

戦略的創造研究推進事業
— 一個人型研究(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」

研究領域事後評価用資料

研究総括：春日雅人

2018 年 2 月

目 次

1. 研究領域の概要	1
(1) 戦略目標	1
(2) 研究領域	5
(3) 研究総括	5
(4) 採択課題・研究費.....	6
2. 研究領域および研究総括の設定について.....	10
3. 研究総括のねらい	12
4. 研究課題の選考について	12
5. 領域アドバイザーについて	14
6. 研究領域の運営について	15
7. 研究を実施した結果と所見	16
8. 総合所見	18

1. 研究領域の概要

(1) 戦略目標

「先制医療や個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」

① 達成目標

先制医療や個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。

○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

○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

○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

② 将来実現しうる重要課題の達成ビジョン

本戦略目標においては、生体を 1 つの恒常性維持機構としてとらえ、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。

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とらえるのではなく、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うえでの診断・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」及び「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。

③ 具体的内容

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とらえ、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つつ、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とらえ、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とらえ、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すものである。

具体的には、以下の通り。

「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。

「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。

「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とらえることができる。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とおして、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。

④政策上の位置付け（政策体系における位置付け、政策上の必要性・緊急性等）

本戦略目標は、「新成長戦略」（平成 22 年 6 月閣議決定）、「第 4 期科学技術基本計画」（平成 23 年 8 月閣議決定）等に掲げられている、ライフイノベーションの推進に向けた政策課題の解決に貢献するものである。

具体的には、平成 22 年 6 月 18 日、閣議決定された「新成長戦略」において、「ライフイ

ノベーションによる健康大国戦略」として、「安全性が高く優れた日本発の革新的な医薬品、医療・介護技術の研究開発を推進する」と述べられている。本戦略目標では、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を解明することにより、副作用のない創薬の実現や、新たな疾患治療法の開発を目指す。また、平成 23 年 8 月 19 日に閣議決定された「第 4 期科学技術基本計画」において、「Ⅱ. 将来にわたる持続的成長と社会の実現 4. ライフイノベーションの推進 iii) 安全で有効性の高い治療の実現」として、「治療の質と安全性と有効性の向上に向けて、疾患の層別化、階層化等に基づく創薬を推進し、国民の遺伝背景に基づいた副作用の少ない医薬品の投与法の開発を進める」と述べられており、本戦略目標においては、治療の質向上のため、ライフステージに応じた恒常性機構の動的な変容を解明することにより、そのステージに適した治療法の確立を目指す。

さらに、「平成 24 年度科学技術重要施策アクションプラン」（平成 23 年 7 月 21 日科学技術政策担当大臣 総合科学技術会議有識者議員）においても、ライフイノベーションの項目の重点的取組として、「糖尿病等の生活習慣病の合併症に特化した予防、診断、治療に関する研究開発（新規）」が掲げられている。本戦略目標においては、疾患を恒常性維持機構の破綻ととらえ、その疾患メカニズムを解明することにより、糖尿病等の生活習慣病の予防、診断、治療に関する研究開発の進展に貢献することを目指す。

⑤他の関連施策との連携及び役割分担・政策効果の違い

本戦略目標は文部科学省等のライフサイエンス関係の事業によって開発された計測技術や解析技術を活用するとともに、1 つの臓器や細胞に着目した研究の成果を活用し、生体レベルの恒常性維持機構の統合的理解の実現を目指すものである。

例えば、文部科学省において実施している「分子イメージング研究戦略推進プログラム」で開発された低分子化合物の生体内動態を観察する技術を活用し、本戦略目標において、低分子化合物を介した内分泌系の多臓器間のネットワークに着目した課題を実施することが可能となる。また、科学技術振興機構の CREST「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」（平成 22 年度設定）等の免疫系に関する研究成果を活用し、本戦略目標において、免疫系の多臓器間のネットワークや、免疫系と神経系・内分泌系・血液系との関係性に着目した課題を効果的に実施することが可能となる。

なお、科学技術振興機構の CREST「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」（平成 23 年度設定）においては、細胞レベル、ミリ秒レベルでの解析に主眼が置かれており、本戦略目標とは異なるものの、その研究の成果は、本戦略目標での研究にも活かすことができるため、成果を共有することにより効果的に研究が推進されることを期待する。

