

さきがけ研究領域「代謝と機能制御」 追跡評価報告書

総合所見

本研究領域は、基礎研究における成果、科学技術の進歩への貢献、応用に向けての技術開発の取り組み、分野を率いる中心的な研究者の育成といった総合的観点から、研究期間中もそして終了後も特筆すべき優れた成果を上げたと評価できる。以下にその根拠を具体的に説明する。

本研究領域は、「代謝調節機構解析に基づく細胞機能制御に関する基盤技術の創出」を戦略目標として実施された。本研究領域の研究範囲は、脂質、糖、アミノ酸、核酸などの代謝産物とこれらに関連した細胞、タンパク質や分子の機能研究である。これらの代謝産物に対して、体系的かつ網羅的解析を通じて、代謝産物情報に基づく細胞状態の評価・分類を行った。さらに、細胞の代謝経路をモデル化しシミュレーションを行うことで、代謝経路を制御する化合物を予測すると同時に化合物の設計を行った。これらの研究・開発を通じて、まったく新しい知見を得るのみならず新規の生物学的概念につながるような研究が推進された。従って、本研究領域は、代謝分野の新しい研究分野を開拓するものであり、適切な研究領域であったと判断される。

個別の卓越した研究成果として、新規生理活性脂質分子種（リゾリン脂質）を同定し生理機能を解明の後、応用研究を行ったことが挙げられる。これら新規分子に関する一連の研究は世界をリードする成果であり、特筆に値する。さらに、選択的オートファジーの基質の同定およびその分子機構の解明、青色光受容から気孔開口に至る H^+ -ATPase を介したシグナル伝達および H^+ -ATPase の活性化による植物バイオマスの増加を示した研究は、国際的にも高く評価されている。

研究期間中および期間後の科学技術への貢献として、メタボローム分析や抗体作製等による技術的貢献、新規の脂質メディエーターの発見やオートファジーの分子機構とその破綻による疾患発症の機序の解明などの医療貢献が挙げられる。社会・経済的な波及効果については、新規創薬標的候補分子の同定、化合物スクリーニング系の構築、物質生産等につながる植物の人為的な気孔制御の方法論の確立等があり、企業との共同研究や特許出願につながっている。従って、本研究領域期間中および期間後、基礎研究から科学技術研究への応用そして、社会への波及効果が十分であると考えられる。

研究期間終了後の研究展開に関して、AMED 関係のプロジェクト、JST 関係のプロジェクト、内閣府の最先端・次世代開発支援プログラム（NEXT）への採択が何件も認められるなど、研究期間終了後も高い研究アクティビティーが継続していることが示されている。知財面では、研究期間中に国内 26 件、海外 16 件、研究期間終了後に国内 68 件、海外 31 件の特許出願が行われており、イノベーションへ向けた技術波及の好影響が持続されている。

また研究期間後、4名が文部科学大臣表彰の若手研究者賞を受賞し、さらに3名が日本学術振興会賞を受賞したことは、国内の評価が非常に高いことを示している。さらに、トムソンロイターの最も影響のある研究者に1名が2年連続で選ばれ、国際的な評価も認められる。

人材育成の観点では、研究期間中及びその後に教授職に昇進した研究者が20名以上と非常に多くを占め、本研究領域の大きな成果の一つである。また、学会・研究会の役員、オーガナイザー等を務める研究者が多く、活況を呈している代謝研究を率いる中心的な研究者の育成に本研究領域が大きく寄与している。

1. 研究成果の発展状況や活用状況

本研究領域では「代謝と機能制御」に関する幅広い研究課題が採択され、その研究範囲は、脂質、糖、アミノ酸、核酸などの代謝産物とこれらに関連した細胞、タンパク質や分子である。これらの代謝産物に対して、体系的かつ網羅的解析を通じて、代謝産物情報に基づく細胞状態の評価・分類を行った。さらに、細胞の代謝経路をモデル化しシミュレーションを行うことで、代謝経路を制御する化合物を予測すると同時に化合物の設計を行った。このように「代謝と機能制御」に関わる幅広い物質・現象をターゲットとした独自の方法論を用いたアプローチにより研究期間中に優れた成果が上がり、終了後もさらに継続・発展させているケースが多く見られた。

領域研究期間中の論文数が532報であるのに対し、さきがけ研究後の研究を継続し発展させた論文数が計932報と上回っており、多くの採択研究者が領域終了後も極めてアクティブに活躍していることを示している。領域研究期間中および期間後ともに研究成果がNature、Nature Medicine、Cell、Science等の著名誌に発表されたものが含まれ、期間中に得た独創的な成果が、その後も継続的に大きな成果を上げている。このように多くの研究者が高い業績を上げたのは、研究者の半数以上が海外と共同研究を進めて、国際的に活躍していることと関係している。知財面では、研究期間中に国内26件、海外16件、研究期間終了後に国内68件、海外31件の特許出願が行われており、イノベーションへ向けた技術波及の好影響が持続されている。

