

戦略的創造研究推進事業
個人型研究（さきがけタイプ）
追跡調査報告書

「遺伝と変化」領域（1994年度発足）

2006年3月



はじめに

戦略的創造研究推進事業の個人型研究（さきがけ）は、時代を先駆ける科学技術の芽を創ることを目的とする事業であり、1991年に「さきがけ研究21」として発足してから15年の歴史を持っています。今後もさきがけを、時代の変化に応じてより発展させていくためには、これまで培われてきた制度の運営方法のうち、目的を達するために有効であった部分と、改善すべき部分を正確に認識（評価）する必要があると考えられます。このため科学技術振興機構（以下、JSTと略記）では、事後評価を補完するとともにさきがけの事業運営に資することを目的として、研究終了後一定期間を経た後、研究成果の発展状況や活用状況、参加研究者の活動状況等について調査を行うこととしています。なぜなら、本追跡調査の調査対象である基礎研究の場合、その成果が目に見える形で実を結ぶまでに長い時間を要することが多く、研究終了直後の事後評価だけではその成果を知ることは困難だからです。

さきがけの追跡調査では、時代を先駆ける科学技術の芽が創られるきっかけを提供することができたかどうかを評価することが最も重要です。このため、今回は下記の3点に焦点を絞って調査を行いました。

「過去の研究実績にとらわれず、研究者個人のアイデアを重視した採択」

「領域会議を通じた研究者ネットワークの構築」

「所属組織から独立して研究を実施することを通じた、研究者の自立・成長の促進」

さきがけにおける追跡調査は平成14年度から開始しましたが、その方法論はまだ確立されておりません。そのため、本追跡調査においても、前回の手法にとらわれることなく制度の目的に合った調査方法を模索するというスタンスをとっています。

今回の調査では、研究者に対するアンケートによってさきがけ前後の研究の発展状況を調査するだけでなく、第三者の視点から客観的な調査を行う事を目的として、領域アドバイザーの方々にも意見を伺いました。また、外部調査機関の協力のもと、発表論文数や主要成果論文の被引用件数等の数値データを他の研究者の統計値と比較し、さきがけ終了後の状況を客観的に把握することに努めました。

今回の調査にあたりご協力いただいた関係各位に深く感謝いたします。

2006年3月

独立行政法人 科学技術振興機構

戦略的創造事業本部 研究推進部 研究第二課

目次

1. エグゼクティブサマリー	1
2. 調査目的	4
3. 調査対象	4
3.1. 研究領域の概要	4
3.2. 参加研究者と研究課題一覧	4
3.3. 研究総括・領域アドバイザー	8
4. 調査方法と経過	8
4.1. 基礎データの収集	10
4.2. 研究者に対するアンケート調査および研究サマリーの作成	10
4.2.1. アンケート調査	10
4.2.2. 研究サマリー	11
4.3. 研究総括・領域アドバイザーに対するアンケート調査	12
4.3.1. 調査項目	12
4.3.2. 調査対象および回答者数	13
4.4. データの整理・補完・集計・分析	13
4.4.1. データの整理・補完	13
4.4.2. 数値データの集計・分析	14
4.5. 領域アドバイザーの意見調査	15
4.6. 研究総括による総評	16
5. 調査結果	16
5.1. 各課題の成果および現状	16
5.1.1. 採択時の位置づけ	16
5.1.2. 現時点での評価	18
5.2. 研究者ネットワークの形成	19
5.2.1. ネットワークの形成	19
5.2.2. 共著論文	20
5.2.3. 共同プロジェクト	20
5.3. 研究者の成長	20
5.3.1. 論文数の推移	20
5.3.2. 主要成果論文の被引用件数の年次推移	21
5.3.3. 論文被引用件数に関する評価	22
5.3.4. 特許出願件数の推移	24
5.3.5. グラント獲得金額の推移	25
5.3.6. 役職および職位の推移	26
5.3.7. 教授就任時の年齢	28

5.3.8. 受賞.....	28
5.4. 研究総括総評.....	30
6. 謝辞.....	32
参考資料（研究サマリー）.....	33

1. エグゼクティブサマリー

< 制度概要 >

さきがけ研究では研究総括のマネジメントのもと、研究総括・領域アドバイザーの助言を得て、同じ研究領域に集まった様々な機関やバックグラウンドの研究者と交流・触発しながら、個人が独立した研究を推進する。

< 追跡調査目的 >

本制度では下記の3点を特色として運用している。

過去の研究実績にとらわれず、提案内容を重視した採択 領域会議 ¹ を通じた研究者ネットワークの構築 所属組織から独立して研究を実施することを通じた、研究者の自立・成長の促進

本追跡調査では、各研究課題の事後評価を補完するとともにさきがけ研究の評価に資することを目的として、研究終了後一定期間を経た後、研究成果の発展状況や活用状況、参加研究者の活動状況等について調査を行い、本制度の特色が活かされたかどうかの検証を行うことを目的とする。なぜなら、本追跡調査の調査対象であるさきがけ研究の場合、その成果が目に見える形で実を結ぶまでに長い時間を要することが多く、研究終了直後の事後評価だけではその成果を知ることは困難だからである。

< 追跡調査結果 >

過去の研究実績にとらわれず、提案内容を重視した採択

研究総括及び領域アドバイザーへの意見調査から、採択当時、新たな領域開拓が期待された課題（以下、「萌芽的・挑戦的課題」）は18件、既に参画する研究者が多かった研究分野の中でトップレベルの研究成果が期待された課題（以下、「トップレベル課題」）は11件であった。

研究者が自身の研究活動をまとめた資料（以下、研究サマリー）を判断材料として、萌芽的・挑戦的課題のうち、新たな領域を開拓することに成功したと見られた課題は18件中11件、トップレベル課題のうち、成果を上げて当該分野を牽引していると思われる課題は11件中5件であり、萌芽的・挑戦的課題について高い成果が認められた。他の萌芽的・挑戦的課題についても、今後研究の認知度が上がっていくことが期待される。

