分野・領域を開拓し、独創的・革新的な技術の創生を通じて、新技術・新産業を創出していかなければならない。また、我が国の国際的立場に鑑みれば、それ自身が価値を有するものとしての、人類の新しい知的資産の拡大にも積極的に貢献していく必要がある。

このような観点から、多くの新たな知見の獲得が期待されてはいるが、未だ知られていないことが多い領域、例えば、複雑で多様な生命現象の解明、分子・原子単位の極微細な領域の解明及び超高圧・超高真空等の極限的な状態における現象の解明、新たな情報技術の探索を通じて、革新的な技術の確立を目指す研究を進めることが不可欠である。

したがって、戦略目標を、以上のような多くの未知を抱えた領域の現象の解明等により知的資産を拡大するとともに、新技術・新産業の創出を目指す「大きな可能性を秘めた未知領域への挑戦」とする。

#### 2-1-2 概要

この領域は生物に特徴的な生命現象の基礎にある生命活動の本態を、主として分子レベルで解明する研究を対象とする領域である。具体的には、高等生物の発生・分化・老化などを含む生命活動の基本にあるメカニズムやそれを遂行するプログラムについてさまざまな方向から追求するものであり、分子レベルの解明を必要とする種々の研究の基礎となるものである。

#### 2-1-3 研究総括

氏名 村松正實（埼玉医科大学 ゲノム医学センター 所長）

#### 2-1-4 調査の対象者

本調査では、研究終了後5年を経過した研究領域「生命活動のプログラム（採択年度：1995年度～1997年度）」の研究代表者グループを調査対象とした。共同研究者グループについては調査対象外とした。

採択年度別にみた研究期間および採択件数、各研究課題の研究代表者名とその所属機関・役職（研究終了時）は以下のとおりである（表1、表2）。

表1. 採択年度別にみた研究期間・採択件数

採択年度	研究期間	研究課題の採択件数
1995年度（平成7年度）	1995年1月～2001年3月	8件
1996年度（平成8年度）	1996年12月1日～2001年11月30日	8件
1997年度（平成9年度）	1997年11月1日～2002年10月31日	7件

表2. CREST 研究領域「生命活動のプログラム」の研究代表者・研究課題の一覧（1/2）

採択年度	研究代表者	所属機関・役職（研究終了時）	研究課題
1995年度 （平成7年度）  （8件）	新井 賢一	東京大学医科学研究所 所長・教授	細胞増殖における染色体複製の型の多様性と複製装置の活性化の分子機構
	岸本 健雄	東京工業大学大学院 生命理工学研究科 教授	細胞増殖の制御機構
	小原 雄治	国立遺伝学研究所 教授	線虫全発生過程の遺伝子発現プログラム
	鍋島 陽一	京都大学大学院医学研究科 教授	個体老化の分子機構の解明
	濱田 博司	大阪大学細胞生体工学センター 教授	左右軸の位置情報の伝達・確立の分子機構
	林崎 良英	理化学研究所ゲノム科学総合研究 センター プロジェクトディレクター	汎生物高速遺伝子同定法の開発と遺伝的背景を支配する遺伝子群への応用
	藤木 幸夫	九州大学大学院理学系研究院 教授	オルガネラ構築と細胞機能発現制御の分子機構
	松本 邦弘	名古屋大学大学院理学研究科 教授	発生・分化を規定する新規シグナル伝達ネットワーク

出典：独立行政法人科学技術振興機構HP（<http://www.jst.go.jp>）

表3. CREST 研究領域「生命活動のプログラム」の研究代表者・研究課題の一覧 (2/2)

採択年度	研究代表者	所属機関・役職(研究終了時)	研究課題
1996年度 (平成8年度)  (8件)	浅島 誠	東京大学大学院総合文化研究科 教授	器官形成の分子機構
	石浜 明	国立遺伝学研究所副所長 教授	ゲノム全遺伝子の発現ヒエラルキー決定機構の解明
	押村 光雄	鳥取大学医学部 教授	ゲノムインプリンティング制御の分子機構
	甲斐荘 正恒	東京都立大学大学院理学研究科 教授	安定同位体利用 NMR 法の高度化と構造生物学への応用
	木下 一彦	岡崎国立共同研究機構統合バイオサイエンスセンター 教授	一方向性反応のプログラミング基盤
	鈴木 理	産業技術総合研究所脳神経情報研究部門 グループリーダー	超好熱性古細菌転写因子ネットワークの構造生物学的解析
	野田 哲生	財団法人癌研究会癌研究所 部長 東北大学大学院医学系研究科 教授	変異マウスを用いた発癌制御遺伝子の単離・同定
	柳田 充弘	京都大学大学院生命科学研究所 研究科長・教授	細胞周期における染色体制御に必須な高次複合体の解明
1997年度 (平成9年度)  (7件)	伊藤 維昭	京都大学ウイルス研究所 教授	タンパク質の膜を越えたダイナミズムを支える細胞機能の解明
	稲垣 冬彦	北海道大学大学院薬学研究科 教授	構造生物学に基づくシグナル伝達系の解明とその制御
	岡崎 恒子	藤田保健衛生大学総合医科学研究科 教授	哺乳類人工染色体の開発と個体の形質転換への利用
	加藤 茂明	東京大学分子細胞生物学研究所 教授	遺伝情報制御分子としてのステロイドレセプター
	田村 隆明	千葉大学大学院自然科学研究科 教授	核内因子による遺伝情報発現制御機構の解明
	二井 将光	大阪大学産業科学研究科 所長・教授	酸性オルガネラの形成と機能の解明
	吉川 信也	姫路工業大学大学院理学研究科 教授	水素イオン能動輸送機構の構造生物学的解析

出典：独立行政法人科学技術振興機構HP (<http://www.jst.go.jp>)

### 3. 調査の手順

本調査の手順は以下のとおりである。

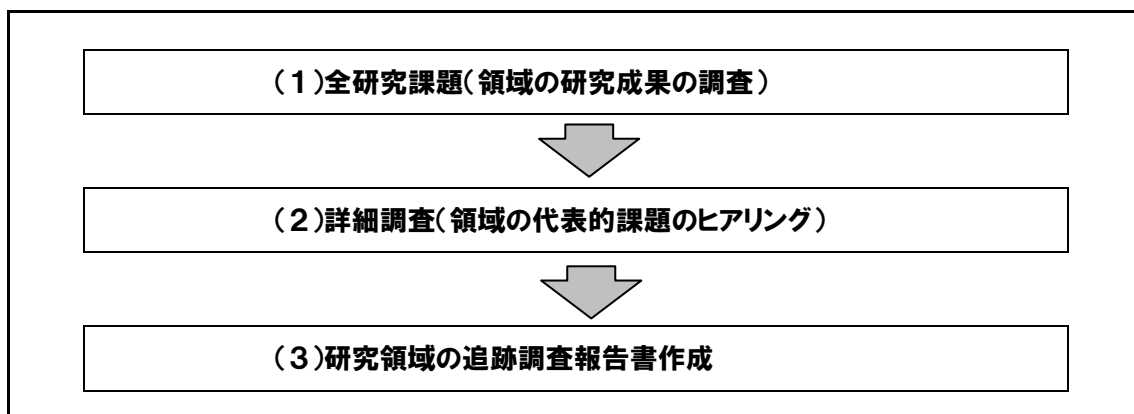


図1. 本調査の手順

## II. 研究領域における全研究課題の研究の継続・発展状況

### 1. 研究成果の継続・発展の状況

#### 1-1. 研究（領域）のねらいと研究期間での達成状況

「生命活動のプログラム」の研究終了時報告書および事後評価報告書をもとに、それぞれの研究課題について、①課題を取り巻く研究水準・技術水準、②研究のねらいと目標の達成状況、③発想の独創性と課題の必然性を列挙した。

#### 1-1-1. 研究課題別にみた研究のねらいと達成状況等

研究課題別にみた、課題を取り巻く研究水準・技術水準、発想の独創性と課題の必然性、研究のねらいと目標の達成状況は、以下のとおりである。

##### (1) 1995年度（平成7年度）採択課題

#### 1) 細胞増殖における染色体複製の型の多様性と複製装置の活性化の分子機構（新井賢一）

##### ① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

細胞増殖時の染色体の複製は、通常はゲノム上の定点から開始し、細胞周期の進行と連動する。一方で、受精卵の初期発生に見られる特異性の低い DNA 複製のように、発生や分化段階に応じて、その複製起点の使用頻度や塩基配列特異性を柔軟に変化しうる。しかし、各種の刺激に応答して誘導される染色体複製の様式とその制御機構は、本研究課題が採択された 1995 年当時はほとんど明らかにされていなかった。

##### ② 研究のねらいと目標の達成状況

新井らは、サイトカイン受容体を介する増殖シグナルの伝達機構を足がかりに、各種細胞型における遺伝子発現の特異性とクロマチン構造と複製様式の関連などの視点から、真核細胞の染色体複製とその制御機構を分子レベルで明らかにしようとした。

そこで、次の 4 項目の目標を設定した。(1) 血球細胞におけるサイトカイン刺激から染色体複製の誘導にいたるシグナル伝達経路の詳細な解析、(2) 染色体複製開始のマスタースイッチである Cdc7 キナーゼの活性制御と、それによる複製起点活性化の制御機構の詳細な解析、(3) 組み換え酵素依存性の染色体複製の機構と真核細胞における類似した経路の存在に関する検討、(4) 種々の細胞型における染色体複製起点の分布の比較による、複製様式の多様性とその忠実度及びそれらを担う複製装置に関する、転写活性化とクロマチン構造の変換との相関に注目した解析、である。

サイトカイン受容体の変異体の解析から、サイトカインに応答して複製を開始するために必要な受容体の領域を決定し、そこに会合するチロシンキナーゼ JAK2 の重要性を示した。さらに、サイトカインに応答して複製誘導に関与する新規細胞内シグナル伝達分子を同定し解析した。また、動物細胞の新規のリン酸化酵素を同定し、複製起点で複製装置の活性化を触媒する重要な制御因子であり、動物細胞の染色体複製に必須であるこ

とを示した。2種類のT細胞における転写と複製活性化の制御機構を解析し、Th2特異的に発現されるサイトカイン遺伝子領域に細胞型特異的な染色体構造が存在することを示した。

### ③ 発想の独創性と課題の必然性

細胞複製機構の解明は、細胞増殖制御の分子機構の理解に必須であるだけでなく、個体の発生、分化、恒常性の維持など基本的な生命現象の理解、さらにはがんなど、細胞増殖異常によって引き起こされる数々の疾患の分子基盤の理解において、本研究を実施することの必然性があった。特に、増殖因子による複製誘導の細胞内シグナル伝達機構、複製起点での複製装置の活性化の分子機構、また環境変化、DNA損傷など複製の一次的停止により誘導される新規な複製様式の解析、種々の細胞型における複製や転写様式の多様性についての分子基盤を明かにすることに意義があった。

## 2) 細胞増殖の制御機構 (岸本 健雄)

### ① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

細胞増殖の制御は、細胞外からの情報の細胞内伝達と、細胞の自律的な複製をもたらす細胞周期との連携に基づいている。しかし、従来のシグナル伝達機構と細胞周期制御機構の研究は互いに独立して進められており、本研究課題が採択された1995年当時、統一的な理解は得られていなかった。

### ② 研究のねらいと目標の達成状況

岸本らは、シグナル伝達機構の方からその下流の細胞周期制御をめざすアプローチと、逆に細胞周期制御機構の方からその上流のシグナル伝達をめざすアプローチとの両方向から研究を進めた。解析の手掛りは、シグナル伝達に関しては、重点をGTP結合タンパク質(ヘテロ3量体GTP結合タンパク質と単量体低分子量GTP結合タンパク質)の機能に置く一方、細胞周期制御に関しては、全真核細胞に共通した細胞周期進行の基幹因子であるサイクリン・CDK(cyclin-dependent kinase)複合体群に置いた。実験系としては、ヒトデ・カエル等の卵細胞と哺乳動物由来の培養体細胞とを併用し、シグナル伝達と細胞周期制御の接点を現実の生物現象との対応において追求した。

本研究の結果、細胞外ホルモン刺激からM期開始因子に至るシグナル伝達の全経路を、あらゆる生物システムを通じて初めて同定した。具体的な成果としては、Gタンパク質共役受容体に発するシグナルがJNKとp38を活性化することによって伝わること、及びGタンパク質の各サブユニットにより下流を選ぶ特性があることを明らかにした。また、減数分裂の研究から、G2/M期移行に関するシグナルがGタンパク質からPI3キナーゼAkt/PKB経路を介して、サイクリンB/Cdk2を活性化させる全経路を明らかにした。さらに、無脊椎動物のがん遺伝子Mosをヒトデで初めて同定し、減数分裂周期から体細胞分裂周期への転換を負に制御するためのシグナル伝達系は全後生動物を通じてMos-MAPキナーゼ経路であるというコンセプトを確立した。



### ③ 発想の独創性と課題の必然性

本研究は、主として両生類の卵減数分裂を材料として行なわれたが、その結果は哺乳動物の細胞周期にも共通する部分が大半であることから、事後評価ではこの分野でのインパクトが高いと評された。また、細胞周期に関与するシグナル伝達をこの両者を踏まえて統一的に追求した所に独創性があったと評された。

## 3) 線虫全発生過程の遺伝子発現プログラム (小原 雄治)

### ① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

ゲノム DNA の塩基配列の決定は、多くの生物で決定あるいは進行中であるが、本研究課題が採択された 1995 年当時は、まだ塩基配列から「台本」を読み取るルールが知られていなかった。また、線虫は多細胞生物の優れたモデル系とされてきたが、1995 年頃は、それまでの研究により全細胞系譜や全神経回路が記述され、膨大な遺伝解析の蓄積が進められているところであった。1998 年には線虫の全ゲノムの塩基配列が決定した。

### ② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究は、線虫 *C. elegans* の初期発生に焦点をあて、ゲノムの構造、発現、機能、進化研究をいわば四位一体で進め、これらの結果を統合して発生の遺伝子システムの解明をめざすとともに、初期発生過程について計算機モデル化を試みることを目的とした。

研究により得られた解析のデータを単に descriptive なものに終らせず、時間軸を加えた 4 次元的解析と mRNA のクラスタリングによって発生プログラムの原理に迫り、数学的或いは計算機モデルの構築を行い、解析データを世界に公表した。発表された論文の多数が高いレベルの雑誌に掲載された。事後評価では、特に cDNA (mRNA) と in situ による遺伝子発現の解析においては、世界のトップを行くグループと評された。

### ③ 発想の独創性と課題の必然性

本研究は、個体を構成する約 1,000 個の体細胞の全ての系譜が判っており、かつ全ゲノム配列が明らかにされた多細胞生物 *C. elegans* を用いて、その発生のプログラムと全過程を明らかにしようとする壮大な計画であった。

線虫での発生プログラムは高等生物でも共通なことが多いことから、ヒトゲノムなどの機能解析において高い利用価値が見込まれる点に、本課題の必然性があった。

## 4) 個体老化の分子機構の解明 (鍋島 陽一)

### ① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

鍋島らは、多数のヘテロのトランスジェニックマウスを掛け合せてホモマウスを作製し、その変異表現型を解析し、その中の 1 系統において、ホモのみが性成熟期より発育が遅滞し、短命であることを発見した。ホモ個体は、3 週を越えると顕著な老化症状を呈するようになるが、これらの症状はヒトの老化症状に類似しており、ヒトの老化関連疾患モデルになると考えていた。

## ② 研究のねらいと目標の達成状況

鍋島らは、挿入突然変異によって早期老化症状を呈する Klotho マウスを樹立したが、これをヒトの老化関連疾患のモデルとして重要と考え、原因遺伝子の同定とその機能解析、多彩な老化症状として特に循環器、呼吸器、骨疾患についての病態解析を行うことを目的とした。

ランダム突然変異を作製中に偶然見出された、早老性マウスの突然変異遺伝子 klotho の機能解析が着実に進んでおり、世界的評価も高い。ヒトの老化に極めて近い変化が多くの臓器・組織におこることから、今後も老化の研究に大きな役割を果たす研究と考えられる。クローニングにより、Klotho タンパク質はN端にシグナル配列、C端に膜結合ドメイン構造を持つ 1014 アミノ酸から成る新規の膜蛋白であることがわかった。その一次構造は  $\beta$ -glucosidase によく似たドメインを持つが、その活性は証明されていない。しかも、オルターナティブ・スプライシングによる、長さの異なる蛋白が存在し、分泌型と考えられるものも存在する。また、Klotho タンパク質の受容体の研究も進みつつあり、それからのシグナル伝達の機構を調べる事により、各種細胞の老化への過程を知ることが出来ると考えられる。これは将来、老化防止へ繋がる可能性がある。

## ③ 発想の独創性と課題の必然性

ヒトの老化現象に最もよく似た変化で、早期に起こす遺伝子変異をマウスで発見し、その分子生理学的意義を追究した。更にヒトの同遺伝子も固定し、臨床研究者との協力によりこの遺伝子の作用の本質を追い、ヒトの老化に迫ろうとした点が極めてユニークであり、注目を集めていると評された。

## 5) 左右軸の位置情報の伝達・確立の分子機構 (濱田 博司)

### ① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

体が正しく作られるための設計図の最も基本になるのは、三つの体軸（頭尾、背腹、左右）の決定である。脊椎動物は心臓・脾臓・胃など多くの左右非対称な臓器を有するが、胚発生の過程での左右軸決定の機構は発生学の領域において殆ど手を付けられていない状態で、1995年当時は問題視されていた。

### ② 研究のねらいとその達成状況<sup>1</sup>

濱田らは、Lefty と呼ばれる胚の左側半分でのみ発現する新規 TGF- $\beta$  スーパーファミリーを同定した (Meno et al. 1996) ため、この遺伝子を突破口として、左右の位置情報の伝達・確立機構を分子レベルで明らかにしようとした。

そこで、次の4項目の目標を設定した。(1) 遺伝学的手法によって、左右軸決定における Lefty の役割を調べる、(2) Lefty の持つ誘導活性・作用機構を解析する、(3) Lefty タンパク質に対する受容体を同定し、位置情報の伝達機構を解析する、(4) Lefty 遺伝子自身の発現制御領域を解析し、左右非対称な発現をもたらす機構を決定する。

---

<sup>1</sup> Lefty: 胚の左半分のみで発現される新規 TGF $\beta$ ファミリーの遺伝子

Lefty-1 ノックアウトマウス（遺伝子欠損マウス）の解析から、この遺伝子が左右の決定に必須であり、その役割は他の左右決定因子が正中線を越えて拡散することを防ぐことで、左の決定因子はNodalであることを明らかにし、また、Lefty-2 と Nodal の左側特異的発現を規定するエンハンサーとその配列に結合する転写因子を同定したこと等、左右軸の決定機構に関する新たな知見を解明した。

### ③ 発想の独創性と課題の必然性

左右軸決定の分子機構はまったく解明されていなかったことから、そのメカニズムの解明という着眼点には独創性があり、世界をリードする先駆的な研究となった。

## 6) 汎生物高速遺伝子同定法の開発と遺伝的背景を支配する遺伝子群への応用（林崎良英）

### ① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

1995 年の CREST 採択時、林崎らが開発した第一世代の RLGS (restriction landmark genomic scanning : 以下 RLGS) ポジショナル・クローニング法は、ゲノム解析技術の飛躍的な向上に貢献していた。しかし、ゲノム解析のさらなる発展のためには、RLGS をしのぐ新世代の高速ゲノム解析技術が必要とされていた。

### ② 研究のねらいと目標の達成状況

林崎らは、制限酵素の認識サイトをランドマークとし、ゲノム上の 2,000 以上の座位を同時に検出する RLGS 法を開発し、それをベースとして任意生物の任意の突然変異体の原因遺伝子を高速に単離することを目的とした、第一世代の RLGS ポジショナル・クローニング法を確立してきた。本研究では、新世代の高速ゲノム解析技術が不可欠であると判断し、高速に塩基配列を決定するシステム、高速にゲノムの多数の座位（転写単位）をスクリーニングし標的の遺伝子を同定する技術開発を目標とした。

