

国立研究開発法人科学技術振興機構
戦略的創造研究推進事業
さがけ（個人型研究）
追跡評価用資料

研究領域
「生体における動的恒常性維持・
変容機構の解明と制御」
(2012 年度～2017 年度)

研究総括：春日 雅人

2024 年 3 月

目次

要旨	1
第 1 章 研究領域概要.....	2
1.1 戦略目標.....	2
1.2 研究領域の目的.....	3
1.3 研究総括.....	4
1.4 領域アドバイザー.....	4
1.5 研究課題および研究者.....	5
第 2 章 追跡調査	9
2.1 追跡調査について.....	9
2.1.1 調査の目的.....	9
2.1.2 調査の対象.....	9
2.1.3 調査方法	9
2.2 追跡調査概要.....	10
2.2.1 研究助成金.....	10
2.2.2 論文	11
2.2.3 特許	14
2.2.4 受賞	16
2.2.5 共同研究や企業との連携.....	17
2.2.6 実用化・製品化.....	17
2.2.7 ベンチャー.....	18
2.3 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.....	19
2.3.1 研究領域の展開状況（まとめ図）	19
2.3.2 研究成果の科学技術の進歩への貢献.....	21
2.3.3 研究成果の社会・経済への貢献.....	31
2.3.4 その他の特記すべき事項.....	32

要旨

本報告書は、戦略的創造研究推進事業のさきがけ(個人型研究)の研究領域「生体における動的恒常性維持・変容機構の解明と制御(略称「恒常性」)」(2012年度～2017年度)において、研究終了後一定期間を経過した後、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、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)事業および事業運営の改善等に資するために、追跡調査を実施した結果をまとめたものである。

第1章では、研究領域概要について、戦略目標、研究領域の目的、研究総括、領域アドバイザー、研究課題および研究者をまとめた。

第2章では、追跡調査の目的、対象および方法を記述し、研究助成金、論文、特許、受賞、共同研究や企業との連携およびベンチャー企業についてまとめた。また研究成果から生み出された波及効果について、研究終了後の展開状況、科学技術の進歩への貢献、実用化・製品化を含む社会・経済への貢献および新たな展開についてまとめた。

第 1 章 研究領域概要

1.1 戦略目標

「先制医療や個々人にとって最適な診断・治療法の実現に向けた生体における動的恒常性の維持・変容機構の統合的解明と複雑な生体反応を理解・制御するための技術の創出」

生体内には、外界からの様々な刺激や外部ストレスに適応応答を起こし、内部環境である体内を、安定した状態（恒常性）に維持する機構が存在する。近年の生物学上の知見の蓄積や、バイオインフォマティクスの進展、スーパーコンピュータの性能向上等により、個別の臓器に焦点を当てた研究から、生体を 1 つの恒常性維持機構と捉え、その解明に迫る研究が可能となりつつある。また、過去の長期コホート研究やノックアウトマウス等のモデル動物を用いた研究により、生体が 1 つの機構となって、多臓器間において相互に影響を与え、生体内の恒常性が維持されていることが明らかになりつつある。

本戦略目標は、生体を、多臓器間の機能ネットワークで結ばれた 1 つの恒常性維持機構と捉え、その統合的な解明を目指す。また、発達から老化までのライフステージの遷移による恒常性維持機構の動的な変容の解明を目指す。さらに、生活習慣病等の疾患を、生体の恒常性維持機構の破綻と捉え、そのメカニズムを理解することにより、疾患メカニズムの解明を目指したものである。

<達成目標>

先制医療や個々人にとって最適な診断・治療法の実現に向け、以下の 3 つの目標の達成により、生体を一つの恒常性維持機構と捉えて、疾患等による生体反応を理解・制御するための技術の創出を目指す。

- (i) 多臓器間の機能ネットワークの理解に基づく生体の恒常性維持機構の解明と制御技術の創出
- (ii) 発達から老化までのライフステージの遷移を考慮した恒常性維持機構のダイナミクスの理解と解析技術の創出
- (iii) 生体の恒常性維持機構の破綻の理解に基づく生活習慣病等の疾患メカニズムの理解のための技術の創出

具体的な研究の視点は、以下の通りである。

- (i) 多臓器間の機能ネットワークを体系的に捉える
従来の特定の臓器に着目した研究では、体系的に取り組まれてこなかった多臓器間での相互作用に関する研究として、神経系・免疫系・内分泌系・血液系等の複数臓

器間での機能ネットワークを解明する研究や、1 つの臓器内での多種類の細胞による相互作用に関する研究などが想定される。

(ii) 恒常性維持機構の時間的な変化を捉える

人のライフスパンにおける時間変化を考慮した恒常性維持は、今まであまり研究されておらず、細胞レベルでは分化後不変と考えられていた恒常性状態を定量的に計測することで、発生、発育、生体維持、老化等のライフステージに応じた細胞・臓器の状態や維持機構を体系的に把握し理解することを目指す。例えば、老化という長期間の時間変化に対する恒常性維持機構の変容を、代謝ネットワークの変換点を探索することにより理解し、その多臓器・器官にわたる影響を解析することなどが想定される。

(iii) 疾患の原因として恒常性維持機構の破綻を捉える

生活習慣病等の多くの疾患は、生体の恒常性維持機構からの逸脱や破綻と捉えることができる。多くの疾患を恒常性という視点で生体全体に捉え直し、バイオマーカーや代謝産物の定量的な計測等を通して、疾患の発症機構や変容に対する生体防御機構の仕組みを解明する研究などが想定される。

(iv) 理論・計算科学との融合

(i) ～ (iii) の視点に数理生物学的視点を加えることで、「研究者間のクロストーク」が進み、恒常性維持機構についてより高次の理解が得られることが想定される。

1.2 研究領域の目的

本戦略目標は、生体を1つの恒常性維持機構として捉え、生体の動的な恒常性の維持・変容機構を解明するとともに、老いや生活習慣病等の疾患のメカニズムの解明を目指すものである。

本戦略目標の達成目標が実現されれば、これまでの生物学的知見や方法論、開発された技術を集積し、生命体を統合的に理解することが可能となる。すなわち、1 器官 1 機能の足しあわせによって生体を捉えるのではなく、生体全体としての機能円環のダイナミクスを明らかにでき、副作用のない創薬の実現や、対症療法ではない、生体全体を理解した上での診断・治療法の開発が期待でき、加えて恒常性維持機構の時間的な変化を解明することにより、患者の状態、年齢・ライフステージに応じた個々人にとっての最適な医療の実現が期待できる。また、医療効果の集団内でのエビデンスに基づく正確な評価につながり、健常者・患者を含めた集団から新たな課題を抽出することが可能になる。

こうした臨床医学研究の向上による研究サイクルの実現により、第 4 期科学技術基本計画に掲げられているライフイノベーションの目標実現に向けた重要課題「革新的な予防法

の開発」、「新しい早期診断法の開発」、「安全で有効性の高い治療の実現」および「高齢者、障害者、患者の生活の質（QOL）の向上」に貢献することを目指す。

1.3 研究総括

春日 雅人

（研究領域発足時） 独立行政法人国立国際医療研究センター 理事長・総長・研究所長・
糖尿病研究センター長

（研究領域終了時） 国立研究開発法人国立国際医療研究センター 名誉理事長

（追跡調査時） 公益財団法人朝日生命成人病研究所付属医院 所長・院長

1.4 領域アドバイザー

本研究領域においては、「多臓器間の機能ネットワーク」に関する研究を主に取り扱うため、対象となる生命現象、疾患は多岐にわたることから、内分泌系、神経系、免疫系/腸内細菌、骨・筋肉系、がんなどの領域の基礎研究、臨床研究においても豊富な実績を有する有識者を中心に領域アドバイザーが構成された。また、「恒常性の維持」の視点で、基礎科学として重要なオートファジー研究の第一人者と「数理生物学」のエキスパート、さらに民間企業出身者も含め領域アドバイザーを選定した。表1-1に領域アドバイザーを示す。

表1-1 領域アドバイザー

領域 アドバイザー	所属	役職	任期
植木 浩二郎	国立国際医療研究センター研究所	糖尿病研究 センター長	2012 年 10 月～2018 年 3 月
黒川 峰夫	東京大学大学院医学系研究科	教授	2012 年 10 月～2018 年 3 月
小室 一成	東京大学大学院医学系研究科	教授	2012 年 10 月～2015 年 3 月
小安 重夫	理化学研究所	理事	2012 年 10 月～2016 年 5 月
品川 朗	第一三共 RD ノバーレ株式会社	取締役 創薬基盤 ユニット長	2015 年 10 月～2018 年 3 月
反町 典子	国立国際医療研究センター研究所	プロジェクト長	2012 年 10 月～2018 年 3 月
内匠 透	理化学研究所 脳科学総合研究 センター	シニアチーム リーダー	2012 年 10 月～2018 年 3 月
竹田 秀	東京医科歯科大学大学院医歯学総合 研究科	教授	2012 年 10 月～2016 年 7 月
丹澤 和比古	理化学研究所 ライフサイエンス 技術基盤研究センター	コーディネーター	2012 年 10 月～2018 年 3 月

領域 アドバイザー	所属	役職	任期
本田 賢也	慶應義塾大学医学部	教授	2012 年 10 月～2018 年 3 月
水島 昇	東京大学大学院医学系研究科	教授	2012 年 10 月～2018 年 3 月
箕越 靖彦	自然科学研究機構 生理学研究所	教授	2012 年 10 月～2018 年 3 月
望月 敦史	理化学研究所 望月理論生物学 研究室	主任研究員	2012 年 10 月～2018 年 3 月

(注)五十音順。所属と役職はさががけ終了時点のものを記載

1.5 研究課題および研究者

研究者として、第1期10名、第2期16名、第3期15名の計41名を採択した。表1-2に各期の研究者、研究課題、および採択時・終了時・追跡調査時点の所属と役職を示した。

表1-2 研究課題と研究者

期 (研究期間)	研究課題	研究者	採択時の 所属・役職	終了時の 所属・役職	追跡調査時の 所属・役職
第1期 (2012 年 10 月～ 2016 年 3 月)	褐色脂肪－骨格筋間の 新たな臓器間ネット ワークの解明	梶村 真吾	カリフォルニア大学サンフランシスコ校 (アメリカ) 糖尿病センター幹細胞研究所 准教授	カリフォルニア大学サンフランシスコ校 (アメリカ) 糖尿病センター幹細胞研究所 准教授	ハーバード大学 ベス・イスラエル・ディーコネス 医療センター (アメリカ) 室長
	骨を要とする多臓器 恒常性維持機構の 解明	片山 義雄	神戸大学医学部 附属病院 講師	神戸大学医学部 附属病院 講師	神戸大学医学部 附属病院 講師
	恒常性維持・変容を 支える細胞内分解系 オートファジーの 生理的意義	久万 亜紀子	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合 研究科 助教	東京大学大学院 医学系研究科 助教	大阪大学 医学系研究科 特任准教授
	ヒト生体ホメオスタ シス維持の安定化お よび攪乱に寄与する 新規生理活性物質の 同定	佐伯 久美子	国立国際医療研究 センター研究所 疾患制御研究部 室長	国立国際医療研究 センター研究所 疾患制御研究部 室長	国立国際医療セン ター研究所細胞組 織再生医学研究部 客員研究員／東京 医科歯科大学大学 院医歯学総合研究 科 非常勤講師
	腸管 IgA 抗体による 腸内細菌制御機構の 解明と応用	新藏 礼子	長浜バイオ大学 バイオサイエンス 学部 教授	奈良先端科学技術 大学院大学 教授	東京大学 定量生命科学研 究所 教授
	胎児プログラミング 仮説の分子機構の 解明と医療への応用	成 耆鉉	独立行政法人理化 学研究所基幹研究 所 研究員	独立行政法人 理化学研究所 研究員	神奈川県立保健福 祉大学 保健福祉 学部 教授

期 (研究期間)	研究課題	研究者	採択時の 所属・役職	終了時の 所属・役職	追跡調査時の 所属・役職
第1期 (2012年10月～ 2016年3月)	個体の発育の恒常性を調節する器官間液性因子ネットワークの解明	丹羽 隆介	筑波大学大学院 生命環境科学研究科 准教授	筑波大学大学院 生命環境科学研究科 准教授	筑波大学 生存ダイナミクス 研究センター 教授
	超長寿げっ歯類ハダカデバネズミを用いた「積極的老化予防」機構の解明	三浦 恭子 ¹	慶應義塾大学医学部 日本学術振興会 特別研究員	北海道大学 遺伝子病制御研究所 講師	熊本大学大学院 先端機構／大学院 生命科学研究部 准教授
	冬眠を可能とする生体状態の可視化とその誘導メカニズムの解明	山口 良文	東京大学大学院 薬学系研究科 助教	東京大学 准教授	北海道大学 低温 科学研究所 生物 環境部門 教授
	血管の動的恒常性の破綻による疾患進展機構の解明	渡部 徹郎	東京大学大学院 医学系研究科 准教授	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合 研究科 教授	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合 研究科 教授
第2期 (2013年10月～ 2017年3月)	栄養摂取バランスの崩れによる恒常性維持機構の破綻メカニズムの解明	岩部 真人	東京大学医学部 附属病院 特任助教	東京大学医学部 附属病院 特任准教授	日本医科大学 大学院医学研究科 教授
	中枢神経傷害における神経回路による恒常性機能の破綻と回復メカニズムの解明	上野 将紀	シンシナチ小児 病院医療センター 発生生物部門 客員研究員	科学技術振興機構 さがけ研究者	新潟大学 脳研究所 教授
	皮膚の恒常性維持機構からアレルギークロストークへの展開	梶島 健治	京都大学大学院 医学研究科 准教授	京都大学大学院 医学研究科 教授	京都大学大学院 医学研究科 教授
	女王蜂における寿命制御機構の解明	鎌倉 昌樹	富山県立大学工学部 生物工学科/生物 工学研究センター 講師	富山県立大学 工学部生物工学科 講師	富山県立大学 工学部生物工学科 講師
	RNA 分解による生体恒常性維持機構の解明と制御	久場 敬司	秋田大学大学院 医学系研究科 准教授	秋田大学大学院 医学系研究科 教授	秋田大学大学院 医学系研究科 教授
	血中インスリンの時間パターンによる恒常性維持機構の解明	久保田 浩行	東京大学大学院 理学系研究科 特任准教授	九州大学生 体防御医学研究所 教授	九州大学生体防御 医学研究所 教授
	組織修復における幹細胞-免疫システム関連機構の解明	佐藤 卓	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 特任助教	科学技術振興機構 さがけ研究者	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 准教授
	中枢・末梢・時間を統合した代謝生理学的ネットワーク機能の解明	志内 哲也	徳島大学大学院 ヘルスバイオサイ エンス研究部 講師	徳島大学大学院 医歯薬学研究部 准教授	徳島大学大学院 医歯薬学研究部 准教授
	生活習慣病における自然免疫系と代謝内分泌系との機能的クロストークの解明	長井 良憲	富山大学大学院 医学薬学研究部 客員准教授	富山大学大学院 医学薬学研究部 客員教授	富山県立大学工学部 医薬品工学科 教授
	内皮細胞を起点とした心血管系の恒常性維持機構の解明と制御	中岡 良和	大阪大学大学院 医学系研究科 助教	国立循環器病研究 センター研究所 血管生理学部 部長	国立循環器病研究 センター研究所 血管生理学部 部長