領域会議を通じた研究者ネットワークの構築

さきがけ研究は個人で進める研究制度であるが、様々な分野の研究者との意見交換、議論を通して、研究に広がりを持たせることが可能となる。そのような交流を促進する上で

¹1年に2回、研究総括、領域アドバイザー、研究者が一堂に会し、各研究者が研究内容・進捗状況を報告する合宿形式の会議

研究者ネットワークが重要な役割を果たす。

31 課題の研究分野は多岐に亘っており、学際的な研究領域が構築されたことは明白である。さきがけ研究者のアンケートの中で、自由記述のコメントを寄せた研究者（11名）のうち10名が本制度を経験する中で役立ったと思うことに「領域会議を通じた研究者ネットワーク」を挙げている。その効果としては、同じ立場で研究に臨む研究者がいることで、研究上の困難を克服するモチベーションにつながったことや、学会等では出会うことのない研究者との議論から多くのインスピレーションを得て、多面的なものの見方ができるようになったというものであり、研究者自身の成長や研究テーマの進展にも大きく寄与していることが示された。また、さきがけ終了後に他のさきがけ研究者と共同プロジェクトを開始したケースや共著論文を発表したケースも複数件あり、さきがけで形成されたネットワークによって研究者の研究活動の幅が広がっていることが示された。

所属組織から独立して研究を実施することを通じた、研究者の自立・成長の促進

さきがけ研究では、研究期間中はJSTに所属し（所属機関との兼務も可能）研究機器等の調達も所属機関ではなくJSTが直接行う。これは研究者が所属機関・研究室のヒエラルキーから解放され、独立して研究を行えるようになることで、研究者に3年の間、さきがけ研究に集中して取り組んでもらうことを目的としている。

実際に、さきがけ研究開始前、さきがけ研究中、さきがけ研究終了後～現在までで、発表論文数、特許出願数、獲得ファンド額などを比較したところ、いずれの項目においてもさきがけ終了後のアクティビティが向上していることが認められた。更に、さきがけ研究者の論文平均被引用件数を調べたところ、同分野の論文の平均値と比較して高い被引用件数を示している。

また、研究者のアクティビティを計る別の指標として、職位の推移に着目した。さきがけ後に教授となった研究者は9名で、そのうち2名は30代での就任であった。

<まとめ・今後の制度のあり方>

本追跡調査の結果から、研究成果、研究者の研究活動の両方の観点で本制度の目標が達成されていることが示された。しかしながら、研究総括や領域アドバイザーの見解として、必ずしも採択当初のねらい通りにいかなかったと見られる課題もある。その要因としては、技術的な困難を解決できなかったということ以上に、研究者個人の置かれている研究環境の影響が大きく、研究テーマや研究手法の巧拙とは異なる要因が関わっていた。

さきがけでは様々な研究環境の研究者が集まっているにもかかわらず、大半の研究者は優れた研究成果を挙げており、若手研究者の独創的な個人研究を支援し、成果につなげるという意味では、研究資金の提供に留まらず、個人研究に専念できるような環境の整備が重要であることが改めて浮き彫りになった。さきがけ研究制度の仕組みはこの観点での支援が盛り込まれており、このことも研究成果につながっていると考えられる。

本制度の仕組みは海外の有識者からも高い評価を受けている²。スウェーデンでは、将来の研究リーダーとなる人材を育成することを目的に、若手研究者にまとまった研究資金と独立して研究を実施できる環境を与える“INGVAR Grants”制度³がSwedish Foundation for Strategic Researchによって2000年に設立された。2003年4月、この制度の対象となっている若手研究者と、さきがけ研究者を含む日本の若手研究者によるワークショップが開催され、活発な意見交換が行われた。また、アメリカ合衆国でも類似の制度が設立された。

本追跡調査時点で明確に成果を判断できるまでには至っていない課題もあるが、研究テーマごとに成果が判断できるまでに要する時間はそれぞれ異なっていると思われ、今後も継続して動向を注視していくことが重要と考えている。

² JST戦略的創造研究推進事業国際評価委員会報告書、平成18年8月公表予定、戦略的創造研究推進事業国際評価委員会

³ Individual Grant for the Advancement of Research Leaders

2. 調査目的

戦略的創造研究推進事業の個人型研究(さきがけタイプ)(以下、さきがけ研究)において、事後評価を補完するとともに事業に係わる評価に資することを目的として、研究終了後一定期間を経た後の研究成果の発展状況や活用状況、参加研究者の活動状況等を調査し、客観的事実について収集する。

3. 調査対象

本調査では 1994 年度に発足した「遺伝と変化」領域を調査の対象とする。

3.1. 研究領域の概要

種や個体の同一性を維持する「遺伝」の機能と、細胞、組織、器官、個体あるいは種における形態や生理的機能の多様性を生み出す「変化」の機能に着目する。具体的には、遺伝子の転写、細胞の複製、組織や器官の再生、個体の生殖などに代表される複製に関する研究、及び、突然変異、ウイルスの迅速な自発的变化機構、発がん代表される脱分化、免疫応答、遺伝子の選択的発現機構、細胞の組織や器官への分化などに代表される変化に関する研究を含む。

3.2. 参加研究者と研究課題一覧

表 3.2-1、表 3.2-2、表 3.2-3 に参加研究者と研究課題の一覧を示す。採択年度により 1 期生、2 期生、3 期生に分かれる。各研究期間は、1 期生：1994 年 10 月～1997 年 9 月、2 期生：1995 年 10 月～1998 年 9 月、3 期生：1996 年 10 月～1999 年 9 月である。

なお、2 期生、3 期生には、2 年間の期間延長が認められた研究者があり、その期間は 2 期生：1999 年 5 月～2001 年 4 月、3 期生：2000 年 3 月～2002 年 2 月である。