本研究チームは、効率よくヒトやマウスの変異遺伝子をクローニングするためのテクノロジーを目指して、多くの貢献をして来た。その第一は RISA (Riken Integrated Sequence Analysis) 高速シーケンサーの開発であり、世界最初の 384 本キャピラリー型シーケンサーとなった。次に、以前に開発していた RLGS を DNA メチル化を指標として応用し、高速にインプリンティング遺伝子をクローン化する方法を開発し、それにより一疾病の原因遺伝子をクローン化した。この他、マウス cDNA エンサイクロペディア計画の中心としても活躍し、世界をリードする研究となった。

### ③ 発想の独創性と課題の必然性

あらゆる生命現象の本態解明を目指す基本戦略の最も重要な研究方法の一つとして、すべての遺伝情報の総体である全ゲノムをスコープにいれ、表現形質とその原因遺伝子を結び付けるための高速ゲノム解析技術をベースとした研究を総括的に行う必要がある。本プロジェクトでは、高速に塩基配列を決定するシステム、高速にゲノムの多数の座位（転写単位）をスクリーニングし、標的の遺伝子を同定する技術開発を目標とする必然性を見出した。

## 7) オルガネラ構築と細胞機能発現制御の分子機構 (藤木 幸夫)

### ① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

複雑な内部構造をもつ真核細胞の生命活動は、細胞オルガネラの構造と機能に大きく依存していることが知られていたが、その分子機構に関しては未知の部分が多く、そのメカニズムを解明することは遺伝子発現から細胞機能の発現と制御という一連の生命活動を理解するうえで極めて重要な研究課題とされていた。

### ② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究課題は、タンパク質の細胞内局在化によるオルガネラの形成と機能発現及びその障害の分子機構を解明するための研究である。藤木らは、ペルオキシソーム、ミトコンドリア、小胞体、ゴルジ体、リソソームなどの細胞内オルガネラの動的存在状態とその制御機構、ならびに種々の病態をもたらす障害機構を、ペルオキシソーム系を中心とした研究によって明らかにすべく、この課題に取り組んだ。

本研究の代表的成果は、ペルオキシソーム膜形成因子である Pex19p をクローニングし、その異常が相補性 J 群の Zellweger 症候群の病因であることを判定したこと、ペルオキシソームの分子生物学的研究では、世界の中心となり続けると考えられる。

### ③ 発想の独創性と課題の必然性

複雑な内部構造をもつ真核細胞の諸々の生命活動は、細胞オルガネラの構造と機能に大きく依存している。これら細胞内構造並びに細胞構造は、遺伝情報の翻訳産物であるタンパク質が、細胞内で空間的に特定の秩序をもって配置されることにより構築されている。すなわち遺伝子が生体膜を隔てた場を支配できる基本原理である。従って、そのメカニズムを解明することは、遺伝子発現から細胞機能の発現と制御という一連の生命活動を理解するうえで、重要な研究課題といえる。

## 8) 発生・分化を規定する新規シグナル伝達ネットワーク (松本 邦弘)

### ① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

多くの細胞増殖因子や分化因子のチロシンキナーゼ型受容体によるシグナル伝達経路として、Ras-Raf-MAP キナーゼカスケードが 1990 年代前半に解明されたことが生物学上の一大契機となり、シグナル伝達研究は生命科学の一つの先端的研究を担うようになった。

### ② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究は、(1) 新規シグナル伝達経路の全容解明と、その発生及び分化における役割を分子レベルで明らかにすることを、(2) 本研究グループが開発した分子遺伝学的手法と生化学的手法により、さらに新規シグナル分子群を見出し、新たな研究分野を創出することを目的とした。

松本らのグループは、独自に開発した分子遺伝学的手法によって、MAP キナーゼカスケ

ードで働くシグナル伝達因子 TAK1 を明らかにし、その作用メカニズムとカスケードを線虫や哺乳動物細胞の系でも明らかにした。これは国際的にみても先駆的業績である。また、両西田グループも新規 MAP キナーゼキナーゼ (MKK6、7) の同定、クローニングやその他の因子の解析を行ない、世界をリードしている。

### ③ 発想の独創性と課題の必然性

骨形成因子 (BMP : bone morphogenetic proteins) を含む TGF- $\beta$  (Transforming growth factor- $\beta$  : 以下 TGF- $\beta$ ) スーパーファミリーは、高等真核生物の発生及び、分化を規定する細胞外リガンドとして不可欠の役割を果たしている。TGF- $\beta$  スーパーファミリーの受容体がセリン/スレオニンキナーゼを有することは知られていたが、その細胞内シグナル伝達経路は全く不明であった。本研究グループは、既に哺乳類の新規 MAP (Mitogen Activated Protein : 以下 MAP) キナーゼカスケードのシグナル伝達因子 TAK1 を発見し、TAK1 が TGF- $\beta$  スーパーファミリーのシグナル伝達経路で機能することを見出したことにより、それまで全く未知であったシグナル伝達経路解明への手掛りを得たことから、新規シグナル伝達分子群の研究領域が創出される必然性があった。

## (2) 1996 年度 (平成 8 年度) 採択課題

### 1) 器官形成の分子機構 (浅島 誠)

#### ① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

胚発生のプログラムとその進行のメカニズムの解明は、現代科学の最重要課題の一つである。研究課題が採択された 1996 年当時、発生生物学のみならず、分子医学の発展のためには、試験管内での器官形成系の開発が必須とされていた。

#### ② 研究のねらいと目標の達成状況

動物の初期発生では、受精から幼生期までに形作りの原型が完成される。その胚発生のプログラム進行の中で、規則正しい遺伝子発現と器官形成、そして胚の統一性に関わる重要な現象が起きている。中胚葉誘導および神経誘導などの誘導現象である。

そこで本研究課題では、独自の実験を開発することにより、試験管の中で未分化な細胞から様々な器官形成や組織形成を作ることを目的とした。

浅島らは、独自の方法を用いて、ツメガエルの発生初期の細胞から各種の器官を任意に分化形成させることに成功した。これは、発生生物学のみならず、分子医学の発展にも寄与し得る大きな貢献といえる。今後、ES 細胞 (Embryonic Stem Cell、胚幹細胞) からの器官の作成技術に、この研究の知見が役立つことが期待される。未だ両生類を用いた系である点、世界的評価は今一つであるが、哺乳動物系で行なえばまさに画期的な研究となった。

#### ③ 発想の独創性と課題の必然性

カエルやヒトなどの成体には非常にたくさんの器官や組織があり、それを“個”として全体を捉えても、各器官や組織がどのように形成されるかは明らかにされていない。

各器官形成のしくみや遺伝的発現の状況等を把握するため、分化細胞を用いて試験管内で各器官をつくることができれば、それらへのアプローチが可能になる。こうした点に、本研究課題の必然性があった。

## 2) ゲノム全遺伝子の発現ヒエラルキー決定機構の解明 (石浜 明)

### ① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

ゲノムプロジェクトによって、各種生物の代表種で、ゲノム全塩基配列の決定が進み、やがては、それら生物のもつ遺伝子の全体像が明らかとなることが予想されていた。そのため、ポストゲノムシーケンスを見据えた研究として、ゲノム全遺伝子の発現ヒエラルキー決定機構の解明が求められていた。

### ② 研究のねらいと目標の達成状況

細菌の遺伝子転写装置の分子の実体についての研究結果から石浜らは、転写酵素 RNA ポリメラーゼが、ゲノム全遺伝子から発現遺伝子を選択し、また、それぞれの発現水準を決め、遺伝子間の発現水準の順位を決定していると考えた理論を提唱していた。最終目標として、①ゲノム全遺伝子のなかで発現されている遺伝子の同定、②発現遺伝子が決定される機構の解明。RNA ポリメラーゼの機能特異性変化の典型として、転写・複製のいずれにも関与する、稀な多機能酵素ウイルス RNA ポリメラーゼについても解析することを目的とした。

石浜らは、新規に開発した人工ヌクレアーゼ FeBABE を共有結合した大腸菌 RNA ポリメラーゼ  $\alpha$  サブユニットを利用して、DNA との接点同定を行ない、2 種の転写因子が  $\alpha$  サブユニットと独立に相互作用できることを証明し (PNAS, 1997)、 $\sigma$  (シグマ) 因子を抑制する因子 Rsd を見出す (PNAS, 1998) など、大腸菌の転写研究に新しい局面を開いた。

なお、本研究課題は、1996 年度 (平成 8 年度) 採択課題の中で最も論文数が多かった。1 年に平均 30 報以上の論文が発表され、その多くが高レベルの国際誌に掲載された。

### ③ 発想の独創性と課題の必然性

事後評価では、本研究課題であげられた研究成果は、すでにひととおりの研究が終了したと思われがちな大腸菌の転写に関して、新しい知見を見出したとの評であった。

## 3) ゲノムインプリンティング制御の分子機構 (押村 光雄)

### ① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

ゲノムインプリンティング (ゲノム刷り込み現象) とは、父母由来の対立遺伝子が識別され異なる発現レベルを示す現象である。親由来に偏りのある染色体異常を伴う先天性疾患において刷り込み遺伝子の発現異常が認められることから、組織特異的/時期特異的な刷り込みの正確な制御が、正常な個体発生と生理機能の維持に重要であると考えられる。ヒトでは先天性疾患例における分子遺伝学的解析、実験的にはマウス遺伝学を中心に研究が進められてきた。

## ② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究では、ゲノムインプリンティング制御機構を包括的に理解することを目標として、新規の実験系を用いたアプローチにより、ゲノム刷り込みを受けるヒト遺伝子の単離および刷り込み遺伝子のドメインレベルでの発現制御を司るインプリンティングセンターの同定を行った。さらに体細胞でのエピジェネティックな変異によるゲノムインプリンティングの異常は、がんの発生と深い関わりを持つことから、インプリンティング異常の個体差と発がんにおける役割を明らかにすることを目的とした。

本研究グループでは、独自に開発した全てのヒト染色体を一本ずつ持つマウス細胞のライブラリーの作成に成功した。これを用いてエピジェネティックに最も重要なインプリンティングの問題に迫り、インプリンティングセンターの存在を実証した。さらにインプリンティング異常に起因する、遺伝疾患（Beckwith-Wiedemann 症候群、Prader-Willi 症候群および、Angelman 症候群）の有力候補遺伝子を同定した。これらは極めて大きな成果で、今後これら疾患の診断と治療への道を拓くものとなった。本研究課題の開始以来、本研究グループは、日本におけるインプリンティング研究の一つのセンターとなった。

## ③ 発想の独創性と課題の必然性

新規インプリント遺伝子の発見や制御メカニズムの解明は、ヒトの疾患原因の解明や治療法の開発に極めて重要であり、従来の分子遺伝学的解析に加え、in vitro での細胞遺伝学実験が可能になれば、インプリンティング制御の分子機能解明に役立つと期待される。

## 4) 安定同位体利用 NMR 法の高度化と構造生物学への応用（甲斐荘 正恒）

### ① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

NMR (Nuclear Magnetic Resonance : 以下 NMR) による立体構造決定技術は、従来は分子量 2 万以下程度の比較的分子量のタンパク質や核酸を対象として開発・利用されてきた。NMR によるタンパク質・核酸、或いはそれらの複合体の立体構造決定は、分子量の増大とともに急速に困難となる。従来の常識では、“分子量制限の緩和”と“立体構造精度”は両立できないと考えられてきた。さらに従来の高分子量タンパク質の NMR 立体構造解析は、非選択的にプロトン密度を低下させる“random fractional deuteration”（統計的重水素化）を利用するか、或いは特定の基（例えばメチル基と芳香環）のみを残し、全てを重水素化するなどの方法が採られてきた。いずれも決定的な方法ではなく、得られる構造精度を犠牲にすることにより、高分子量タンパク質の構造決定を行う、いわば“便法”であった。

### ② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究は、高分子量タンパク質・核酸、及びそれらの複合体の溶液内立体構造を、迅速かつ効率良く、しかも精密に決定するための新しい安定同位体利用 NMR 技術を開発す

るために、(1)高度選択的安定同位体標識アミノ酸・モノヌクレオシドの合成法の開発、(2)それらを利用したタンパク質や核酸を効率良く調製する技術の確立、(3)(1)(2)のプロセスで得られた標識生体高分子を利用して、従来は得ることのできなかった精密な立体構造情報を入手する新たな手法を確立すること、を目的とした。

NMRは、タンパク質や核酸などの生体情報高分子の立体構造を解くのにX線結晶解析と並んで最も重要な技術であるが、それまでは分子量2万位が限度で、それ以上の大きな分子は解析不能であった。多くの重要なタンパク質が4~5万の分子量を持つことから、甲斐荘らは、4~5万の分子量のタンパク質の解析を可能とするため、位置・立体選択的に多重同位体標識したアミノ酸とヌクレオシド類の調製技術を確立し、それらを用いて、それぞれタンパク質と核酸を合成し、それをNMRにかけることによって、この問題を解決した。これは今後、益々の発展が予想される構造生物学に重要な役割を果たすものであり、きわめて大きな貢献を果たした。また、この手法を実地に応用し、欧米のグループとも組んで、いくつかのタンパク質の構造を決定し、有用性を証明した。

### ③ 発想の独創性と課題の必然性

NMR技術は、タンパク質等の生体高分子の静止画像的な立体構造情報の蓄積に寄与するだけでなく、それらの生物機能を果たす現場における立体構造の動きを解明できる唯一の方法である。NMR技術は、測定・解析・試料調製の3主要技術を総合して初めて成立する複合技術であり、その全ての要素技術が厳しい開発競争にさらされている。「安定同位体標識技術」は試料調製技術の中核を成すものである。本研究課題においては、各研究グループ間、及び内外の関連研究者との共同研究を通じて、従来の方法論的な限界を越えた独創的な手法の開発を行うことを目的としており、ここに本研究課題の意義があった。

## 5) 一方向性反応のプログラミング基盤 (木下 一彦)

### ① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

研究課題が採択された1996年当時、タンパク質分子機械に内蔵された一方向性反応のプログラムが具体的に解明されてはいなかったが、タンパク質分子1個の構造変化をリアルタイムで捉えることが可能になりつつあった。なかでも、タンパク質分子機械のメカニズムを推定する基礎となる原子構造や、プロトンATPaseによるATP(Adenosine TriPhosphate、アデノシン三リン酸:以下ATP)合成反応機構の原子構造が解かれており、ミオシンおよびキネシン分子モーターの動作機構の解明が待たれる状況であった。

### ② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究課題は、タンパク質の分子機械、特に分子モーターなど一方向へのエネルギー変換を担う分子がどのような仕掛けで働くのかを、光学顕微鏡下の1分子観察・1分子操作により明らかにすることを目的とした。

研究期間中、生命現象の基礎にある「化学反応の一方向性」を単一分子で可視化し、



その運動を計測する方法を確立して解明することを試み、本研究期間にその主要問題を解決した。即ち、回転分子モーターである  $F_1$ -ATPase の一方向への回転を上記方法により詳細に解析し、その ATP 分解とのカップリングのメカニズムを世界で初めて明らかにした。

### ③ 発想の独創性と課題の必然性

生命現象の基礎にある「化学反応の一方向性」を単一分子で可視化し、その運動を計測する方法を確立して解明することを試み、その主要問題を解決した。即ち、回転分子モーターである  $F_1$ -ATPase の一方向への回転を上記方法により詳細に解析し、その ATP 分解とのカップリングのメカニズムを明らかにした。

事後評価では、これは分子機械の化学状態と力の対応をつけた世界初の出来事であり、この点に優れた独創性があったとの評であった。

## 6) 超好熱性古細菌転写因子ネットワークの構造生物学的解析 (鈴木 理)

### ① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

古細菌という重要な系統が生物学に定着したのは比較的最近である。古細菌の中には好熱性 (最適生育温度 60~80 度)、超好熱性 (最適生育温度 80 度以上) の種が多く含まれ、これら古細菌が高温へと適応する機構の解明は、生命工学的な新技術の開発につながるだけでなく、極限環境下に機能するタンパク質を知る事により、翻ってタンパク質の一般的な基本特性を解明する上で重要であり、その性状の解析には広く関心が持たれていた。

### ② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究は、古細菌ゲノムの全塩基配列と転写関連タンパク質の立体構造の決定と解析をもとに、古細菌の転写ネットワークを解明する事を第一の目標とし、第2に、本研究により得られる知見を総合して、古細菌の進化上の位置づけ、生命の起源と進化に関する情報を得ることを目的とした。

鈴木らは、中等度好熱性古細菌である *Thermoplasma volcanium* の全ゲノム DNA 配列を決定し、その中から転写プロモーターや転写因子を抽出してその性状を決定した。世界で同様の仕事が多くなされているものの、進化的に極めて重要な位置にある古細菌の一つの全構造を決めたことは、ゲノム計画におけるわが国の代表的な成果といえる。この古細菌約 1000 個のプロモーターの配列からそれをいくつかの群 (クラス) に分け、さらに他の古細菌と比較して、進化の途上で他の生物種 (真核生物を含む) とのゲノムの混合が行なわれたことを推定するなど、興味深い進展も見られた。なお、当初は、「超好熱性古細菌の転写因子ネットワーク」を研究するはずであったが、実際には達成困難であった。

### ③ 発想の独創性と課題の必然性

古細菌が高温へと適応する機構の解明は、生命工学的な新技術の開発につながること

が期待される。さらに、極限環境下に機能するタンパク質を知ることはタンパク質の一般的な基本特性を解明する足がかりとして重要である。こうした点に、本研究課題の重要性があった。

## 7) 変異マウスを用いた発癌制御遺伝子の単離・同定 (野田 哲生)

### ① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

従来の分子遺伝学的解析が進んだ結果、がんはがん遺伝子やがん抑制遺伝子の変異により生じる遺伝子病であることが明らかになって来ていた。それにより、ヒト発がんの分子機構を解明するには、がんの発生母地である組織・細胞において、これらがん関連遺伝子の機能解析を行うことが必須となりつつある状況であった。

### ② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究課題は、マウスについて分子遺伝学的な解析を行うことにより、がん関連遺伝子変異の影響を個体内で解析し、発がんの分子過程を明らかにすることを目的とした。中心となる研究テーマは「APC (adenomatous polyposis coli : 以下 APC) 遺伝子と Wnt シグナルによる発がん」である。手法としては、(1) ヒト発がんモデルマウスを用いたフォワード・ジェネティクスによる発がん制御遺伝子の単離・同定、(2) コンディショナル・ジーンターゲット法による発がん関連遺伝子の機能解析、の2種類のアプローチ

本研究期間中の成果としては、まずヒト大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis : 以下 FAP) の原因遺伝子 (APC) による前癌病変発生に影響を与える他の遺伝子の存在をマウスモデルで見出し、研究期間中に、そのうち二つの遺伝子について解明のめどをたて、その一つは $\alpha$ カテニンと予測された。次に、コンディショナルノックアウト法により、APC 遺伝子が、細胞増殖を起こす Wnt シグナルの下流で、これを正に動かす $\beta$ カテニンを分解することによって負に制御している事の機能を *in vivo* で明らかにした。さらに、組織によっては $\beta$ カテニンの貯溜が Wnt シグナル活性化に直接繋がるとは限らないことに着目し、 $\beta$ カテニンのコンディショナルノックアウトとコンディショナル活性化の両マウスを作出し、発生や発がんの過程で分析した結果、APC は、発生や形態形成の過程でも Wnt シグナルを抑制することによって主要な役割を果たしていることを明らかにした。