¹ 三浦はライフイベントにより 2012 年 10 月～2016 年 11 月

期 (研究期間)	研究課題	研究者	採択時の 所属・役職	終了時の 所属・役職	追跡調査時の 所属・役職
第2期 (2013年10月～ 2017年3月)	運動器の動的恒常性を司るロコモ・サーキットの解明	中島 友紀	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合 研究科 独立准教授 (分野長)	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合 研究科 教授	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合 研究科 教授
	脳と末梢器官の新たな恒常性維持クロストーク機構の解明	中村 和弘	京都大学生命科学 系キャリアパス形成 ユニット 講師	名古屋大学大学院 医学系研究科 教授	名古屋大学大学院 医学系研究科 教授
	精神疾患における行動制御系の破綻原理の解明と新規診断技術の開発	中村 亨	東京大学大学院 教育学研究科 特任助教	東京大学大学院 教育学研究科 特任准教授	大阪大学大学院 基礎工学研究科 特任教授
	マクロファージを軸とする細胞間・多臓器間連携による心臓恒常性維持機構	藤生 克仁	東京大学システム 疾患生命科学による 先端医療技術開発 拠点 特任助教	東京大学医学部 附属病院 特任助教	東京大学医学部 附属病院 特任准教授
	病態における中枢神経系と心血管系の臓器間連関の解明	村松 里衣子	大阪大学大学院 医学系研究科 助教	大阪大学大学院 医学系研究科 准教授	国立精神・神経 医療研究センター 神経研究所 部長
	身体疾患で惹起される免疫変容が起こす神経回路恒常性の破綻と精神症状の解明	和氣 弘明	自然科学研究機構 基礎生物学研究所 助教	神戸大学大学院 医学研究科 教授	名古屋大学大学院 医学系研究科 教授
第3期 (2014年10月～ 2018年3月)	ウイルス感染に伴い変化する生体システムの力学的理解と制御	岩見 真吾	九州大学大学院 理学研究院 准教授	九州大学大学院 理学研究院 准教授	名古屋大学大学院 理学研究科 教授
	腸管の恒常性における細胞死とDNA分解の役割	川根 公樹	京都産業大学 総合生命科学部 准教授	京都産業大学 総合生命科学部 准教授	京都産業大学 総合生命科学部 准教授
	骨組織による糖・脂質代謝制御の分子メカニズムの解明	篠原 正浩	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合 研究科 講師	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合 研究科 講師	国立障害者リハビリ テーションセン ター研究所 室長
	心臓線維芽細胞活性制御を介する臓器恒常性維持機構の解明	武田 憲彦	東京大学大学院 医学系研究科 助教	東京大学大学院 医学系研究科 助教	自治医科大学 分子病態治療研究 センター 教授
	血管・間質境界面で生じる恒常的な免疫・炎症・造血反応のダイナミズム	西村 智	自治医科大学 分子病態治療研究 センター 教授	自治医科大学 分子病態治療研究 センター 教授	自治医科大学 分子病態治療研究 センター 教授
	神経-内分泌系からみるストレス関連精神疾患病態機構の解明	丹羽 美苗	ジョーンズ・ホプキ ンス大学医学部 リサーチアソシエ イト	ジョーンズ・ホプキ ンス大学医学部 アシスタントプロ フェッサー	アラバマ大学 バーミングハム校 (UAB) 医学部 准教授
	代謝の時間制御を目標とした食事時計の多臓器恒常性維持機構の解明	羽鳥 恵	慶應義塾大学 医学部 特任准教授	慶應義塾大学 医学部 特任准教授	名古屋大学 トラ ンスフォーマティ ブ生命分子研究所 特任准教授
	pH 恒常性制御による動物個体の形態維持とその破綻	原田 浩	京都大学大学院 医学研究科 特定准教授	京都大学 放射線生物研究 センター 教授	京都大学 放射線生物研究 センター 教授

期 (研究期間)	研究課題	研究者	採択時の 所属・役職	終了時の 所属・役職	追跡調査時の 所属・役職
第3期 (2014年10月～ 2018年3月)	生体の恒常性変容と がん進行の相互関係 の基盤解明	平林 享	マウントサイナイ 医科大学 アイカーン医学部 博士研究員	インペリアル・カ レッジ・ロンドン MRC クリニカル・ サイエンス・セン ター グループリーダー	インペリアル・カ レッジ・ロンドン MRC クリニカル・ サイエンス・セン ター グループリーダー
	ミトコンドリア恒常 性維持機構の解明 からパーキンソン病 の本質に迫る	松田 憲之	東京都医学総合研 究所生体分子先端 研究分野 副参事 研究員 (プロジェ クトリーダー)	東京都医学総合研 究所生体分子先端 研究分野 副参事 研究員 (プロジェ クトリーダー)	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 教授
	Long non-coding RNA から翻訳される スモールプロテイン の同定と機能解析	松本 有樹修	ハーバード医科 大学 BIDMC 博士研究員	科学技術振興機構 さきがけ研究者	九州大学 生体防御医学研究 所 准教授
	超偏極 13C MRI に よる恒常性破綻臓器 ネットワークの動的 可視化	松元 慎吾	米国立がん研究所 スタッフサイエン ティスト	北海道大学大学院 情報科学研究科 准教授	北海道大学大学院 情報科学研究科 准教授
	ヘパトカインを介し た肝臓による恒常性 維持機構の解明	御簾 博文	金沢大学医薬保健 学総合研究科 特任助教	金沢大学大学院 医学系研究科 准教授	協和会病院 内科 部長
	ゲノムインプリン ティングによる生体 の恒常性維持機構の 解明	山口 新平	ハーバード医科大 学遺伝学部 博士研究員	大阪大学大学院 生命機能研究科 助教	東邦大学 理学部 生物学科 講師
	生体丸ごとの全時間 スケールに起こる反 応を評価する技術の 確立	山本 正道	群馬大学先端科学 研究指導者育成 ユニット 助教	科学技術振興機構 さきがけ研究者	国立循環器病研究 センター 研究推進支援部 特任部長

第 2 章 追跡調査

2.1 追跡調査について

2.1.1 調査の目的

追跡調査は研究領域終了後、一定期間を経過した後、副次的効果を含めて研究成果の発展状況や活用状況を明らかにし、JST の事業および事業運営の改善に資するために行うもので、研究終了後の研究者の研究課題の発展状況等を調査した。

2.1.2 調査の対象

本追跡調査は、さきがけ研究領域「生体における動的恒常性維持・変容機構の解明と制御」(2012 年度～2017 年度)における表 1-2 に示した研究者を対象とした。

2.1.3 調査方法

調査は、2022 年 5 月～7 月に実施した研究者に対するアンケート（研究者 41 名中 31 名が回答）、2022 年 11 月に実施した研究総括に対するインタビュー、各種データベースの検索を基に実施した。

(1) 研究助成金

調査対象期間は、本研究領域の研究期間中を含めて調査対象月とし、本研究領域の研究者が研究の代表を務める研究助成金を調査した。その中から、原則、研究助成金の総額が 1 千万円/件以上のものを抽出した。

ただし、各研究課題の開始後に研究助成を受け、当該研究課題が終了する前に、その助成期間が終了してしまう事案、および当該研究課題終了と同年度に助成期間が終了する事案に関しては対象外とした。

研究助成資金の獲得状況については、研究者へのアンケートによって調査するとともに、以下の Web サイトを用いて 2022 年 7 月に検索した。

- ・ 科学研究費助成事業データベース²
- ・ 日本の研究.com³
- ・ 米国国立衛生研究所 (NIH) Research Portfolio Online Reporting Tools (RePORT) ⁴
- ・ 英国リサーチ・イノベーション (UKRI) Funding Finder⁵

² <https://kaken.nii.ac.jp/ja/>

³ <https://research-er.jp/search/>

⁴ <https://reporter.nih.gov/>

⁵ <https://www.ukri.org/opportunity/>

(2) 論文

論文の抽出は、文献データベースとして Scopus⁶を用い、文献タイプはBook(Book chapter、Book review)、Editorial、Erratumを除く全文献タイプを対象とした。研究者が著者になっている論文を、①さきがけの成果論文（終了報告書に記載のある論文に加えて、当該研究者の研究開始から終了年に掲載された論文のうち、所属・謝辞・助成金情報に JST/PRESTO 等の記載があったもの）、②さきがけの発展論文（①の論文を引用している研究終了後の論文）、③さきがけの展開論文（研究終了後に発表された①および②以外の論文）に分類し、論文数を求めた。また、これらの論文について、研究代表者が責任著者となっている論文数も調査した。

(3) 特許

特許出願および登録状況は、表 1-2 に記載された研究者が発明者となっており、出願日が課題開始以降調査時点までの公開されている特許を抽出した。特許検索のデータベースは、主にパナソニック株式会社の特許調査支援サービス PatentSQUARE を利用し、補助的に特許情報プラットフォーム⁷と Espacenet⁸を利用した。

(4) 受賞、共同研究や企業との連携等

研究終了から現在に至るまでの受賞、共同研究や企業との連携等について、各研究者へのアンケート結果および各研究者のウェブページを基にそれぞれのリストを作成した。

2.2 追跡調査概要

2.2.1 研究助成金

さきがけ研究終了後も、ほとんどの研究者が 1,000 万円を超える研究助成金を獲得し、これまでの研究成果をさらに発展・展開させている。

JST 事業においては、三浦は創発的研究支援事業（フェーズ 1）に、岩部は未来社会創造事業および創発的研究支援事業（フェーズ 1）に、中村（亨）は未来社会創造事業（探索加速型）に、和氣は CREST に 2 回、岩見は未来社会創造事業（探索加速型）に、研究代表者として採択された。科学研究費（科研費）では、三浦・山口・久保田・中村（和）が新学術領域研究（研究領域提案型）で、梶島は基盤研究(S)で、和氣・原田は研究拠点形成事業で、松本は学術変革領域研究(A)で、大型の研究助成金を獲得した。また、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）でも、片山・佐伯・新藏・三浦・山口・渡部・梶島・久場・長井・中岡・中島・藤生・村松・岩見・武田・羽鳥・原田・松田・松本・山本が採択された。

⁶ <https://www.scopus.com/>

⁷ <https://www.j-platpat.inpit.go.jp/>

⁸ <https://worldwide.espacenet.com/>

米国を研究拠点とする梶村・丹羽（美）はNIHの、英国を拠点とする平林は英国医学研究会議（MRC）の大型予算を獲得している。さらに、久保田・中村（亨）・岩見は内閣府のムーンショットに採択され、岩見は民間企業の大助成金も獲得した。

2.2.2 論文

各研究者の成果論文、発展論文、および展開論文の全論文数、FWCI⁹の中央値、FWCI 値ベースのTop10%、1%、0.1%の論文数を表2-1に、領域全体の論文数およびTop10%以内論文数を図2-1に示した。なお、本調査は、2022年9月1日に行った。

成果論文として、丹羽（隆）が10報、梶島が20報、中島が12報、岩見が20報、原田が16報発表するなど、領域全体で223報の発表があった。さきがけ研究期間終了後の発展論文としては、梶村が32報、丹羽（隆）が21報、梶島が52報、久保田が13報、中島が10報、村松が10報、岩見が24報、武田が10報、松田が10報など、領域全体では316報と確実に発表論文数を増やした。さらに、展開論文として、梶村が22報、山口（良）が15報、渡部が27報、上野が25報、梶島が216報、久場が17報、佐藤が36報、志内が13報、中岡が12報、中島が14報、藤生が78報、村松が12報、和氣が15報、岩見が11報、武田が29報、松元が12報など、領域全体で682報の論文発表があった。

表2-1 さきがけ研究の成果論文、発展論文、展開論文数^{10,11}

期 (採択年度)	研究者	成果論文					
		論文数	責任著者 論文数	FWCI 中央値	TOP10% 論文数	TOP1% 論文数	TOP0.1% 論文数
第1期 (2012年度)	梶村 真吾	6	5	4.21	4	1	0
	片山 義雄	2	2	2.38	1	0	0
	久万 亜紀子	2	0	1.85	0	0	0
	佐伯 久美子	1	1	0.83	0	0	0
	新藏 礼子	1	1	3.60	1	0	0
	成 耆鉉	0					
	丹羽 隆介	10	5	1.46	1	0	0
	三浦 恭子	1	1	2.14	0	0	0
	山口 良文	4	3	1.41	1	0	0
	渡部 徹郎	7	2	1.04	0	0	0
第2期 (2013年度)	岩部 真人	6	0	2.11	3	1	0
	上野 将紀	4	1	0.33	1	0	0
	梶島 健治	20	4	1.13	7	0	0
	鎌倉 昌樹	0					
	久場 敬司	5	2	2.25	2	0	0
	久保田 浩行	4	0	1.31	1	0	0
	佐藤 卓	2	0	0.71	0	0	0
	志内 哲也	4	3	0.39	0	0	0
	長井 良憲	8	3	1.02	2	0	0