表 3.2-1 参加研究者と研究課題一覧（1期生）

氏名	応募時の所属・役職	現在の所属・役職	さきがけ研究課題名
石橋 誠	京都大学 医学部解剖学第一講座 助手	京都大学 大学院医学研究科 講師	哺乳類神経分化の機構を探る
江口 直美	(財)大阪バイオサイエンス研究所 特別研究員	早稲田大学 先端バイオ研究所 客員教授	輸送蛋白質から進化した PGD 合成酵素
熊谷 善博	住友電気工業(株) バイオメディカル研究部 主席研究員	日本医科大学 医学部 助教授	抗体を利用した HIV ワクチンの設計
桑名 貴	国立水俣病総合研究センター 基礎研究部 病理室 室長	(独)国立環境研究所 環境研究基盤技術ラボラトリー 室長	発生工学を使うとウズラにハトを生ませられるか?
芝 清隆	癌研究会癌研究所 研究員	(財)癌研究会癌研究所 部長	マイクロ遺伝子重合による遺伝子の創出
瀬谷 司	大阪府立成人病センター研究所 主幹 補体研究室長	北海道大学 大学院医学研究科 教授	悪性細胞を除去する免疫活性化遺伝情報
Marc S. Lamphier	大阪大学 細胞生体工学センター 客員研究員	(株)エーザイ ボストン研究所	転写因子による細胞癌化の制御
升田 裕久	理化学研究所 遺伝性化学研究室 研究員	情報通信研究機構 関西先端研究センター 専攻研究員	染色体分離装置の作られる仕組みを探る
水野 健作	九州大学理学部生物学科 代謝生理学講座 助教授	東北大学 大学院生命科学研究所 教授	空間認知に関わる情報伝達分子
森 望	南カリフォルニア大学 アンドラス老年学研究所 助教授	長崎大学 大学院医歯薬総合研究科 教授	神経選択的サイレンサー

表 3.2-2 参加研究者と研究課題一覧（2期生）

氏名	応募時の所属・役職	現在の所属・役職	さきがけ研究課題名
相垣 敏郎	東京都立大学理学部 生物学教室 助教授	首都大学東京 都市教養学部 教授	新しい遺伝子探索システムの開発とその応用
石野 史敏	東京工業大学 遺伝子実験施設 助教授	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 教授	父親、母親に由来するゲノムの機能的差異
岩本 亮	久留米大学 分子生命科学研究所 細胞工学研究部門 助手	大阪大学 微生物病研究所 助教授	膜結合型増殖因子によるジャクスタクライン
梅津 桂子	奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 助手	奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 助手	染色体再編の分子メカニズムを探る
後飯塚 僚	東京大学農学部 獣医内科学教室 助手	東京理科大学 生命科学研究所 助教授	免疫系の多様性を産み出す分子基盤
佐邊 壽孝	京都大学ウイルス研究所 助教授	(財)大阪バイオサイエンス研究所 分子生物学部門 研究部長	細胞はどのようにして動くか？
澤田 新一郎	ニューヨーク大学医療センター スカボール研究所 博士研究員	埼玉医科大学付属病院 精神神経科 助手	HIV リセプターを発現するトランスジェニックマウス
澁谷 浩司	北海道大学薬学部 生体機能化学講座 助教授	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 教授	TAK1 は Xenopus 初期発生の背腹軸に関与する
濱田 文彦	大阪大学微生物病研究所 発癌制御研究分野 助手	MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, UK., Division of Cell Biology Research associate	Wnt/Wingless シグナル伝達経路の新たなコンポーネントの同定
東島 眞一	岡崎国立共同研究機構 基礎生物学研究所 助手	岡崎統合バイオサイエンスセンター 助教授	トランスジェニックゼブラフィッシュによる神経回路網の可視化

表 3.2-3 参加研究者と研究課題一覧（3期生）

氏名	応募時の所属・役職	現在の所属・役職	さがけ研究課題名
伊藤 嘉浩	京都大学大学院工学研究科 材料化学科 助教授	(独)理化学研究所 主任研究員	臓器再生をめざすバイオ材料
黒田 真也	奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 助手	東京大学 大学院理学系研究科 教授	細胞接着のダイナミクス
小阪 美津子	岡崎国立共同研究機構 基礎生物学研究所 助手	(独)理化学研究所 体性組織 幹細胞研究ユニット ユニットリーダー	眼組織再構築へのアプローチ
近藤 滋	京都大学大学院医学研究科 講師	名古屋大学 大学院理学研究科 教授	動物の体に発生する化学反応の波
笹井 芳樹	カリフォルニア大学 ロサンジェルス校医学部 生化学教室 ハワード・ヒューズ医学研究所 特別研究員	(独)理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター グループディレクター	神経分化を始めさせるスイッチ分子群
中村 卓郎	NCI-Frederick Cancer Research and Development Center, Scientist Associate	(財)癌研究会癌研究所 発癌研究部 部長	白血病原因遺伝子としての homeobox 遺伝子
西脇 清二	日本電気(株) 基礎研究所探索研究部 主任研究員	(独)理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター チームリーダー	細胞の移動方向を調節する遺伝子
野口 悟	国立精神神経センター神経研究所 流動研究員	国立精神・神経センター 疾病研究第一部第二研究室 室長	筋ジストロフィーをおこす分子メカニズム
細谷 俊彦	東京大学遺伝子実験施設 助手	(独)理化学研究所 脳科学総合研究センター ユニットリーダー	新しい転写調節因子ファミリーと細胞分化
森 郁恵	九州大学理学部 生物学科 助手	名古屋大学 大学院理学研究科 教授	過去の体験に基づく好き嫌いの決定機構

山口 正洋	京都大学医学部 神経細胞薬理学講座 日本学術振興会特別研究員	東京大学 大学院医学系研 究科 講師	脳の神経幹細胞を可視 化して機能を探る
-------	--------------------------------------	--------------------------	------------------------

3.3. 研究総括・領域アドバイザー

表 3.3 研究総括⁴・領域アドバイザー⁵一覧（敬称略）

氏名	現所属	現役職	さきがけ研究との関係
豊島 久真男	理化学研究所	研究顧問	研究総括
江口 吾朗	学校法人尚絅学園	理事長	領域アドバイザー
喜多村 直実	東京工業大学	教授	領域アドバイザー
谷口 維紹	東京大学	教授	領域アドバイザー
中西 重忠	大阪バイオサイエンス研究所	所長	領域アドバイザー
廣近 洋彦	農業生物資源研究所	領域長	領域アドバイザー
堀田 凱樹	情報・システム研究機構	機構長	領域アドバイザー
松本 邦宏	名古屋大学	教授	領域アドバイザー