### ③ 発想の独創性と課題の必然性

近年の分子遺伝学的解析の結果、がんは、がん遺伝子やがん抑制遺伝子の変異により生じる遺伝子病であることが明らかになってきている。従って、ヒト発癌の分子機構を解明するには、がんの発生母地である組織・細胞において、これらがん関連遺伝子の機能解析を行うことが必須となっており、そこに本研究課題の必然性があった。

## 8) 細胞周期における染色体制御に必須な高次複合体の解明 (柳田 充弘)

### ① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

柳田らはそれまでの研究で、染色体分配を制御している因子として、細胞周期のステージ特異的にユビキチン依存的なタンパク質分解を誘導する 20S サイクロソーム/APC、タンパク質の脱リン酸化ホロ酵素、染色体分配に必須な Cut1-Cut2 (セパリン-セキュリン) 複合体、染色体凝縮をおこす SMC 複合体であるコンデンシン、動原体クロマチンと特異的に結合する Mis6 分子集合体、複製および損傷チェックポイントに必須な Cut5-Crb2-Chk1 複合体などそれぞれが大きな分子複合体のサブユニットとして存在することを見出す等の成果をあげていた。

## ② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究は、真核細胞において普遍的に保存される有糸分裂期 (M期) におこる染色体の子孫細胞への分配がいかにか空間、時間的に協調して正確に起こるのか、その制御機構を明らかにすることを目的とした。

柳田らは、研究課題採択時、染色体分配の制御因子として、細胞周期のステージ特異的にユビキチン依存的なタンパク質分解を誘導する 20S サイクロソーム/APC、タンパク質の脱リン酸化ホロ酵素、染色体分配に必須な Cut1-Cut2 (セキュリン-セパリン) 複合体、染色体凝縮をおこす SMC 複合体であるコンデンシン、動原体クロマチンと特異的に結合する Mis6 分子集合体、複製および損傷チェックポイントに必須な Cut5-Crb2-Chk1 複合体などを見出していた。そこで、本研究課題では、これらがなぜ複合体として存在しているのかを解明するための研究を行った。

研究期間中には、M期の子孫細胞への染色体の分配が、空間・時間的に協調して正確に起こるための制御機構を明らかにするため、分裂酵母の実験系を用いてこの現象に関わる遺伝子と、そのタンパク質を同定し (大部分をクローン化)、それぞれの機能と役割を細胞周期との関連において明らかにした。M期を中心とした染色体の凝縮、整列と分離、そこに働く動原体の構成とそれぞれの分子の働き、正確な分配の機構等を分子レベルで明らかにし、モデルを提唱した。

事後評価では、この成果は、当該分野において、世界をリードする研究となったとの評であった。

## ③ 発想の独創性と課題の必然性

ゲノム維持と染色体伝達は、細胞周期制御と深く関わるため、これらを統合して理解できる知見が必要とされていた。DNA 損傷の修復欠損などを原因とするゲノムの不安定化、または細胞周期進行のエラーによる子孫細胞への染色体の不正確な伝達は、がんや多くの先天性疾病を引き起こすことから、染色体制御機構を解明することを目的とした本研究課題の必然性があった。

### (3) 1997 年度 (平成 9 年度) 採択課題

#### 1) タンパク質の膜を越えたダイナミズムを支える細胞機能の解明 (伊藤 維昭)

##### ① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

タンパク質の膜を越えた分泌、局在化ならびに構造形成は、細胞の機能分化を司る反応であり、多数の因子の関与のもとに成し遂げられ、制御される。輸送や局在化反応に中心的役割を果たしている因子は、膜内で大きな構造変化をし、あるいは膜間を移動するが、これら因子のダイナミックな構造変化・動きの実体に関しては不明な部分が多かった。

## ② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究は、タンパク質が細胞の特定の場所に配置され細胞を形づくる際の、膜を越えた分泌輸送、膜組み込み、局在化、構造形成、分解過程などを司る細胞機能の実体解明を研究の目的とした。

研究期間中、モデル生物として大腸菌を用い、タンパク質膜透過チャネル因子 SecYEG、輸送 ATPase SecA、膜タンパク質の分解制御にかかわる FtsH 複合体、YaeL プロテアーゼ等のダイナミックな働きを解明し、また、分泌タンパク質のジスルフィド結合形成装置 Dsb (Disulfide bond) やリポタンパク質の外膜への局在化装置 LolI などの構造と機能を明らかにした。

事後評価では、本研究グループから発表された論文のうち、Cell, Genes Dev. および Nature Cell Biol. の論文は特に優れており、日本の科学技術へ大きく貢献したと評された。

## ③ 発想の独創性と課題の必然性

伊藤らが行った研究は、細胞の形づくりの際の膜を越えるタンパク質の移動や配置の分子機構に着目し、大腸菌を用いて鍵となるタンパク質をクローン化することによって解明したものである。事後評価では、この学問的価値と用いられた手法が独創性に優れていると評された。

## 2) 構造生物学に基づくシグナル伝達系の解明とその制御 (稲垣 冬彦)

### ① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

研究課題が選択された 1997 年当時、一連のシグナル伝達研究を通して、それ自体は酵素機能を持たないが、タンパク質同士の相互作用を介してシグナル伝達の仲介を行うアダプタータンパク質、および、足場タンパク質と呼ばれる一群のタンパク質が、重要な役割を果たしている事が明らかとなっていた。シグナルは、これらのタンパク質の周りに集められたタンパク質の相互作用を介して効率よく伝達されていくと考えられていた。

### ② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究は、シグナル伝達タンパク質の機能ドメインの標的認識機構について、その特異性を明らかにし、多機能ドメインより構成されるシグナル伝達タンパク質の特徴を構造生物学に基づいて明らかにすることを目的とした。

細胞内情報伝達の主役をなすシグナル伝達タンパク質が、いかにして互いに機能ドメインを認識するか、と言う重要なテーマを、構造生物学的手法に基づいて解明すること

を目標に出発した。

### ③ 発想の独創性と課題の必然性

シグナル伝達の実態を明らかにするためには、個々の機能ドメインの構造および標的との認識機構を明らかにするとともに、アダプタータンパク質や足場タンパク質の周りに形成されたシグナル伝達複合体の構造を解明することが必要となる。ドメイン単位ばかりでなく、より大きな構造フレームを対象とした構造解析を進める必要がある。そのためにはこうした分子のX線結晶構造解析の実験系を立ち上げる必要があった。

## 3) 哺乳類人工染色体の開発と個体の形質転換への利用 (岡崎 恒子)

### ① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

ヒトを含む哺乳動物細胞への人工染色体の導入は困難な課題で、これまであまり組織的研究がなされていなかった分野である。また、哺乳類セントロメア DNA は、巨大で複雑な繰り返し配列からなる取り扱い困難な配列として十分な研究がなかった。

### ② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究は、岡崎らのこれまでの研究成果をもとに、哺乳類 (ヒト) セントロメアの分子的構造の解析を更に進展させること、並びに、ヒト人工染色体の構築法の確立と細胞レベル、個体レベルでの利用技術の開発を目指すこと目的とした。

岡崎らは、「CENP-B box (centromere protein B) を含む I 型アルフォイド DNA の連続した繰返しが新規セントロメア/キネトコア構造形成に必要且つ十分である」という重要な法則を見出し、これを応用してヒトの人工染色体の作出に世界で初めて成功した。さらに ES 細胞への導入の成功により、医学への応用 (遺伝子治療・再生医療) に向っても一歩近づいた。これらの成果は、科学技術への大きな貢献であり、初期の目標を一歩上回るものである。

### ③ 発想の独創性と課題の必然性

事後評価では、岡崎らが試みた、哺乳類細胞で安定維持される人工染色体 (哺乳類人工染色体 MAC (mammalian artificial chromosome: 以下 MAC)、ヒト人工染色体 HAC (human artificial chromosome: 以下 HAC)) の構築は、明確な分離法の確立も構造決定もされていない哺乳類細胞の複製起点やセントロメアの解析に突破口を開くものとして期待されたとの評であった。また、本研究で得られる HAC (MAC) は、宿主細胞の染色体外で維持継承される巨大容量を持つ新規クローニングベクターとしても利用価値が非常に高いと評された。

## 4) 遺伝情報制御分子としてのステロイドレセプター (加藤 茂明)

### ① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

核内レセプターを有する脂溶性ステロイドホルモンは、各組織において特徴ある生理活性を示す。このような組織特異的な生理作用は核内レセプターの生体内局在のみでは

説明できず、むしろレセプターの細胞種特異的機能によるものであり、この組織特異性は、核内レセプターと相互作用する核内共役因子群が担うものと、研究課題採択時、考えられるようになっていた。

## ② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究では、核内ステロイドレセプターや相互作用する核内因子について、(1)核内レセプター及びその共役因子の性状の解析、(2)転写共役因子 CBP (CREB-binding protein) の生理機能の解明、(3)核内レセプターの生体内高次機能の解析、(4)エストロゲン応答遺伝子群のクローニング及び機能解析、(5)エストロゲンレセプターとその応答遺伝子の機能解析、を行うことによって、ステロイドホルモンの作用や関連病態を分子レベルで明らかにすることを目的とした。

本研究は、(1)ステロイドレセプターのリン酸化による調節の発見、(2)新規核内レセプター転写共役因子複合体の同定、(3)核内レセプターと細胞シグナル伝達系とのクロストークの証明、(4)ビタミンDレセプターの新機能の発見(ノックアウトマウスによる)、(5)ショウジョウバエを用いたレセプターの分子遺伝学的解析法の開発と、CREST 研究期間中に、「核内レセプターによる遺伝子転写調節」の領域でいくつかの画期的な発見をし、加藤氏は本分野における、世界的第一人者となった。本研究課題の成果は、日本の科学技術に大きく貢献した。

## ③ 発想の独創性と課題の必然性

核内レセプターはリガンド誘導性転写制御因子であり、そのリガンドの作用機構は転写制御にある。レセプターの転写制御機能の解析を中心とした、研究課題採択当時、存在が確認され始めた転写共役因子についても、その因子の同定を試みたことは必然性があった。

## 5) 核内因子による遺伝情報発現制御機構の解明 (田村 隆明)

### ① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

転写は遺伝子発現制御を司る主要な過程であり、転写制御機構の解明は生命活動を理解する上で必須である。細胞内で起こる膨大な数の転写は、統合や同調、そして多様性や特異性を保ちつつ進められているが、その詳しい分子機構の多くは、1997年当時まだ不明のままであった。

### ② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究は、基本転写機構の中で、とりわけ中心的な役割を果たす因子である TBP (TATA 結合タンパク質) に注目し、この因子と結合する因子や、それと複合体を成す因子の解析、さらには TBP 機能、それ自身のポテンシャルを修飾する活性に焦点を当てて研究を進めることを目的とした。

本研究グループは、真核生物、特に哺乳動物の転写制御に関してユニークな研究を続けており、本研究領域の研究期間においても、いくつかの新しい発見をした。発見の内

容は大きく2つに分けられる。一つはTIP (TBP結合因子群)ファミリーであり、もう一つはTLP (TBP-like protein)である。TIPについては、プロテアソームATPaseと相互作用して転写を制御するものと、hnRNAのスプライシングに関係があるものの2種類が存在することが明らかになっており、この二つの現象ともに、更なる解明が望まれている。TLPについては、プロモーターの選択に関係があると予測されており、本研究グループではTLPが細胞周期のG2チェックポイント因子として働くことを明らかにした。

### ③ 発想の独創性と課題の必然性

真核生物の遺伝子発現は、核においては転写から核外輸送に至る様々な反応の総和により統御され、多くの因子がそこに関わる。

本研究課題が採択された1997年当時、核内反応がまとまりを持って存在する巨大複合体の中で、統一的、かつ連続的に起る可能性が示唆されていた。また、転写と他の核内反応が因子を共有し、核内反応が核の特定部位で起ることも明らかになっていた。

事後評価では、こうした背景の中、基本転写因子をベースに、それと相互作用する様々な因子の解析を通し、核内制御因子超複合体の存在を明らかにし、それが細胞機能や生命機構に果たす役割を解明することに本研究の意義があったとの評であった。

## 6) 酸性オルガネラの形成と機能の解明 (二井 将光)

### ① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

動物細胞には内部が酸性のオルガネラ (分泌小胞、被覆小胞、リソソーム、エンドソーム、ゴルジ装置、シナプス小胞など) が存在している。また尿細管の表層細胞や骨組織の破骨細胞は外部にプロトンを送り出し、酸性コンパートメント (たとえば骨吸収窩) を形成している。

本研究課題が採択された1997年当時、これらオルガネラとコンパートメントは密接な関連にあることが知られており、二井らは両者を合わせて酸性異環境と称することを提唱し、当該分野で世界をリードしていた。

### ② 研究のねらいと目標の達成状況

本研究課題は、酸性環境が生体膜に囲まれた細胞学的な構造、および生理学的なイオン環境として形成される機構を明らかにし、それぞれの酸性異環境の細胞生物学的な関連を明らかにすることを目的とした。

研究の結果、二井らは、F型ATPaseは回転子と固定子が交換可能なナノスケールの分子モーターであることを実証し (Science)、プロトンポンプのサブユニット複合体がATPase反応によって回転することを実体視させるなど、V型およびF型ATPase構造と作用の分子機作に関する研究を推進した。

事後評価では、これらの研究成果は世界的に高く評価されており、二井氏はATPaseのみならず酸性異環境の提唱に関して世界の第一人者となったとの評であった。

### ③ 発想の独創性と課題の必然性

本研究課題は、細胞生物学的な膜に囲まれた構造、および内部に生理学的な酸性環境が作られる機構に注目し、オルガネラ膜および形質膜の形成機構から、プロトンを輸送するポンプおよび他のイオンポンプが内部イオン環境を形成するまでを対象とした研究である。

事業評価では、これらの着眼点に本研究課題の独創性があったとの評であった。

## 7) 水素イオン能動輸送機構の構造生物学的解析 (吉川 信也)

### ① 課題を取り巻く研究水準・技術水準

本研究課題が採択された1997年当時、ミトコンドリア呼吸系の各複合体のように巨大な膜タンパク質複合体の立体構造の決定手法としては、X線結晶構造解析法に優る方法は開発されていなかった。特定の部位の化学構造を精密に決定し、さらにその化学構造の酵素反応に伴う変化を精密に追跡するためには、振動分光学(赤外、ラマン)的方法の開発が不可欠とされていた。

しかし、分光法は低分子化合物の構造解析のために開発されたものであり、呼吸系複合体のような巨大分子に適用するためには、活性中心以外の部分からのシグナルを除去し、測定法の感度と応答速度を向上させてミリ秒の時間軸で酵素反応をとらえることが必要とされていた。

### ② 研究のねらいと目標の達成状況

ミトコンドリアにおいては、三種類の酸化還元反応に共役した水素イオン能動輸送機能を持つ膜タンパク質複合体酵素によって作られた「水素イオン濃度勾配」と、膜電位を利用して加水分解反応に共役する「水素イオン能動輸送複合体酵素」によってATPが合成されている。

本研究課題は、このエネルギー変換機構の全容を解明するために、X線構造解析法、赤外分光法、分子生物学的方法により、上記の4種類すべての複合体酵素の構造と機能を解明することを本研究課題の目的とした。

研究期間中に、吉川らは、SPring-8 (Super Photon ring-8: 大型放射光施設) を活用してATPの合成に関わる反応を、チトクローム酸化酵素を用いて、窮極の分子化過程として捉える事に成功した。

### ③ 発想の独創性と課題の必然性

目標をチトクローム酸化酵素に絞り、ミトコンドリア呼吸鎖の各複合体を結晶化し、X線構造を決定する。決定されたX線構造にもとづいて、水素イオン能動輸送系の重要と考えられるアミノ酸残基を同位体標識した酵素標品を大量に調整する系を確立することで、SPring-8の超分子複合体専用ビームラインの放射光による結晶解析を武器として世界をリードしている点で独創的といえる。



## 2. 研究期間終了後の基礎研究としての継続・発展の状況

### 2-1. 論文発表状況

各研究代表者による研究の継続・発展状況を把握するため、CREST 研究期間中およびそれ以降の論文発表状況を調査した。

#### 2-1-1. 調査方法

ここでは、各研究代表者の論文発表件数の総数を調べるとともに、CREST「生命活動のプログラム」の成果の目安として、JST に関連のある論文発表件数を調査した。

上記の「JST に関連のある論文」とは、Affiliation 欄に JST に関連性のある言葉<sup>2</sup>を含む論文と、研究終了時報告書に主な研究成果として掲載された論文とした。以後、これらの論文を「JST 記述あり論文」とする。

なお、研究代表者によっては「生命活動のプログラム」での業績が認められ、JST が運営する他の CREST の研究領域や、SORST、ERATO 等に採択され、研究を継続している。「JST 記述あり論文」にはこうした事業の成果も含まれるが、これらは「生命活動のプログラム」で取り組んだ研究の流れを汲むものであり、他の事業との切り分けが難しいことから、「生命活動のプログラム」関連の成果と位置づける。

論文発表状況の調査対象、調査日、検索方法、検索手順は以下のとおりである。

表4. 論文発表状況の調査方法

調査対象	Scopus
調査日	2007年10月30日
検索方法	Author Identifier (著者識別機能)を用いて、各研究代表者の論文を調査した。機能の詳細は「クイックレファレンスガイド」を参照した。
検索条件	以下の①and②and③の条件に該当する論文を抽出した。 ①Author に研究代表者名を含む論文 ②JST に関連のある論文 ・Affiliation 欄に JST あるいは CREST に関連性のある言葉を含む論文 (CREST or JST or Japan Science and Technology Agency or Japan Science and Technology Corporation) ・研究終了時報告書の「主な研究成果」の発表論文一覧に掲載された論文 ③発表時期が、CREST の採択年以降の論文
検索手順	①Scopus 検索画面の”Author Search”を選択後、研究代表者名を”Author”欄に入力して検索を実行 ②”Author Results”に表示された検索結果から、目的の研究代表者と思われる人物の”Affiliation”欄を確認。研究者の所属が一致することで第一次の確認とした。 ③”Documents”欄から、その人物のこれまでの発表論文一覧を表示。その中のいくつかの論文が研究終了報告書記載の研究成果の論文と一致することを確認。これを第二次の確認とし、目的の研究代表者のこれまでの発表論文一覧を表示できたとみなした。 ④各発表論文の”Affiliation”欄から、”CREST”、”JST”、”Japan Science and Technology Agency”、”Japan Science and Technology Corporation”等の JST に関連性のある言葉を含む論文を選別。(調査結果 1) ⑤研究終了報告書記載の研究成果の論文のうち、著者に研究代表者が含まれるものを④と照合し、④での選別漏れの論文を補完した。その結果、研究終了報告書記載で著者に研究代表者が含まれる論文に関しては完全にリストアップした。 ⑥各研究代表者の 2007 年 11 月 30 日時点での被引用件数上位 5 件の論文をリストアップした。(調査結果 2)

<sup>2</sup> ”CREST”、”JST”、”Japan Science and Technology Agency”、”Japan Science and Technology Corporation”等

＜論文調査における CREST 期間中・終了後の区分方法＞

CREST の研究開始・終了時期が、年初・年末ではないものが多いことから、論文調査の対象期間を以下に示す考え方で区分した。

1995 年度（平成 7 年度）採択課題は、1996 年 1 月から 2001 年 3 月に研究が実施された。研究終了は 2001 年の 3 月であるが、最終年の研究期間終了間際に研究成果を多く発表しているケースもおおいに考えられることから、「CREST 期間中」を 1996 年～2001 年、「CREST 終了後」を 2002 年～調査時とした。

1996 年度（平成 8 年度）採択課題は、1996 年 12 月 1 日～2001 年 11 月 30 日に研究が実施された。研究開始は 1997 年の最終月であるが、この 1 ヶ月間で研究成果をあげて論文を発表するケースはまれと判断し、「CREST 期間中」を 1997 年～2001 年、「CREST 終了後」を 2002 年～調査時とした。