⁹ Field-Weighted Citation Impact: 1文献あたりの被引用数を世界平均（年別・分野別・文献タイプ別に算出）で割った数値

¹⁰ 各Top%論文数は“以内”を意味し、例えばTop10%の欄には1%以下も含む件数がカウントされる。

¹¹ 共著があるため、領域全体の論文数は各研究者の論文数の総和と一致しない。

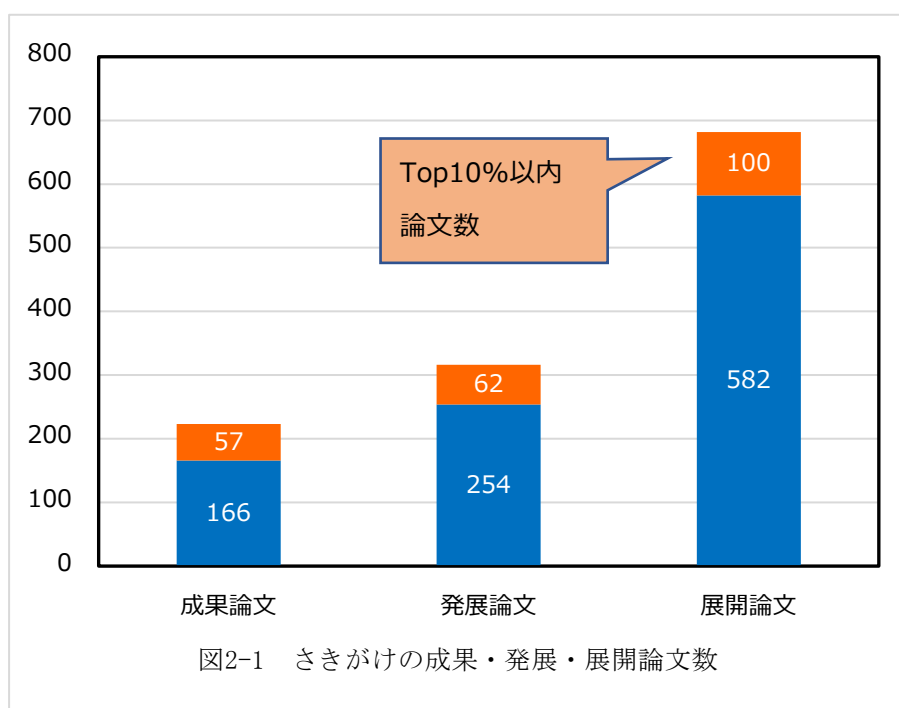
	中岡 良和	6	3	1.24	1	0	0
	中島 友紀	12	2	0.19	3	0	0
	中村 和弘	7	6	0.86	1	0	0
	中村 亨	4	0	1.16	0	0	0
	藤生 克仁	7	3	1.22	2	0	0
	村松 里衣子	7	4	0.41	1	0	0
	和氣 弘明	3	0	6.18	2	1	0
第3期 (2014年度)	岩見 真吾	20	11	0.90	4	0	0
	川根 公樹	1	0	1.62	0	0	0
	篠原 正浩	7	0	0.60	1	1	0
	武田 憲彦	5	2	3.60	4	0	0
	西村 智	7	5	1.89	3	0	0
	丹羽 美苗	6	1	1.07	1	1	0
	羽鳥 恵	4	1	3.26	3	0	0
	原田 浩	16	9	1.32	4	1	0
	平林 享	2	2	0.89	0	0	0
	松田 憲之	9	4	1.80	1	0	0
	松本 有樹修	2	1	7.29	1	1	0
	松元 慎吾	4	0	0.79	0	0	0
	御簾 博文	7	2	1.42	2	0	0
	山口 新平	1	1	0.08	0	0	0
	山本 正道	2	0	0.82	0	0	0
共著		3	0		1	0	0
領域全体		223	90	1.23	57	7	0

期 (採択年度)	研究者	発展論文					
		論文数	責任著者 論文数	FWCI 中央値	TOP10% 論文数	TOP1% 論文数	TOP0.1% 論文数
第1期 (2012年度)	梶村 真吾	32	20	2.15	15	4	0
	片山 義雄	5	4	0.85	0	0	0
	久万 亜紀子	0					
	佐伯 久美子	1	1	0.59	0	0	0
	新藏 礼子	6	2	0.12	0	0	0
	成 耆鉉	0					
	丹羽 隆介	21	11	0.64	2	0	0
	三浦 恭子	8	4	0.32	1	1	0
	山口 良文	7	4	0.30	2	0	0
第2期 (2013年度)	渡部 徹郎	7	5	1.35	2	0	0
	岩部 真人	7	2	0.63	0	0	0
	上野 将紀	5	3	0.67	1	0	0
	梶島 健治	52	8	1.29	10	2	0
	鎌倉 昌樹	0					
	久場 敬司	9	5	1.19	2	0	0
	久保田 浩行	13	3	0.85	1	0	0
	佐藤 卓	0					
	志内 哲也	2	2	0.42	0	0	0
	長井 良憲	4	2	2.11	1	0	0
	中岡 良和	6	3	0.71	0	0	0
	中島 友紀	10	5	0.94	4	1	0
	中村 和弘	9	6	1.77	4	1	0
	中村 亨	6	1	0.46	0	0	0
	藤生 克仁	5	2	1.35	1	0	0
	村松 里衣子	10	9	0.33	1	0	0
	和氣 弘明	8	5	2.20	3	1	0

第3期 (2014年度)	岩見 真吾	24	15	0.43	4	1	0
	川根 公樹	0					
	篠原 正浩	1	0	0.57	0	0	0
	武田 憲彦	10	4	0.69	2	0	0
	西村 智	3	0	3.20	2	0	0
	丹羽 美苗	4	1	0.40	0	0	0
	羽鳥 恵	2	0	0.45	0	0	0
	原田 浩	9	5	0.87	1	0	0
	平林 享	3	2	1.70	0	0	0
	松田 憲之	10	6	1.24	3	1	0
	松本 有樹修	2	2	1.06	0	0	0
	松元 慎吾	6	2	0.46	1	0	0
	御簾 博文	8	4	0.66	0	0	0
	山口 新平	0					
	山本 正道	3	0	0.79	0	0	0
共著		2	1		1	0	0
領域全体		316	147	0.88	62	12	0

期 (採択年度)	研究者	展開論文					
		論文数	責任著者 論文数	FWCI 中央値	TOP10% 論文数	TOP1% 論文数	TOP0.1% 論文数
第1期 (2012年度)	梶村 真吾	22	7	1.26	5	3	1
	片山 義雄	8	1	0.52	1	0	0
	久万 亜紀子	9	1	2.41	5	0	0
	佐伯 久美子	8	0	0.68	2	0	0
	新藏 礼子	5	2	0.44	0	0	0
	成 耆鉉	4	3	0.15	0	0	0
	丹羽 隆介	7	4	0.9	1	0	0
	三浦 恭子	5	0	0.59	0	0	0
	山口 良文	15	4	0.38	3	1	0
第2期 (2013年度)	渡部 徹郎	27	2	0.71	1	0	0
	岩部 真人	7	2	1.25	1	0	0
	上野 将紀	25	6	0.46	1	0	0
	梶島 健治	216	18	0.67	34	9	2
	鎌倉 昌樹	3	0	0.41	0	0	0
	久場 敬司	17	3	0.9	3	0	0
	久保田 浩行	5	0	0.66	0	0	0
	佐藤 卓	36	4	0.48	2	0	0
	志内 哲也	13	3	0.41	0	0	0
	長井 良憲	7	1	1.51	0	0	0
	中岡 良和	12	5	0.97	3	1	0
	中島 友紀	14	5	1.21	5	0	0
	中村 和弘	6	1	1.22	1	0	0
	中村 亨	9	2	0.09	0	0	0
	藤生 克仁	78	5	0.37	13	0	0
	村松 里衣子	12	6	0	1	0	0
	和氣 弘明	15	4	1.23	5	1	0
第3期 (2014年度)	岩見 真吾	11	2	3.23	6	2	0
	川根 公樹	0					
	篠原 正浩	5	0	1	0	0	0
	武田 憲彦	29	1	0.74	2	0	0
	西村 智	6	1	0.08	0	0	0
	丹羽 美苗	6	1	0.92	0	0	0
	羽鳥 恵	1	0	3.37	1	0	0
	原田 浩	7	0	0.95	2	0	0

	平林 享	1	0	1.14	0	0	0
	松田 憲之	2	0	0.45	0	0	0
	松本 有樹修	7	0	1.14	2	0	0
	松元 慎吾	12	3	0.68	0	0	0
	御簾 博文	4	0	0.51	0	0	0
	山口 新平	4	2	0.32	0	0	0
	山本 正道	5	1	0.33	0	0	0
共著		3	0		0	0	0
領域全体		682	100	0.66	100	17	3



2.2.3 特許

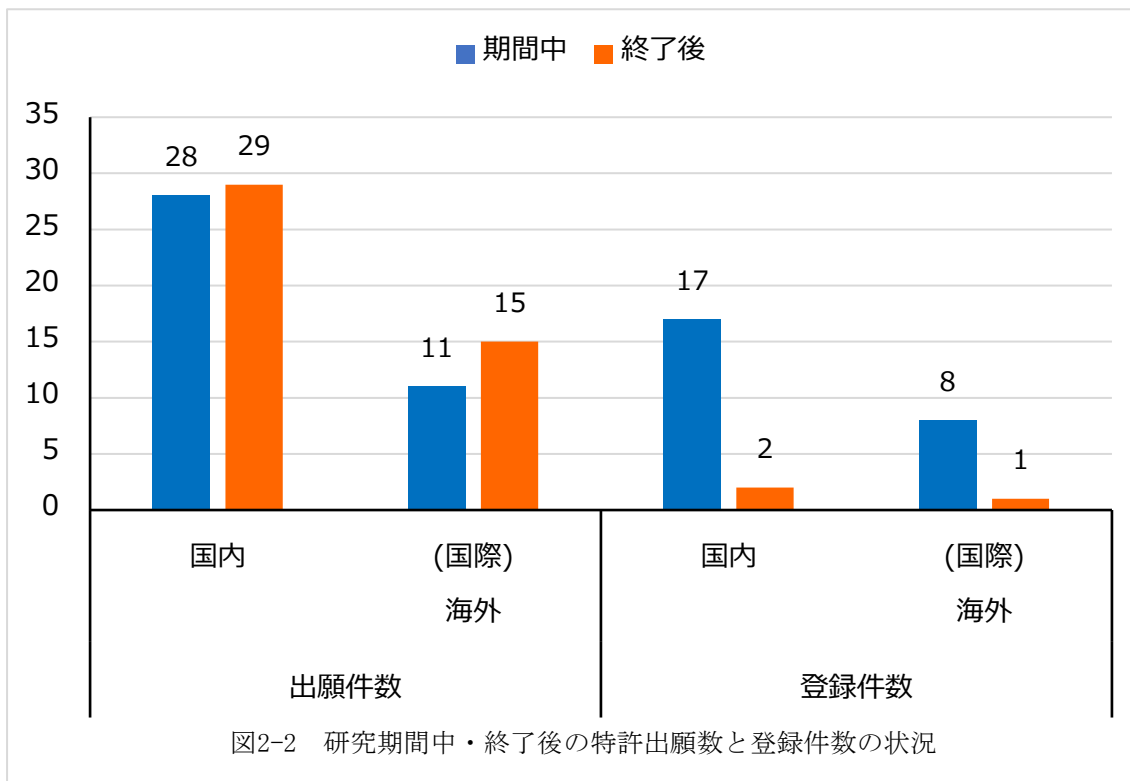
各研究者のさきがけ研究期間中および終了後の特許出願と成立状況を表 2-2 に示し、領域全体の特許出願件数や登録件数を図 2-2 にまとめた。研究期間中の特許出願は国内 28 件、海外 11 件であり、登録件数は国内 17 件、海外 8 件であった。研究期間中の特許出願は西村が国内 7 件、海外 42 件と多く、国内で 4 件登録された。また、新藏と藤生がそれぞれ国内 3 件、海外 1 件出願し、いずれも国内 1 件、海外 1 件登録された。

研究期間後の特許出願は、国内 29 件、海外 15 件であり、登録件数は国内 2 件、海外 1 件であった。出願数は、西村が国内 5 件、梶島が国内 4 件、海外 1 件、中岡が国内 3 件、海外 3 件と多い。

なお、本調査は 2022 年 5 月 11 日に検索 2022 年 8 月 17 日に確認を行い、公開されているもののみを示す。

表 2-2 研究期間中・終了後の特許出願と成立状況

期 (採択年度)	研究者	研究期間中				研究終了後			
		出願件数		登録件数		出願件数		登録件数	
		国内	海外	国内	海外	国内	海外	国内	海外
第 1 期 (2012 年度)	梶村 真吾	0	0	0	0	0	2	0	0
	片山 義雄	0	0	0	0	0	0	0	0
	久万 亜紀子	0	0	0	0	0	0	0	0
	佐伯 久美子	1	0	1	0	2	2	0	0
	新蔵 礼子	3	1	1	1	1	1	0	1
	成 耆鉉	0	0	0	0	0	0	0	0
	丹羽 隆介	1	0	1	0	0	0	0	0
	三浦 恭子	0	0	0	0	0	0	0	0
	山口 良文	0	0	0	0	0	0	0	0
	渡部 徹郎	2	0	1	0	3	1	0	0
第 2 期 (2013 年度)	岩部 真人	1	1	1	1	0	0	0	0
	上野 将紀	0	0	0	0	0	0	0	0
	梶島 健治	2	1	1	1	4	1	0	0
	鎌倉 昌樹	0	0	0	0	1	0	0	0
	久場 敬司	0	0	0	0	3	0	0	0
	久保田 浩行	0	0	0	0	0	0	0	0
	佐藤 卓	0	0	0	0	0	0	0	0
	志内 哲也	0	0	0	0	0	0	0	0
	長井 良憲	2	1	1	0	1	1	0	0
	中岡 良和	1	0	1	0	3	3	0	0
	中島 友紀	0	0	0	0	1	0	0	0
	中村 和弘	0	0	0	0	0	0	0	0
	中村 亨	0	0	0	0	0	0	0	0
	藤生 克仁	3	1	1	1	1	1	1	0
	村松 里衣子	1	1	1	1	0	0	0	0
	和氣 弘明	1	1	1	1	1	1	0	0
第 3 期 (2014 年度)	岩見 真吾	0	0	0	0	0	0	0	0
	川根 公樹	0	0	0	0	0	0	0	0
	篠原 正浩	0	0	0	0	0	0	0	0
	武田 憲彦	0	0	0	0	0	0	0	0
	西村 智	7	2	4	0	5	0	1	0
	丹羽 美苗	0	0	0	0	0	0	0	0
	羽鳥 恵	0	0	0	0	0	0	0	0
	原田 浩	1	0	0	0	1	1	0	0
	平林 享	0	0	0	0	0	0	0	0
	松田 憲之	1	1	1	1	0	0	0	0
	松本 有樹修	0	0	0	0	0	0	0	0
	松元 慎吾	0	0	0	0	1	1	0	0
	御簾 博文	0	0	0	0	0	0	0	0
	山口 新平	0	0	0	0	0	0	0	0
	山本 正道	1	1	1	1	1	0	0	0
領域全体		28	11	17	8	29	15	2	1