⑥科学的裏付け（国内外の研究動向を踏まえた必要性・緊急性・実現可能性等）

諸外国においては、計測技術の進展を受け、近年になって、「複雑系生物学」という名称

で、領域横断的なアプローチによる補助金や制度の新設が行われている。拠点としては、米国サンタフェ研究所、EU のパラライム研究所がある。また、アジアの複雑系生物学の拠点をめし、シンガポールのナンヤン工科大学では、複雑系研究プログラムが 2011 年 8 月より開始された。ヒトに着目した制度の例としては、米国で 2008 年から開始されている国立科学財団の「ヒト生命科学における複雑系モデルのデータ統合」というプログラムがある。これはヒトの個別臓器や細胞の様々な要素を先端技術で計測し、そのデータを統合化する試みである。

一方で、国内においては、脳内の神経系と血管系や内分泌系との関わりなど、特定の臓器に関する研究の発展形として、臓器内での細胞等のコミュニケーションに関する研究は行われているが、多臓器間のコミュニケーションに着目し生体の統合的理解を目指した研究は、多くは行われていないのが現状である。

学術コミュニティにおいては、生体の統合的理解の重要性が議論されており、平成 23 年 10 月 8 日には、20 を越える学会からの共催・協賛・後援を受け、学術シンポジウム「多臓器円環のダイナミクス」（東京大学理学部小柴ホール）が開催された。シンポジウムでは、生体の統合的理解を目指すために必要な事項について、技術的な面に加え、人材育成や研究推進の制度の在り方について、議論が交わされた。

このように、国内外において、生体を統合的に理解するための取組みが始められつつあるところであり、我が国が国際的な競争に先駆けて研究を実施するためにも、一刻も早く国内の研究の戦略的な推進を行う必要がある。

⑦検討の経緯

平成 20 年 9 月に、科学技術振興機構研究開発戦略センター(CRDS)が、俯瞰ワークショップ「ライフサイエンス分野の俯瞰と重要研究領域」を開催し、「神経・免疫・内分泌 統合研究」を重要研究領域として抽出した。CRDS は、恒常性研究に関する戦略ワークショップ(平成 23 年 1 月)等を踏まえ、戦略プロポーザル「ホメオダイナミクス」をとりまとめた。同プロポーザルにおいては、生体の恒常性のうち、特にライフステージによって動的に変容しつつ安定を維持する「ホメオダイナミクス」機構の理解と制御を目的とした統合的な研究の重要性が指摘されている。

学術コミュニティにおいても、生体の統合的理解の重要性が議論されており、平成 23 年 10 月 8 日に、20 を超える学会からの共催・協賛・講演を受け、学術シンポジウム「多臓器円環のダイナミクス」が開催された。

本戦略目標は、これらの検討の結果を踏まえて作成したものである。

⑧留意点

本戦略目標は、神経系・免疫系・内分泌系・血液系等の既に構築されている学術領域を超え、生体を 1 つの機構としてとらえ、横断的な領域の構築を目指すものであり、現在、

専門分野毎に細分化されている臨床医学に対して、統合的アプローチを提案するものである。したがって、研究課題の採択や評価は、複数の学術領域や臨床現場との連携という観点からも行われることが望ましい。

また、横断的な領域の重要性を理解し、維持するための土壌として、本事業における取組と並行して、学術コミュニティにおいて、研究支援体制の構築、医学教育・研究のあり方の見直し、長期的な人材育成を促すための新しい評価制度の検討などの取組みが行われることを期待したい。

(2) 研究領域

本研究領域は、生体をひとつの恒常性維持機構としてとらえ、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に挑戦する研究を対象とする。このような研究を推進することにより、生命体を統合的に理解することが可能になり、対症療法でない、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の実現を目指す。

具体的には、下記の視点をもった研究を推進した。

- ① 多臓器間の機能ネットワークを体系的に捉える視点
- ② 恒常性維持機構の時間的变化を捉える視点
- ③ 疾患の原因としての恒常性維持機構の破綻を捉える視点

以上の視点を踏まえて、神経系・免疫系・内分泌系・血液系等の既に構築されている学術領域を超え、生体を1つの機構としてとらえた、分野横断的な研究を対象とした。

(3) 研究総括

春日雅人（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）

(4) 採択課題・研究費

(百万円)