4. 調査方法と経過

今回の調査では、A.採択されたテーマが、さきがけ研究終了後どの様に発展したか、B. さきがけを通じて研究者ネットワークが構築されたか、C. さきがけを通じて研究者がどのように成長したか、を知るために調査項目を設定した。

図4は調査方法をまとめたものである。まず(1)領域の概要や、研究者の最新の連絡先等の基礎データを調査した後、(2)研究者へのアンケート調査により発表論文、口頭発表リストなどのデータ⁶を提供してもらうとともに、研究サマリー⁷の作成を依頼し、(3)JST側で提供されたデータの整理および検索等によるデータの補完を行った。さらに(4)各研究課題が採択時にどの様に評価されていたかについて、研究総括・領域アドバイザーを対象としてアンケート調査を行い、(5)得られた結果を整理、分析した。最後に(6)領域アドバイザーの意見調査を行い、(7)研究総括による総評、を受けて報告書を作成した。

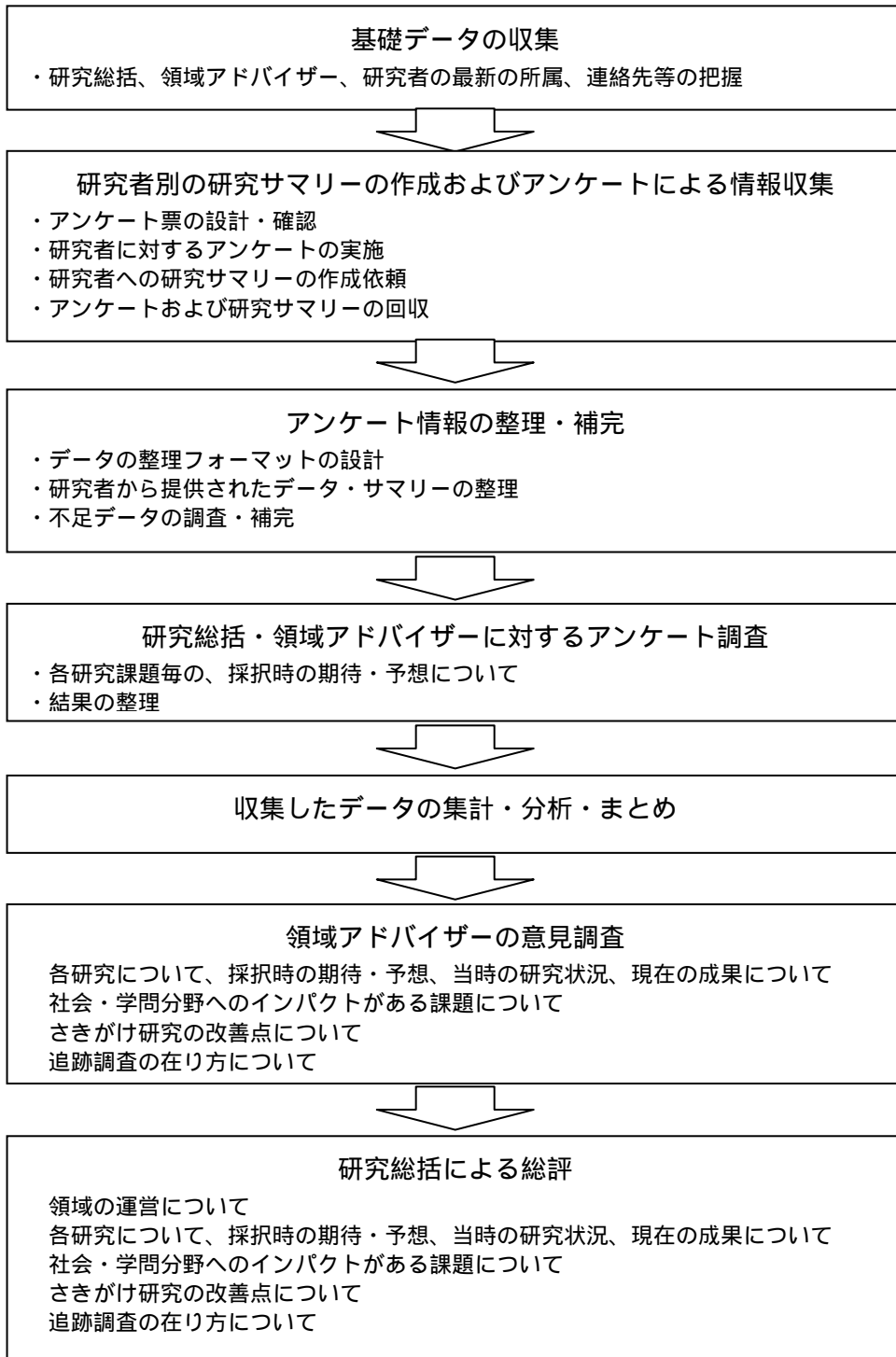
⁴ 研究総括：研究領域の責任者。研究課題・研究者の事前評価（選考）事後評価、研究期間中の研究推進を行う。

⁵ 領域アドバイザー：研究総括に協力し、研究課題・研究者の事前評価（選考）事後評価、及び研究推進に関するアドバイスをを行う。

⁶ データ：発表論文、特許、経歴書、受賞、取得研究助成金等

⁷ 研究サマリー：研究概要、さきがけ前・中・後の活動・成果、研究分野の発展状況についてまとめたもの

図 4 調査の流れ



4.1. 基礎データの収集

研究総括、領域アドバイザー、研究者の所属、連絡先等については、JST 所有の「さきがけ研究 2 1」終了時の名簿をベースとし、インターネット検索等により最新情報を入手した。研究総括、領域アドバイザー、研究者について全員の連絡先を確認した。