2.2.4 受賞

研究期間中に多くの研究者が関連学会や所属機関に表彰され、また、研究終了後も多くの受賞があった。

研究終了後、1期生では、梶村が日本学術振興会賞を受賞し、また、研究拠点とする米国でも表彰された。三浦は文部科学省科学技術・学術政策研究所に科学技術への顕著な貢献2017 (ナイスステップな研究者) および科学技術分野の文部科学大臣表彰若手科学者賞を受賞した。また、片山・新藏・丹羽 (隆)・三浦は日本免疫学会、日本農芸化学会等関連学会等から表彰された。2期生では、梶島・中村 (和) が科学技術分野の文部科学大臣表彰科学技術賞を、村松が日本医療研究開発大賞 AMED 理事長賞を受賞したほか、岩部・梶島・佐藤・志内・長井・中岡・中島・藤生・村松・和氣が日本内分泌学会、日本免疫学会、日本医師会等関連学会等から表彰された。3期生では、松本が科学技術分野の文部科学大臣表彰若手科学者賞を受賞したほか、羽鳥・原田・松田・御簾・山本が日本神経科学学会、日本糖尿病学会、日本認知症学会等関連学会に表彰された。

2.2.5 共同研究や企業との連携

多くの研究者は、さきがけ研究終了後に海外の大学および研究機関と共同研究を進めている（表 2-3）。また、企業との共同研究を推進している研究者も多く、研究成果の社会実装が検討されている。例えば、佐伯・新藏・丹羽（隆）・岩部・梶島・久保田・長井・中岡・中島・中村・藤生・和氣・岩見・武田・松元・山本は国内外の製薬会社、化学メーカー、機器メーカー等と共同研究を進めている。

表 2-3 国際連携・共同研究

研究者	国際連携・共同研究先
片山 義雄	南洋理工大学（シンガポール）
新藏 礼子	復旦大学（中国）
丹羽 隆介	サイモンフレーザー大学（カナダ）、アルバータ大学（カナダ）、フロリダ国際大学（アメリカ）、ハーワードヒューズ医療研究所ジェネリアリサーチキャンパス（アメリカ）、チェコ科学アカデミー（チェコ）、ボン大学（ドイツ）、重慶大学（中国）
山口 良文	イエール大学（アメリカ）
上野 将紀	バーク神経学研究所（アメリカ）
久保田 浩行	ダラム大学（イギリス）
中島 友紀	オーストリア科学アカデミー分子生物工学研究所（オーストリア）
中村 和弘	カリフォルニア大学サンフランシスコ校（アメリカ）
藤生 克仁	ブリティッシュコロンビア大学（カナダ）
村松 里衣子	ボールステイト大学（アメリカ）
和氣 弘明	マウントサイナイ医科大学（アメリカ）
岩見 真吾	ニューサウスウェールズ大学（オーストラリア）、フランス国立衛生医学研究所（フランス）、インペリアル・カレッジ・ロンドン（イギリス）、ロスアラモス国立研究所（アメリカ）
武田 憲彦	チューリッヒ大学（スイス）
原田 浩	ハーバード大学（アメリカ）、オックスフォード大学（イギリス）、パスツール研究所（フランス）、トロント大学（カナダ）、深圳大学（中国）、蔚山科学技術大学（韓国）、国立台湾大学（台湾）
松元 慎吾	アメリカ国立がん研究所（アメリカ）
山本 正道	ドイツ 2 研究室、イギリス 1 研究室、オーストラリア 1 研究室

2.2.6 実用化・製品化

多くの研究者が、さきがけの研究成果を発展させ、実用化・製品化に至っている。詳細は 2.3.3 の研究成果の社会・経済への貢献の項で述べる。

2.2.7 ベンチャー

新藏は、2022年4月13日にイグアルファン株式会社を設立し、技術顧問に就任した。

(1) イグアルファン株式会社設立の状況等について

① 起業の理由・動機・狙い等

さきがけ研究とその発展で開発したモノクローナルIgA抗体関連の特許の実用化を目的として設立。

② 起業の原資となった技術(登録特許、論文等)

特許第5916946号

(2) 会社の概要

① 基本データ（売上高、資本金(主たる株主と出資額)、従業員数等)

公開情報からは、情報が得られなかった。

② 事業の概要

公開情報からは、情報が得られなかった。

③ 市場開拓戦略・製品戦略について

公開情報からは、情報が得られなかった。

岩見は、2019年10月1日に株式会社サイエンスグルーヴ（Science Groove Inc.）を設立し、取締役就任した。

(1) 株式会社サイエンスグルーヴ設立の状況等について

① 起業の理由・動機・狙い等

岩見が専門とする数理モデルとコンピュータシミュレーションを活用し、教科書で解説されるような科学的モデルをソフトウェアで再現しつつ、ゲーミフィケーションを導入することで、これまでに日本で導入されている教育用ICTツールとは一線を画する製品を開発し、教育現場に導入することを目指した。

② 起業の原資となった技術(登録特許、論文等)

該当なし。

(2) 会社の概要

① 基本データ（売上高、資本金(主たる株主と出資額)、従業員数等)

公開情報からは、情報が得られなかった。

② 事業の概要

教育用のシミュレーションシステム開発。「知的好奇心を呼び起こし、科学に対する理解を育むことで、次世代の人材を育成し、「より良い未来」を創造する」ことを基本理念とする。

③ 市場開拓戦略・製品戦略について

シミュレーションゲームを通じて生態系の仕組みを学ぶことのできるツールVirtual ECOSYSTEMをメインプロジェクトとしている。長期的には、生物系に限らずより広い分野に

において、主に幼児～高校生を対象に知的好奇心を刺激し、より深い知識に対する探究心を育てる機会を提供する。

2.3 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

2.3.1 研究領域の展開状況（まとめ図）

本研究領域では、2012 年から 2014 年にかけて合計 41 件の研究課題を採択し、「先制医療や個々人にとって最適な診断・治療法の実現に向けた生体における動的恒常性の維持・変容機構の統合的解明と複雑な生体反応を理解・制御するための技術の創出」という戦略目標の下で、2017 年度まで研究を遂行した。各研究者の研究の展開と発展のまとめを図 2-3 に示した。

戦略目標、達成目標	インプット	アクティビティ ／アウトプット	アウトカム (short/mid-term) ～追跡調査時点	アウトカム (long-term) ／インパクト															
戦略目標： 先制医療や個人に とって最適な診断・ 治療の実現に向け た生体における動的 恒常性の維持・変容 機構の統合的解明と 複雑な生体反応を理 解・制御するための 技術の創出 達成目標 (1) 多臓器間の機能 ネットワークの理解 に基づく生体の恒常 性維持機構の解明と 制御技術の創出 (2) 発達から老化まで のライフステージの 遷移を考慮した恒常 性維持機構のダイナ ミクスの理解と解析 技術の創出 (3) 生体の恒常性維持 機構の破綻の理解に 基づく生活習慣病等 の疾患メカニズムの 理解のための技術の 創出 研究の視点 (1) 多臓器間の機能 ネットワーク (2) 恒常性維持機構 の時間的変化 (3) 恒常性維持機構 の破綻 (4) 理論・計算科学 との融合	研究総括： 春日 雅人 研究者：41名 梶村 真吾 片山 義雄 久万 亜紀子 佐伯 久美子 新藏 礼子 成 書鉉 丹羽 隆介 三浦 恭子 山口 良文 渡部 徹郎 岩部 真人 上野 将紀 梶島 健治 鎌倉 昌樹 久場 敬司 久保田 浩行 佐藤 卓 志内 哲也 長井 良憲 中岡 良和 中島 友紀 中村 和弘 中村 亨 藤生 克仁 村松 里衣子 和氣 弘明 岩見 真吾 川根 公樹 篠原 正浩 武田 憲彦 西村 智 丹羽 美苗 羽鳥 恵 原田 浩 平林 亨 松田 憲之 松本 有樹修 松元 慎吾 御藤 博文 山口 新平 山本 正道	研究成果 論文 <table><tr><td>成果論文</td><td>223 (57)</td></tr><tr><td>発展論文</td><td>316 (62)</td></tr><tr><td>展開論文</td><td>682 (100)</td></tr></table> ()の値はTop10%以内論文数 特許 <table><tr><td></td><td>期間中</td><td>終了後</td></tr><tr><td>出願</td><td>国内 28 海外 11</td><td>29 15</td></tr><tr><td>登録</td><td>国内 17 海外 8</td><td>2 1</td></tr></table> アウトリーチ活動 ○プレスリリース： 片山・丹羽(隆)・三浦・ 渡部・梶島・佐藤・中 島・岩見など多数 ○新聞報道： 丹羽(隆)・三浦・上野・ 佐藤・中村(和)など多数 受賞 科学技術分野の文部科 学大臣表彰：丹羽(隆)、 三浦、梶島、村松、和 氣、丹羽(美)、松本、 中村(和) 科学技術への顕著な貢 献（ナイスステップな 研究者）：梶村、三浦 日本学術振興会賞：梶 村、梶島、中村(和) 他、各種学会表彰等多数	成果論文	223 (57)	発展論文	316 (62)	展開論文	682 (100)		期間中	終了後	出願	国内 28 海外 11	29 15	登録	国内 17 海外 8	2 1	梶村真吾：熱生産に関するベージュ脂肪細胞の機能を解明 片山義雄：ビタミンDとマクロファージが骨髄線維症を進展さ せることを発見 佐藤卓：インターフェロンシグナル制御が腸幹細胞の維持に 重要なことを発見 中岡良和：心不全につながる肺高血圧症の重症化メカニズムを 解明 藤生克仁：心臓が正しく動くために必要な新しい仕組みを発見 松本有樹修：男性不妊のメカニズムの一端を解明 中村和弘：心と体をつなぐ心身相関の仕組みを解明 松元慎吾：水素ガスで10万倍に高感度化したMRIで細胞死を 可視化 丹羽隆介：ネオニコチノイド系殺虫剤に対するハナバチ類の 感受性を解明 三浦恭子：超長寿げっ歯類ハダカデバネズミのiPS細胞の作製 および神経幹細胞の単離と培養に成功 村松里衣子：老いた脳の修復力を回復させるメカニズムを発見 山本正道：生体腎におけるエネルギー動態イメージング法の 確立 岩部真人：糖・脂質代謝に重要なアディポネクチン受容体の 立体構造を解明 上野将紀：神経回路が免疫機能を抑制するメカニズムを発見 梶島健治：アトピー性皮膚炎と乾癬の新概念「上皮-免疫微小 環境 (EIME)」を提唱 原田浩：がんの遠隔転移を担う新規遺伝子ネットワークの発見 和氣弘明：ミクログリアによる血液脳関門の機能の制御を発見 平林亨：がんによって誘発された筋肉の消耗が腫瘍の増殖を 促進することを発見 松田憲之：損傷ミトコンドリアをオートファジー分解に導く 分子機構を発見 中島友紀：骨再構築のシミュレーション実験基盤を開発 岩見真吾：数理モデルによる臨床試験シミュレータを開発 中村亨：ウェアラブルデバイスを用いた精神疾患の行動パター ンを計測し客観的評価に応用 研究成果の活用 梶島健治：アトピー性皮膚炎治療薬ネモリズマブ（ミチーガ）およびデルゴシチニブ（コレ クナム軟膏）を製品化 藤生克仁：心房細動の検知デバイス「心電くん」を製品化（独立行政法人 医薬品医療機器総 合機構（PMDA）より医療機器として認証） 松元慎吾：常温・低磁場核偏極技術による¹³C励起装置を前臨床研究用装置として製品化 ●糖尿病・骨髄線維症・炎 症性腸疾患・肺高血圧 症・心臓突然死・不妊等 難治療疾患の発症メカニ ズムの解明および新たな 治療法・治療薬の開発 ●ストレス関連疾患の新た な治療戦略の提案 ●病気や遺伝子異常を瞬時 に検出する新しい画像診 断技術の開発 ●効果的な農業や昆虫制御 剤の開発 ●老化・がん・腎障害の予 防法の開発 ●多発性硬化症など慢性炎 症性脱髄疾患に対する治 療薬の開発 ●メタボリックシンドローム・糖尿病・アレルギー・乾癬・精神／神経 変性疾患・がんの発症／ 増悪化のメカニズムの解 明および予防法・治療 法の開発 ●細胞内オルガネラの品質 管理機構の解明 ●網羅的な薬剤評価や効果 的な投薬方針の策定など を促す臨床支援ツールの 開発 ●生体ビッグデータの解析 による行動異常に基づく 精神・神経疾患診断技術 の開発	今後想定される波及効果 生体をひとつの恒常性維持機構としてとらえることで、生命体を統合的に理解し、対症療法ではない、生体全体を理解した上での診断・治療法の開発や年齢・ライフステージに応じた最適な医療を実現する。 ●難治性疾患の予防法・制御法・治療法の高度化および新規治療薬の開発 ●放射線被曝のないポスト核医学検査の実現 ●環境に優しい農業・殺虫剤の開発 ●加齢に関連する疾患の予防、制御および改善 ●中枢神経系疾患の新規治療法の開発 ●がんや生活習慣病の新規治療薬の開発 ●ステロイドに代わるアレルギー治療薬の開発 ●身体に負担の少ない診断法の確立
成果論文	223 (57)																		
発展論文	316 (62)																		
展開論文	682 (100)																		
	期間中	終了後																	
出願	国内 28 海外 11	29 15																	
登録	国内 17 海外 8	2 1																	