1997 年度（平成 9 年度）採択課題は、1997 年 11 月 1 日～2002 年 10 月 31 日に研究が実施された。研究開始は 1997 年の 11 月であるが、この 2 ヶ月間で研究成果をあげて論文を発表するケースはまれと判断し、「CREST 期間中」を 1998 年～2002 年、「CREST 終了後」を 2003 年～調査時とした。

表5. 論文調査の対象期間の考え方

採択年度	研究期間	CREST 期間中・終了後の区分方法
1995 年度 (平成 7 年度)	1996 年 1 月～2001 年 3 月 (平成 8 年 1 月～平成 13 年 3 月)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CREST 期間中：1996 年～2001 年</li> <li>• CREST 終了後：2002 年～2007 年 10 月 30 日</li> </ul>
1996 年度 (平成 8 年度)	1996 年 12 月 1 日～2001 年 11 月 30 日 (平成 8 年 12 月 1 日～平成 13 年 11 月 30 日)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CREST 期間中：1997 年～2001 年</li> <li>• CREST 終了後：2002 年～2007 年 10 月 30 日</li> </ul>
1997 年度 (平成 9 年度)	1997 年 11 月 1 日～2002 年 10 月 31 日 (平成 9 年 11 月 1 日～平成 14 年 10 月 31 日)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CREST 期間中：1998 年～2002 年</li> <li>• CREST 終了後：2003 年～2007 年 10 月 30 日</li> </ul>

## 2-1-2. 研究代表者別にみた論文発表状況

研究代表者別・論文発表年別にみた JST 記述あり論文の発表件数および総論文発表件数の推移は、以下のとおりである。

### (1) 1995 年度（平成 7 年度）採択課題

#### ① CREST 期間中

JST 記述あり論文の発表件数は、上位から順に新井賢一氏が 45 件（同期中の総論文発表件数は 130 件）、藤木幸夫氏が 44 件（同期中の論文発表総数は 51 件）、松本邦弘氏が 42 件（同期中の論文発表総数は 49 件）である。

#### ② CREST 終了後

JST 記述あり論文の発表件数は、上位から順に鍋島陽一氏が 26 件（同期中の論文発表総数は 53 件）、松本邦弘氏が 19 件（同期中の論文発表総数は 46 件）、林崎良英氏が 13 件（同期中の論文発表総数は 241 件）である。

表6. 論文発表件数の推移（JST 記述ありおよび総数・1995 年度（平成 7 年度採択分））（単位：件）

研究代表者名	属性	論文発表年												合計	CREST 期間中 (再掲)	CREST 終了後 (再掲)
		CREST 期間中						CREST 終了後								
		1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007			
新井 賢一	JST	2	9	8	9	12	5	3	2	1	0	0	0	51	45	6
	総数	24	17	15	21	29	24	29	28	15	15	10	3	230	130	100
岸本 健雄	JST	3	5	5	3	7	2	2	0	0	0	0	0	27	25	2
	総数	3	5	5	3	7	3	2	5	4	3	3	1	44	26	18
小原 雄治	JST	1	0	1	3	1	7	2	0	0	1	1	1	18	13	5
	総数	1	0	1	4	1	12	12	14	14	6	5	8	78	19	59
鍋島 陽一	JST	0	2	6	2	11	7	5	4	5	6	4	2	54	28	26
	総数	3	6	11	7	19	10	12	12	6	11	6	6	109	56	53
濱田 博司	JST	1	1	4	5	4	3	1	1	4	2	1	1	28	18	10
	総数	9	3	5	5	4	6	4	5	6	3	7	4	61	32	29
林崎 良英	JST	0	2	11	5	7	5	0	1	4	3	2	3	43	30	13
	総数	12	8	14	8	12	24	31	58	46	26	54	26	319	78	241
藤木 幸夫	JST	1	4	13	11	10	5	2	3	0	1	6	0	56	44	12
	総数	4	5	13	11	11	7	6	4	1	1	10	1	74	51	23
松本 邦弘	JST	4	5	4	13	6	10	1	3	3	5	5	2	61	42	19
	総数	5	7	6	13	8	10	5	11	11	11	6	2	95	49	46

注1：「属性」欄の上段は JST 記述あり論文の件数、下段は総論文発表件数

注2：論文発表件数は 2007 年 10 月 30 日現在の値

(2) 1996 年度（平成 8 年度）採択課題

① CREST 期間中

JST 記述ありの論文発表件数は、上位から順に石浜明氏が 85 件（同期中の論文発表総数は 92 件）、浅島誠氏が 62 件（同期中の論文発表総数は 68 件）、野田哲生氏が 49 件（同期中の論文発表総数は 58 件）である。

② CREST 終了後

JST 記述ありの論文発表件数は、上位から順に浅島誠氏が 78 件（同期中の論文発表総数は 101 件）、野田哲生氏が 20 件（同期中の論文発表総数は 86 件）、鈴木理氏が 15 件（同期中の論文発表総数は 31 件）、である。

表7. 論文発表件数の推移（JST 記述ありおよび総数・1996 年度（平成 8 年度採択分））（単位：件）

研究 代表者名	属性	論文発表年											合計	CREST 期間中 (再掲)	CREST 終了後 (再掲)
		CREST 期間中					CREST 終了後								
		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007			
浅島 誠	JST	6	12	16	19	9	10	8	14	13	21	12	140	62	78
	総数	6	12	16	22	12	13	18	17	14	23	16	169	68	101
石浜 明	JST	18	18	16	16	17	5	1	0	2	0	1	94	85	9
	総数	21	19	17	17	18	13	13	13	9	3	7	150	92	58
押村 光雄	JST	3	2	2	8	11	1	2	3	0	0	0	32	26	6
	総数	17	13	8	17	17	13	18	23	12	11	7	156	72	84
甲斐荘正恒	JST	4	14	9	9	12	2	2	2	2	2	0	58	48	10
	総数	4	14	10	11	13	5	4	2	2	3	0	68	52	16
木下 一彦	JST	4	2	6	7	4	0	2	4	3	1	2	35	23	12
	総数	4	2	6	7	4	2	3	4	3	1	4	40	23	17
鈴木 理	JST	3	5	11	0	1	0	1	7	6	1	0	35	20	15
	総数	3	5	11	0	1	4	10	8	8	1	0	51	20	31
野田 哲生	JST	7	13	9	11	9	8	3	4	2	2	1	69	49	20
	総数	11	14	10	12	11	20	14	21	10	9	12	144	58	86
柳田 充弘	JST	7	5	7	7	5	2	1	0	0	1	1	36	31	5
	総数	12	9	8	14	9	12	9	8	4	12	1	98	52	46

注1：上段は JST 記述あり論文の件数、下段は総数の件数

注2：論文発表件数は 2007 年 10 月 30 日現在の値

(3) 1997 年度（平成 9 年度）採択課題

① CREST 期間中

JST 記述ありの論文発表件数は、上位から順に加藤茂明氏が 64 件（同期中の論文発表総数は 84 件）、二井將光氏が 39 件（同期中の論文発表総数は 45 件）、田村隆明氏が 31 件（同期中の論文発表総数は 31 件）である。

② CREST 終了後

JST 記述ありの論文発表件数は、上位から順に加藤茂明氏が 53 件（同期中の論文発表総数は 111 件）、稲垣冬彦氏が 26 件（同期中の論文発表総数は 47 件）、伊藤維昭氏が 11 件（同期中の論文発表総数は 44 件）である。

表8. 論文発表件数の推移（JST 記述あり論文および総数・1997 年度（平成 9 年度採択分））（単位：件）

研究 代表者名	属性	論文発表年										合計	CREST 期間中 (再掲)	CREST 終了後 (再掲)
		CREST 期間中					CREST 終了後							
		1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007			
伊藤 維昭	JST	7	2	6	5	7	0	3	3	5	0	38	27	11
	総数	8	2	6	5	8	11	10	7	12	4	73	29	44
稲垣 冬彦	JST	3	4	1	5	3	8	7	5	4	2	42	16	26
	総数	5	6	3	6	4	9	10	8	9	11	71	24	47
岡崎 恒子	JST	3	0	2	1	2	0	1	0	0	0	9	8	1
	総数	6	0	2	1	4	1	4	0	1	0	19	13	6
加藤 茂明	JST	8	13	14	16	13	11	13	10	5	14	117	64	53
	総数	14	15	16	18	21	20	28	23	15	25	195	84	111
田村 隆明	JST	3	18	6	3	1	0	0	0	0	0	31	31	0
	総数	3	18	6	3	1	4	2	1	0	3	41	31	10
二井 將光	JST	10	5	12	6	6	2	1	2	2	1	47	39	8
	総数	10	6	14	8	7	10	3	3	5	4	70	45	25
吉川 信也	JST	4	5	3	3	3	1	0	0	0	0	19	18	1
	総数	4	5	4	3	3	5	2	2	2	5	35	19	16

注1：上段は JST 記述あり論文の件数、下段は総数の件数

注2：論文発表件数は 2007 年 10 月 30 日現在の値

### 2-1-3. 研究代表者別にみた被引用件数上位5位論文（JST 記述あり）

各研究代表者の JST 記述あり論文のうち、被引用件数が上位5位までの論文について、それぞれの被引用件数を整理した（表9～表11）。また、本研究領域から発表された論文のうち、被引用件数上位10位までの論文の一覧を整理した（表12）。

#### (1) 1995年度（平成7年度）採択課題

1995年度（平成7年度）採択課題では、松本邦弘氏の JST 記述あり論文（Science, 275, 90-94, 1997）の被引用件数が925件と最も多く、鍋島陽一氏の論文（Biochem. Biophys. Res. Commun., 236, 313-322, 1997）が489件、松本氏の論文（Nature, 398, 252-256, 1999）が468件と続いている。

表9. 被引用件数上位5位の論文の被引用件数（JST 記述あり・1995年度（平成7年度）採択分）（単位：件）

研究 代表者名	被引用件数上位5位の論文の被引用件数（JST 記述あり）				
	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
新井 賢一	91	85	82	61	59
岸本 健雄	141	68	53	45	40
小原 雄治	294	103	84	65	62
鍋島 陽一	489	319	158	78	78
濱田 博司	241	239	192	189	170
林崎 良英	151	145	129	85	72
藤木 幸夫	100	90	77	73	72
松本 邦弘	925	468	298	282	224

注1：被引用件数は2007年10月30日現在の値

注2：網掛け：1995年度（平成7年度）採択課題における被引用件数上位3位までの論文  
太枠：「生命活動のプログラム」全体における被引用件数上位10位までの論文

#### (2) 1996年度（平成8年度）採択課題

1996年度（平成8年度）採択課題では、木下一彦氏の JST 記述あり論文（Nature, 386, 299-302, 1997）の被引用件数が921件と最も多く、柳田充弘氏の論文（Nature, 390, 308-311, 1997）が593件、野田哲生氏の論文（Proc Natl Acad Sci USA, 95, 9349-9354, 1998）が380件と続いている。

表10. 被引用件数上位5位の論文の被引用件数（JST 記述あり・1996年度（平成8年度）採択分）（単位：件）

研究 代表者名	被引用件数上位5位の論文の被引用件数（JST 記述あり）				
	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
浅島 誠	130	97	86	51	41
石浜 明	104	85	75	71	68
押村 光雄	167	150	111	107	96
甲斐荘正恒	182	126	122	108	54
木下 一彦	921	232	124	89	84
鈴木 理	86	43	29	23	23
野田 哲生	380	289	213	213	200
柳田 充弘	593	154	139	137	134

注1：被引用件数は2007年10月30日現在の値

注2：網掛け：1996年度（平成8年度）採択課題における被引用件数上位3位までの論文  
太枠：「生命活動のプログラム」全体における被引用件数上位10位までの論文

(3) 1997 年度（平成 9 年度）プロジェクト

1997 年度（平成 9 年度）採択課題では、吉川信也氏の JST 記述あり論文 (Science, 280, 1723-1729, 1998) の被引用件数が 521 件と最も多く、加藤茂明氏の論文 (Nat Genet, 21, 138-141, 1999) が 407 件、岡崎恒子氏の論文 (Nat Biotechnol, 16, 431-439, 1998) が 193 件と続いている。

表11. 被引用件数上位 5 件の論文の被引用件数（JST 記述あり・1997 年度（平成 9 年度）採択分）（単位：件）

研究 代表者名	被引用件数上位 5 件の論文の被引用件数（JST 記述あり）				
	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
伊藤 維昭	128	102	75	64	48
稲垣 冬彦	87	63	53	52	42
岡崎 恒子	193	150	84	48	32
加藤 茂明	407	184	182	159	129
田村 隆明	48	45	39	27	24
二井 将光	88	78	67	58	55
吉川 信也	521	87	41	39	30

注：被引用件数は 2007 年 10 月 30 日現在の値

(4) 「生命活動のプログラム」における被引用件数上位 10 位の論文の一覧

「生命活動のプログラム」における被引用件数上位 10 位の論文は以下のとおりである。

表12. 「生命活動のプログラム」における被引用件数上位 10 位の論文の一覧（JST 記述あり）

件数	研究代表者	Authors	Title	Source title	Vol, Page	Year
925	松本邦弘	Ichijo H., Nishida E., Irie K., Ten Dijke P., Saitoh M., Moriguchi T., Takagi M., Matsumoto K., Miyazono K., Gotoh Y.	Induction of apoptosis by ASK1, a mammalian MAPKKK that activates SAPK/JNK and p38 signaling pathways	Science	275, 90 - 94	1997
921	木下一彦	Noji H., Yasuda R., Yoshida M., Kinoshita Jr. K.	Direct observation of the rotation of F1-ATPase	Nature	386, 299 - 302	1997
593	柳田充弘	Fukuda M., Asano S., Nakamura T., Adachi M., Yoshida M., Yanagida M., Nishida E.	CRM1 is responsible for intracellular transport mediated by the nuclear export signal	Nature	390, 308 - 311	1997
521	吉川信也	Yoshikawa S., Shinzawa-Itoh K., Nakashima R., Yaono R., Yamashita E., Inoue N., Yao M., Fei M.J., Libeu C.P., Mizushima T., Yamaguchi H., Tomizaki T., Tsukihara T.	Redox-coupled crystal structural changes in bovine heart cytochrome c oxidase	Science	280, 1723-1729	1998
489	鍋島陽一	Itoh K., Chiba T., Takahashi S., Ishii T., Igarashi K., Katoh Y., Oyake T., Hayashi N., Satoh K., Hatayama I., Yamamoto M., Nabeshima Y.-I.	An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements	Biochemical and Biophysical Research Communications	236, 313-322	1997
468	松本邦弘	Ninomiya-Tsuji J., Kishimoto K., Hiyama A., Inoue J.-I., Cao Z., Matsumoto K.	The kinase TAK1 can activate the NIK-IkappaB as well as the MAP kinase cascade in the IL-1 signalling pathway	Nature	398, 252 - 256	1999
407	加藤茂明	Sekine K., Ohuchi H., Fujiwara M., Yamasaki M., Yoshizawa T., Sato T., Yagishita N., Matsui D., Koga Y., Itoh N., Kato S.	Fgf10 is essential for limb and lung formation	Nat Genet	21, 138 - 141	1999
380	野田哲生	Hiratsuka S., Minowa O., Kuno J., Noda T., Shibuya M.	Flt-1 lacking the tyrosine kinase domain is sufficient for normal development and angiogenesis in mice	Proc Natl Acad Sci U S A	95, 9349 - 9354	1998
319	鍋島陽一	Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H., Kawaguchi H., Suga T., Utsugi T., Ohyama Y., Kurabayashi M., Kaname T., Kume E., Iwasaki H., Iida A., Shiraki-Iida T., Nishikawa S., Nagai R., Nabeshima Y.-I.	Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing	Nature	390, 45-51	1997
294	小原雄治	Maeda I., Kohara Y., Yamamoto M., Sugimoto A.	Large-scale analysis of gene function in Caenorhabditis elegans by high-throughput RNAi	Curr Biol	11, 171 - 176	2001

注：被引用件数は 2007 年 10 月 30 日現在の値

## 2-2. 特許出願・特許化状況

各研究代表者による研究の発展について、特許出願・特許化状況について調査を行った。

### 2-2-1. 調査方法

各研究代表者の特許出願、特許化状況の調査方法は以下のとおりである。

表13. 特許の調査方法

調査対象	国内特許：I P D L 特許電子図書館 ( <a href="http://www.ipdl.inpit.go.jp">http://www.ipdl.inpit.go.jp</a> ) 海外特許：ヨーロッパ特許庁 (E P O) が運営する esp@cenet ( <a href="http://ep.espacenet.com">http://ep.espacenet.com</a> ) のデータベース
調査日	2007年11月12日～16日
検索条件	国内特許：発明者に研究代表者の名前を含み、出願人の項目に「独立行政法人科学技術振興機構」もしくは「科学技術振興事業団」を含む 海外特許：上述で抽出した国内特許のペテントファミリーにあたる特許
検索手順	国内特許：まず「特許・実用新案を検索する」画面において研究代表者名を入力して検索を実行した。検索結果が表示されるので、目的の研究代表者と思われる人物の発明の名称を確認した。次に出願人の項目において、「独立行政法人科学技術振興機構」もしくは「科学技術振興事業団」を含む発明の確認を行って、目的の研究代表者に関連する特許とみなして諸情報を取得した。 海外特許：esp@cenet の検索機能のうち、Number Search 画面において、上述の国内特許調査時に取得した公開特許番号を入力し、検索を実行した。書誌事項、要約表示画面に表示される「View INPADOC patent family」をクリックすることでペテントファミリー一覧が表示された。このペテントファミリーを、上述の国内特許に関連して申請された海外特許とみなして調査を行った。



## 2-2-2. 特許出願動向のまとめ

特許の出願の状況については、表1に示したとおりである。

CREST 期間中の国内特許出願数は、上位から順に林崎良英氏(33件)、浅島誠氏(6件)、木下一彦氏(6件)であった。国外の出願数は、順に林崎良英氏(32件)、木下一彦氏(11件)、浅島誠氏(7件)であり、この3教授がCRESTに関する特許を積極的に出願していた。

CREST 終了後の国内特許出願数は、上位から順に林崎良英氏(8件)、浅島誠氏(6件)、鍋島陽一氏(5件)、鈴木理氏(5件)であった。国外での出願数は、順に林崎良英氏(9件)、野田哲生氏(9件)、鈴木理氏(8件)であった。

CREST 期間中・終了後の総数を見ると、国内出願数では林崎良英氏が41件で一番多く、ついで浅島誠氏(12件)、鈴木理氏(8件)とつづく。国外での出願数でも林崎良英氏が41件で一番多く、ついで木下一彦氏(14件)、浅島誠氏(10件)、鈴木理氏(10件)とつづく。国内外の出願数の合計では、林崎良英氏(82件)、浅島誠氏(22件)、木下一彦氏(22件)であった。

パテントファミリーについては、国内の出願数の状況とほぼ変わらず、総数で見れば林崎良英氏(31件)、浅島誠氏(12件)、鈴木理氏(8件)となっていた。

表14. 「生命活動のプログラム」の研究代表者別にみた特許出願状況

研究者 氏名	CREST 期間中					CREST 終了後					総数						
	国内		国外		ファミリー	国内		国外		ファミリー	国内		国外		国内外		ファミリー
	出願	登録	出願	登録		出願	登録	出願	登録		出願	登録	出願	登録	出願	登録	
新井 賢一	1	0	3	1	1	0	0	0	0	0	1	0	3	1	4	1	1
岸本 健雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小原 雄治	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1
鍋島 陽一	0	0	0	0	0	5	1	5	0	5	5	1	5	0	10	1	5
濱田 博司	1	0	0	0	1	2	0	0	0	2	3	0	0	0	3	0	3
林崎 良英	33	10	32	9	23	8	0	9	0	8	41	10	41	9	82	19	31
藤木 幸夫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
松本 邦弘	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2	4	0	0	0	5	0	4
浅島 誠	6	0	7	0	5	6	0	3	0	7	12	0	10	0	22	0	12
石浜 明	3	0	4	2	0	0	0	1	0	0	3	0	5	2	8	2	0
押村 光雄	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0
甲斐荘正恒	3	0	4	1	3	3	0	1	0	3	6	0	5	1	11	1	6
木下 一彦	6	0	11	5	6	0	0	3	0	0	6	0	14	5	20	5	6
鈴木 理	3	2	2	0	3	5	0	8	0	5	8	2	10	0	18	2	8
野田 哲生	2	0	0	0	2	1	0	9	0	0	3	0	9	0	12	0	2
柳田 充弘	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
伊藤 維昭	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
稲垣 冬彦	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0
岡崎 恒子	3	0	3	0	2	1	0	4	0	0	4	0	7	0	11	0	2
加藤 茂明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
田村 隆明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
二井 将光	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
吉川 信也	4	0	0	0	4	0	0	6	1	0	4	0	6	1	10	1	4