4.2. 研究者に対するアンケート調査および研究サマリーの作成

A.採択されたテーマが、さきがけ研究終了後どの様に発展したか、B.さきがけを通じて研究者ネットワークが構築されたか、C.さきがけを通じて研究者がどのように成長したか、という観点から、研究成果、研究活動、経歴に関する情報を調査した。

4.2.1. アンケート調査

(1) 調査項目

調査項目を表 4.2.1 に示す。これらの情報は、さきがけ研究者自身も保有していると考えられたため、手元にある資料の提供を求めた。研究者の成長を調べるにはさきがけ研究以前からのデータを収集する必要があるため、さきがけ研究開始 5 年前から 2005 年 7 月現在までのデータの提供を求めた。また、発表論文リストからさきがけ研究に関する主要成果論文を抽出するといった、付加的な情報についても求めた。

研究者から得られなかった場合、もしくは、欠落があった場合は、JOIS のデータベースや研究者およびその所属機関のホームページなどから検索して補充した。

表 4.2.1 アンケート調査における調査項目

-
- 研究者情報
氏名、所属機関、部署、役職、勤務先住所、電話番号、ファックス番号、E-メールアドレス、所属学会、さきがけ研究課題に関するキーワード
 - 発表論文リスト
原著論文、主要成果論文 5 件の抽出
さきがけ研究課題との関連
 - 口頭発表リスト
招待 / 基調講演の抽出
国内学会 / 国外学会の区別
 - 職歴
所属機関、部署、役職、常勤 / 兼務の別
 - 学位
取得年月、学位名、学位論文名
 - 研究助成金リスト

研究助成金名、研究テーマ名、期間、金額、役割

- 受賞リスト
受賞名、受賞機関名、受賞年月
さきがけ研究課題との関連
 - 特許出願リスト
出願番号、発明の名称、登録年、登録番号、国内 / 外国出願の別、ライセンス実施の有無
 - 研究者ネットワーク構築状況（他のさきがけ研究者との共同研究等）
論文：共著論文、協力関係の明示された論文
共同プロジェクト：プロジェクト名、期間、他のさきがけ研究者名、研究助成金名、金額
その他のネットワーク形成例
 - その他の業績
シンポジウム、ワークショップ、分科会等の座長 / 総括
学会や研究グループの設立
マスコミ登場歴等
 - さきがけ研究に対する意見、感想等
研究経歴におけるさきがけ研究の意味
さきがけ研究制度に対する評価等
-

（ 2 ） 調査対象及び回答者数

4.1 で連絡先を確認できた研究者 31 名に対して、アンケート調査への協力依頼状の送付、電子メールや電話での協力依頼を実施した。最終的には 26 名（84%）の参加研究者から回答を得た。

（ 3 ） 調査期間

2005 年 7 月～2005 年 12 月

4.2.2. 研究サマリー

（ 1 ） 調査内容

A.採択されたテーマが、さきがけ研究終了後どの様に発展したか、という観点から、表 4.2.2 に示す整理項目に沿って、さきがけ前・中・後の研究活動の状況・成果等をまとめた研究サマリーを作成した。研究サマリーは研究者以外の人物が正確に作成することは困難であるため、研究者自身に作成を依頼した。なお研究サマリーは、4.6.領域アドバイザーの意見調査を実施する際に、領域アドバイザーの参考資料とした。また、報告書の巻末に

掲載した。

表 4.2.2 研究サマリーにおける整理項目

-
- 研究者氏名
 - さきがけ研究課題名
 - さきがけ研究期間
 - さきがけ研究の目的・位置づけ
 - さきがけ研究前の状況・成果
 - さきがけ期間中の状況・成果
 - さきがけ期間後の状況・成果
 - 当該研究分野の発展状況
-

(2) 調査対象及び回答者数

4.1 で連絡先を確認できた研究者 31 名に対して、研究サマリー作成への協力依頼状の送付、電子メールや電話での協力依頼を実施した。最終的には 22 名 (71 %) の参加研究者から回答を得た。

(3) 調査期間

2005 年 7 月 ~ 2005 年 12 月

4.3. 研究総括・領域アドバイザーに対するアンケート調査

さきがけ制度の特色の一つである、「過去の研究実績にとらわれず、研究者個人のアイデアを重視した萌芽的・挑戦的な課題の採択」がどの程度行われたか、を検証する観点から、研究総括・領域アドバイザーを対象とするアンケート調査を実施した。その際、選考時の評価結果、および採択時の研究提案書を参考情報として提供した。

4.3.1. 調査項目

表 4.3.1 に示す項目についてのアンケート票を送付し回答を求めた。

表 4.3.1 調査項目

-
- 当該研究課題に対する、採択時の期待 (以下の 3 者択一およびその理由に関する自由記述)
採択時には時代の本流ではないが、新たな領域開拓が期待される萌芽的・挑戦

的な課題であったか。

既に参画する研究者が多い研究分野であるが、その中でトップレベルの研究を進める課題であったか。

その他

- 当該研究課題に対する、難易度の評価（以下の3者択一およびその理由に関する自由記述）

困難 普通 容易

4.3.2. 調査対象および回答者数

表 3.3 に掲げた研究総括、領域アドバイザー全員に対して、調査への協力依頼状や調査票の送付、電子メールや電話での協力依頼を実施した。研究総括には全課題について、領域アドバイザーには、課題採択時に査読を担当した課題について回答を求めた。最終的には6名（75%）の方から回答を得た。

（3）調査期間

2005年9月～2005年11月

4.4. データの整理・補完・集計・分析

4.4.1. データの整理・補完

4.2.1. アンケート調査で得られたデータを予め定めたフォーマットに整理した。さきがけ研究者から得られなかったデータについては、可能な範囲で調査しデータを補完した。情報収集に用いた手段は以下のものである。