採択年度	研究者	所属・役職 上段：研究終了時 下段：応募時	研究課題	研究費*
2012 年度	梶村真吾	カリフォルニア 大学サンフラン シスコ校・アシス タントプロフェ ッサー 同上	褐色脂肪―骨格筋間の 新たな臓器間ネットワ ークの解明	42
	片山義雄	神戸大学・講師 同上	骨を要とする多臓器恒 常性維持機構の解明	44
	久万亜紀子	東京大学・助教 東京医科歯科大 学・助教	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	40
	佐伯久美子	国立国際医療研 究センター研究 所・室長 同上	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	40
	新藏礼子	奈良先端科学技 術大学院大学・教 授 長 浜 バイ オ 大 学・教授	腸管 IgA 抗体による腸 内細菌制御機構の解明 と応用	51
	成 耆鉉	理化学研究所・ 研究員 科学技術振興機 構・さきがけ研究 者	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	40
	丹羽隆介	筑波大学・准教授 同上	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	41

	三浦 恭子	北海道大学・准教授 慶應義塾大学・訪問研究員	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	46
	山口良文	東京大学・准教授 東京大学・助教	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	39
	渡部徹郎	東京医科歯科大学・教授 東京大学・准教授	血管の動的恒常性の破綻による疾患進展機構の解明	46
2013 年度	岩部真人	東京大学・特任准教授 東京大学・特任助教	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	40
	上野将紀	新潟大学・特任教授 科学技術振興機構・さがけ研究者	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	40
	梶島健治	京都大学・教授 京都大学・准教授	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	43
	鎌倉昌樹	富山県立大学・講師 同上	女王蜂における寿命制御機構の解明	45
	久場敬司	秋田大学・教授 秋田大学・准教授	RNA 分解による生体恒常性維持機構の解明と制御	45
	久保田浩行	九州大学・教授 東京大学・特任准教授	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	39
	佐藤 卓	東京医科歯科大学・講師 東京医科歯科大学・特任助教	組織修復における幹細胞—免疫システム関連機構の解明	40

	志内哲也	徳島大学・准教授 徳島大学・講師	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	40
	長井良憲	富山大学・客員教 授 富山大学・客員准 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	40
	中岡良和	国立循環器病研 究センター研究 所・部長 大阪大学・助教	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	44
	中島友紀	東京医科歯科大 学・教授 東京医科歯科大 学・准教授	運動器の動的恒常性を 司るロコモ・サーキット の解明	43
	中村和弘	名古屋大学・教授 京都大学・講師	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	40
	中村 亨	東京大学・特任准 教授 東京大学・特任助 教	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	37
	藤生克仁	東京大学・特任助 教 同上	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 持機構の解明	40
	村松里衣子	大阪大学・准教授 大阪大学・助教	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	47
	和氣弘明	神戸大学・教授 自然科学研究機 構・助教	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	44
2014 年度	岩見真吾	九州大学・准教授 同上	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	47

	川根公樹	京都産業大学・准教授 同上	腸管の恒常性における細胞死と DNA 分解の役割	49
	篠原正浩	東京医科歯科大学・講師 同上	骨組織による糖・脂質代謝制御の分子メカニズムの解明	48
	武田憲彦	東京大学・助教 同上	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	50
	西村 智	自治医科大学・教授 同上	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	40
	丹羽美苗	ジョンス・ホプキンス大学・アシスタントプロフェッサー ジョンス・ホプキンス大学・リサーチアソシエイト	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	41
	羽鳥 恵	慶應義塾大学・特任准教授 同上	代謝の時間制御を目指した食事時計の多臓器恒常性維持機構の解明	45
	原田 浩	京都大学・教授 京都大学・特定准教授	pH 恒常性制御による動物個体の形態維持とその破綻	42
	平林 享	インペリアルカレッジロンドン・グループリーダー マウントサイナイ医科大学・博士研究員	生体の恒常性変容とがん進行の相互関係の基盤解明	40

	松田憲之	東京都医学総合研究所・副参事研究員 同上	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	40
	松本有樹修	九州大学・准教授 科学技術振興機構・さきがけ研究者	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	40
	松元慎吾	北海道大学・准教授 米国立がん研究所・スタッフサイエンティスト	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	40
	御簾博文	金沢大学・准教授 金沢大学・特任助教	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	39
	山口新平	大阪大学・助教 ハーバード医科大学・博士研究員	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	40
	山本正道	科学技術振興機構・さきがけ研究者 群馬大学・助教	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	47
			総研究費	1744