注1: 「出願」「ファミリー」についてはそれぞれ上位3名を、「登録」については上位1名の研究者のセルを色つきで示した。

注2: 特許出願・特許化状況は2007年10月30日現在の値

## 2-3. 受賞状況

CREST 研究期間および研究期間以降における、「生命活動のプログラム」各研究代表者の受賞状況は以下のとおりである。

### (1) 1995 年度（平成 7 年度）採択課題

林崎良英氏は受賞数が 3 件あり、文部科学大臣賞や紫綬褒章等を受賞している。

表15. 1995 年度（平成 7 年度）採択分研究代表者の受賞状況

研究者名	受賞名	授賞機関名	受賞年月	受賞理由
鍋島陽一	エルウィン・フォン・ベルツ賞	日本ベーリンガーインゲルハイム	1998 年	血管壁細胞の形質変換と動脈硬化の分子機構
	上原賞	財団法人上原記念生命科学財団	2006 年	動物個体の発生、成熟、恒常性維持機構の研究
	武田医学賞	武田科学振興財団	2007 年 11 月	動物個体の形成と機能維持の分子機構の研究
濱田博司	大阪科学賞	財団法人大阪科学技術センター	2000 年 11 月	体の左右非対称性が生じる機構の解明
	日産科学賞	財団法人日産科学振興財団	2002 年	体の非対称性が生じる分子機構
松本邦弘	日産科学賞	(財) 日産科学振興財団	2001 年 3 月	—
	木原記念財団学術賞	(財) 木原記念横浜生命科学振興財団	2001 年 5 月	モデル生物を用いた増殖・分化制御機構の分子遺伝学的研究
	井上学術賞	(財) 井上科学振興財団	2002 年 2 月	個体レベルにおけるMAPキナーゼカスケードによるシグナル伝達機構の解明
林崎良英	つくば賞	(財) 茨城県科学技術振興財団	2001 年 2 月	—
	文部科学大臣賞	文部科学省	2004 年 4 月	—
	紫綬褒章	総理府 賞勲局	2007 年 4 月	高等生物の大規模遺伝子解析とライフサイエンスの国際標準プラットフォームの開発

出典：終了時報告書および各研究代表者ホームページより作成

(2) 1996 年度（平成 8 年度）採択課題

浅島誠氏は、受賞数が 9 件あり、紫綬褒章や The World Technology Awards Biotechnology をはじめとする賞を国内外で受賞している。

表16. 1996 年度（平成 8 年度）採択分研究代表者の受賞状況

研究者名	受賞名	授賞機関名	受賞年月	受賞理由
浅島 誠	東レ科学技術賞	財団法人東レ科学振興会	1999 年	試験管内での幼生の形づくりと臓器形成の制御
	持田記念学術賞	持田記念医学薬学振興財団	1999 年	試験管内での臓器形成の基礎研究とその応用
	内藤記念科学振興賞	財団法人内藤記念科学振興財団	2000 年	—
	有馬啓バイオインダストリー協会賞	—	2000 年	—
	上原賞	財団法人上原記念生命科学財団	2000 年	脊椎動物の臓器形成と形づくりの基礎的研究
	日本学士院・恩賜賞	日本学士院	2001 年	初期発生における形態形成の基礎的研究
	紫綬褒章	総理府 賞勲局	2001 年	—
	The World Technology Awards Biotechnology	World Technology Network	2001 年	—
	比較腫瘍学常陸宮賞	財団法人癌研究会	2002 年	—
石浜 明	CREST 採択年度以降の受賞情報は不明			
押村光雄	日経 BP 技術賞・医療バイオ部門	日経 B P 社	1998 年	ヒト抗体を生産するマウスを可能にした染色体断片導入技術
	日本人類遺伝学会賞	日本人類遺伝学会	2002 年	—
木下一彦	内藤記念科学振興賞	(財)内藤記念科学振興財団	2007 年 3 月	光学顕微鏡を用いた 1 分子生理学の創成
柳田充弘	東レ科学技術賞	(財)東レ科学振興会	2000 年	—
	朝日賞	朝日新聞社	2000 年	—
	上原賞	財団法人上原記念生命科学財団	2001 年	生命継承の基礎としての染色体分配・伝達制御機構に関する一連の研究
	紫綬褒章	総理府 賞勲局	2002 年 11 月	—
	日本学士院賞・恩賜賞受賞	日本学士院	2003 年 6 月	細胞周期の制御と染色体分配の機構
	文化功労賞	文部科学省	2004 年 11 月	—

出典：終了時報告書および各研究代表者ホームページより作成

(3) 1997 年度（平成 9 年度）採択課題

加藤茂明氏は、受賞数が 8 件ある。The Fuller Albright Award とオーストリア骨代謝学会国際賞 2000 は、日本人として初めての受賞である。その他、日本内分泌学会学会賞等をはじめとする賞を国内外で受賞している。

表17. 1997 年度（平成 9 年度）採択分研究代表者の受賞状況

研究者名	受賞名	授賞機関名	受賞年月	受賞理由
加藤茂明	日本ビタミン学会奨励賞	日本ビタミン学会	1995 年	核内レチノイド・レセプターの転写調節に関する研究
	IBCI 1996 outstanding investigator award	—	1996 年	—
	東京テクノ・フォーラム 21 賞（読売新聞社賞）	東京テクノ・フォーラム 21 事務局は、株式会社読売・日本テレビ文化センター内	1998 年	—
	The Fuller Albright Award (米国骨代謝学会の学術国際賞)	アメリカ骨代謝学会	1998 年 12 月	—
	日本ビタミン学会学会賞	日本ビタミン学会	2000 年	ビタミン D 作用機構の分子メカニズムの分子生物学的解明
	オーストリア骨代謝学会国際賞 2000	オーストリア骨代謝学会	2000 年 12 月	—
	日本骨代謝学会特別賞	日本骨代謝学会	2002 年	—
	日本内分泌学会学会賞	社団法人日本内分泌学会	2007 年	—
吉川信也	Erald Antonini Medal	Societa Italiana di Biochimica	1998 年 9 月	—
	Keilin Memorial	Biochemical Society	1999 年 4 月	—
	慶応医学賞	慶応大学医学振興財団	1999 年 12 月	—
	Woodward Visiting Professor	Department of Chemistry and Chemical Biology, Harvard University	1999 年 3 月	—
	科学技術賞	文部科学省	2006 年 4 月	チトクローム酸化酵素の X 線結晶構造の研究
二井將光	日本生化学会 JB 論文賞（和田、三本木と一緒）	日本生化学会	1998 年	線無視のメンケス・ウイルスン病原遺伝子産物と酵母 CCC2 変異株における機能
	日本薬学会賞	日本薬学会	2003 年	多彩な p ロトンポンプの作動機構／機能と酸性環境に関する研究
岡崎恒子	ユネスコ ロレアル・ヘレナルピスタイン賞	日本ロレアル株式会社	2000 年 1 月	生命科学の分野で優れた業績をあげた女性科学者として
	紫綬褒章	総理府 賞勲局	2000 年 11 月	分子生物学に対する貢献

出典：終了時報告書および各研究代表者ホームページより作成

### 3. 研究領域の代表事例の選択

全研究課題の結果と、研究総括の村松正實氏（埼玉医科大学ゲノム医学研究センター所長）による、本研究領域の各研究課題の成果に関するコメントをもとに、本研究領域で高い成果をあげている研究代表者として以下の5名を選出した。

表 18. 研究総括による詳細調査対象者候補の推薦状況（生命活動のプログラム）

採択年度	研究代表者	所属機関・役職（2008.02時点）	研究課題
1995年度 (平成7年度)	濱田 博司	大阪大学大学院 生命機能研究科 生命機能専攻 教授	左右軸の位置情報の伝達・確立 の分子機構
	林崎 良英	理化学研究所 ゲノム科学総合研究 センター 遺伝子構造・機能研究グル ープ プロジェクトディレクター	汎生物高速遺伝子同定法の開発と遺伝 的背景を支配する遺伝子群への応用
1996年度 (平成8年度)	木下 一彦	早稲田大学大学院 理工学研究科 教授	一方向性反応のプログラミング基 盤
	柳田 充弘	京都大学大学院 生命科学研究科 特任教授／沖縄科学技術研究基盤 整備機構 GO 細胞ユニット 代 表研究者	細胞周期における染色体制御に 必須な高次複合体の解明
1997年度 (平成9年度)	加藤 茂明	東京大学 分子細胞生物学研究所 核内情報研究分野 教授	遺伝情報制御分子としてのステ ロイドレセプター

### III. 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波及効果（代表事例の詳細調査）

#### 1. 詳細調査実施概要

##### 1-1. 詳細調査対象

ここでは、全研究課題の結果と研究総括からのコメントをもとに抽出した5件の研究課題（表）を、「生命活動のプログラム」でもっとも成果を挙げた代表的な研究課題と位置づけ、詳細調査を行った。

##### 1-2. 詳細調査方法

上記5件の研究課題の研究代表者に対し、インタビュー調査を行った。

##### 1-3. 詳細調査項目

詳細調査として実施した、インタビュー調査の項目は以下のとおりである。

<b>研究期間終了後の基礎研究としての継続・発展の状況</b>	研究課題はどのように発展したか。どのような人、機関に引き継がれているか。外部資金獲得状況
<b>研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用及び波及効果</b>	(1) 科学・技術の進歩に貢献する成果 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 学術上の新発見と発明</li> <li>・ 新理論・概念の構築</li> <li>・ 新領域・潮流の創出（学会分科会、国内外シンポジウム、研究会の創設）</li> <li>・ 研究は世界のトップレベルか、またそれを維持できているか</li> </ul> (2) プロジェクト終了後における研究課題の成果の応用に向けた発展状況 (3) 人材育成の面からみた参加研究者の活動状況。
<b>研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用及び波及効果</b>	(1) 社会的、経済的な効果・効用に繋がる芽以下に該当する取り組みについて調査。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医療・福祉に繋がる取り組み</li> <li>・ 安全・安心に繋がる取り組み</li> <li>・ 国民の文化水準向上、教育への貢献、新たなライフスタイルの形成に繋がる取り組み</li> <li>・ 新たな科学知識の汎用化、科学技術の振興に繋がる取り組み</li> </ul> (2) 企業等における応用・実用化の事例 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 企業（ベンチャー企業を含む）による研究開発、応用・実用化の展開状況</li> <li>・ 新しい産業基盤、社会基盤となるシステム、サービス、製品化の事例</li> </ul>

## 2. 左右軸の位置情報の伝達・確立の分子機構

### 2-1. 研究期間中における状況<sup>3</sup>

濱田博司らは、「生命活動のプログラム」において、形態の左右軸の決定機構に関する重要な成果を挙げた。代表的な成果としては、Lefty-1 ノックアウトマウスの解析により、Lefty-1 が左右の決定に必須であること、その役割は他の左右決定因子が正中線を越えて拡散することを防ぐこと、左の決定因子は Nodal であることを明らかにしたことがあげられる。さらに、Lefty-2 と Nodal の左側特異的発現を規定するエンハンサーとその配列に結合する転写因子を同定した。

また、Lefty-2 ノックアウトマウスの分析により、中胚葉致が多くなりすぎて致死性になることがわかり、Lefty が左右の決定だけでなく発生の様々な局面で機能すること、転写制御機構において Lefty がブレーキ役、Nodal がアクセル役を果たすことを明らかにした。

### 2-2. 研究期間終了後の状況

#### 2-2-1. 基礎研究としての継続・発展の状況

濱田らは、研究課題「左右軸の位置情報の伝達・確立の分子機構」における研究成果が認められ、2000年度のCREST「生物の発生・分化・再生」において「形態の非対称性が生じる機構」が採択され、さらに5年間研究を継続した。その結果、マウス胚へ人工的な水流を加えることによって、体の左右非対称性を変化させることに成功し、胚の中心部（ノード）における物理的な液体の流れ（ノード流）が体の左右を決定していることを明らかにした<sup>4</sup>。また、ノード流の働きの結果生じる分子機序を明らかにした。さらに、Lefty 遺伝子の発現が従来考えられていたよりも早い内部細胞塊の時期から開始することや、非対象発現をする新規遺伝子（Pitx2 など）を発見し、数理モデル（反応拡散システム）の構築による左右決定の再現や予測を行った。

2005年度にはSORSTにおいて「体の極性の起源と対称性が破られる機構」が採択され、2年間研究を行った。前後（頭尾）軸の決定機構に着目し、Lefty1 や Cer1（ともに Nodal のアンタゴニスト）の非対称な発現が、遠位臓側内胚葉（distal visceral endoderm: 以下DVE）の移動方向を決定し、将来の頭・尾を決めていることを明らかにした<sup>5</sup>。この他、Lefty1 と Cer1 のエンハンサーを解明し、左向き水流ができる原因は細胞内で繊毛が生える位置が偏在しているためであること等を明らかにした<sup>6</sup>。

2006年度にはCREST「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」において「生物の極性が生じる機構」が採択され、生物学的な実験だけでなく、新しい技

<sup>3</sup> JST HP : <http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/eval/jjigo/20020220/seimei/seimei5.html>

<sup>4</sup> Nature,418,96-99,2002

<sup>5</sup> Developmental Cell,10,451-459,2006

<sup>6</sup> JST HP : [http://www.jst.go.jp/kisoken/sorst/hyouka/2007/pdf\\_documents/2007j\\_31.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/sorst/hyouka/2007/pdf_documents/2007j_31.pdf)

術や数理モデルなどを取り入れ、現在、左右および頭尾の非対称性の原理を広く把握するための研究を進めている<sup>7</sup>。

「生命活動のプログラム」の開始時、濱田らは、体の非対象性が遺伝子レベルでどのように決定されるかを明らかにするための研究をスタートさせた時期であった。その後の、濱田らによる形態の非対称性に関する研究は、ほぼすべて「生命活動のプログラム」での研究成果の延長上にあるといえる。

表18. 外部資金獲得状況

所管	研究種目	研究領域名 研究課題名	研究期間													
			1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
科学技術振興機構	戦略的創造研究推進事業 (CREST)	研究領域：生物の発生・分化・再生 研究課題：形態の非対称性が生じる機構														
科学技術振興機構	SORST	体の極性の起源と対称性が破られる機構														
科学技術振興機構	戦略的創造研究推進事業 (CREST)	研究領域：生命システムの動作原理と基盤技術 研究課題：生物の極性が生じる機構														

注：総額1,000万円以上の外部資金のみを掲載。1995年度以降に獲得した外部資金は、上記の他5件。

## 2-2-2. 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用及び波及効果

### (1) 科学・技術の進歩に貢献する成果

#### 1) 学術上の新発見と発明

2000年度に採択されたCREST「生物の発生・分化・再生」では、実際の胚の培養系による実験と分子生物学的な分析、数理モデルによる分析によって、形態の非対称性が胚の繊毛の回転により生じる左右方向の水流に基づくことを証明し、生物物理学的な機構から遺伝子発現の左右非対称性までを連続的に理解できる知見を見出した。これらの研究の背景には、東京大学 廣川信隆らの提唱した形態の左右を決めるのはノードの細胞の繊毛が回転することで生じる「ノード流」である、という概念があり、濱田らの研究成果は廣川らの概念を科学的に裏付けるものとなった<sup>8</sup>。

2005年度に採択されたSORST「体の極性の起源と対称性が破られる機構」では、Lefty1やCer1が、将来の頭・尾の決定に関与していることや、その機構を初めて明らかにした<sup>9</sup>。

#### 2) 新理論・概念の構築

発生学の領域において、生物の形態の第3の軸である「左右軸」について、これを決定する分子機構に関する新しい概念を構築した。

<sup>7</sup> JST HP : <http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/ryoiki/bunya03-4.html>

<sup>8</sup> JST HP : [http://momo.tokyo.jst.go.jp/kisoken/crest/eval/jigo/20060614/7\\_hassei/hassei\\_06.pdf](http://momo.tokyo.jst.go.jp/kisoken/crest/eval/jigo/20060614/7_hassei/hassei_06.pdf)

<sup>9</sup> JST HP : [http://www.jst.go.jp/kisoken/sorst/hyouka/2006/pdf/h18\\_hamada.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/sorst/hyouka/2006/pdf/h18_hamada.pdf)



### 3) 新領域・潮流の創出

発生学の領域において、形態形成の過程で体の方向性（極性、非対称性）を決定する仕組みに関する新しい分野を切り開いた。濱田氏によると、当該領域に関連する研究会やシンポジウムも開催されている。

### 4) 研究代表者らの研究水準

濱田氏によると、ヒトを含む哺乳動物（他の多細胞生物を含む）の形態形成において、左右軸の決定に関する分子機構を世界で初めて明らかにしつつあり、この研究分野で世界をリードしている。また、濱田らの強みは、これまでに蓄積してきた研究資源や知見、人材、難しい課題へのチャレンジ精神などである。難度の高さや手間がかかることを理由に敬遠されがちな当該分野において、これらの強みを生かし、今日の成果を創出した。

## 2-3. 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用及び波及効果

### 2-3-1. 社会的、経済的な効果・効用に繋がる芽

医療・福祉分野においては、中長期的な視点で、本研究の成果が先天性の心臓の奇形の原因解明、奇形発生の予防などに役立つ可能性がある。小児科領域で深刻な問題のひとつは心臓の奇形であるため、今後さらに研究が進めば、臨床における意義は大きい。

同様に、再生医療分野においても本研究が役立つ可能性がある。構造の複雑な臓器を構築することはすぐには難しいが、まずは構造の比較的単純な血球、脾臓などでの応用が考えられる。

## 2-4. 参考情報

### (1) 論文発表の状況

濱田博司氏が著者である論文発表件数の総数は、CREST 期間中が 29 件、CREST 終了後が 35 件である。また、JST 関連論文発表件数は、CREST 期間中が 17 件、CREST 終了後が 10 件である。発表された英文論文の多くがインパクトファクターの高い雑誌に掲載されている。

インパクトファクター上位 40 位以内の雑誌で発表された論文数は、CREST 期間中は、Cell が 2 件、Nature が 2 件で、すべて JST 関連論文である。

また CREST 終了後も、Science に 1 件、Cell に 1 件、Nature に 2 件のうち 1 件は JST 関連論文、Nature Reviews Genetics に 1 件、論文が発表されている。

表19. 論文発表件数（単位：件）

	CREST 期間中 (1996～2001 年)	CREST 終了後 (2002 年以降)
JST 関連論文発表件数	17	10
総論文発表件数	29	35

注1：「JST 関連論文」：論文著者の affiliation 欄に“CREST”, “JST”およびこれに類する名称が明記されている論文数を計上した。

注2：平成 19 年 11 月 30 日現在の論文数を示した。

表20. インパクトファクター上位雑誌への論文発表件数（単位：件）

	CREST 期間中 (1996～2001 年)	CREST 終了後 (2002 年以降)
Science (9 位)	0	1 (0)
Cell (10 位)	2 (2)	1 (0)
Nature (15 位)	2 (2)	2 (1)
Nature Reviews Genetics (25 位)	0	1 (0)