知名度の高い受賞として、文部科学大臣表彰の若手研究者賞を研究期間後に4名が受け、他にも日本学術振興会賞、各学術研究団体の奨励賞等を受賞している。この受賞者の一人である小松は、トムソンロイターの“The World’s Most Influential Scientific Minds”に2014年から2年連続で選ばれるなど、卓越した研究者人材を多数輩出した。これらの受賞と相関して、本研究領域の終了後、複数の研究課題が、AMEDの革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ(AMED-CREST、LEAP)、内閣府最先端・次世代研究開発プログラム(NEXT)、JSTの先端的低炭素技術開発(ALCA)などの大型プロジェクトに採択され、研究が大きく発展している。

本研究領域では、多くの研究成果が全国紙をはじめとするメディアなどに取り上げられ

ており、社会への発信を積極的に取り組んできたことがわかる。特に、2016年にオートファジーで大隅氏がノーベル賞を受賞したと連動して小松、中戸川は多数メディアに取り上げられ、本研究領域が優れた研究テーマを選択したことを表している。尾池の研究成果は心不全発症のメカニズム解明等へつながり、木下の研究成果は気孔の開閉制御が農業生産量の増加につながるとして、複数の新聞社に取り上げられ、社会的に大きなインパクトを与えている。

人材育成の面では、研究期間中または終了後にキャリアアップして教授になったものが21名おり、本研究領域が優秀な人材を集め、多様な分野の研究開発に貢献する人材育成を果たしたことの意義は極めて大きい。

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

研究領域期間中、脂質と脂質代謝物の分析技術とその生理活性を調べる研究成果、受容体や合成酵素に関する成果、エネルギー代謝、植物や微生物に関する成果が得られた。これらの研究は、期間後も発展的な研究に引き継がれ、新たな代謝による細胞機能制御の研究分野が開拓された。以下に主な成果の例を列挙する。

・青木（1期生）は、研究期間中にリゾホスファチジン酸（LPA）の産生に関与する酵素であるリゾフォスホリパーゼDが、がん細胞浸潤促進因子であるオートタキシン（ATX）と同一物質であることを明らかにし、ATXが抗癌剤の新たな標的になることを提唱した。研究期間終了後には、ATX-LPAシグナルが血管形成を促進する新しい経路であることを明らかにした。共同研究によりATX阻害アプタマーを取得し、複合体の結晶構造解析も実施し、疾患モデルマウスにおいて有効性を示した。またLPAの受容体の活性化測定法としてTGF α Shedding Assayという手法を新たに開発し、複数のLPA受容体の発見につなげた。LPA6分子の立体構造解析から、LPAの受容体認識や活性化機構のメカニズムを、ドッキングシミュレーションも駆使して複数の研究室の協業により解明した。

・阿部（1期生）は、研究期間中に天然物の基本骨格を構築する二次代謝酵素の広範な基質特異性と潜在的触媒能力を活用することによる効率的な物質生産の基盤を作出した。研究期間終了後は、キダチアロエ由来のポリケタド合成酵素の結晶構造解析に基づく合理的な変異の導入により、非天然型新規ポリケタイドを生産した。人工基質を用いた非天然型新規ピリドイソインドール骨格の創出に成功したことをはじめとして同様の非天然型二次代謝の創出に成功している。これらの成果によって、当該領域の世界的なリーダーとしての活躍が期待されている。

・石井（1期生）は、Gタンパク質共役型受容体の中で、細胞外pH感受性の分子種が腫瘍形成を促進することを示すとともに、骨代謝におけるシグナル伝達経路を明らかにした。この研究は、骨粗鬆症のような骨吸収疾患を予防するための新しい戦略を提示した。

・木下（1期生）は、気孔開度変異体の解析を進め、孔辺細胞のH⁺-ATPaseのリン酸化を介

した活性化メカニズムを解析し、光合成がスクロースの葉への蓄積を通して H⁺-ATPase の活性化を誘導することを明らかにした。これらの成果は学術的にも大きなインパクトが有るばかりでなく、次世代農業への展開にもつながる大きな発見である。木下は、新学術領域「植物の成長可塑性を支える環境認識と記憶の自立分散型統御システム」の領域代表を務めるなど、本研究領域を牽引する中核研究者となった。

・有田（2 期生）は、研究期間中に炎症を制御する脂質性メディエーターの代謝フローを総合的に捉える目的で、高精度の三連四重極質量分析計を用いた脂肪酸代謝物の定量メタボローム分析系を確立した。期間終了後は国内外のグループとの共同研究を通じて、疾患制御に関わる脂肪酸代謝バランスの理解の進歩に大きく貢献した。