*各研究課題とも3年間の見込み総額

2. 研究領域および研究総括の設定について（JST 記載）

(1) 研究領域選定の理由

本研究領域は、生体の動的恒常性に着目し、その俯瞰的な理解と制御を目指すものである。現状の生命科学研究、特に医学研究においては、神経系、免疫系、内分泌系、血液系や各臓器等の研究に細分化される傾向が強いことが有識者への聞き取り調査結果から明らかになった。すなわち、本戦略目標が掲げる、生体を1つの恒常性維持機構としてとらえ多臓器間の関連を俯瞰しつつ恒常性維持機構の解明を行う研究は主流とは言えず、それぞれの研究者が個別の分野ごとに研究を行うことが多いのが現状である。

そのような中で本戦略目標を達成していくためには、潜在的に生体を1つの恒常性維持機構として捉えようと考えている多くの研究者の力を集め、新たな視点で研究領域を創出

する取り組みが必要であり、既存の様々な知見を結集して新たな知見を作り上げていくチーム研究、恒常性維持機構を新たな視点かつ独創的な発想で解明する個人研究など、様々なアプローチでの研究が行われる必要がある。

さがけにおいては、個人の独創的なアイデアを元に研究を推進するさがけにより、細分化されている研究領域の垣根を越え、既存の知見では到達し得ないような多臓器間のコミュニケーションに係る研究が進み、新たな生命科学の解明に向けた先駆的なアプローチが可能となると考えられる。以上のことから、さがけを選定することは適切である。

なお、CREST 及びさがけの領域運営に当たっては、戦略目標の達成という共通目的の下で、十分な連携を行う。

具体的には、研究総括間で緊密な意見交換を行うだけでなく、CREST で遂行される研究課題に、個人の独創的知見で研究を行う個人型研究さがけ研究の成果を活かすなどして、連携を強化していく。研究の進展によって戦略目標を達成し、それを社会に還元することで、ライフイノベーション創出につながると期待される。

本研究領域の発足によって、CREST、さがけともに、生体を 1 つの恒常性維持機構として捉えようと考えている多くの研究者から独創的かつ挑戦的な優れた研究提案が多数見込まれる。

(2) 研究総括指定の理由

春日雅人氏は、糖尿病における研究において、インスリンが作用するメカニズムやその異常について取り組み、細胞レベル、個体レベルで糖尿病が発症する仕組みの解明に大きく貢献した。また、代謝学・内分泌学などの研究も進めており、本戦略目標に掲げる研究を先駆的に行ってきたと言える。これらの研究での成果により、2007 年に紫綬褒章を受章し、国際賞としては日本人初となる Claude Bernard Prize や鈴木万平記念糖尿病国際賞を受賞するなど広く功績が称えられており、本研究領域の研究に対して優れた先見性と洞察力を備えていると判断される。

また、神戸大学医学部附属病院長や国立国際医療センターの理事・研究所長を歴任しており、また、代表者として学術創成研究や特定領域研究を率いていたことから適切な研究マネジメントを行う経験も豊富であり、研究プロジェクトのみならず、組織運営においても高いマネジメント能力を有し、民間財団主催の若手研究者支援事業で審査委員長を務めた経験を有するなど研究総括としての的確な指導・助言ができると期待される。

さらに、日本糖尿病学会や日本臨床分子学会の理事長、日本内分泌学会や日本肥満学会の理事、日本内科学会評議員などを歴任しており、本戦略目標が関連する分野の多くの研究者から信頼されており、また、新学術領域研究専門委員会の主査を務めていたことから、選考に当たって公平な評価を行うことができると考えられる。

以上のとおり、春日雅人氏は、先見性や、適切な研究を行う上でのマネジメント能力、関連分野の研究者からの信頼なども十分であり、さがけ研究領域の研究総括として適任

であると考えられる。

(JST 公開資料「新規研究領域の事前評価」より引用)

3. 研究総括のねらい

生体には、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に維持する機構、すなわち恒常性維持機構が存在し、これは生命現象の基本原理のひとつであると考えられてきたが、非常に広範かつ複雑な機構であるために最近まではほとんど解析されてこなかったというのが現状である。しかしながら、近年の遺伝子改変マウス作製技術の進歩は臓器間シグナルクロストークの存在を明らかにしてきた。そして、各種の網羅的検索技術の進歩やバイオインフォマティクスの進展に加えてスーパーコンピュータの性能向上等により、多臓器間の機能ネットワークで結ばれた恒常性維持機構とその破綻のメカニズムを統合的に理解する機が今まさに熟してきたと言える。