図2-3 さきがけ「恒常性」の展開図

2.3.2 研究成果の科学技術の進歩への貢献

本研究領域の研究成果は研究終了後も発展・展開されて、新しい研究領域の創成、世界トップ水準の研究成果の創出など、科学技術の進歩に大きく貢献している。以下に事例を示す。

梶村は、米国を研究拠点とし、本研究領域で最も成果を上げた研究者の一人である。梶村は、さきがけ研究終了後、 β -アドレナリン受容体シグナル伝達の非存在下で慢性的な寒冷適応に重要な役割を果たしているベージュ脂肪細胞の新しいタイプとして「解糖ベージュ脂肪細胞」を報告した。解糖ベージュ脂肪細胞は従来知られているベージュ脂肪細胞とは起源が異なり、グルコース酸化の増強を示した。この結果により、熱ストレスが前駆細胞の可塑性を誘導し、エネルギーの恒常性と生存に必要な異なる熱発生細胞を動員する新しい適応メカニズムが明らかとなった (Nature. 2019, 565(7738):180-185)。さらに梶村は、シングルセル RNA-seq 解析により細胞表面に PDGFR α 、Sca1、CD81 を発現することを特徴とするベージュ脂肪前駆細胞 (APC) のユニークなサブセットを特定した。特に、CD81 は寒冷暴露後の *de novo* ベージュ脂肪細胞の増殖にも必要で、 α V/ β 1 および α V/ β 5 インテグリンと複合体を形成し、イリシンに応答してインテグリン-*focal adhesion kinase* (FAK) シグナル伝達の活性化に関与する。CD81 の欠損が食餌による肥満、インスリン抵抗性および脂肪組織の炎症を誘発することから、CD81 は外部入力 of 重要なセンサーとして機能し、ベージュ APC の増殖と全身のエネルギーバランスを調節することを示唆した (Cell. 2020, 182(3): 563–577)。

片山は、ビタミン D シグナルとマクロファージが骨髄線維症を進展させる重要な役割を果たしていることを新たに発見した (Blood. 2019, 133(15):1619-1629)。骨髄増殖性腫瘍に伴う骨髄線維症は難治性で、造血幹細胞移植が唯一の根治療法だが、高齢者に多い疾患であり、適応になる例は限られている。この成果により、ビタミン D 経路やマクロファージをターゲットとした、高齢者にも対応可能な新たな治療法の開発が期待される (神戸大学プレ

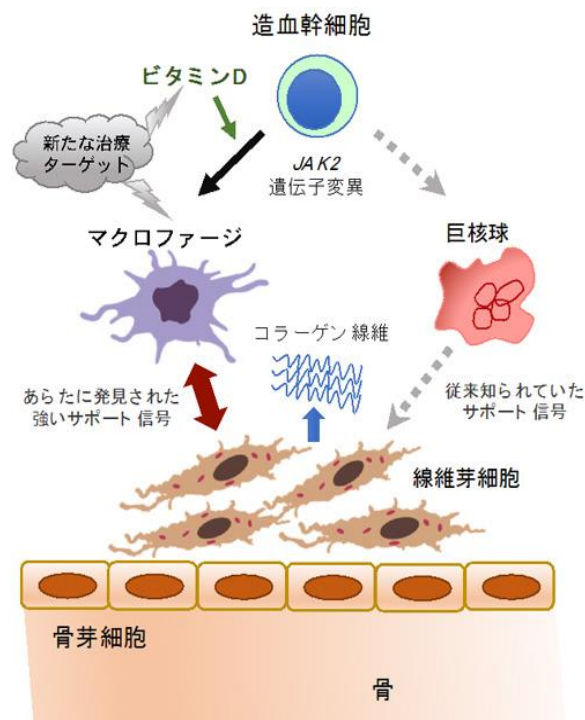


図 2-4 ビタミン D とマクロファージが骨髄線維症を進展させる

スリリース「ビタミン D とマクロファージが骨髄線維症を進展させることを発見」¹²⁾ (図 2-4)。さらに片山は、従来、全身のリン濃度を腎臓で調節するホルモンとして知られる

Fibroblast growth factor-23 (FGF23) が、骨髄の中で、赤血球の元になる細胞であ

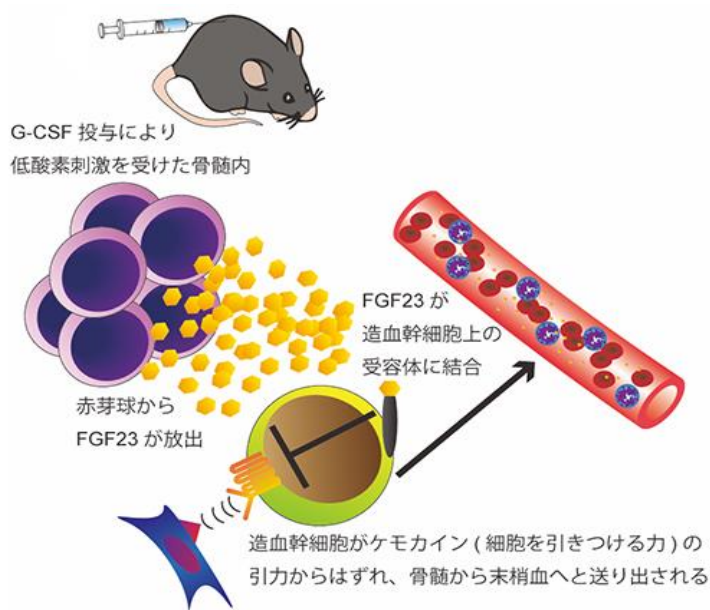


図 2-5 赤芽球由来の FGF23 が造血幹細胞の動員を促進する

る赤芽球から産生され、造血幹細胞の末梢血への移動を促進することを発見した (Blood. 2021, 137(11):1457-1467)。骨髄移植で、移植ドナーから造血幹細胞を採取し、末梢血に造血幹細胞を動員させる治療において、それがうまくいかない例 (動員不全) は 10%程度認められる。本成果は、この問題を解消するための新たな治療戦略の創出につながることを期待される (理化学研究所プレスリリース「赤芽球由来の FGF23 が造血幹細胞の動員を促進する」¹³⁾ (図 2-5)。

丹羽 (隆) は、ショウジョウバエの発育調節において、ペプチドホルモンであるコラゾニンを生産する神経 (Crz 神経) がステロイドホルモンの生合成を制御し、個体の成長を調節することを明らかにした (Curr Biol. 2020, 30(11):2156-2165. e5)。これは、成長を調節する昆虫ステロイドホルモンの生合成を発生段階特異的に制御する神経細胞を同定した初めての成果である (筑波大学プレスリリース「生物

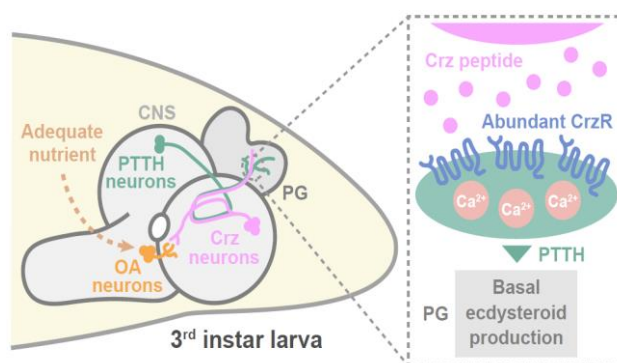


図 2-6 基底エクジステロイド生合成を制御する神経内分泌メカニズムのモデル図

個体サイズを決定づける 3 齢幼虫中期に Crz 神経はオクトパミン神経を介して栄養シグナルを受け取る。Crz 神経から放出されるコラゾニンは、PTTH 神経を活性化し、前胸腺での基底エクジステロイド生合成を制御する。

¹² https://www.kobe-u.ac.jp/research_at_kobe/NEWS/news/2019_02_05_01.html

¹³ https://www.riken.jp/press/2020/20200504_1/index.html

の個体サイズを決定するステロイドホルモン生合成の制御メカニズムを発見 ～成長を調節する神経内分泌メカニズム～」¹⁴⁾ (図 2-6)。また丹羽 (隆) は、昆虫の中枢神経に存在し、殺虫剤の標的にもなっているニコチン性アセチルコリン受容体を昆虫体外で再構築することに世界で初めて成功し、ハナバチ類のニコチン性アセチルコリン受容体が極めて高いネオニコチノイド感受性を示すことを発見した (Proc Natl Acad Sci U S A. 2020, 117(28):16283-16291)。この成果により、環境に優しい農薬の開発や、ニコチン性受容体を対象とする基礎科学の進展に繋がることが期待される (筑波大学プレスリリース「ネオニコチノイド系殺虫剤に対するハナバチ類の感受性を解明 環境に優しい農薬や昆虫制御材の開発に期待」¹⁵⁾ (図 2-7)。さらに、丹羽 (隆) は、昆虫がヒトと同様の腸ホルモンによる代謝調節の仕組みを持つことを発見した (Nat Commun. 2021, 12(1):4818)。キイロショウジョウバエにおいて、腸内分泌ホルモンのニューロペプチド F (NPF) が食餌中の栄養素に応じてエネルギー産生を調節することを初めて明らかにしたもので、エネルギー代謝制御のメカニズム追求における昆虫の有用性を示すとともに、農業害虫や衛生害虫のエネルギー代謝を攪乱する新たな技術開発にも資する可能性がある (筑波大学プレスリリース「昆虫がヒトと同様の腸ホルモンによる代謝調節の仕組みを持つことを発見」¹⁶⁾ (図 2-8)。

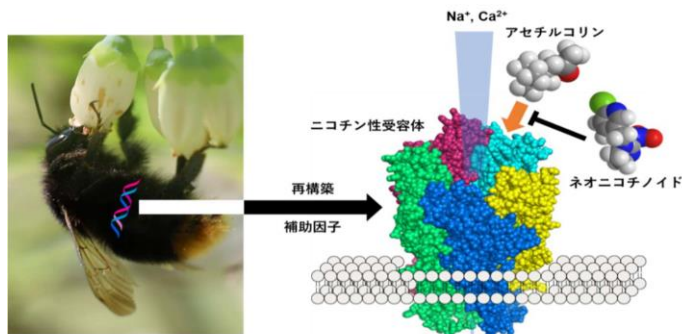


図 2-7 ショウジョウバエのニコチン性受容体をアフリカツメガエルの卵母細胞で再構築することに世界で初めて成功した。

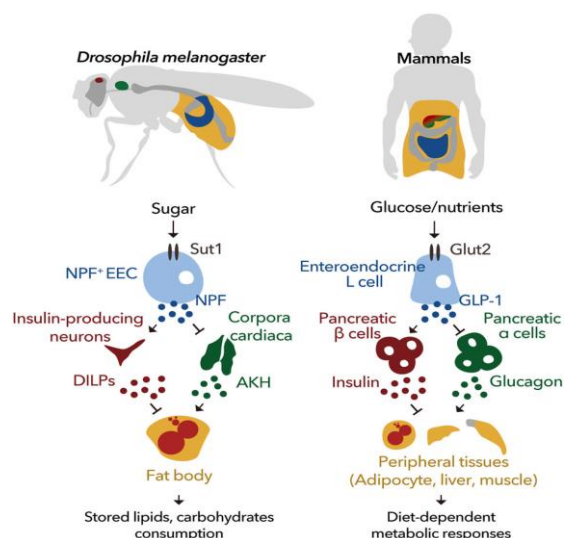


図 2-8 ショウジョウバエの腸ホルモン NPF の役割
NPF はインスリン様ホルモンおよびグルカゴン様ホルモンの量を調節し、末梢組織でのエネルギー産生を適切に制御する。

¹⁴⁾ <https://www.tsukuba.ac.jp/journal/images/pdf/200508shimada-2.pdf>

¹⁵⁾ <https://www.tsukuba.ac.jp/journal/images/pdf/200703niwa-2.pdf>

¹⁶⁾ <https://www.tsukuba.ac.jp/journal/pdf/p202108181400.pdf>

三浦は、最大寿命 37 年以上の最長寿げっ歯類で、生涯にわたり顕著ながん・老化耐性をもつハダカデバネズミ研究の国内における第一人者であり、さきがけ研究期間中にハダカデバネズミの iPS 細胞を世界に先駆けて樹立し、がん化抑制のメカニズムを明らかにした。三浦は、さきがけ研究終了後、ハダカデバネズミから神経幹細胞の単離と培養に成功し、ハダカデバネズミの神経幹細胞がハツカネズミ（マウス）の神経幹細胞と比べて、増殖が遅く、DNA 損傷への耐性を持つことを示した（Inflamm Regen. 2021, 41(1):31）。この成果は、ヒトの脳の老化やがんを予防する新たな方法の開発に貢献することが期待される（熊本大学プレスリリース「最長寿げっ歯類ハダカデバネズミから神経幹細胞の単離と培養に成功」¹⁷⁾（図 2-9）。

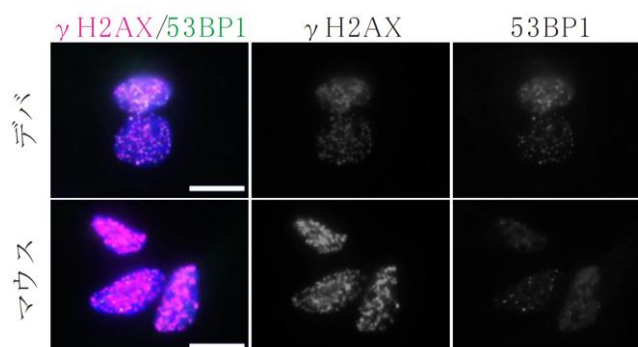


図 2-9 ハダカデバネズミとマウスの神経幹/前駆細胞の DNA 損傷応答の比較
γ線照射 1 時間後、デバでは DNA 二重鎖切断マーカー γH2AX のシグナル強度が低く、DNA 損傷修復マーカー 53BP1 が損傷部位に集積している。