注1：括弧内の数字は JST 関連論文を示す。

注2：平成 19 年 11 月 30 日現在の論文数を示した。

注3：平成 20 年 2 月時点のインパクトファクター上位雑誌を対象とした。

### (2) 特許出願の状況

濱田博司氏が発明者である特許出願件数の総数は CREST 期間中が 0 件、CREST 終了後が 3 件（国内 3 件）である。出願特許をパテントファミリーに分けてみると、CREST 期間中のパテントファミリー数が 0 個、CREST 終了後が 3 個である。

濱田氏に関わる特許出願は、すべて CREST に関連したものである。

表21. 特許件数（単位：件）<sup>(注1)</sup>

	CREST 期間中 (1996～2001 年)		CREST 終了後 (2002 年以降)	
	出願件数	登録件数	出願件数	登録件数
件数	0	0	3	0
国内	0	0	3	0
海外	0	0	0	0
パテントファミリー数	0		3	

注1：平成 19 年 11 月 30 日現在の特許出願数を示した

注2：特許登録件数については、貴機構からご提供いただいた数字を記載した

### 3. 汎生物高速遺伝子同定法の開発と遺伝的背景を支配する遺伝子群への応用

#### 3-1. 研究期間中の状況<sup>10</sup>

林崎良英らは、「生命活動のプログラム」において、「RISA シーケンサー」の開発と、Restriction Landmark Genomic Scanning 法 (RLGS) による各種疾患の原因遺伝子の同定という、2つの大きな成果をあげた。

「RISA システム」は、島津製作所など複数の機関との共同研究で開発したシステムで、釣菌からシーケンスまでを 384 フォーマットで行なえることが特徴である。これにより、1日に 40,000 検体以上を解析するシステムを構築可能とし、大規模エンサイクロペディアプロジェクトの推進に貢献した。

RLGS による遺伝子解析により、当時ゲノムマップが作成されていなかった生物を対象としたポジショナル・クローニングを行い、心筋症ハムスターの原因遺伝子、リーラー（千鳥足）マウスの原因遺伝子、genetic imprinting gene、がん遺伝子（肝臓がんなど）といった疾患の原因遺伝子を同定した。

#### 3-2. 研究期間終了後の状況

##### 3-2-1. 基礎研究としての継続・発展の状況

林崎らは、「汎生物高速遺伝子同定法の開発と遺伝的背景を支配する遺伝子群への応用」の研究成果が評価され、2002 年度の CREST 「医療に向けた自己組織化等の分子配列制御による機能性材料・システムの創製」において「ゲノムレベルの生体分子相互作用探索と医療に向けたナノレゴ開発」が採択された。ゲノム解析から解明されたタンパク素子（ナノレゴ素子）の複数個から人工融合タンパク（ナノレゴ）を設計・作成し、自己組織化能力のある新しい機能材料を作成するための研究を行った<sup>11</sup>。

2003 年度には JST のプレベンチャー事業において「ゲノム関連資源常温流通システム」が採択された。遺伝子クローン DNA や蛋白質といったゲノム関連資源の溶液を紙などにスポットして固化し、シートや書籍の形で、保管・配布するための要素技術を開発した<sup>12</sup>。

林崎氏は、所属先の理化学研究所の「ゲノム科学総合研究センター」の設立（1998 年）以降、同センターの中心的な役割を果たし、CREST の成果を継続・発展させてきた。2008 年 4 月には、理化学研究所に、生物の体内にある分子を網羅的に調べることを目的とした「オミックス研究基盤領域」が新規に立ち上げられ、林崎氏が領域長として就任する予定である。この研究領域では、分子ネットワークを高速に解明する汎用的な大規模解析システム「ライフサイエンスアクセラレーター (LSA)」を構築し、生命現象を分子レベルのシ

<sup>10</sup> JST HP : <http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/eval/jigo/20020220/seimei/seimei6.html>

<sup>11</sup> JST HP : [http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/heisei16/pdf/pdf09/09\\_3/008.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/heisei16/pdf/pdf09/09_3/008.pdf)

<sup>12</sup> JST HP : [http://www.jst.go.jp/tt/pro\\_c/h15hyouka/04-2.html](http://www.jst.go.jp/tt/pro_c/h15hyouka/04-2.html)

システムとして理解することを目指している。なお、オミックス研究基盤領域の年間予算として約 15 億円が予定されている。

表22. 外部資金獲得状況

所管	研究種目	研究領域名	研究期間													
		研究課題名	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
科学技術 振興機構	戦略的創造研究推進事業 (CREST)	研究領域:医療に向けた自己組織化等の分子配列制御による機能性材料・システムの創製 研究課題:ゲノムレベルのタンパク相互作用探索と医療に向けたナノレゾ開発										●				
科学技術 振興機構	プレベンチャー事業	研究課題:ゲノム関連資源常温流通システム										●				

注: 総額 1,000 万円以上の外部資金のみを掲載。1995 年度以降に獲得した外部資金は、上記の他 3 件。

### 3-2-2. 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用及び波及効果

#### (1) 科学・技術の進歩に貢献する成果

##### 1) 学術上の新発見と発明

林崎らは、「生命活動のプログラム」終了後、マウスのゲノム研究を行う国際コンソーシアム「FANTOM」(後述)での成果をもとにして、理化学研究所と国立遺伝学研究所を中核機関とするわが国の国家プロジェクト「ゲノムネットワークプロジェクト」や、マウス cDNA 百科事典プロジェクトにおいて、10 万個以上のマウス遺伝子の配列を完全解読し、アノテーションといわれる遺伝子の注釈付け(名前を付ける、既存遺伝子との類似性確認など)を行うなど哺乳動物細胞が生産する RNA の総合的な解析を行った。これらの取り組みにより、①ゲノムの約 70%が RNA に転写されていること、②従来は 100 個程度しか知られていなかった「非タンパクコード RNA (Non-coding RNA; ncRNA)」が 23,000 個以上存在し、転写された RNA の半分以上が最終的にタンパク質にならないこと、③ゲノムに存在するプロモータが 18 万個以上存在すること、④二重鎖 DNA の双方の鎖が読まれるセンス/アンチセンスの RNA のペアが 36,000 ペアあること、⑤元々別の遺伝子として考えられていたものが融合して 1 つの遺伝子になっているものがあること、等を発見した<sup>13</sup>。これらの発見は、新しい概念「RNA 新大陸 (後述)」の構築につながった。

##### 2) 新理論・概念の構築

林崎らの創出したもっとも大きな成果は、新概念「RNA 新大陸」の発見・構築である<sup>14</sup>。「RNA 新大陸」は、転写された RNA の 5 割以上がタンパク質をつくらずに独自に機能を果たしているという概念で、林崎らはその存在を学術的に立証した。これは、

<sup>13</sup> 理化学研究所 HP : <http://www.osc.riken.jp/contents/index.html>

<sup>14</sup> 理化学研究所 HP : <http://www.jikkio.co.jp/downloadcontents/0953635787.pdf>

タンパク質がゲノムにコードされている最終機能物質であるという、それまでの常識「セントラルドグマ」を覆す発見であった。

### 3) 研究代表者らの研究水準

林崎らの構築した FANTOM データベースと完全長 cDNA クローンバンクは、ライフサイエンス研究の世界標準となっている。現在、第 3 フェーズの FANTOM3 が公開されており、FANTOM4 に関する論文が準備中である。FANTOM3 データベースは、世界中のライフサイエンス分野の研究者からアクセスされており、そのアクセス数は 6 ヶ月間で 2,600,674 件（5 秒間に約 1 回）となっている<sup>15</sup>。

#### (2) プロジェクト終了後における研究課題の成果の応用に向けた発展状況

林崎氏が発明者である特許のひとつが、Millipore Corporation（米国）に売却されている。

### 3-2-3. 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用及び波及効果

#### (1) 社会的、経済的な効果・効用に繋がる芽

##### 1) 新たな科学知識の汎用化・科学技術の振興に繋がる取り組み

###### ① FANTOM データベースによる知見の提供

CREST 期間中・終了後を通じて、林崎らが研究に深く関わったものとして FANTOM®(Functional Annotation of Mouse cDNA)があげられる。FANTOM は、理化学研究所の「マウスエンサイクロペディアプロジェクト」で収集された完全長 cDNA の機能注釈（アノテーション）を行うことを目的として、2000 年に結成された国際研究コンソーシアムである。2007 年 12 月現在、参加国数は 14 カ国で、参加機関は 95 機関（国内外の合計）である。これまでに FANTOM 1～3 の 3 フェーズの実績があり、現在、フェーズ 4（FANTOM 4）が取り組まれている。各フェーズでは、表 31 に示す検討が行われた。

FANTOM データベースでは、マウスの様々な組織、発生過程に由来する 237 種類以上の組織細胞の完全長 cDNA について、全長の塩基配列と上記の検討により蓄積された機能注釈が一般公開されている。

現在、FANTOM は、世界中の研究者によって、基礎研究や医薬・創薬などの応用研究のためのプラットフォームとして活用されている。

システムを構築する過程で、高速シーケンサー（DNA の配列解読装置）の開発、転写シーケンス法の開発、クローン頒布技術として DNA book の開発や完全長 cDNA 合成技術の開発など様々な開発が行われた。

---

<sup>15</sup> 理化学研究所 HP (<http://www.osc.riken.jp/contents/fantom/index.html>)

表23. フェーズ別にみた FANTOM の検討内容

フェーズ	検討内容
FANTOM1	遺伝子の機能注釈のルールや方法について取り決めを行い、遺伝子の機能注釈を効率的に行なうシステムを開発した。
FANTOM2	60,770 セットのマウス完全長 cDNA の塩基配列および機能注釈を行った。これは、哺乳類の完全長 cDNA の標準化を行った世界初の取り組みである。
FANTOM3	完全長 cDNA に加えて、新たに開発した CAGE 法 <sup>16</sup> などの技術を活用した解析を行い、従来 2%といわれていたゲノムが実際には 70%以上が RNA として転写されていることを示した。さらに、従来は 100 個程度しか知られていなかった ncRNA (non-coding RNA) が、実際には 2 万 3,000 個以上存在することを突き止めた。
FANTOM4	現在、主に転写因子のネットワークを解明するための研究に取り組んでいる。

出典：理化学研究所 HP (<http://www.osc.riken.jp/contents/fantom/index.html>) より

### ② 完全長 cDNA クローンバンク<sup>17</sup>

上記の工程で収集・整備された完全長 cDNA クローンは世界中に頒布され、様々な研究者によって利用されている。理化学研究所では、2005 年までに約 920 以上の研究グループに、完全長 cDNA クローンを頒布した実績を有する。

### ③ FANTOM 技術の応用<sup>18</sup>

理化学研究所で開発された完全長 cDNA 技術と、FANTOM で蓄積されたアノテーション技術は、以下の cDNA 解析にも応用された。

- ・イネの完全長 cDNA の解析（わが国の主食）
- ・シロイヌナズナの完全長 cDNA の解析（実験用植物）
- ・ミツバチの完全長 cDNA の解析（社会性を有する昆虫）

<sup>16</sup> CAGE 法 (Cap Analysis of Gene Expression) : mRNA の 5'末端から約 20 塩基をタグとして切り出す技術。遺伝子の発現プロファイル（いっどこでそれぞれの遺伝子がどのくらい発現しているか）を得ることができる。（理化学研究所 HP (<http://www.osc.riken.jp/activity/cage/index.html>) より作成）

<sup>17</sup> 理化学研究所HP : <http://www.osc.riken.jp/contents/fantom/index.html>

<sup>18</sup> 同上

## 2) 医療・福祉に繋がる取り組み

### ① iPS 細胞の研究への貢献

林崎らが構築した FANTOM は、京都大学 山中伸弥教授の研究チームによる人工多能性細胞幹 (iPS) 細胞の研究に寄与している<sup>19</sup>。すなわち、同教授らは、「ES 細胞に含まれる初期化因子は、ES 細胞の万能性や高い増殖能を維持する因子と同一である」という仮説を設定し、FANTOM からその候補となる 24 因子を選定した。候補因子からさらに 4 因子を絞込み、これらを組み合わせることにより、ヒトの皮膚細胞から ES 細胞に似た iPS 細胞を作成する技術を開発した。

今後、iPS 細胞の技術の臨床応用により、患者自身の細胞から iPS 細胞を樹立させて細胞移植療法を実施できるようになると期待されている。また、ヒト iPS 細胞から分化させた細胞を用いる研究により、有効で安全な薬物の探索に役立つと考えられている。

### ② CAGE 法による再生医療の安全性の確保

iPS 細胞をはじめとする再生医療の臨床応用では、移植用に培養した組織の発がん性リスクをいかに回避するかが課題となる。

林崎氏によると、林崎らが開発した CAGE 法 (Cap Analysis of Gene Expression) を用いれば、こうしたリスクの回避に貢献できる。具体的には、CAGE 法でがん細胞特異的に活性化しているプロモータを特定しておき、移植用細胞・組織におけるプロモータの活性を測定することで、がん原性の有無を事前に確認できる。これは再生医療の安全性の確保に資するものであり、再生医療の臨床応用の追い風となりうる。

## 3-2-4. 企業等における応用・実用化の事例

林崎らは、1998 年に、独立行政法人理化学研究所の理研ベンチャー制度にもとづき、理研ベンチャー企業「株式会社ダナフォーム」を設立した。同社では、DNA の高速解析法関連特許等を保有し、事業を展開している。主な事業内容は、SMAP<sup>TM</sup> 法 (SMart Amplification Process) による核酸の増殖・変異核酸の検出、cDNA ライブラリー等の受託製造、FANTOM<sup>®</sup> 等のクローンの頒布、DNA ブック<sup>®</sup>の頒布、その他の受託サービスである。

同社により最近事業化された SMAP<sup>TM</sup> 法は、株式会社ダナフォームと理化学研究所が共同開発した特許<sup>20</sup>に基づいた分析手法であり、SMAP<sup>TM</sup> 法を応用した遺伝子診断試薬キット「SmartAmp<sup>®</sup>」も製品化している。SMAP<sup>TM</sup> 法は、血液 1 滴から遺伝子の特異的に増幅して診断できるため、従来法に比べ簡便かつ迅速で、コストが安価な点が特徴である。その他、既存のリアルタイム PCR 装置を利用できる点、従来の PCR 法よりも増幅時間が短く、エネルギー消費量の削減や装置の簡便化が期待できる点などの特徴がある。将来的にはオーダーメイド医療、術中診断、感染症診断、農作物の遺伝子鑑定などへの応用が期待される。

<sup>19</sup> 理化学研究所 HP : <http://www.osc.riken.jp/contents/fantom/index.html>

<sup>20</sup> 「核酸の増幅法およびこれを利用した変異核酸の検出法」 (特開 2007-44054 (P2007-44054A))

### 3-3. 参考情報

#### (1) 論文発表状況

林崎良英氏が著者である論文発表件数の総数は、CREST 期間中が 55 件、CREST 終了後が 265 件である。また、JST 関連論文の発表件数は、CREST 期間中が 30 件、CREST 終了後が 10 件である。

インパクトファクター上位 40 位以内の雑誌で発表された論文数についてみると、CREST 期間中は、Nature が 2 件、Nature Genetics が 1 件の論文が発表されている。

また CREST 終了後も、Science に 5 件、Nature に 4 件、Briefings in bioinformatics に 1 件、Nature Genetics に 2 件、Nature Reviews Genetics に 3 件（うち 2 件は JST 関連論文）の論文が発表されている。

表24. 論文発表件数（単位：件）

	CREST 期間中（1996～2001 年）	CREST 終了後（2002 年以降）
JST 関連論文発表件数	30	10
総論文発表件数	55	265

注 1：「JST 関連論文」：論文著者の affiliation 欄に“CREST”、“JST”およびこれに類する名称が明記されている論文数を計上した。

注 2：平成 19 年 11 月 30 日現在の論文数を示した。

表25. インパクトファクター上位雑誌への論文発表件数（単位：件）

	CREST 期間中（1996～2001 年）	CREST 終了後（2002 年以降）
Science（9 位）	0	5（0）
Nature（15 位）	2（0）	4（0）
Briefings in bioinformatics（19 位）	0	1（0）
Nature Genetics（20 位）	1（0）	2（0）
Nature Reviews Genetics（25 位）	0	3（2）

注 1：括弧内の数字は JST 関連論文を示す。

注 2：平成 19 年 11 月 30 日現在の論文数を示した。

注 3：平成 20 年 2 月時点のインパクトファクター上位雑誌を対象とした。

#### (2) 特許出願状況

林崎良英氏が発明者である特許出願件数の総数は CREST 期間中が 53 件（国内 27 件、海外 26 件）、CREST 終了後が 28 件（国内 13 件、海外 15 件）である。出願特許をパテントファミリーに分けてみると、CREST 期間中のパテントファミリー数が 19 個、CREST 終了後が 13 個である。

なお、CREST 期間中の出願のうち、国内特許 8 件、海外特許 10 件の登録がなされている。



表26. 特許件数（単位：件）（注1）

	CREST 期間中（1996～2001年）		CREST 終了後（2002年以降）	
	出願件数	登録件数	出願件数	登録件数
件数	53	18	28	3
国内	27	8	13	2
海外	26	10	15	1
パテントファミリー数	19		13	

注1：平成19年11月30日現在の特許出願数を示した。

注2：特許登録件数については、JST提供データを記載した。

## 4. 一方向性反応のプログラミング基盤

### 4-1. 研究期間中における状況

木下彦らは、「生命活動のプログラム」において、回転分子モーターである  $F_1$ -ATPase の一方向への回転を解析し、 $F_1$ -ATPase が 120 度おきにステップすることを明らかにした。また、ATP の加水分解によるエネルギー変換効率がほぼ 100% に達し得ることを示唆するデータを得た<sup>21</sup>。また RNA 合成酵素の挙動を解明し、RNA 合成酵素という分子機械が DNA の情報を解読する際、DNA を右巻きらせんに忠実に沿って進むことを証明した。その他、光ピンセットを用いてタンパク質の連なった紐や、一本の DNA で結び目を作る作業を顕微鏡下で行なうことに成功した。

### 4-2. 研究期間終了後の状況

#### 4-2-1. 研究期間終了後の基礎研究としての継続・発展の状況

木下らは、文部科学省の重点領域研究において、1997 年度に「生物分子モーターの 1 分子計測と 1 分子操作」が採択され、分子方向性を調べる新手法でミオシン上を滑走するアクチンの回転を測定した。また、 $F_1$ -ATPase に蛍光アクチンを付ける方法で 120 度の回転ステップを持ち無負荷条件では毎秒 100 回転の高速となることを示した<sup>22</sup>。

また、文部科学省の特別推進研究においては、2000 年度には「一分子生理学の立ち上げ：一個の分子機械の機能と構造変化の直接観察」<sup>23</sup>、2004 年度には「一分子生理学による生体分子機械の動作機構の解明」<sup>24</sup>が採択され、CREST での研究成果をさらに発展させた。ここでは、世界に先駆けリニア分子モーターであるミオシン V タンパク質の歩行運動を脚の動きの動画として可視化した。さらに ATP 合成酵素のタンパク質構造改変研究の結果から、 $F_1$ -ATPase の  $\gamma$  サブユニットの回転軸部分をほぼ全部を消失させた改変タンパク質が、実は ATP 駆動の回転能を持つと証明した。好熱菌由来の  $F_1$ -ATPase を 4~70 度の温度範囲で顕微鏡観察した研究においては、至適生育温度の 65 度では、これまで生物界で知られていたバクテリアの鞭毛モーターによる毎秒数百回転を大きく上回り、平均回転速度毎秒 2,000 回転、毎分 12 万回転以上の驚異的な回転数を持ち、真空中での超遠心機の最高速度に匹敵していることを証明した。