本研究領域では、多臓器間の機能ネットワークの解明とその制御を目指す研究、発達から老化までのライフステージに応じた恒常性維持機構の変容の解明を目指す研究、発症を恒常性維持機構の破綻という視点から生活習慣病の発症機序の解明ならびにその制御を目指す研究を対象とする。以上の研究を進展させることができれば、副作用のない創薬の開発や、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、更には患者さんのライフステージに応じた最適な医療を実現することができ、高齢化社会に必要な先制医療の基盤技術の創出に大きく資することになる。

生体の動的恒常性維持機構という広範かつ非常に複雑な系を理解するには多面的な視点や考え方が必要なのは明らかである。そこで、本研究領域では「多臓器間機能ネットワークとその統合」という切り口で、神経学・免疫学・内分泌学・血液学等の既に構築されている学術領域を越えた視点を持った研究課題を、臨床医学、基礎医学、基礎生物学の分野から募集したいと考えている。また、上記の分野に加えて、恒常性という生命現象に対する新たな原理や概念の創出を目指して、数理生物学、システム生物学を含めたさまざまな分野からの応募についても期待している。そして、このようなさまざまな分野の研究者が一堂に会して活発に交流することにより相乗的な効果が生じ、それが各研究における新しい視点としてフィードバックされることを期待するものである。

4. 研究課題の選考について

本研究領域は、生体を1つの恒常性維持機構として捉え、①多臓器間の機能ネットワークを体系的に捉える視点、②恒常性維持機構の時間的变化を捉える視点、③疾患の原因としての恒常性維持機構の破綻を捉える視点を持っている研究を推進する。

第1回目となる2012年度の公募には、234件の応募があった。研究の分野の内訳を見ると、さまざまな分野から幅広い応募があった。これらの研究提案について内分泌・代謝、炎症・免疫、細胞・組織・骨、遺伝子・ゲノム・DNA、脳・神経、循環器・血液、発生・

再生、体内時計、モデル、イメージング、生活習慣病という仮分類を行い12名の領域アドバイザーに加えて、11名の外部査読者のうち3名が1件の提案を査読し書類選考を行った。

応募234件の内訳は、内分泌・代謝：26件、炎症・免疫：28件、細胞・組織・骨：19件、遺伝子・ゲノム・DNA：31件、脳・神経：47件、循環器・血液：30件、発生・再生：10件、体内時計：4件、モデル：8件、イメージング：11件、生活習慣病：20件となっていた。また、大挑戦型の希望者は52名であった。

書類査読の結果から書類選考会での検討を経て、特に優れた研究提案24件を選び、これらの提案者に対して面接選考を行った。そして領域アドバイザーの意見も参考に、最終的には10件を採択するに至った。女性研究者による提案も4件採択した。

2013年の2回目の募集では、数理生物学の視点からの提案を期待していることを強調し、数理生物学分野の研究者に応募を促した。結果、全体で308件の応募があった。研究分野の内訳を見てみると、さまざまな分野から幅広い応募があり、応募308件の内訳は、精神・神経・脳：76件、感染：11件、代謝・糖尿病：44件、遺伝・分子生物学：21件、細胞生物学：31件、免疫：33件、幹細胞：11件、骨・筋代謝：13件、時間生物学：12件、腫瘍生物学：9件、循環器：21件、その他：26件、その中で数理生物学関連は19件であった。そして領域アドバイザーの意見も参考にして、最終的には16件を採択するに至った。

2014年の3回目の募集は340件の応募があり、分野別内訳は、内分泌・代謝：22件、炎症・免疫：38件、細胞・組織・骨：51件、遺伝子・ゲノム・DNA：21件、脳・神経：92件、循環器・血液：27件、発生・再生：27件、体内時計：10件、その他：52件であった。当該年度は、公募の最終年度ということもあり、多くの研究者が応募してきた。評価は大変難しく、最終的には、本領域が目指している生命を統合的に理解し、対症療法でない、生体を理解した上での診断・治療法の開発、年齢・ライフステージに応じた最適な医療の実現、及び、本研究領域の今後の発展という観点と、専門分野、年齢、地域性等も総合的に考慮して決定した。最終的には15件を採択するに至った。また、数理生物関係の研究者を採択したことで、領域内での共同研究が積極的におこなわれるようになり、異分野交流も上手く推移したと考えられる。