梶島は、表皮に細胞内シグナル伝達物質 TRAF6 を欠損するマウスでは、乾癬を発症しないことを発見し、このマウスの皮膚に IL-23 を投与して乾癬に特徴的な免疫異常を誘導しても乾癬の発症が抑制されたことから、表皮の働きが乾癬の皮膚にみられる免疫の異常な活性化やその持続に必須であることを明らかにした（JCI Insight. 2018, 3(15):e121175、京都大学大学院医学研究科・医学部・皮膚科学ホームページ¹⁸⁾）。さらに、梶島らは、「上皮-免疫微小環境（EIME）」という新しい概念を提唱し、EIME の破綻により皮膚表面の上皮細胞と免疫細胞の相互作用で炎症のループが回り始め、悪玉菌の影響や感覚神経のはたらきも結果的にこのループを通ることで炎症に影響を与えると説明した（Nat Immunol. 2018, 19(12):1286-1298、京都大学プレスリリース「アトピー

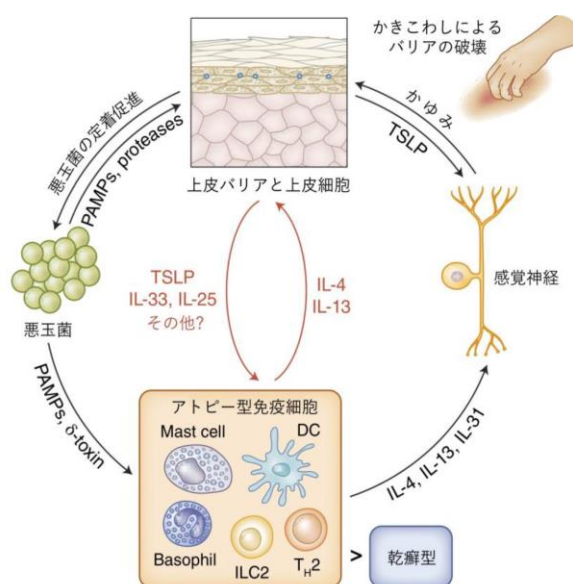


図 2-10 アトピー性皮膚炎の上皮-免疫微小環境（EIME）と炎症のループ

¹⁷⁾ <https://www.kumamoto-u.ac.jp/daigakujouhou/kouhou/pressrelease/2021-file/rerease211025-2.pdf>

¹⁸⁾ <https://dermatology.kuhp.kyoto-u.ac.jp/research/>

一性皮膚炎と乾癬の
新概念「上皮-免疫微
小環境 (EIME)」を提
唱「厚さ 0.2 mm の
微小環境が皮膚炎を
長びかせる」¹⁹⁾ (図
2-10)。また、梶島ら
は、マウスの皮膚に
p38-MAP キナーゼを
活性化させる薬品を
塗るだけで乾癬に似

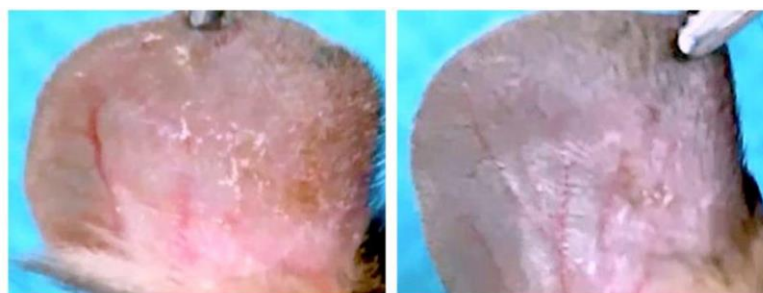


図 2-11 皮膚での p38-MAP キナーゼの活性化が乾癬発症の十分条件となる

た症状を発症することを発見し、皮膚の p38-MAP キナーゼの活性化が発症の十分条件であることを突き止めるとともに、乾癬患者の病変部の皮膚に p38-MAP キナーゼの阻害薬を作用させると、皮膚組織での炎症性物質の産生が抑えられることを発見した (J Allergy Clin Immunol. 2019, 144(4):1036-1049)。この発見は、ステロイドに代わる新たな薬剤として p38-MAP キナーゼの活性を抑制する外用薬の開発につながる可能性を示すものである (京都大学プレスリリース「ステロイドに代わる外用薬の可能性を提示「皮膚の酵素の活性化が乾癬をひき起こす」」²⁰⁾ (図 2-11)。

佐藤は、ウイルス感染や細菌感染の際、宿主に抵抗性を付与する重要なサイトカインである I 型インターフェロンの持続的な刺激が、腸管上皮幹細胞 (ISC) の自己複製能と多分化能のバランスを偏向させ、自己複製能が低下して分泌細胞への分化を促すことを明らかにした。また、転写因子 IRF2 が、インターフェロニンシグナルを適性に制御することによって ISC の自己複製能と分泌上皮細胞への分化のバランスを調整し、ISC の機能を維持していることを明らかにした (Nat Cell Biol. 2020, 22(8):919-926) (東京医科歯科大学プレスリリース「インターフェロニンシグナル制御が腸幹細胞の維持に重要なことを発見」²¹⁾ (図 2-12)。

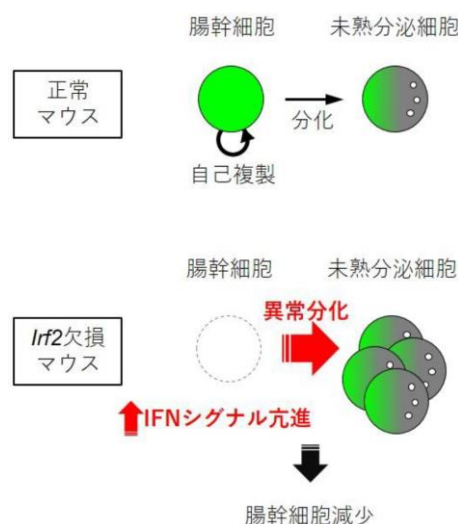


図 2-12 Ifr2 欠損マウスにおける腸幹細胞の異常分化

¹⁹⁾ https://www.kyoto-u.ac.jp/sites/default/files/embed/jaresearchresearch_results2018documents181116_201.pdf

²⁰⁾ https://www.kyoto-u.ac.jp/sites/default/files/embed/jaresearchresearch_results2019documents190801_101.pdf

²¹⁾ https://www.tmd.ac.jp/archive-tmdu/kouhou/20200525_2.pdf

中岡は、肺高血圧症のひとつで、心臓から肺に血液を送る肺動脈に狭窄や閉塞が生じて肺動脈圧が上昇する疾患であり、最終的には心不全（右心不全）へ進行する予後不良の難治性疾患である肺動脈性肺高血圧症（PAH）の発症・重症化において、芳香族炭化水素受容体（AHR）の活性化が重要な役割を果たしていることを明らかにした（Proc Natl Acad Sci U S A. 2021, 118(11):e2023899118）。患者において環境ホルモン受容体として知られる芳香族炭化水素受容体の活性化能が高い患者ほど重症で予後が不良であること、および、AHR を欠損させたラットに AHR 活性化物質を投与することで重症 PAH を誘導しても PAH が起こらなかったことから、重症 PAH の原因が AHR であることを示した。さらに、血管内皮細胞と骨髄由来細胞の AHR の活性化が炎症性シグナルを活性化させることで PAH を誘導していることを明らかにした（AMED プレスリリース「心不全につながる難病「肺高血圧症」の重症化メカニズムを解明—既存治療薬に抵抗性の重症肺高血圧症に新しい治療の可能性—」²²⁾（図 2-13）。

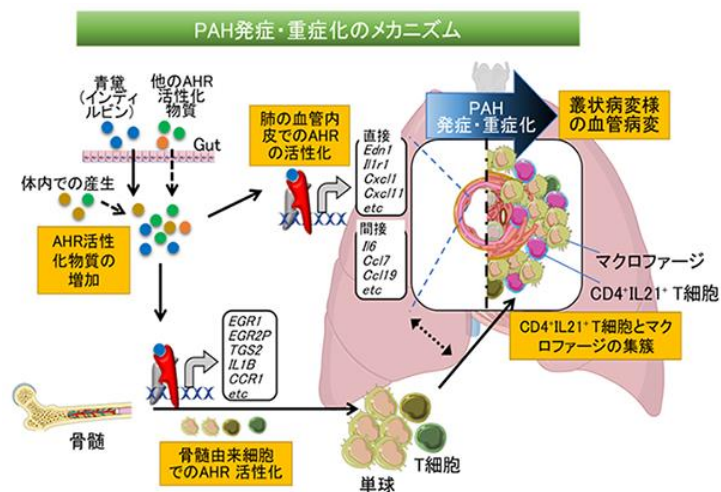


図 2-13 肺動脈性肺高血圧症（PAH）発症・重症化のメカニズム

中島は、閉経後のエストロゲンの欠乏が原因となる骨粗鬆症において骨細胞の細胞死の誘導されるメカニズムの解明を目指し、骨細胞が発現する骨保護因子 Semaphorin 3A (Sema3A) がエストロゲンによって発現を制御され、その Sema3A が骨細胞自体に作用して細胞の生存を維持していることを明らかにした（Cell Metab. 2019, 29(3):627-637. e5）。この成果により、閉経後骨粗鬆症のさらなる病態解明と、新たな分子機序の治療法開発への応用が期待される（東京医科歯科大学プレスリリース「エストロゲンが骨細胞の Sema3A を介して骨

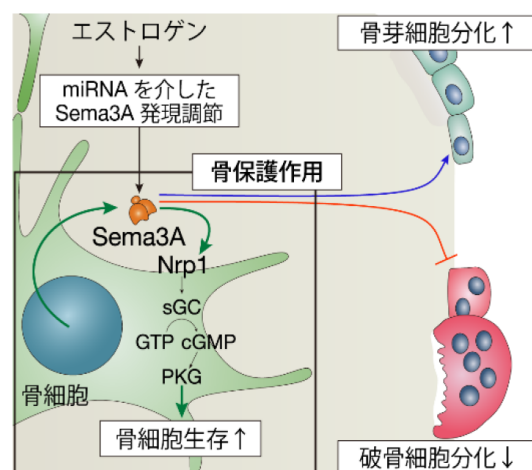


図 2-14 骨細胞の Sema3A を介した自己制御ループによる骨保護作用

²²⁾ https://www.amed.go.jp/news/release_20210309-01.html

の恒常性を維持するしくみを解明 — 閉経後骨粗鬆症の新たな治療法の開発に期待 —²³⁾
 (図 2-14)。さらに中島は、京都大学との共同研究で、コンピュータ内に構築した仮想的な骨にさまざまな実験操作を加え、その再構築 (リモデリング) の過程を詳細に観察できる骨リモデリングのシミュレーション実験基盤「V-Bone」を開発した。骨代謝に関与する細胞間のシグナル伝達の経路はあまりに複雑なため、骨疾患時や薬物治療の過程において、リモデリングによる骨の形態変化を予測することは非常に困難であったが、V-Bone を用いて、網目状の海綿骨力学的な荷重に応じてその構造を適応させるという古くから知られた現象に加え、骨粗しょう症や大理石骨病などの骨疾患の病態をコンピュータ内で再現することに成功した (Sci Adv. 2020, 6(10):eaax0938)。V-Bone を用いた *in silico* 実験は、従来の生体内 (*in vivo*) 実験や試験管内 (*in vitro*) 実験と並ぶ新たな研究手法として、今後の骨代謝研究の発展を推進させると考えられ、また同時に、網羅的な薬剤評価や効果的な投薬方針の策定などを促す臨床支援ツールとして、将来の医療への多大な貢献が期待される (AMED プレスリリース「骨再構築 (リモデリング) のシミュレーション実験基盤を開発—骨疾患と薬物治療の効果の予測を目指して—」²⁴⁾ (図 2-15))。

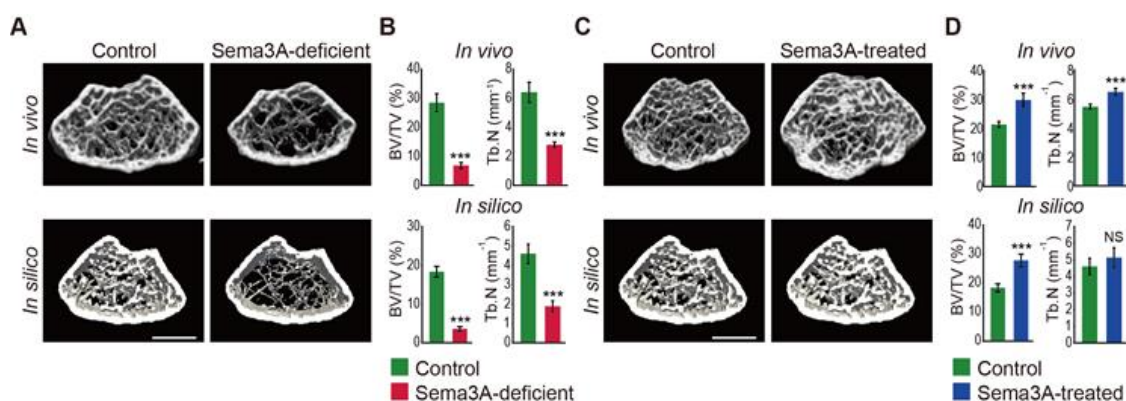


図 2-15 Sema3A 分子の発現を変動させる *in silico* 実験と対応する *in vivo* 実験の比較
 (A) Sema3A 欠損マウスにおける海綿骨の構造。(B) Sema3A 欠損マウスにおける骨体積分率 (BV/TV) と骨梁数 (Tb.N)。(C) Sema3A 治療マウスにおける海綿骨の構造。(D) Sema3A 治療マウスにおける骨体積分率と骨梁数。

中村 (和) は、脳の中で心理や情動を処理する「心」の領域と「体」を調節する領域とをつなぐ「心身相関」の神経伝達路を発見した (Science. 2020, 367(6482):1105-1112)。心理ストレスや情動が体の調節に影響を与え、さまざまな身体反応が生じる「心身相関」は広く知られていたが、脳の中で、ストレスや情動といった「心」の信号がどのようにして「体」を調節する仕組みに作用するのかは大きな謎であった。中村 (和) らは、ラットを使った実