2002 年度には、CREST 「ソフトナノマシン等の高次機能構造体の構築と利用」において、「タンパク質分子モーターを利用したナノメカノケミカルマシンの創製」（研究代表者：伊藤博康）が採択され、共同研究者として研究を行った<sup>25</sup>。蛍光性 ATP の結合・解離の 1 分子

<sup>21</sup> Cell,93,1117-1124,1998

<sup>22</sup> 自然科学研究機構 HP : <http://www.ims.ac.jp/publications/report2004/3011kinosita.pdf>

<sup>23</sup> 文部科学省 HP : [http://www.mext.go.jp/b\\_menu/houdou/16/08/04081601/002/018.pdf](http://www.mext.go.jp/b_menu/houdou/16/08/04081601/002/018.pdf)

<sup>24</sup> 文部科学省 HP : [http://www.mext.go.jp/b\\_menu/houdou/14/12/021209/a044.pdf](http://www.mext.go.jp/b_menu/houdou/14/12/021209/a044.pdf)

<sup>25</sup> JST HP : <http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/heisei17/pdf/a14/f02/s002.pdf>

観測技術に加えて、外部からの磁場によりγサブユニットの角度を制御することにより、回転と ATP 分解のキネティクスの詳細を検討した。この研究では、反時計回りに回転しながら機能する分子モーターである ATP 分解酵素を、強制的に逆回転させ、ATP を合成させることに世界で初めて成功した。

表27. 外部資金獲得状況

所管	研究種目	研究領域名 研究課題名	研究期間													
			1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
文部科学省	重点領域研究→特定領域研究(A)	生物分子モーターの1分子計測と1分子操作				→										
文部科学省	特別推進研究	一分子生理学の立ち上げ：一個の分子機械の機能と構造変化の直接観察							→							
科学技術振興機構	戦略的創造推進研究推進事業(CREST)	研究領域：ソフトナノマシン等の高次機能構造体の構築と利用 研究課題：タンパク質分子モーターを利用したナノメカノケミカルマシンの創製(研究代表者：伊藤博康)										→				
文部科学省	特別推進研究	一分子生理学による生体分子機械の動作機構の解明													→	

注1：総額1,000万円以上の外部資金のみを掲載。1995年度以降に獲得した外部資金は、上記の他3件  
注2：2002年採択の科学技術振興機構の研究は、伊藤博康氏の共同研究者として実施している。

#### 4-2-2. 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用及び波及効果

##### (1) 科学・技術の進歩に貢献する成果

###### 1) 学術上の新発見と発明

CREST 終了後、それまでの研究をもとに、光学顕微鏡下の一分子生理学(タンパク質ないし RNA でできた「分子機械」が働く原理を解明するため、1個1個の分子が機能している様子を現場で連続観察し、さらに分子に操作を加えてそれに対する応答を調べる)を駆使して、分子機械の動作原理の根元的理解をめざした。その成果として、2本足で「歩く」といわれてきた分子モーター・ミオシン V の脚に長い棒を付けることにより、歩行動作を一目で分かる動画として捉えることに成功した。これは分子のブラウン運動に関する初めての直接的証明であった<sup>26</sup>。さらに、回転分子モーターを外力で強制回転させて、正方向回転に伴い ATP への親和性が増加することを示し、逆回転により合成された ATP の放出をよく説明できるだけでなく、タンパク質構造変化がリガンドに対する親和性変化の原因となり得ることを示すなど、回転分子モーターである F<sub>1</sub>-ATPase の回転機構の研究に関しても大きな成果をあげている<sup>27</sup>。

<sup>26</sup> Science,316,1208-1212,2007

<sup>27</sup> Nature,427,465-468,2004

## 2) 新理論・概念の構築

生命現象の基礎にある「化学反応の一方向性」の観点から単一分子を可視化し、その運動を計測する方法を確立した。回転分子モーターである  $F_1$ -ATPase の一方向への回転を詳細に解析し、その ATP 分解とのカップリングのメカニズムを世界で初めて明らかにした。事後評価によると、分子機械の化学状態と力の対応をつけた世界で最初の業績と評された。

## 3) 研究代表者らの研究水準

木下氏によれば、分子モーターの研究分野のうち、特にミオシン V 脚タンパク質の新たな固定方法の開発などでは世界をリードしている。分子モーターのうち、回転モーターに関する生物・物理分野の第一人者は木下氏といえる。回転機構の研究は木下らの研究室に集中しており、国内外のコンペティターは当該領域から撤退しつつある状況である。日本国内で回転モーター  $F_1$ -ATPase に関する実験研究を行っている多くは、木下らと東京工業大学の吉田賢右研究室、あるいはこれらの研究室の出身者である。

### 4-2-3. 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用及び波及効果

#### (1) 社会的、経済的な効果・効用に繋がる芽

木下らの研究成果は、国内外の大学教育で用いられている “[Molecular Biology of the cell” 等の教科書に掲載されており、バイオテクノロジー分野の教育に貢献している。

また、 $F_1$ -ATPase に関する総説<sup>28</sup>の発表等により、当該分野の知見と普及に貢献している。

---

<sup>28</sup> K. Kinoshita, Jr., K. Adachi and H. Itoh, " Rotation of  $F_1$ -ATPase: How an ATP-driven molecular machine may work," *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*, 33, 245-268 (2004).

#### 4-3. 参考情報

##### (1) 論文発表の状況

木下一彦氏が著者である論文発表件数の総数は、CREST 期間中が 61 件、CREST 終了後が 18 件である。また、JST 関連論文発表件数は、CREST 期間中が 23 件、CREST 終了後が 6 件である。JST 関連論文が発表された雑誌はいずれも高いレベルにあり、この研究グループがあげた成果はきわめて高かったといえる。

インパクトファクター上位 40 位以内の雑誌で発表された論文数は、CREST 期間中は、Nature が 3 件で、すべて JST 関連論文である。CREST において質の高い成果を挙げたと言える。

また CREST 終了後も、Science に 1 件、Cell に 1 件、Nature に 1 件 (Cell、Nature は JST 関連論文) の論文が発表されている。

表28. 論文発表件数 (単位: 件)

	CREST 期間中 (1997~2002 年)	CREST 終了後 (2003 年以降)
JST 関連論文発表件数	23	6
総論文発表件数	61	18

注1: 「JST 関連論文」: 論文著者の affiliation 欄に「CREST」, 「JST」およびこれに類する名称が明記されている論文数を計上した。

注2: 平成 19 年 11 月 30 日現在の論文数を示した。

表29. インパクトファクター上位雑誌への論文発表件数 (単位: 件)

	CREST 期間中 (1997~2002 年)	CREST 終了後 (2003 年以降)
Science (9 位)	0	1 (0)
Cell (10 位)	0	1 (1)
Nature (15 位)	3 (3)	1 (1)

注1: 括弧内の数字は JST 関連論文を示す。

注2: 平成 19 年 11 月 30 日現在の論文数を示した。

注3: 平成 20 年 2 月時点のインパクトファクター上位雑誌を対象とした。

##### (2) 特許出願の状況

木下一彦氏が発明者である特許出願件数の総数は CREST 期間中が 20 件 (国内 6 件、海外 14 件)、CREST 終了後が 0 件である。出願特許をパテントファミリーに分けてみると、CREST 期間中のパテントファミリー数が 6 個、CREST 終了後が 0 個である。

なお、CREST 期間中の出願のうち、海外特許 5 件の登録がなされている。

表30. 特許件数 (単位: 件) (注1)

	CREST 期間中 (1997~2002 年)		CREST 終了後 (2003 年以降)	
	出願件数	登録件数	出願件数	登録件数
件数	20	5	0	0
国内	6	0	0	0
海外	14	5	0	0
パテントファミリー数	6		0	

注1: 平成 19 年 11 月 30 日現在の特許出願数を示した。

注2: 特許登録件数については、貴機構からご提供いただいた数字を記載した。

## 5. 細胞周期における染色体制御に必須な高次複合体の解明

### 5-1. 研究期間中における状況

柳田充弘らは、「生命活動のプログラム」において、染色体の分配が、空間・時間的に協調して正確に起こるための制御機構を明らかにするため、分裂酵母からこの現象に関わる遺伝子とそのタンパク質を同定し、それぞれの機能と役割を細胞周期と関連づけて解明した。代表的な成果は、染色体の分配に必須の Cut2 タンパク質の役割を明らかにした<sup>29</sup>ことがあげられる。

また、分裂酵母と出芽酵母の動原体構造を解明すると同時に、発展系として人の動原体の研究を進めた。染色体の分配についてセントロメア領域に集約して研究し、当該領域をリードする研究成果を得た。

### 5-2. 研究期間終了後の状況

#### 5-2-1. 研究期間終了後の基礎研究としての継続・発展の状況

柳田らの成果は、文部科学省「COE 形成基礎研究費特別推進研究」において、「染色体の動態制御機構による多様な生命体の維持・継承」として引き継がれ、精密な染色体のダイナミックスの制御と染色体構造維持の理解を目的とした研究を進めた。分裂酵母とヒト細胞の動原体で働く相互作用分子についての機能解析により、動原体領域ではヒストン H3 の代わりに CENP-A が DNA に結合すること、CENP-A を動原体領域にのみロードする階層的な機構があることを解明する等の成果をあげた<sup>30</sup>。

また、2005 年の CREST に採択され、「染色体分配メタボリズムを支える分子ネットワークの解析」において、染色体分配を導く栄養源切り替えおよび代謝回路変動、分裂期後期におけるタンパク質分解の統合的解明、ヒストン脱アセチル化アセチル化による動原体構築制御に関する研究をおこなった<sup>31</sup>。

このほか、2004 年に沖縄科学技術研究基盤整備機構において「飢餓状態における G<sub>0</sub> 期への停止維持と栄養増殖開始の細胞戦略」が採択された。この研究では、栄養環境の変化に応じて、細胞が自身を分裂停止状態である G<sub>0</sub> 期に維持したり、細胞分裂を再始動したりすることを決定する「分子スイッチ」の解明を目指している<sup>32</sup>。生命科学の最も基本的な問題の一つである「細胞の分裂と停止」を分子生物学的に解明することは、生命科学の様々な分野に貢献するとともに、社会にも広く受け入れられる知識となる。また、細胞分裂の制御機構は、医療やバイオテクノロジーなど多岐にわたる分野での応用に繋がることが期待されるものである。

---

<sup>29</sup> Nature, 381,438-441,1996

<sup>30</sup> 文部科学省 HP:[http://www.mext.go.jp/b\\_menu/houdou/18/12/06121218/003/018.htm](http://www.mext.go.jp/b_menu/houdou/18/12/06121218/003/018.htm)

<sup>31</sup> JST HP : <http://www.cellmetabo.jst.go.jp/ja/publications/term1/yanagida-3.html>

<sup>32</sup> 沖縄科学技術研究基盤整備機構 HP : [http://www.oist.jp/j/faculty\\_yanagida.html](http://www.oist.jp/j/faculty_yanagida.html)

表31. 外部資金獲得状況

所管	研究種目	研究領域名 研究課題名	研究期間														
			1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007		
文部科学省	COE 形成基礎研究費→特別推進研究(COE)	染色体の動態制御機構による多様な生命体の維持・継承															
科学技術振興機構	戦略的創造研究推進事業(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 研究課題：染色体分配メタボリズムを支える分子ネットワークの解析															

注：総額1億円以上の外部資金のみを掲載。1995年度以降に獲得した外部資金は、上記の他2件

## 5-2-2. 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用及び波及効果

### (1) 科学・技術の進歩に貢献する成果

#### 1) 学術上の新発見と発明

柳田らは、CREST 終了後、ユビキチン化タンパク質の分解に中心的役割を果たすプロテアソームの制御機構について解析し、ユビキチンを付加する酵素 Rhp6 や Ubr1 が核膜に局在する分裂酵母 Cut8 の機能によりプロテアソームを核内にとどめる機構を明らかにした。また、セキュリン Cut2 のドメイン機能解析を行い、新規の機能を持つドメインを Cut2 の中央領域に見出した。この領域はセパレーズ Cut1 と物理的に相互作用し、セパレーズ活性を阻害すると考えられた。さらには、コヒーシン Rad21、NIPBL 遺伝子、II 型 DNA トポイソメラーゼ (topo II) の機能について解析を行い、動原体機能についての新たな知見を得て、コヒーシンと topo II の独立しながらも連携した分裂中期染色体制御機能を見出した。分裂期の染色体制御機構に関わる因子について酵母をモデルとして広範な研究を進めてきた。現在は、さらに染色体制御遺伝子ネットワークの解明へむけた意欲的な研究を展開させ、栄養飢餓による細胞周期停止と、飢餓状態の細胞が栄養培地に戻された時の成長再開という、細胞の適応戦略に焦点を置いている。これは、細胞の G<sub>0</sub> 期停止から成長過程への遷移を分子レベルで理解することで、得られた知見をもとに、その成果をほ乳類細胞における制御機構の解明へと発展させるものである。

#### 2) 新理論・概念の構築

真核細胞で普遍的に保存されている有糸分裂 (M 期) における染色体の子孫細胞への分配の制御機構を明らかにすべく、分裂酵母の系を用いてこの現象に関わる遺伝子と、そのタンパク質を多数同定し (殆どをクローン化)、それぞれの機能と役割を細胞周期との関連において明らかにした。

M 期を中心とした染色体の凝縮、整列と分離、そこに働く動原体の構成とそれぞれの分子の働き、正確な分配の機構等を見事に分子レベルで明らかにしたモデルは、柳田らの特に優れた業績である。

### 3) 研究代表者らの研究水準

柳田氏は、細胞周期染色体生物学、動原体の研究領域では世界的に有力な研究者の 1 人である。1999 年には英国のロイヤルソサエティに選出され、2004 年には文化功労者に選出された。また、2008 年にはノーベル賞受賞者のハートウェル氏の記念レクチャーの依頼を受けている。

## 5-2-3. 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用及び波及効果

### (1) 社会的、経済的な効果・効用に繋がる芽

柳田らが現在研究している  $G_0$  期様の細胞状態や成長再開を指揮する遺伝子の同定は、その機能を明らかにすることにより、細胞分裂の制御が可能になり、医療やバイオテクノロジーなど多岐にわたる分野での応用に繋がることが考えられる。



### 5-3. 参考情報

#### (1) 論文発表状況

柳田氏が著者である論文発表件数の総数は、CREST 期間中が 61 件、CREST 終了後が 18 件である。また、JST 記載あり論文の発表件数は、CREST 期間中が 23 件、CREST 終了後が 6 件である。JST 記載あり論文が発表された雑誌はいずれも高いレベルにあり、この研究グループがあげた成果がきわめて高かったといえる。

インパクトファクター上位 40 位以内の雑誌で発表された論文数は、CREST 期間中は、Science が 2 件、Cell が 2 件、Nature が 3 件で、すべて JST 関連論文である。CREST において質の高い成果を挙げたと言える。

また CREST 終了後も、Cell に 2 件、Nature に 1 件、Nature Cell Biology に 1 件、論文が発表されている。

表32. 論文発表件数（単位：件）

	CREST 期間中 (1997~2002 年)	CREST 終了後 (2003 年以降)
JST 関連論文発表件数	23	6
総論文発表件数	61	18

注 1：「JST 関連論文」：論文著者の affiliation 欄に“CREST”、“JST”およびこれに類する名称が明記されている論文数を計上した。

注 2：平成 19 年 11 月 30 日現在の論文数を示した。

表33. インパクトファクター上位雑誌への論文発表件数（単位：件）

	CREST 期間中 (1997~2002 年)	CREST 終了後 (2003 年以降)
Science (9 位)	2 (2)	0
Cell (10 位)	2 (2)	2 (0)
Nature (15 位)	3 (3)	1 (0)
Nature Cell Biology (32 位)	0	1 (0)

注 1：括弧内の数字は JST 関連論文を示す。

注 2：平成 19 年 11 月 30 日現在の論文数を示した。

注 3：平成 20 年 2 月時点のインパクトファクター上位雑誌を対象とした。

#### (2) 特許出願の状況

柳田充弘氏が発明者である特許出願件数の総数は CREST 期間中が 0 件、CREST 終了後が 0 件である。出願特許をパテントファミリーに分けてみると、CREST 期間中のパテントファミリー数が 0 個、CREST 終了後が 0 個である。

表34. 特許件数（単位：件）<sup>(注1)</sup>

	CREST 期間中 (1997~2002 年)		CREST 終了後 (2003 年以降)	
	出願件数	登録件数	出願件数	登録件数
件数	0	0	0	0
国内	0	0	0	0
海外	0	0	0	0
パテントファミリー数	0		0	

注 1：平成 19 年 11 月 30 日現在の特許出願数を示した。

注 2：特許登録件数については、貴機構からご提供いただいた数字を記載した。

## 6. 遺伝情報制御分子としてのステロイドレセプター

### 6-1. 研究期間中における状況<sup>33</sup>

加藤茂明らは、「生命活動のプログラム」において、女性ホルモンレセプター (ER $\alpha$ ) の転写促進最小領域と共役因子との相互作用機能の解明の過程で、MAP キナーゼによるリン酸化依存的に相互作用し、ステロイドホルモン受容体の転写活性調節領域である AF-1 の機能を亢進する特異的転写共役因子 p68、p72 の同定に成功した。また、新規核内レセプター転写共役因子複合体の同定として、ER $\alpha$  の AF-2 領域 (ER $\alpha$  AF-2) を材料に、相互作用する核内共役因子複合体を精製同定した。さらに、既知転写共役因子複合体とともに TRRAP/GCN5 を含む新規核内複合体を精製し、その機能を同定した。また、ビタミン D レセプター (VDR) と直接相互作用する新たな染色体構造調節因子複合体の精製同定にも成功した。さらには、核内レセプターと細胞シグナル伝達系とのクロストークの証明、ノックアウトマウスによるビタミン D レセプターの新機能の発見、ショウジョウバエを用いたレセプターの分子遺伝学的解析法の開発などの成果をあげた。

### 6-2. 研究期間終了後の状況

#### 6-2-1. 研究期間終了後の基礎研究としての継続・発展の状況

加藤らの研究の成果は、2002 年度の SORST において「遺伝情報制御分子としてのステロイドレセプター」として引き継がれた。CREST での研究をもとに核内ステロイドレセプター群の転写制御能の解析を行い、その転写共役因子の機能的・生理的必須性を部分的に解明し「核内レセプターと共役する新規核内因子および複合体の精製、同定」と「核内レセプターおよびその共役因子のレセプター時期・組織特異機能の評価」に焦点をあて、レセプター遺伝子発現制御機能の分子メカニズムを解明することを目的とした研究を行った。さらに 2004 年度の ERATO において「加藤核内複合体プロジェクト」が採択され、研究を継続した。

2000～2004 年度の文部科学省の特定領域研究「核内レセプター転写制御の分子メカニズムの解明」においては、ステロイドホルモン核内受容体の転写制御機能を分子レベルで理解することを目的に、性ステロイドホルモン受容体の転写促進能及び新たな核内受容体転写共役因子の検索・同定を試みた。その結果、細胞周期依存的に形成される複合体がエストロゲン受容体の機能を制御する可能性を示し、性ステロイドホルモン受容体群の転写制御機能は、細胞周期依存的であることを明確にした。

2003 年度の文部科学省の萌芽研究「ステロイド受容体転写共役因子 SRC-1 による骨代謝調節機構の解明」では、転写共役因子の骨組織における機能を解明する目的で、SRC-1 (Steroid receptor coactivator-1) ノックアウトマウスを作出し、その骨組織の解析

<sup>33</sup> JST HP : [http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/eval/jigo/20030912/1\\_genetic/genetic\\_04.html](http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/eval/jigo/20030912/1_genetic/genetic_04.html)

を行った。現在は、2005～2009 年度の文部科学省特定領域研究「発癌における核内受容体機能の解析」の分担研究者として、「発癌における核内受容体機能の解析（領域代表者：野田哲生）」を行っている。このほか、厚生労働省の難治性疾患克服研究事業として「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」および「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」、「大腿骨頭壊死に関する調査研究」の3件の分担研究も行っている。また、生物系特定産業技術研究推進機構の新技术・新分野創出のための基礎研究推進事業として「レギュレーター脂質の機能解析と高機能性食品創製への基盤研究」の分担研究をおこなっている<sup>34</sup>。

表35. 外部資金獲得状況

所管	研究種目	研究領域名 研究課題名	研究期間													
			1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
文部科学省	特定領域研究(C)→特定領域研究	核内レセプター転写制御の分子メカニズムの解明								→						
科学技術振興機構	戦略的創造研究推進事業継続研究課題(SORST)	遺伝情報制御分子としてのステロイドレセプター									→					
科学技術振興機構	戦略的創造研究推進事業(ERATO)	研究課題:加藤核内複合体プロジェクト											→			

注：総額1億円以上の外部資金のみを掲載。1995年度以降に獲得した外部資金は、上記の他20件

## 6-2-2. 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用及び波及効果

### (1) 科学・技術の進歩に貢献する成果

#### 1) 学術上の新発見と発明<sup>35</sup>

CREST 終了後に関しては、従来不明だったダイオキシンのホルモン攪乱作用の機構について、ダイオキシン受容体様物質が性ホルモンの機能を調節することを分子レベルで初めて証明した。さらに、ビタミン D の受容体に結合する転写を助ける複合体研究過程において、ウィリアムシンドロームが染色体の構造調節因子に起因する病気であることを報告した。また、破骨細胞ノックアウトマウスを用いることにより、骨粗鬆症の分子機構を決定するという、学術的にも臨床的にも意義のある成果をあげた。

#### 2) 新理論・概念の構築

核内レセプター及び共役因子の生体内機能を解明する上で、ビタミン D レセプターノックアウトマウスを作成し、それによりカルシウム代謝制御に加え、骨形成や毛根細胞分化にビタミン D レセプターが必須であることを突き止めた。このノックアウトモデルは、その後の骨粗鬆症をはじめとした骨疾患の研究の発展に大きく貢献した。

#### 3) 新領域・潮流の構築

製薬メーカーが主催するクロズドの核内受容体の国際会議（過去3回）や骨関係の

<sup>34</sup>生物系特定産業技術研究推進機構 HP : <http://brain.naro.affrc.go.jp/tokyo/marumoto/up/h15/05ryu.HTM>

<sup>35</sup> Nature,423,545-550,2003, Nature,446,562-566,2007, Cell,113,905-917,2003, Cell, 130, 811-823, 2007.