JOIS⁸による検索

DIALOG⁹中のSciSearchによる検索

特許庁のデータベース（国内出願特許）

欧州の特許データベース ESP@cenet（海外出願特許）

米国の特許データベース USPTO（海外出願特許）

PATOLIS（海外出願特許）

Google¹⁰による検索

政府プロジェクトの報告書、公的研究機関の年報等

⁸ <http://pr.jst.go.jp/db/jois/index.html>

⁹ <http://www.dialog.com/>

¹⁰ <http://www.google.com/intl/ja/>

総説、解説、参考書

辞典類

科学雑誌類

4.4.2. 数値データの集計・分析

4.2.1. アンケート調査によって得られたデータを基に、「さきがけ前」(5年間)、「さきがけ中」(3年間)、「さきがけ後」(終了後2005年まで)の期間毎に、さきがけ研究者全体でのデータを各種集計した。統計項目を表4.4.2-1に示す。主な調査項目は、C.さきがけを通じて研究者がどのように成長したか、の観点から、論文発表数等、研究活動の変化が分かるように設定した。ただし、主要成果の被引用件数の推移については、さきがけ研究によりどのような学術分野が拓かれたか、の観点から設定した。

また、調査者側で可能な範囲で特許・論文等の事前調査を行った。情報収集に用いた手段は以下のものである。

表 4.4.2-1 統計項目

-
- 論文数の推移
 - 各論文の総被引用件数
 - 主要成果論文の被引用件数の推移
 - 特許出願件数の推移
 - 特許成立の割合と特許の利用状況
 - グラント獲得金額の推移
 - 役職の年次推移
 - 受賞
 - その他研究活動
-

実際のさきがけ研究期間は、1期生(10名):1994年10月~1997年9月、2期生(10名):1995年10月~1998年9月、3期生(11名):1996年10月~1999年9月である(JST資料による)が、便宜上、暦年(1-12月)で集計した。

なお、2期生と3期生で、さきがけ期間を延長(2年間)した研究者については、延長期間もさきがけ期間に含んだ。

表 4.4.2-2 さきがけ研究の調査対象期間

	1 期生	2 期生	3 期生
さきがけ前(5 年間)	1990 - 1994 年	1991 - 1995 年	1992 - 1996 年
さきがけ中 (3 年間、延長者は 5 年間)	1995 - 1997 年	1996 - 1998 年 延長者：1996 - 2000 年	1997 - 1999 年 延長者：1997 - 2001 年
さきがけ後(2005 年まで)	1998 - 2005 年	1999 - 2005 年 延長者：2001 - 2005 年	2000 - 2005 年 延長者：2002 - 2005 年
対象者数	10 名	10 名 (うち延長 2 名)	11 名 (うち延長 2 名)

4.5. 領域アドバイザーの意見調査

前項までの追跡調査結果を基に、領域アドバイザーの意見調査を実施した。各研究分野において深い研究経験と見識を持つ領域アドバイザーから意見を伺うことで、研究成果に対する客観的・相対的な評価を得ることが目的である。また、領域アドバイザーはさきがけ研究者の採択時からの状況を把握しているため、研究者の成長についての意見を伺うことを第二の目的とした。

意見調査は、研究者毎に採択時および現時点における評価、研究サマリー、論文被引用件数等の数値データ等を取り纏めた資料を、事前に領域アドバイザーに送付した上で参集していただき、座談会形式にて実施した。意図した調査項目は、表 4.5-1 に示したとおりであるが、座談会形式ということもあり、各領域アドバイザーから自由に意見を述べて頂いた。

表 4.5-1 領域アドバイザーの意見調査における調査項目

-
- 各研究者・研究課題に対する意見
採択時の期待・予想、期間中の研究状況、現在の成果への感想、等
 - 特に、現時点に於いて客観的に見て各々の分野で優れた成果を挙げていると評価出来る研究者
 - さきがけ研究が果たした役割
 - さきがけ研究制度、研究助成制度、追跡調査等に対する意見・提言
-

座談会に出席頂いた領域アドバイザーを表 4.5-2 に示す。JST 職員 9 名、調査担当者 3 名が出席した他、内容に深く切り込んだ意見が得られるよう、研究総括にも参加して頂いた。

表 4.5-2 出席領域アドバイザー（敬称略）

江口 吾朗（学校法人尚絅学園 理事長）
堀田 凱樹（情報・システム研究機構 機構長）
松本 邦弘（名古屋大学大学院理学研究科 教授）

4.6. 研究総括による総評

表 4.6 に示す追跡調査の資料を研究総括にお送りし、4.5 領域アドバイザーの意見調査等も踏まえた上で、領域を運営するに当たって配慮した点、各研究者・研究課題に対する意見、さきがけ研究制度、研究助成制度等に対する意見・提言などを中心に、総評を行っていただいた。

表 4.6 研究総括への送付資料

-
- 研究サマリー（4.2 参照）
 - 各研究者の統計資料（*）
 - 研究者全体の統計資料（5.3 参照）
 - 領域アドバイザーの意見調査（要旨）
-

（*）研究者の経歴等、個人情報も含まれるため、非公開情報として取り扱った。

5. 調査結果

5.1. 各課題の成果および現状

5.1.1. 採択時の位置づけ

さきがけの特徴の第1はテーマが萌芽的・挑戦的であることである。各課題毎に2～3人の評価委員（研究総括及びアドバイザー）によって、採択時、「萌芽的・挑戦的」課題、「トップレベル」の課題、「その他」の課題の三つに別けて評価された。31の課題のうち、全員が「萌芽的・挑戦的」と評価した課題は4件、これを含めて、少なくとも1人の評価委員が「萌芽的・挑戦的」と評価した課題は18件であった。これとの重複を除いた「トップレベル」の課題は11件、「その他」と判定された課題は2件であった。