採択者一覧

①多臓器間機能ネットワーク	③恒常性維持の破綻
【H24年度】 - 骨格筋と褐色細胞のクロストーク(梶村) - 発育進行を協調的に支配する様々な器官からのシグナル(丹羽) - 脳を介さない骨を起点とした末梢臓器間シグナルネットワーク(片山) - 冬眠における多臓器間ネットワーク(山口) 【H25年度】 - 心臓マクロファージと臓器連関(藤生) - 組織幹細胞と免疫システム連関機構(佐藤) - 生活習慣病に対する自然免疫系と代謝内分泌系のクロストーク(長井) - 脳と抹消器官の新たな恒常性維持クロストーク機構(中村和弘) - 皮膚恒常性維持機構と他臓器のアレルギークロストーク(嵯島) - 骨と筋肉の臓器連関クロストーク“ロコモサーキット”の解明(中島) 【H26年度】 - 骨代謝と糖代謝のネットワーク(篠原) - 血管・間質境界での生体恒常性維持(西村) - lncRNAから翻訳されるスモールプロテインによる恒常性維持(松本) - 超偏極13C MRIによる多臓器ネットワークの可視化(松元) - ヘパトカインによる全身の恒常性維持(御藤)	【H24年度】 - 恒常性維持の安定、擾乱物質(佐伯) - 腸内細菌と慢性炎症(新蔵) - 血管内皮細胞と内皮間葉転換の分子機構(渡部) - 恒常性維持機構と合成・分解 オートファジーに焦点を当て解明(久万) 【H25年度】 - RNA分解と恒常性維持機構(久場) - 栄養摂取バランスと恒常性維持機構の破綻(岩部) - ロイヤラクチンと寿命制御機構(鎌倉) - 内皮細胞と心血管の恒常性維持機構(中岡) - 中枢神経系の心血管系液性因子による修復(村松) - 神経回路による恒常性機能破綻メカニズム(上野) - 身体疾患から起こる免疫変容がきたす神経回路恒常性破綻(和氣) 【H26年度】 - 細胞死による恒常性維持(川根) - 心線維化メカニズムの解明(武田) - pH恒常性制御機構の破綻(原田) - 糖尿病によるがん悪性化(平林) - ミトコンドリア恒常性とパーキンソン病(松田)
②恒常性維持機構の時間的变化	④理論・計算科学との融合
【H24年度】 - 胎生期、幼児時期と成人の生活習慣病(成) - 老化予防機構の解明(三浦) 【H25年度】 - 抹消臓器間、中枢-抹消間代謝と生体リズムの動的恒常性(志内) 【H26年度】 - 神経-内分泌系の経時的クロストーク(丹羽美苗) - 食事時計による恒常性維持機構(羽鳥) - ゲノムインプリンティングによる生体恒常性維持(山口) - 生体丸ごとの全時間スケールに起こる反応の解析(山本)	【H24年度】 - 採択なし 【H25年度】 - 精神疾患における行動制御系の破綻原理と診断技術(中村享) - インスリン時間パターン作用不全と恒常性(久保田) 【H26年度】 - ウイルス感染に伴う生体システムの力学的理解(岩見)

5. 領域アドバイザーについて

領域アドバイザー名 (専門分野)	終了時の所属	役職	任期
植木 浩二郎 (インスリンシグナリング、インスリン分泌機構、肥満)	国立国際医療研究センター研究所 糖尿病研究センター	センター長	平成 24 年 10 月～平成 30 年 3 月
黒川 峰夫 (内科学・血液・腫瘍内科学)	東京大学 大学院医学系研究科	教授	平成 24 年 10 月～平成 30 年 3 月
小室 一成 (循環器)	東京大学 大学院医学系研究科	教授	平成 24 年 10 月～平成 27 年 3 月
小安 重夫 (免疫学)	理化学研究所	理事	平成 24 年 10 月～平成 28 年 5 月