・榎本（2 期生）は、ニューロンの樹状突起の再編機構におけるカルシウムシグナルとタンパク質切断因子カルパインの関与を解明するなど、著しい研究成果を挙げた。

・小松（2 期生）はオートファジーによる選択的代謝経路とその破綻による病態発生について研究を進めた。研究期間中にオートファジー選択的基質である p62 を同定し、その代謝の分子機構を明らかにした。さらに p62 が Keap1 と競合して NRF2 転写因子に結合することによりストレス応答遺伝子群の転写を活性化するという新たな転写制御システムを明らかにし、オートファジーの破綻がこの経路の異常亢進により肝障害等を引き起こすことを明らかにした。期間終了後は、ノックアウトマウスを駆使した研究により、ユビキチン-プロテアソーム系の破綻により生じた凝集体の蓄積時にオートファジーが代償的に誘導され、凝集体を分解することを示した。

・重信（2 期生）は、昆虫-微生物共生の分子メカニズムに関する研究を展開し、次世代 DNA シークエンサーや質量分析計を利用した機能ゲノミクス分野の開拓に貢献した。一連の成果は農業生産性の向上に貢献する重要な知見である。

・今村（3 期生）は、細胞内の主要なエネルギーである ATP の蛍光プローブを用いたイメージング技術の改良を進めた。国内外の企業とのライセンス契約を交わし、アポトーシスや疾患の研究に実際に使用されつつある。

・酒井（3 期生）は、植物の光に応答した形態形成機構におけるオーキシシグナル制御の解明を進め、ユビキチン-プロテアソーム分解系が根の重力屈性に関与することを明らかにした。複数の新学術領域研究に参画するなど高い研究アクティビティーを示している。

・中野（3 期生）は、植物ホルモンであるブラシノステロイドの情報伝達系の解明を発展させた。CREST 研究領域「二酸化炭素資源化を目指した植物の物質生産力強化と生産物活用のための基盤技術の創出」に参画し、ブラシノステロイド情報伝達抑制因子 BSS1 によるタンパク質複合体の制御による植物の草丈制御の機構を解明した。

(2) 研究成果の応用に向けての発展状況

本研究領域は、基礎研究を進め未来を切り開く若手研究者個人を支援することを目的としている。したがって、応用研究を目指すものではないが、一流の研究は、応用に発展す

る可能性が高い。特に「代謝」という本分野は疾患や食生活等と密接に関わりがあることから、医療や食品といった産業への応用も期待され、事実応用研究へ数々の発展が見られた。その応用研究の例を以下に挙げる。

・青木（1期生）は、リゾホスファチジン酸産生酵素であるオートタキシンの機能解明から、本酵素が、がんの新たな分子標的になることを示し、新たな抗がん剤の開発へと展開している。研究期間終了後、リゾホスファチジン酸受容体の研究によって、毛髪形成に関わる因子が突き止められ、その機能不全により先天性欠毛症が引き起こされることを示した。この受容体の活性を変化させる化合物スクリーニングが進められ、育毛剤の開発につながる創薬研究が展開されている。以上の応用につながる研究に関連する特許は製薬企業などとの共同出願であり、実用化に向けて研究が着実に進んでいる。

・阿部（1期生）による酵素機能制御と分子多様性創出の試みは、生合成反応を利用した効率的な物質生産へ寄与することが期待できる。

・尾池（1期生）の ANGPTL2 シグナルと肥満に伴う脂肪組織リモデリング、及びメタボリックシンドローム病態との関連を示す研究は、慢性炎症を基盤とした新たな治療標的の可能性を示すものである。この ANGPTL2 は、がんの転移を促進する分子であることを発見し、分解酵素として TLL1 も見出しており、これらががんの転移抑制制御開発につながることも期待される。また、JST 大学発新産業創出プログラム（START）支援によるベンチャー企業の設立が期待される。

・木下（1期生）は、植物の気孔開度の制御が植物バイオマスの増産に結びつくことを示した。さらに、アブシジン酸シグナルに関わる因子、および青色光受容体の変異体の研究から、気孔開閉を人為的に制御する技術の基盤技術を構築した。今後、人為的な気孔開度の制御により、作物の収量増加や、乾燥ストレス耐性の付与への実践的応用が期待される。

・有田（2期生）の研究により、RvE1 をはじめとする種々の EPA 由来の抗炎症性メディエーターが発見された。それらの肺繊維化に対する有効性、EPA 代謝物 18-HEPE の心不全抑制作用、人重症喘息における PD1 などの ω 3 系の代謝異常が明らかになり、今後の臨床応用や創薬開発が期待される。