表 5.1.1 31 課題のマッピング

	探索・同定	機能・機構の解析	手法開発
遺伝子関連	<ul style="list-style-type: none"> ■ 父親、母親に由来するゲノムの機能的差異(石野史敏) ■ 染色体再編の分子メカニズムを探る(梅津桂子) ■ 白血病原因遺伝子としての homeobox 遺伝子(中村卓郎) ■ 細胞の移動方向を調節する遺伝子(西脇清二) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 転写因子による細胞癌化の制御(Marc.S.Lamphier) ■ 動物の体に発生する化学反応の波(近藤滋) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ マイクロ遺伝子重合による遺伝子の創出(芝清隆) ■ 新しい遺伝子探索システムの開発とその応用(相垣敏郎)
情報伝達関連	<ul style="list-style-type: none"> ■ 輸送蛋白質から進化した PGD 合成酵素(江口直美) ■ 染色体分離装置の作られる仕組みを探る(升田裕久) ■ 空間認知に関わる情報伝達分子(水野健作) ■ 膜結合型増殖因子によるジャクスタクライン(岩本亮) ■ 細胞はどのようにして動くか?(佐邊壽孝) ■ Wnt/Wingless シグナル伝達経路の新たなコンポーネントの同定(濱田文彦) ■ 細胞接着のダイナミクス(黒田真也) ■ 筋ジストロフィーをおこす分子メカニズム(野口悟) ■ 過去の体験に基づく好き嫌いの決定機構(森郁恵) 		
免疫		<ul style="list-style-type: none"> ■ 悪性細胞を除去する免疫活性化遺伝情報(瀬谷司) ■ 免疫系の多様性を産み出す分子基盤(後飯塚僚) ■ HIV リセプターを発現するトランスジェニックマウス(澤田新一郎) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 抗体を利用した HIV ワクチンの設計(熊谷善博)
発生・再生		<ul style="list-style-type: none"> ■ TAK1 は Xenopus 初期発生の背腹軸形成に関与する(澁谷浩司) ■ 眼組織再構築へのアプローチ(小阪美津子) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 発生工学を使うとウズラにハトを生ませられるか?(桑名貴) ■ 臓器再生をめざすバイオ材料(伊藤嘉浩)
神経		<ul style="list-style-type: none"> ■ 哺乳類神経分化の機構を探る(石橋誠) ■ 神経選択的サイレンサー(森望) ■ 神経分化を始めさせるスイッチ分子群(笹井秀樹) ■ 新しい転写調節因子ファミリーと細胞分化(細谷俊彦) ■ 脳の神経幹細胞を可視化して機能を探る(山口正洋) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ トランスジェニックゼブラフィッシュによる神経回路網の可視化(東島真一)

5.1.2. 現時点での評価

さきがけ研究終了時に事後評価を行っているが、直後ではまだ評価が定まっていないケースも多くあり、終了後5年(1期生は7年、2期生は6年)を経た現時点でその評価がどう変わったかを見た。ここで述べる評価は、領域総括、アドバイザーへの意見調査によるものであり、主として、高い成果をあげたと見られる研究者をピックアップしてコメントしたものである。

1期生では、江口直美、桑名貴、瀬谷司、水野健作の名前があげられた。

江口直美(輸送蛋白質から進化したPGD合成酵素)は、研究室でやっていたテーマが違う面で発展し、プロスタグランジンについて個体発生の初期過程で重要なことを見つけ、広げており、極めてアクティブな研究を行っている。さきがけがなければこのような発展は困難であったとして、さきがけの恩恵を受けた研究者と評された。

桑名貴(発生工学を使うとウズラにハトを生まれさせるか?)は、鳥類の生殖巣キメラ個体から移植導入した始原生殖細胞の子孫を高効率で得ることを可能にした。絶滅危惧種の鳥類の保護などで応用が期待され、ユニークな進展を見せていると評された。

瀬谷司(悪性細胞を除去する免疫活性化遺伝情報)は、免疫分野を代表する研究者の一人と高く評価された。

水野健作(空間認知に関わる情報伝達分子)はLIMキナーゼの基質の同定、活性化のメカニズムを解明し、アクチン細胞骨格系を制御するシグナル伝達機構の解明に大きく発展し、1期生の中でももっとも成功した一人と評された。

2期生では、相垣敏郎、石野史敏、佐邊壽孝、東島真一の名前があげられた。

相垣敏郎(新しい遺伝子探索システムの開発とその応用)はショウジョウバエの遺伝子を強制発現し、変異ライブラリーを作成した。このライブラリーは世界的に使われており、ショウジョウバエ研究の中心的人物の一人と評された。

石野史敏(父親、母親に由来するゲノムの機能的差異)はゲノムインプリンティングの生物学的意義を明らかにし、発生研究の1番大きなポイントになってきている。望ましい研究発展の仕方をしてしていると高く評価され、CREST「ゲノムの構造と機能」「哺乳類特異的ゲノム機能」へと展開し、最近注目を集めた論文を出している。

佐邊壽孝(細胞はどのようにして動くか?)は新たな情報伝達系を明らかにし、着実に伸びたと評された。さきがけ「タイムシグナルと制御」のアドバイザーにもなっている。

東島真一(トランスジェニックゼブラフィッシュによる神経回路網の可視化)は、ゼブラフィッシュを用いて神経発生の可視的な解析を可能にした。特定の細胞を光らせた最初の研究者で、その手法は世界中で使われており、ユニークな面を切り拓いたと評された。

3期生では、伊藤嘉浩、黒田真也、近藤滋、小阪美津子、西脇清二、森郁恵の名前があ

げられた。

伊藤嘉浩（臓器再生をめざすバイオ材料）は、この領域ではめずらしい工学部からの応募者であり、蛋白質に紫外線を当てて、物質に固定化するシステムを研究した。この方法はあらゆる方向に応用が可能で、プロテインチップの作成や、ベンチャー企業の立ち上げへと発展しており、実用の場で貢献が期待できると評された。

黒田真也（細胞接着のダイナミクス）は、Bioinformatics を実験と対比しながらやっており、さきがけ“協調と制御”「シグナル伝達機構のシステム解析」に発展している。

近藤滋（動物の体に発生する化学反応の波）は、動物の身体に発生する縞模様やブチ模様形成のメカニズムを調べ、leopard 遺伝子が反応拡散波形成の分子機構の一部であることを実証した。発生のリズムについて具体的な解析を試みた例は他に無い。その後、さきがけ「生体分子の形と機能」のアドバイザーにもなっている。

黒田、近藤両名とも Bioinformatics で理論と実験を融合させた綿密な検証を行う点が共通しており、その手法が高く評価されるとともに、お互いにより刺激を与え合っており、さきがけの環境がよい影響を与えたと評された。