²³⁾ https://www.tmd.ac.jp/archive-tmd/kouhou/20190118_2.pdf

²⁴⁾ https://www.amed.go.jp/news/release_20200307.html

験によって、心理ストレスや情動を処理する大脳皮質の中の背側脚皮質/背側蓋紐（DP/DTT）と呼ばれる領域から、生体調節に重要な交感神経系を制御する視床下部へストレス信号を伝達する神経路を発見した。この神経伝達路は、パニック障害や心因性発熱などのストレス関連疾患の治療法の開発において標的となる経路として有望であると考えられる（名古屋大学プレスリリース「心と体をつなぐ心身相関の仕組みを解明 ～ ストレス関連疾患の新たな治療戦略へ～」²⁵⁾（図 2-16）。

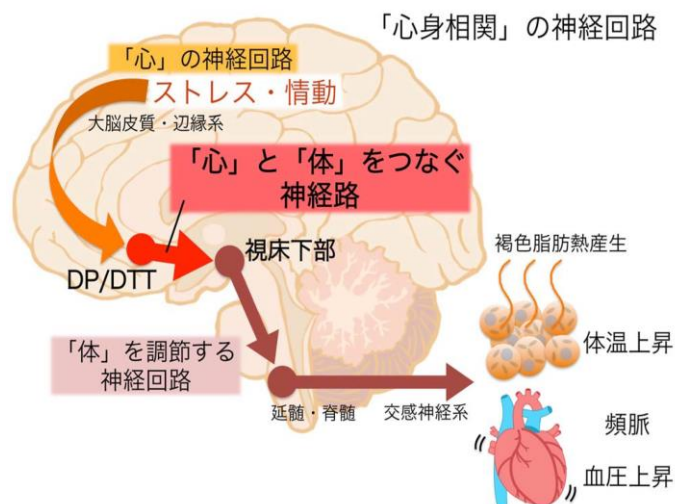


図 2-16 明らかになった心身相関の神経回路
大脳皮質や辺縁系で処理されたストレスや情動の信号をDP/DTTで統合し、視床下部へ伝達することで「心」と「体」をつなぐ心身相関の神経伝達路（赤）を明らかにした。

藤生と岩見は、さきがけ研究期間中から共同研究を行い、心不全に関連する心臓－脳－腎臓のネットワークを見出し、心臓マクロファージがアンフィレギュリンを分泌して、心臓の機能を維持していることを発見した（Nat Med. 2017, 23(5):611-622、JST プレスリリース「心不全の新しいメカニズムを解明～新しい治療法の開発に期待～」²⁶⁾（図 2-17）。

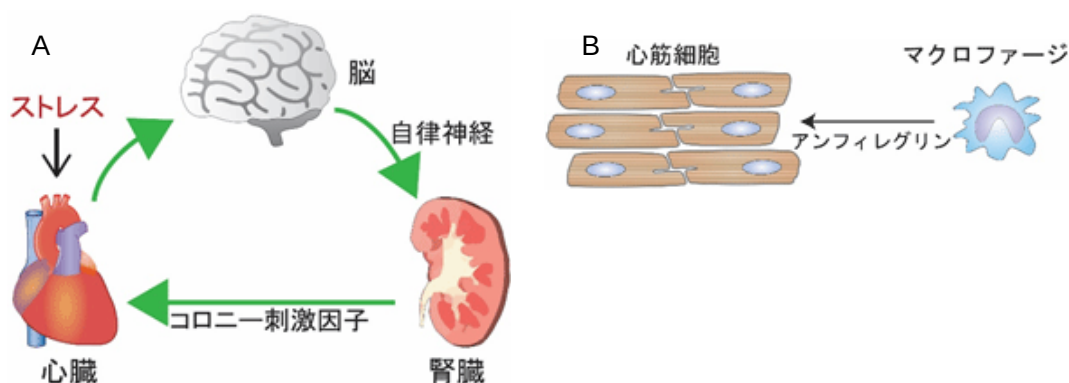


図 2-17 心臓－脳－腎臓をつなぐ新しい臓器の連結機構

A. 心臓に負担がかかると脳と神経を介して腎臓が活性化され、腎臓からコロニー刺激因子が放出され心臓マクロファージの活性化が始まる。
B. 心臓マクロファージは心臓への負担が増加すると心筋細胞を助けるアンフィレギュリンを分泌する。

²⁵⁾ https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/research/pdf/Sci_200306.pdf

²⁶⁾ <https://www.jst.go.jp/pr/announce/20170411-2/index.html>

藤生は、この成果をさらに発展させ、心筋細胞の収縮の同期に重要な心筋細胞間のギャップジャンクションの形成に心臓マクロファージが分泌するアンフィレグリンが必要であることを発見した (Nat Commun. 2021, 12(1):1910)。心臓が血液を送り出すポンプとして正常に動き続けるためには、心臓を構成する多数の心筋細胞が同期して、正しいリズムで収縮することが必要であるが、どのように心筋細胞同士の収縮の同期が維持され、正常な心臓の動きが維持されているのかについては、不明であった。この研究成果により、心臓が正常に働くために必要な新しい仕組みが明らかになったことで、今後、不整脈や心臓突然死の新しい診断・治療・予防へつながることが期待される (AMED プレスリリース「心臓が正しく動くために必要な新しい仕組みを発見—心臓突然死の治療に期待—」²⁷⁾ (図 2-18)。

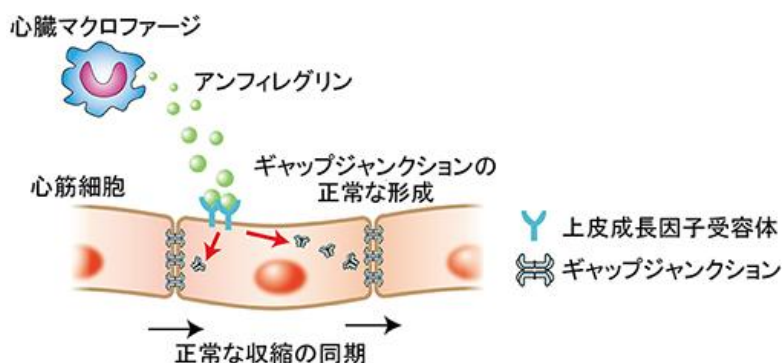


図 2-18 心臓マクロファージが分泌するアンフィレグリンが心臓突然死を防いでいる

岩見は、B 型肝炎ウイルス (HBV) の宿主細胞表面から細胞内部への侵入開始には、細胞の生存に必須であり多様な生理機能を有している膜タンパク質上皮成長因子受容体 (EGFR) が重要な役割を果たしていることを明らかにした。HBV は受容体であるナトリウムタウロコール (NTCP) と結合することで標的細胞に吸着するが、その後細胞内への侵入がどのように制御されているかは不明であった。岩見らは、EGFR が NTCP と相互作用して細胞内を移動し、HBV は NTCP-EGFR 複合体と共に細胞表面から細胞内へと侵入することを明らかにした。EGFR を標的とした抗がん剤は既に開発されており、その一つであるゲフィチニブが HBV 感染を阻害することも示した

(Proc Natl Acad Sci U S A. 2019, 116(17):8487-8492、九州大学プレスリリース「B 型肝炎ウイルスを細胞内へと導くものたち—ウイルスの細胞内侵入経路を解明—」²⁸⁾ (図 2-19)。また、岩見らは、COVID-19 患者の臨床データを収集し、数理モデルを用いて分析し、患者間でウイル

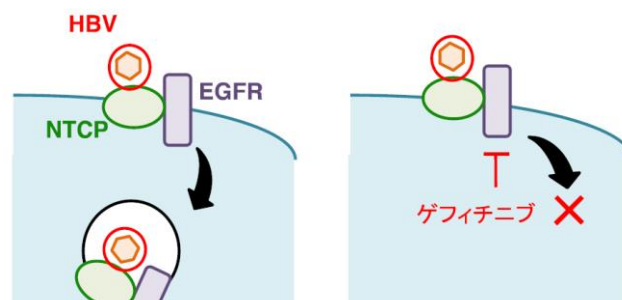


図 2-19 HBV 細胞内侵入モデル(左)と阻害方法(右)

²⁷⁾ https://www.amed.go.jp/news/release_20210326.html

²⁸⁾ https://www.kyushu-u.ac.jp/f/35601/19_04_01_2.pdf

ス動態、特にウイルスの減衰速度に大きな差があることを見出した。さらに、数理モデルを用いてランダム化比較試験を再現するシミュレーターを開発し、発症後間もない患者のみを試験に参加させることで必要被験者数を 500 人程度に抑えることができることを世界で初めて示した (PLoS Med. 2021, 18(7):e1003660)。この研究で用いられているウイルス感染動態に基づく臨床試験のシミュレーターは医師主導臨床試験 (jRCT2071200023) の設計に用いられ、異例の早さで既に現在、国内で実施されている (九州大学プレスリリース「数理モデルによる臨床試験シミュレーターを開発—感染症に対する標準治療法の早期確立に貢献—」²⁹⁾ (図 2-20)。

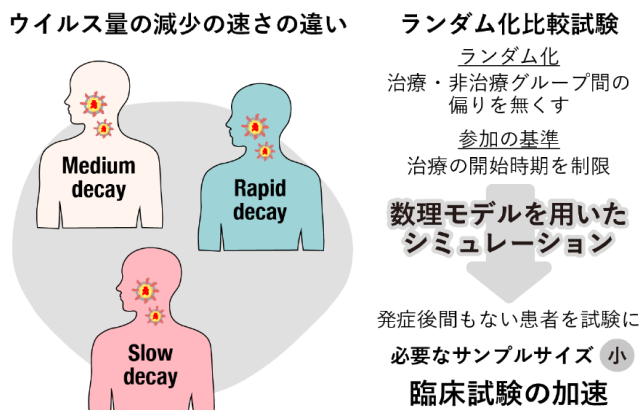


図 2-20 治療効果推定にバイアスを与える交絡因子として COVID-19 患者のウイルス量の時間変化の違いを見出した。

村松は、アペリンと APJ 受容体（アペリンをリガンドとする G タンパク質共役型受容体）の働きによって、脳や脊髄の神経回路を構成する髄鞘が修復することを発見した (Nat Aging. 2021, 1:284-294)。髄鞘の脱落は、指定難病の多発性硬化症などの病変に認められる特徴であり、また健常な高齢者の脳でも観察される変化で、病態や老化による神経機能との関連が指摘されている。この研究成果から、APJ 受容体の活性化が高齢者の脳機能の向上や多発性硬化症などの疾患の治療に有効である可能性が考えられる (AMED プレスリリース「老いた脳の修復力を回復させるメカニズムを発見」³⁰⁾ (図 2-21)。

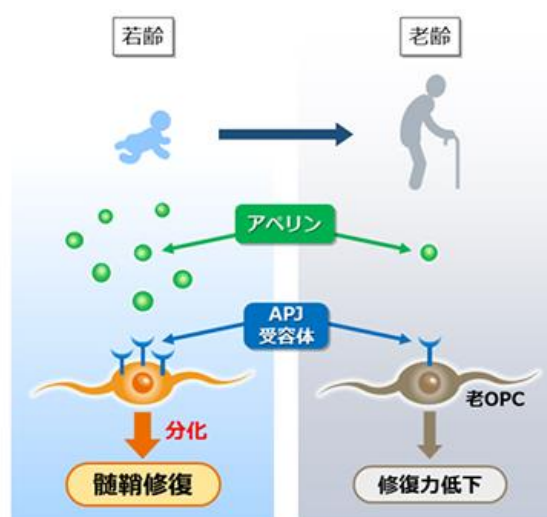


図 2-21 老化による髄鞘修復力低下のメカニズム

²⁹⁾ https://www.kyushu-u.ac.jp/f/44253/21_07_07_01.pdf

³⁰⁾ https://www.amed.go.jp/news/release_20210316-01.html

和氣は、ミクログリアが血液脳関門の機能を制御することを発見し、そのメカニズムを初めて明らかにした (Nat Commun. 2019, 10(1):5816)。血液脳関門は、脳環境を体循環系の環境と隔離する構造で、脳内外への物質の行き来を制限することで脳内の環境を一定に保つ働きがある。感染症や自己免疫疾患などの全身性の炎症によりこの機能は低下することが知られているが、全身性の炎症によって血液脳関門の機能がどのように破綻していくのか、その詳細な経過およびメカニズムは不明であった。和氣らは、生体2光子顕微鏡を用いて、全身性の炎症に伴って血液脳関門の機能が破綻する過程を詳細に観察した結果、血液脳関門に対してミクログリアの作用は時間の経過によって保護的なものから障害的なものへ変化し、血液脳関門機能の制御に重要な役割を担うことが示された。また、ミクログリアの活性化を抑制することで血液脳関門の機能異常が改善することと、そのメカニズムについて世界に先駆けて明らかにした。近年、パーキンソン病やアルツハイマー型認知症、統合失調症などの精神・神経変性疾患において血液脳関門機能の異常が示されているため、今後、ミクログリアを介した血液脳関門の機能制御はこれらの疾患の予防法・治療法につながる可能性がある (神戸大学プレスリリース「精神・神経変性疾患の治療に朗報！ ～脳内の免疫細胞であるミクログリアが血液脳関門の機能を制御することを発見～」³¹⁾ (図 2-22)。