国際会議（過去1回）において、加藤がオーガナイザーを務めた。国内のシンポジウムは毎年多数行っている。分子生物学会でも毎年のようにシンポジウムを開催している。国内製薬メーカーとの研究会については、CRESTの時代に3つの研究会に参加していた。これ以外に、学会の分科会の会長も務めている。

#### 4) 研究代表者らの研究水準

加藤氏は、日本人としては初めて、骨に関わる研究でノックアウトマウスを用いた解析を行った。国際的にみても、骨の領域にノックアウトマウスの手法を持ち込んだ先進的な研究者の1人である。この取り組みが評価され、1998年と2000年に国際賞を受賞した。また、IBM（インターナショナル・ボーン・ミネラルリサーチ：世界骨代謝学会）のボードメンバーに日本の代表（アジアの代表）として選ばれた実績がある。また、加藤氏は1998年にThe Fuller Albright Award（米国骨代謝学会の学術国際賞）を日本人として初めて受賞するなど、世界的にもその功績が認められている。海外の学会での招待講演は、EMBO Workshop(1999)、Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology(2000)、Gordon Research Conference(2001)、FASEB Summer Research Conferences(2001)、Symposium on Biological Complexity(2007)<sup>36</sup>など、多数の実績がある。

現在は、JSTの創造科学技術推進事業ERATOにおいて「加藤核内複合体プロジェクト」の総括責任者として、いまだ本格的に取り組まれていない領域である「核内巨大複合体群」の研究を試みている。

#### (2) プロジェクト終了後における研究課題の成果の応用に向けた発展状況

加藤らの研究成果に着目した製薬会社等により、ビタミンD、女性ホルモン、男性ホルモンを使った抗がん剤や、骨粗鬆症の薬、ビタミンAを使った化粧品などの開発が進められている。

### 6-2-3. 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用及び波及効果

#### (1) 社会的、経済的な効果・効用に繋がる芽

##### 1) 医療・福祉に繋がる取り組み

加藤氏によると、骨疾患の患者数は、骨粗鬆症をはじめとして、寝たきり患者なども含めると、糖尿病の患者数にならぶ数になると予測される。したがって、骨疾患はメタボリックシンドローム以上にわが国の医療費を圧迫していることになることから、この解決は厚生労働行政上も重要なテーマといえる。

また、がんの患者はわが国における上位疾患であり、近年、患者数は増加傾向にある。

こうした背景において、加藤らの研究は、性ホルモン依存的ながんや骨粗鬆症の発症

<sup>36</sup> Symposium on Biological Complexity HP:<http://www.nature.com/nature/meetings/salk/speakers.html>  
(Salk Institute と Nature によるシンポジウム)

メカニズムの解明においてが最も貢献している。

加藤らの研究成果の発展とその応用により、細胞核内での遺伝情報読み取り、それに伴う染色体の構造変化に関する機構、さらには、生物の統合的な遺伝情報管理システムを分子レベルで明確にし、個体発生や器官形成、成体での標的器官の機能維持などの医療分野での応用につながることも考えられる。

このほか、骨、脂質代謝調節の分子機構の解明とレギュレータ脂質を活用した高機能性食品に応用できる新素材の研究も推進している。

## 2) 安全・安心に繋がる取り組み

安全・安心に繋がる取り組みとして、環境ホルモンや内分泌攪乱の分子機構の解明があげられる。欧州では最近まで、肉牛を早く肥育するために牛に男性ホルモンを摂取させていた。しかし性ホルモンの研究の進展により、その牛を食べた人間の前立腺がんのリスクが上がるということが解明された。

## 3) 教育への貢献

加藤らの研究室では、学生や研究者の国際会議への参加や海外留学等を勧めている。若い学生が国際会議で世界のレベルに触れることによる教育効果は高い。また、研究室の研究者が海外の研究室に行くことで、研究室間の人材交流が進み、加藤らの研究室の国際化が進むといった効果が得られている。

## 4) 新たな科学知識の汎用化・科学技術の振興に繋がる取り組み

加藤らは、これまで蓄積してきた研究のプロトコルを研究室の Web 上で一般公開<sup>37</sup>し、後続の研究者らが参考できるようにするなど、研究技術の体系化や汎用化につながる取り組みを行っている。

### (2) 企業等における応用・実用化の事例

製薬会社等が加藤らの成果を活用し、ビタミンD、女性ホルモン、男性ホルモンを使った抗がん剤や、骨粗鬆症の薬などの製品化に向けた研究を進めている。

ビタミンDを活用した医薬品については、安全性に関する試験が実施済みであり、これから臨床試験を始めようとしている。成果が出るまでにはあと数年かかる見込みである。

女性ホルモンを活用した乳がんの治療薬については、ある製薬会社との共同で女性ホルモンの誘導体について基礎研究を行った。その後、臨床開発が進められている。なお、この誘導体は加藤らが開発したものではなく、海外のある企業が開発したものである。

ビタミンA関係については、レチノイン酸の化粧品への活用がある。レチノイン酸は、しみ・そばかすを治す作用があるため、化粧品会社等がその応用に興味を示している。

---

<sup>37</sup> 東京大学分子細胞生物学研究所内情報研究分野 ラボマニュアル (<http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/bnsikato/manual.htm>)

## 6-3. 参考情報

### (1) 論文発表の状況

加藤茂明氏が著者である論文発表件数の総数は、CREST 期間中が 93 件、CREST 終了後が 111 件である。また、JST 関連論文発表件数は、CREST 期間中が 64 件、CREST 終了後が 40 件である。CREST 期間中の JST 関連論文は質、量ともに非常に高いレベルにあり、CREST 終了後においても研究の質の高さを維持している。

インパクトファクター上位 40 位以内の雑誌で発表された論文数は、CREST 期間中は、The New England Journal of Medicine が 2 件、Cell が 1 件、Nature が 1 件、Nature Genetics が 1 件（すべて JST 関連論文）、Science が 2 件、論文が発表されている。CREST において質の高い成果を挙げたと言える。

また CREST 終了後も Cell に 1 件、Nature に 2 件、Nature Cell Biology に 2 件（すべて JST 関連論文）、Nature Medicine に 2 件、Pharmacological Reviews に 1 件と、質の高い雑誌に論文が発表されている。

表36. 論文発表件数（単位：件）

	CREST 期間中(1998～2002 年)	CREST 終了後 (2003 年以降)
JST 関連論文発表件数	64	40
総論文発表件数	93	111

注 1：「JST 関連論文」：論文著者の affiliation 欄に“CREST”，“JST”およびこれに類する名称が明記されている論文数を計上した。

注 2：平成 19 年 11 月 30 日現在の論文数を示した。

表37. インパクトファクター上位雑誌への論文発表件数（単位：件）

	CREST 期間中(1998～2002 年)	CREST 終了後 (2003 年以降)
The New England Journal of Medicine (2 位)	2 (2)	0
Science (9 位)	2 (0)	0
Cell (10 位)	1 (1)	2 (2)
Nature Medicine (12 位)	0	2 (0)
Nature (15 位)	1 (1)	2 (2)
Nature Genetics (20 位)	1 (1)	0
Nature Cell Biology (32 位)	0	3 (3)
Pharmacological Reviews (38 位)	0	1 (0)

注 1：括弧内の数字は JST 関連論文を示す。

注 2：平成 19 年 11 月 30 日現在の論文数を示した。

注 3：平成 20 年 2 月時点のインパクトファクター上位雑誌を対象とした。

### (2) 特許出願の状況

加藤茂明氏が発明者である特許出願件数の総数は CREST 期間中が 0 件、CREST 終了後が 0 件である。出願特許をパテントファミリーに分けてみると、CREST 期間中のパテントファミリー数が 0 個、CREST 終了後が 0 個である。

表38. 特許件数（単位：件）<sup>(注1)</sup>

	CREST 期間中(1998～2002 年)		CREST 終了後 (2003 年以降)	
	出願件数	登録件数	出願件数	登録件数
件数	0	0	0	0
国内	0	0	0	0
海外	0	0	0	0
パテントファミリー数	0		0	

注1：平成19年11月30日現在の特許出願数を示した。

注2：特許登録件数については、貴機構からご提供いただいた数字を記載した。

## 7. 人材育成の面からみた参加研究者の活動状況

### (1) 左右軸の位置情報の伝達・確立の分子機構

濱田らのグループ（16名）からは、国内については大学教授2名、大学准教授3名、大学助教1名、国立研究機関室長1名を輩出している。海外については、大学・研究機関のアシスタントプロフェッサー1名、講師1名を輩出している。また、国内外の大学・研究機関へポストドクター等、民間企業の研究者等を育成・輩出している。

### (2) 汎生物高速遺伝子同定方の開発と遺伝的背景を支配する遺伝子群への応用

林崎らのグループ（14名）からは、国内については大学教授1名、大学准教授1名を輩出している。また、国内の大学・研究機関へ技術員や研究員、民間企業の研究者等を多数、育成・輩出している。

### (3) 一方向性反応のプログラミング基盤

木下らのグループ（18名）からは、国内については大学教授1名、大学准教授3名、大学講師2名、大学助教3名を輩出している。海外については、大学・研究機関の教授2名、アシスタントプロフェッサー1名を輩出している。また、国内外の大学・研究機関へポストドクター等を育成・輩出している。

### (4) 細胞周期における染色体制御に必須な高次複合体の解明

柳田らのグループ（42名）からは、国内については大学教授1名、大学准教授7名、大学講師2名、国立研究機関准教授1名を輩出している。海外については、大学室長1名、アシスタントプロフェッサー1名を輩出している。また、国内外の大学・研究機関へポストドクターや技術員、民間企業の研究者等を多数、育成・輩出している。

### (5) 遺伝情報制御分子としてのステロイドレセプター

加藤らのグループでは、（16名）からは、国内については大学教授1名、大学准教授3名、大学講師2名、大学助教1名を輩出している。また、国内の大学へ研究員を育成・輩出している。



表39. 人材育成の面からみた参加研究者の活動状況

研究代表者名	研究代表者が直接指導したグループの構成員数	国内							海外					
		大学教授	大学准教授	大学講師	大学助教	ポスト・ドクター	技術者・研究者	国立研究機関	大学教授	アシスタント プロフェッサー	大学准教授	大学講師	ポストドクター	技術員・研究者
濱田 博司	16名	1	2		1			1 (室長)		1		1	4	
林崎 良英	14名	1						7						
木下 一彦	18名	1	2	2	1		1		2	1			1	
柳田 充弘	42名	1	4	2		5	5	1 (准教授)		1 (室長)			5	1
加藤 茂明	16名	1		2	1		1							

## IV. まとめ

### 1. 資料作成の目的

本資料は、研究終了後5年を経過した CREST 研究領域「生命活動のプログラム（採択年度：1995年度～1997年度（平成7年度～平成9年度）」の研究事例について、CREST 終了後の研究成果の発展状況や活用状況等を調査・整理することにより、CREST の実施による科学技術的な効果・効用・波及効果、社会的・経済的な効果・効用・波及効果等を明らかにし、追跡評価用の資料として参照するため作成した。

### 2. 追跡調査結果

#### 2-1. 全研究課題の調査結果

##### (1) 研究のねらいと目標の達成状況

本研究領域は、生物に特徴的な生命現象の基礎にある生命活動の本態を、主として分子レベルで解明する研究を対象としたものである。具体的には、高等生物の発生・分化・老化などを含む生命活動の基本にあるメカニズムやそれを遂行するプログラムについてさまざまな方向から追求するものであり、分子レベルでの解明を必要とする種々の基礎ともなる研究が行われた。

本研究領域全体を通して、ほぼ全ての研究課題において、当初の研究目標を達成していた。また、多くの研究代表者が研究成果として、海外の質の高い学術誌に投稿し多数の論文を発表した。

##### (2) 論文発表状況

CREST 期間中の JST 記述ありの論文発表件数は、上位から順に石浜明氏が 85 件（同期中の論文発表総数は 92 件）、加藤茂明氏が 64 件（同期中の論文発表総数は 84 件）、浅島誠氏が 62 件（同期中の論文発表総数は 68 件）であった。多くの研究代表者において、CREST 期間中の論文発表総数に対する JST 記述ありの論文発表件数の比率は概ね高い割合を占めており、各研究代表者が CREST 期間中にその研究課題に注力していたことがうかがえる。

CREST 終了後に関しても、多くの研究代表者によって多数の論文が発表されており、CREST 終了後も質の高い研究が継続されていると考えられる。

##### (3) 論文の被引用件数の状況

各研究代表者の JST 記述あり論文の被引用件数は、上位から松本邦弘氏の論文 (Science, 275, 90-94, 1997) の被引用件数が 925 件と最も多く、次いで木下一彦氏の論文 (Nature, 386, 299-302, 1997) が 921 件、柳田充弘氏の論文 (Nature, 390, 308-311, 1997) が 593 件と続いており、世界から高く評価され引用される論文発表が行われたといえる。

#### (4) 特許出願件数の状況

CREST 期間中の国内特許出願数の上位は、林崎良英氏(33 件)、浅島誠氏(6 件)、木下一彦氏(6 件)である。国外への出願数上位は、林崎良英氏(32 件)、木下一彦氏(11 件)、浅島誠氏(7 件)である。

CREST 終了後については、国内特許出願数は林崎良英氏(8 件)がもっとも多く、次いで浅島誠氏(6 件)、鍋島陽一氏(5 件)、鈴木理氏(5 件)であった。国外への出願数の上位は林崎良英氏(9 件)、野田哲生氏(9 件)、鈴木理氏(8 件)であった。

CREST 期間中・終了後の国内外の出願数の合計は、林崎良英氏(82 件)、浅島誠氏(22 件)、木下一彦氏(22 件)であった。

このことより、林崎氏、木下氏、浅島氏をはじめとする研究代表者らによって、本研究領域の産業応用に向けた積極的な動き窺える。

## 2-2. 代表事例の詳細調査

### (1) 基礎研究としての継続・発展の状況

CREST 終了後の基礎研究としての継続・発展の状況に関しても、多くの研究代表者が引き続き質の高い研究を継続している。

濱田らは「生命活動のプログラム」終了後、CREST(2000~2005 年、2006 年~)2 件、SORST(2005~2007 年)1 件に採択され、左右および頭尾の極性に関する研究をさらに発展させた。

林崎らは CREST(2002~2007 年)、JST プレベンチャー事業(2003 年)に採択され、CREST の研究をさらに発展させるとともに、研究成果の事業化に関わる研究にも取り組んだ。また、所属先の理化学研究所「ゲノム科学総合研究センター」における中心的な役割を果たすとともに、同研究所で 2008 年 4 月に設立される「オミックス研究基盤領域」の領域長に就任し、生命現象を分子レベルのシステムで解明するための研究を推進する予定である。

柳田らは、2001-2005 年度の文部科学省特別推進研究(COE)で「染色体の動態制御機構による多様な生命体の維持・継承」が採択され、研究を継続した。

木下らは 2000-2004 年度の文部科学省特別推進研究「一分子生理学の立ち上げ:一個の分子機械の機能と構造変化の直接観察」に採択され、CREST の成果をさらに発展させた。

加藤らは 2000-2004 年度の文部科学省特定領域研究「核内レセプター転写制御の分子メカニズムの解明」に採択され、研究を継続している。また、2004 年度からは ERATO「加藤核内複合体プロジェクト」で研究を展開させている。

### (2) 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用及び波及効果

本研究領域は、基礎研究もさることながら、産業界への貢献という面から期待される。

例えば、濱田らの成果は、中長期的な視点で、先天性の心臓の奇形の原因解明、奇形発生の予防などに役立つ可能性がある。さらに、再生医療分野において臓器を人工的に形成

させる際、本研究の知見が役立つ可能性がある。

林崎らは、理研ベンチャー企業「株式会社ジーンブリッジバイオテック（現在：株式会社ダナフォーム）」を設立し、研究成果を事業化した。同社は、SMAPTM法(SMART Amplification Process)による核酸の増殖・変異核酸の検出、cDNAライブラリー等の受託製造、FANTOM®等のクローンの頒布、DNAブック®の頒布、SMAPTM法を応用した遺伝子診断試薬キット「SmartAmp®」の販売などを行っている。

木下らの研究成果は、国内外の大学の教科書に掲載されており、生物物理の教育に貢献している。

柳田らが現在研究している、G<sub>0</sub>期様の細胞状態や成長再開を指揮する遺伝子の同定は、その機能を明らかにすることにより、細胞分裂の制御が可能になり、医療やバイオテクノロジーなど多岐にわたる分野での応用に繋がることが考えられる。

加藤らの成果は、医療・福祉分野においては、性ホルモン依存的ながんや骨粗鬆症の発症メカニズムの解明や、医薬品の開発につながる可能性がある。安全・安心分野においては、環境ホルモンや内分泌かく乱物質の分子機構の解明や、肉牛の肥育に男性ホルモンを摂取させることのリスク解明などがあげられる。また、加藤らの蓄積してきた研究プロトコルの体系化・汎用化は研究教育へ貢献していると考えられる。

### (3) 人材育成の面からみた効果

人材育成の面からみても、本プロジェクトが果たした役割は非常に大きいといえる。多くの研究グループにおいて、CREST終了後に、参加研究者の多くが国内外の研究機関において教授、准教授といったポストに就任しており、その他民間を含めた多くの研究機関にも優れた研究員を輩出している。このことは、わが国における本研究領域に関連する分野の研究発展において、基礎研究のレベルを底上げするものと考えられる。