品川 朗 (創薬探索研究、ゲノム科学)	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	平成 27 年 10 月～平成 30 年 3 月
反町 典子 (免疫学)	国立国際医療研究センター研究所 分子炎症制御プロジェクト	プロジェクト長	平成 24 年 10 月～平成 30 年 3 月
内匠 透 (神経科学、時間生物学)	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	平成 24 年 10 月～平成 30 年 3 月
竹田 秀 (内科学・内分泌代謝学・骨代謝学)	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科	教授	平成 24 年 10 月～平成 28 年 7 月
丹澤 和比古 (応用生命工学)	理化学研究所 技術基盤研究センター	コーディネーター	平成 24 年 10 月～平成 30 年 3 月
本田 賢也 (免疫学・腸内細菌学)	慶應義塾大学 医学部	教授	平成 24 年 10 月～平成 30 年 3 月
水島 昇 (分子細胞生物学)	東京大学 大学院医学系研究科	教授	平成 24 年 10 月～平成 30 年 3 月
箕越 靖彦 (生理学)	自然科学研究機構 生理学研究so	教授	平成 24 年 10 月～平成 30 年 3 月
望月 敦史 (数理生物学)	理化学研究所 望月理論生物学研究室	主任研究員	平成 24 年 10 月～平成 30 年 3 月

6. 研究領域の運営について

(1) 研究総括の研究領域運営方針や研究領域のマネジメントについて

生体の動的恒常性維持機構という広範かつ非常に複雑な系を理解するには多面的な視点や考え方が必要なのは明らかである。そこで、本研究領域では「多臓器間機能ネットワークとその統合」という切り口で、神経学・免疫学・内分泌学・血液学等の既に構築されている学術領域を越えた視点を持った研究課題を、臨床医学、基礎医学、基礎生物学の分野から募集した。また、恒常性という生命現象に対する新たな原理や概念の創出を目指して、

数理生物学、システム生物学を含めたさまざまな分野からも積極的に採択し、領域内の研究の活性化を積極的に図った。採択に際しては本領域の分野が多岐にわたることから 12 名の領域アドバイザー及び外部評価者 11 名の 23 名の陣容にて対応した。その結果として、1 期 10 名、2 期 16 名、3 期 15 名の合計 41 名の研究者を各分野から採択することが出来た。そして、このようなさまざまな分野の研究者が一堂に会して活発に交流することにより相乗的な効果が生じ、それが各研究における新しい視点としてフィードバックされることを期待した。

領域会議においては異分野研究者との交流を積極的に推進し、共同研究の芽が出てくるように議論の場を設けた。その結果として、本領域内での共同研究、他の研究領域の研究者との共同研究や企業との共同研究も 24 件に至った。論文の Nature、Science、Cell 誌等への掲載もあり、活発な研究が推進された。

(2) 研究テーマの導き方について

研究者のサイトビジットにおいては国内の研究者 36 名の研究室を訪問、海外の研究機関所属の研究者 5 名については、帰国の際、研究総括の所属機関居室にて個別に研究進捗状況の報告を受け、議論を行い、必用であれば研究者へ指示をおこなった。

本領域の研究者とは年 2 回の領域会議などをベースに、積極的に議論を行い、必用な場合はさきがけ研究テーマの推進方針等の修正を指示した。また、領域アドバイザーには、研究者との個別相談には積極的ににかかわるよう事前に依頼を行った。

予算に関しては研究の進捗に応じて、研究予算の増額（100 万円～500 万円）や、共同研究の芽が出てきた場合は積極的にアドバイザーからの支援や予算の増額（1 件につき 100 万円程度）をおこない、研究の加速を図った。

(3) 研究領域としての人材の輩出・成長状況について

本領域の研究期間中における各研究者に昇進状況は下記のようになった

- ① 教授へ昇進：10 名
- ② 准教授へ昇進：9 名
- ③ 講師へ昇進：2 名
- ④ その他昇進：4 名

研究領域全体で、61%の研究者が研究期間中に昇進した。また、研究期間終了後に教授に 1 名、准教授に 1 名の昇進もあった。

多くの研究者がその成果を評価され、種々の研究機関で重要な役割を担いつつあり、新しい分野を担う若手研究者のリーダーが育ちつつあると考えている。

7. 研究を実施した結果と所見

本研究領域では、多臓器間の機能ネットワークの解明とその制御を目指す研究、発達か

ら老化までのライフステージに応じた恒常性維持機構の変容の解明を目指す研究、発症を恒常性維持機構の破綻という視点から生活習慣病の発症機序の解明ならびにその制御を目指す研究を対象とし、研究を進展させることができれば、副作用のない創薬の開発や、対症療法ではない生体全体を理解した上での診断・治療の開発、更には患者さんのライフステージに応じた最適な医療を実現することができ、高齢化社会に必要な先制医療の基盤技術の創出に大きく資する本研究領域の当初目標はほぼ達成できたと考える。