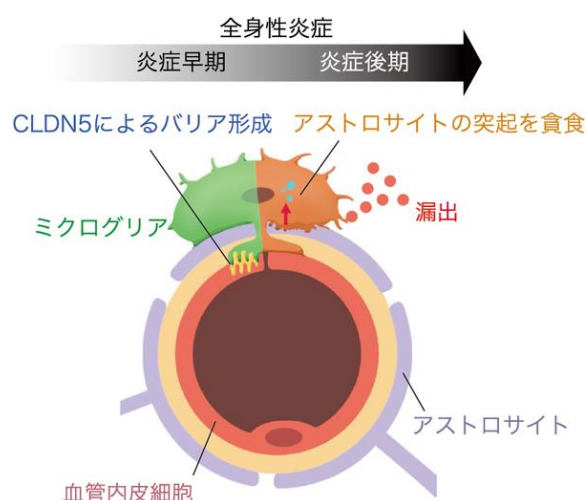


図 2-22 炎症による血液脳関門の経日的変化とミクログリアの機能

がん悪液質はがん患者に多くみられる合併症の 1 つで、体重減少や骨格筋量減少などにより、QOL（生活の質）の低下、予後不良の要因となる。平林は、ショウジョウバエモデルにおいて、がんによって誘発された筋肉の消耗が腫瘍の増殖を促進していることを明らかにした (Nat Commun. 2020, 11(1):4653)。平林らは、筋肉の消耗が病気の結果だけでなく、腫瘍が積極的に筋肉の消耗を促進し、結果として生じる生成物が腫瘍の成長をさらに促進していることを発見した。すなわち、腫瘍が発現する栄養輸送体は筋肉タンパク質の分解によって生じたアミノ酸の中で、主にプロリンを細胞に輸送することを明らかにした。さらに、インドール-3-プロピオン酸 (IPA) をショウジョウバエに与えると腫瘍の増殖および筋肉の消耗も抑えられ、また、IPA がヒト癌細胞の腫瘍増殖を抑制できることも示した。

松田は、損傷したミトコンドリアだけを限定的にオートファジー分解する「ミトコンドリアオートファジー（マイトファジー）」を解析する過程で、既知のオートファジー因子をベ

³¹⁾ https://www.kobe-u.ac.jp/research_at_kobe/NEWS/news/2019_12_20_01.html

イトとした免疫沈降実験－質量分析を行うことにより、効率的なオートファジー関連因子のスクリーニングを実現し、オートファジーシステムに関わることが知られていなかった2つのタンパク質 BCAS3 と C16orf70 を、新規オートファジー因子として同定した(Autophagy, 2021, 17(8):2011-2036)。BCAS3 と C16orf70 は通常時は細胞質に存在するが、ミトコンドリア損傷やアミノ酸飢餓によって形成される隔離膜に集積した。また、タンパク質間相互作用解析や免疫染色によって、BCAS3 と C16orf70 が結合して複合体を形成しており、この両因子の結合を阻害するとオートファジー時の集積も起こらないことが判明した（東京都医学総合研究所リポゾトリ「哺乳類のオートファジー経路に関わる新規因子：BCAS3-C16orf70 複合体の発見」³²⁾（図 2-23）。



図 2-23 哺乳類細胞において BCAS3 と C16orf70 複合体は、BCAS3 の WD40 ドメイン中の脂質結合領域を介して、オートファジーで形成される隔離膜上に局在化する。

一般的に long non-coding RNA (lncRNA) は、タンパク質をコードせず RNA そのものが機能に関与していると考えられていたが、松本は、さきがけ研究期間中、「生理作用を持つ一部の lncRNA はスモールプロテインをコードしている」という予想外の新しい概念を確立することに成功した。松本は、研究期間終了後、これまで lncRNA とされていたマウス遺伝子座 (Gm9999) から産生される精子の機能に必須な2種類の精子特異的タンパク質 (Kastor と Polluks) を世界で初めて発見し、これらがミトコンドリア外膜に局在して、協調的に電位依存性アニオンチャンネル Voltage-dependent anion channel 3 (VDAC3) を制御し、精子におけるミトコンドリア鞘の形成と雄の生殖能力の獲得に必須であることを明らかにした。精巣には他にも多くの隠れたタンパク質が存在する可能性があり、隠れたスモールタンパク質をさらに同定・解析していくことによって、精子形成の理解がより深まり、不妊症の原

³²⁾ <https://www.igakuken.or.jp/topics/2021/0126.html>

因解明や治療につながることを期待される。(Nat. Commun. 13(1):1071、九州大学プレスリリース「2種類の小さなタンパク質が精子ミトコンドリアの形態を制御する～男性不妊のメカニズムの一端を解明～」³³⁾ (図 2-24)。

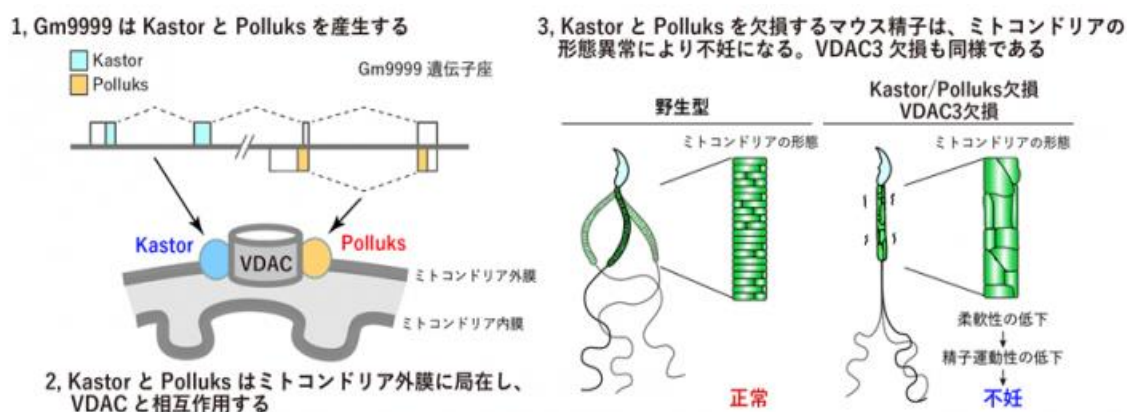


図 2-24 Gm9999 遺伝子座から産生される Kastor と Polluks は精子ミトコンドリアの形態制御に必須である。

山本は、さきがけ研究期間中に確立した、マウス生体内で全臓器・細胞で共通の生体エネルギー物質であるアデノシン三リン酸 (ATP) の量と動態を細胞レベルで定量的かつ非侵襲的に計測する技術を応用して、急性腎障害で最も障害を受ける近位尿細管における腎虚血後の ATP 動態を観察し、急性期の近位尿細管の ATP 回復は、急性期の障害度を反映するだけでなく、腎予後をも決定する可能性があることを示し、エネルギー代謝の恒常性破綻が急性腎障害からの回復、非回復と密接に関連することを明らかにした (J Am Soc Nephrol. 2020, 31(12):2855-2869、京都大学プレスリリース「生体腎におけるエネルギー動態イメージング法の確立ー近位尿細管のエネルギー代謝が腎予後を決定するー」³⁴⁾ (図 2-25)。

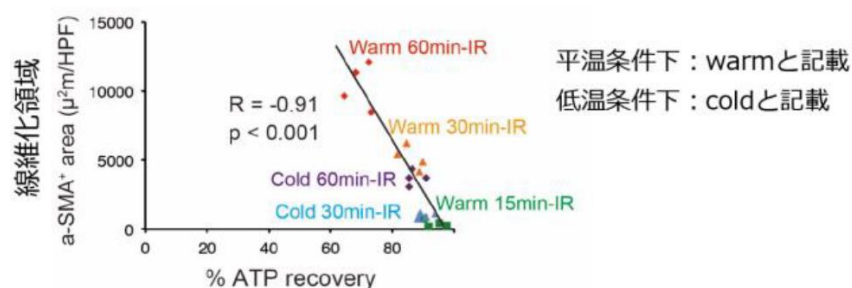


図 2-25 虚血時間が長いほど近位尿細管 ATP 回復は不良であり、急性期の近位尿細管 ATP 回復と慢性期の線維化領域は強い負の相関を示す。

³³⁾ <https://www.kyushu-u.ac.jp/ja/researches/view/728/>

³⁴⁾ https://ashbi.kyoto-u.ac.jp/ja/wp-content/uploads/sites/4/2020/10/20201012_research-result_yanagita.pdf

2.3.3 研究成果の社会・経済への貢献

佐伯は、国際医療研究センターにおいて「インスリン分泌促進ペプチド」(特願 2019-12945、PCT/JP2020/001791) および「褐色脂肪細胞上清、その調製法、および、使用」(特願 2020-537087、PCT/JP2019/031897) を株式会社 ID ファーマと共同出願し、「ヒト褐色脂肪細胞活性化作用を持つ食品由来物質に関する研究」について株式会社 1 社と、「ヒト褐色脂肪細胞上清の生理活性作用に関する研究」について株式会社 1 社と共同研究を実施している。

丹羽(隆)は、昆虫発育に関与する分子を効率よく阻害する化合物を探索することで、環境調和型の創農薬研究において国内企業と共同研究を実施中である。

岩部は、株式会社 Xenoma と運動バイオマーカーおよび新規テキスタイル型ウェアラブルデバイスの開発を行っている。

梶島は、皮膚の痒みに IL-31 受容体の中和抗体が作用することを解明し、中外製薬株式会社およびマルホ株式会社とアトピー性皮膚炎治療薬ネモリズマブ(ミチーガ)を共同開発、製品化した。また、梶島は、皮膚のバリア機能の低下に JAK-Stat3/6 経路が関与することを解明し、「皮膚バリア機能改善剤」として特許を取得(特許第 6448214 号)した。この成果から、日本たばこ産業株式会社および鳥居薬品株式会社とアトピー性皮膚炎治療薬デルゴシチニブ(コレクチム軟膏)を共同開発し、製品化した。

長井は、富山大学大学院医学薬学研究部(医学)免疫バイオ・創薬探索研究講座・高津聖志客員教授とテイカ製薬株式会社をセットアップ企業として、難病自己免疫疾患全身性エリテマトーデスに対する新たな治療薬の共同開発を行った。

中岡は、さきがけの成果である特許「肺高血圧症治療薬およびそのスクリーニング方法」(特許第 6359921 号)を基に、最重症ラット肺高血圧症モデルの Sugen5416/低酸素ラット系において、IL-21 受容体欠損ラットで病態が正常化することを見出し、抗 IL-21 アプタマーを株式会社リボミックと共同開発進行中である。また、出願中の特許「肺高血圧症のマーカー」(PCT/JP2021/000736) および「重症肺高血圧症、治療抵抗性肺高血圧症、又は薬剤性肺高血圧症の予防又は治療薬」(PCT/JP2022/000285)を活用し、国内製薬企業から薬剤提供を受けて PAH の重症度の診断法および AHR 阻害薬による PAH 治療法の開発を行っている。

中島は、超高齢化社会に伴い増加している運動機能の低下や破綻は、要介護から寝たきり状態、そして、死亡への転帰をとる全人類社会において極めて重大な問題であることから、運動器の恒常性の維持と向上、その破綻に伴う全身性疾患の病因メカニズムの謎を解き明かすことを目的とし、外資系製薬企業と運動器を制御する創薬シーズに関する共同研究を展開している。

中村(亨)は、大阪大学とインタセクト・コミュニケーションズ株式会社との共同研究講座に所属し、IoT や ICT デバイスで計測される日常生活下における行動・心理・生理・環境生活情報などから、日常生活に内在する健康リスク要因を明確化し、疾患発症や病態変化を予測、さらに制御(行動変容)するための基礎研究と社会実装を見据えた研究技術を開発している。具体的には、①行動異常に基づく精神・神経疾患の新規診断技術の開発、②日常生

活下でのウェアラブルデバイスによる行動・状態推定技術の開発、③生体ビッグデータ解析、④Ecological Momentary Assessment (EMA) / Just-in-Time Adaptive Intervention (JITAI) によるシステム健康行動学解析等を行っている。これまでに、健康リスクの予測、制御に関する研究技術を開発し、高齢者向け Well-being 診断システムをシニア向けマンションに導入した。一方、アステラス製薬株式会社とウェアラブルデバイスデータからのネガティブ感情検出アルゴリズム性能を検討中である。

藤生は、シンプレクスクオンタム株式会社と共同出願した特許「情報処理システムおよびプログラム」(特許第 6893002 号) により、心房細動の検知デバイス「心電くん」を開発し、製造販売している。本製品は 2020 年 4 月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) より医療機器として認証された。また、富士通株式会社と心臓病の検出に関する共同研究も進行中である。

岩見は、前述のように無症状および軽症 COVID-19 患者に対するネルフィナビルの有効性および安全性を探索するランダム化非盲検並行群間比較試験 (臨床試験 jRCT2071200023) を実施している。また、株式会社サイエンスグローブを設立し、取締役役に就任、「知的好奇心を呼び起こし、科学に対する理解を育むことで、次世代の人材を育成し、「より良い未来」を創造する」という理念の基、幼児～高校生を対象に学習ツールを展開している。

原田は、がん抑制機構の破綻と低酸素応答機構の活性化を繋ぐ分子基盤の解明をテーマとし、生体内に生じた異常な低酸素微小領域をいち早く検出することを可能とする血中マーカーを新たに発見した (国際特許出願済み)。既に特異抗体も作製し、体外診断用医薬品の開発に向けた研究を開始している。また、がん患者の予後予測・がんの早期発見・がんの個別改良の実現に向けて極めて有用な血漿バイオマーカーに関して、京都大学医学部附属病院で臨床研究を開始しており、企業との秘密保持契約も締結し、体外診断用医薬品の開発を進めている。

松元は、低磁場核偏極による生体分子の超高感度センシング技術の開発をテーマとし、水素ガスを偏極源に、常温・低磁場条件で ^{13}C の MRI 信号が数万倍に増幅された代謝トレーサーを瞬時に製造することが可能な核偏極誘導装置の基盤技術開発に成功した。関連特許「分極転移装置、およびマイクロ流路デバイス」(特願 2021-537372、PCT/JP2020/030152) が審査中である。日本レドックス株式会社、株式会社 Transition State Technology、東レエンジニアリング株式会社との産学連携で、さきがけ研究で始めた水素ガス駆動の ^{13}C 励起装置を共同開発した。日本レドックス株式会社へ実施許諾を行い、前臨床研究用装置として 2021 年に製品化、販売を開始した。現在、民間企業 2 社とヒト用の医療機器としての薬事承認へ向けた共同開発を進めている。

2.3.4 その他の特記すべき事項

今回調査した 41 名のうち、採択時には教授は 2 名のみであったが、さきがけ研究期間終了時には 10 名、本調査時点では 21 名に増加した。他の研究者についても、16 名が採択後

昇進・昇格を果たし、その内6名は研究室の主宰者（PI）となっており、キャリアアップの面からも実績が挙げられている。