・川島（2期生）は糖鎖合成酵素欠損マウスを用いた抗糖鎖モノクローナル抗体作製法を確立し、その応用として抗硫酸化糖鎖抗体を作製した。この手法は新規の糖鎖抗体の作製に応用可能であり、作製した抗体は炎症性疾患の治療薬への展開、病態バイオマーカーの検出、ドラッグデリバリーへの応用が期待される。

・小松（2期生）は、オートファジーによる選択的分解を受ける p62 のヒト神経変性疾患や肝疾患への関与を解明し、オートファジーの減弱がこれらの疾患の要因であることを突き止めた。ヒトの肝細胞がん患者の約 25%において p62 と Keap1（ユビキチンリガーゼアダプター）陽性の凝集体が形成され、転写因子 Nrf2 が活性化していることを見出した。これらをターゲットとして Nrf2 の分解促進が可能であり、幹細胞がんやグリオーマ増殖、抗がん剤耐性を抑制できる可能性がある。Nrf2 の活性化を抑制する新規化合物 K67 も見出され

ており、今後の臨床応用が期待される。

・重信（2期生）のアブラムシ細胞の共生に関するゲノム研究は、難防除害虫であるアブラムシの効率的防除の一助となる可能性を示した。

・今村（3期生）が開発した蛍光 ATP プローブは、がん細胞内の ATP 濃度の薬剤感受性測定、ミトコンドリア ATP 合成活性化の可視化、そして細胞死における ATP の動的解析に貢献する技術である。すでに多くの国内企業ともライセンス契約を締結しており、今後の創薬スクリーニング等への貢献が期待される。

・南野（3期生）は 2 型糖尿病の脂肪組織における老化シグナルの活性化とインスリン抵抗性を明らかにした。この成果は加齢に伴って増加する生活習慣病の発症機構解明につながると期待され、さらには加齢に伴う糖尿病の治療への開発が期待される。この研究は、民間企業の支援も得ており、実用化への展開が期待される。

・宮本（3期生）の研究成果は、HIF 1 α を標的とした閉経後骨粗鬆症の治療の可能性など、機能性食品や創薬シーズとしての研究成果の展開が大いに期待される。

以上のように、本研究領域の基礎研究は多くの応用研究へと発展し、将来的な産業応用が期待できる。

(3) その他の特記すべき波及効果

本研究領域の研究対象となった「代謝」は、長い歴史を有する研究分野である。そのような研究領域にしばしば見られるのは、保守的になり新しい学問を取り込むことが遅れることである。しかし、本研究領域は、近年のメタボローム解析に代表される新しい分析技術の発展により、各種疾患との関係も次々と明らかになり、新たな発展を遂げている。

また、研究領域における活動を経て、国内外での共同研究に発展した例も多数見受けられる。例えば、青木はハンガリー、韓国と、阿部は中国、スイスと、木下はイギリス、アメリカと、深田はオランダ、有田はオランダ、アメリカの大学・研究機関との共同研究を推進している。医学系分野の大学・研究機関との連携が多く、今後、臨床研究などを含めた創薬分野への発展が期待される。一方で本研究領域に限ったことではないが、企業等へ移った研究者はおらずベンチャーの起業等も現時点ではない等、産学の人材の流動性という点は、まだ課題を残す面もある。

本研究領域は、研究期間終了後にキャリアアップして教授または准教授になった者が 32 名中 20 名いることも、本研究領域が優秀な人材を集め、多様な分野の人材育成に貢献したことを示している。次世代に続く研究人材育成は、研究領域への国費投入の最重要ミッションの一つであることを鑑みると本研究領域は成功を遂げたと判断できる。

3. その他

本領域は、「代謝と機能制御」という大きなテーマ設定を行い、幅広い研究者の養成に多大な貢献をしたと考えられる。その一方で、旧来の「生化学」を超えた周辺分野との連

携や進展著しいシステムズバイオロジー領域やゲノム解析、ヒト遺伝学領域との連携をする研究者を入れることで、さらにこの領域の長期的な発展が見込まれたらう。

採択者の中で女性が1名しかいないというのは、多様性という観点からは、十分とは言えない。この分野には若手の優秀な女性研究者も多いと思われるので、今後女性研究者に応募を促す施策を引き続きお願いしたい。さらに、若手研究者にキャリアアップを促し、本領域を長期的に発展させるという意味からは、ポジション確立前の研究者を厚く採択するのが良いと思われる。

最後に、さきがけは有望な若手に個人の研究資金を与えて、研究総括・領域アドバイザーの元で切磋琢磨させるという点で、国際的にもユニークな制度である。この制度によって、多くの主導的な研究者を輩出して、日本の基礎科学界に大きく貢献してきた。本研究領域からも多くの優れた研究、将来の本分野を背負って立つ研究者が生まれており、他の研究資金と比べても費用対効果は高い。日本発の本制度を今後は領域分野及び数を拡大して、若き研究者の育成に取り組んでいくことが望まれる。