ショウジョウバエ、マウスあるいはハムスターを用いてその恒常性維持機構の解明に迫った、いずれの研究課題も着実に成果をあげたと評価できる。本研究領域の趣旨に最も合致した成果をあげた研究としては、褐色脂肪の熱産生以外の機能が代謝の恒常性に重要な働きをしていることを見出した研究（梶村慎吾研究者）、骨細胞と胸腺あるいは脂肪組織とを結ぶネットワークの存在を明らかにした研究（片山義雄研究者）ならびに心負荷時における腎-心-脳の臓器関連機序を解明した研究（藤生克仁研究者）をあげることができる。また、最も臨床応用が近いと考えられる研究は、腸管 IgA 抗体による腸管細菌叢の制御に関する研究（新藏礼子研究者）で今後の進展が期待される。また、冬眠に関する研究（山口良文研究者）ならびにハダカデバネズミに関する研究（三浦恭子研究者）はまだ緒に着いたばかりであるが、将来、エネルギー代謝等の恒常性維持機構ならびにその老化における変容に関して新しい視点をもたらしてくれることが期待される。

計算科学の研究者（中村亨研究者、久保田浩行研究者、岩見真吾研究者）の採択により領域での議論の幅が広がり、本領域内外の共同研究も数多く実施された。生活習慣病、免疫疾患、精神・神経疾患（岩部真人研究者、中村和弘研究者、梶島健治研究者、和氣弘明研究者）等の研究はより綿密な研究が多く、新しい診断治療の方法などの契機になる成果が得られている。

特許出願についても国内外を含め 32 件におよぶ出願がなされている。論文については Nature、Science、Cell 誌を含め 194 件に上った。海外講演については 108 件に上った（ただし、特許出願、論文掲載、招待講演等について、3 期生は研究終了 4 か月前迄の成果である）。

本領域研究終了後の研究資金としては日本医療研究開発機構（AMED）の創薬基盤推進研究事業や AMED-CREST の研究、科学研究費補助金新学術領域へつながった研究テーマも複数あり、また、国内外の企業との共同研究も生まれた。

人材的には研究期間中に 10 名が教授へ昇進、9 名が准教授へ昇進、2 名が講師へ昇進、その他 4 名の昇進があり、本研究領域全体で 61%の研究者の昇進があった。

受賞については文部科学大臣表彰若手科学者賞 4 件、日本学術振興会賞 3 件、日本学士院学術奨励賞 1 件、をはじめとして、PECASE Award（The Presidential Early Career Award for Scientists and Engineers from the White House）や Bowditch Award（Henry Pickering Bowditch Award）等、著名な受賞は 24 件を数える。

8. 総合所見

本領域のような生体の動的恒常性維持機構という広範かつ非常に複雑な系を理解するには多面的な視点や考え方が必要であり、研究総括の先見性と洞察力は領域のマネジメントに有効に機能した。また、研究者からの相談にはその都度タイムリーな指示、予算の増額などの援助をおこない、研究の進捗を図り数多くの新しい治療診断の方法などの契機になる成果を得ることが出来た。

以上のことから、本領域の設定、研究総括の人選等、成功したと言える

(以上 JST 文責)。

領域研究者の 3 回の採択には生体の動的恒常性維持機構という広範で非常に複雑な系を理解出来る領域アドバイザーや外部評価者の人選が功を奏し、採択者の所属研究機関や地域等も考慮し、アドバイザーからの意見をもとに、バランスよく採択できたと考えられる。

研究の成果については、前述したように本研究領域の趣旨に最も合致した成果を出した梶村慎吾研究者、片山義雄研究者、藤生克仁研究者、臨床応用が期待される成果を出した新藏礼子研究者、新しい視点での成果が期待できる山口良文研究者や三浦恭子研究者や生活習慣病、免疫疾患、精神・神経疾患に関する成果が出ている岩部真人研究者、中村和弘研究者、杵島健治研究者、和氣弘明研究者等、多くの研究者を輩出することができた。他にも数多くの新しい治療診断の方法などの契機になる成果が得られたと考える。

全体として、異なる背景を持つ研究者が情報を共有し、諸分野の共進をもたらす研究環境を整えることに成功したと考えている。多くの研究者がその成果を評価され、種々の研究機関で重要な役割を担いつつあり、新しい分野を担う若手研究者のリーダーが育ちつつあると考えている。また、研究総括のマネジメントの下、多くの異分野を背景に持つ研究者の間で研究協力、共同研究が育つ等の成果を上げつつある。

以上