小阪美津子（眼組織再構築へのアプローチ）は、眼組織の再生で極めて有効な知見を得ており、さきがけ“タイムシグナルと制御”「眼の再生を支える幹細胞システムの解明とその医学応用」に発展している。将来的にはトランスレーショナル・リサーチに結び付けることが期待できると評された。

西脇清二（細胞の移動方向を調節する遺伝子）は線虫を用いて細胞移動シグナルの研究を行っており、情報の最先端に期待されている。

森郁恵（過去の体験に基づく好き嫌いの決定機構）は線虫を用いて神経伝達と記憶のメカニズムを研究し、温度と餌の両方で行動を規制して記憶を交差させるというユニークな研究を行った。女性研究者としてよく成長したと評された。

上記のうち、桑名貴、東島真一については、採択時に全員が「萌芽的・挑戦的」と判定した課題であり、その後大きな発展を見せていることから、新たな領域開拓に成功した代表例といえる。瀬谷司、水野健作、相垣敏郎、佐邊壽孝、伊藤嘉浩、小阪美津子、近藤滋、西脇清二、森郁恵についても、採択時に少なくとも1人の評価委員が「萌芽的・挑戦的」と評価した課題である。

また、さきがけを契機にして独立した研究者も多く、論文数、特許出願数、グラント獲得額もさきがけ後大幅に増加している。

5.2. 研究者ネットワークの形成

5.2.1. ネットワークの形成

具体的に研究における共同関係を挙げた研究者は6組（芝 近藤、濱田 渋谷、濱田

東島、濱田 相垣、小阪 - 笹井、小阪 山口)であったが、多くの研究者は次のように感じている。

“直接的に明確な共同研究は行っていないが、さきがけ終了後も定期的な研究発表会などを通じて領域内の研究者からの自分の研究に対する多様な意見、示唆が得られ、又、他の研究者の研究からも豊富な知見が得られ、そういった意味においても有用なネットワークが構築されていると考える。”

5.2.2. 共著論文

5 報の共著論文(1 報は別の研究者への謝辞入り)の論文が発表されている。

(1) 共著論文

Hosoya,T. and Mizuno,K. et al, Biochem.Biophys.Res.Commun,276, 1178-1185, 2000

Mizuno,K.and Kuroda,C. et al, Nature, 393,809-812, 1998

Goitsuka,R.and Seya,T. et al, J. Immunol. 175,1724-1734, 2005

Kosaka,M.and Sasai,Y. et al, Proc.Natl Acad Sci U S A.,Feb 5;99(3),1580-5, 2002

Hamada,F.and Shibuya,H. et al, Science, 283, 1739-1742, 1999 (東島氏への謝辞入り)

5.2.3. 共同プロジェクト

後飯塚僚と桑名貴の「生殖系列細胞を用いた希少動物種の維持、増殖法の開発に関する基礎研究」(科学技術振興調整費、平成 10 年 4 月～平成 13 年 3 月)が報告されている。

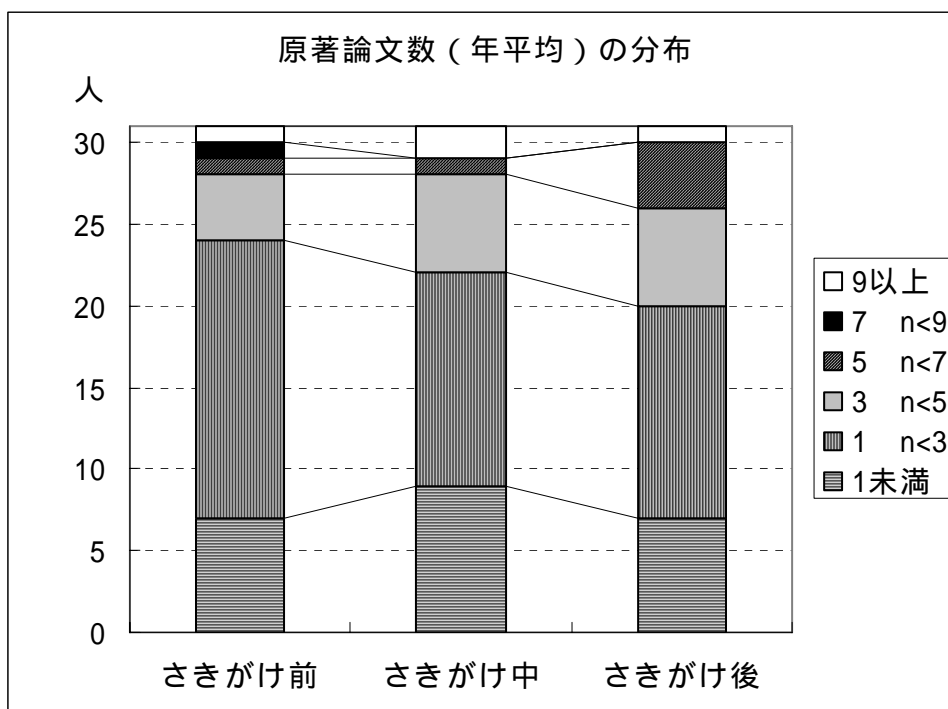
5.3. 研究者の成長

5.3.1. 論文数の推移

論文は原著英文の論文に限定し、邦文の原著論文、総説や著書は含めなかった。さきがけ研究開始 5 年前から 2005 年までの総論文数は、研究者によって異なるが、20 報以下の研究者が 15 名と半分近くを占めており、50 報以上の研究者が 8 名、最高は 160 報であった。

領域全体の合計論文数は 1126 報であり、さきがけ前(5 年間)では 302 報、さきがけ中(3 年間)では 233 報、さきがけ終了後 2005 年末まで(1 期生は 8 年間、2 期生は 7 年間、3 期生は 6 年間)では 591 報であった。下図にはさきがけ前、中、後において、年次の平均論文数と研究者数の関係を表示した。論文数は 1 報未満、1～3 報未満、3～5 報未満、5～7 報未満、7～9 報未満、9 報以上に別けている。

図 5.3.1 原著論文数(年平均)の分布



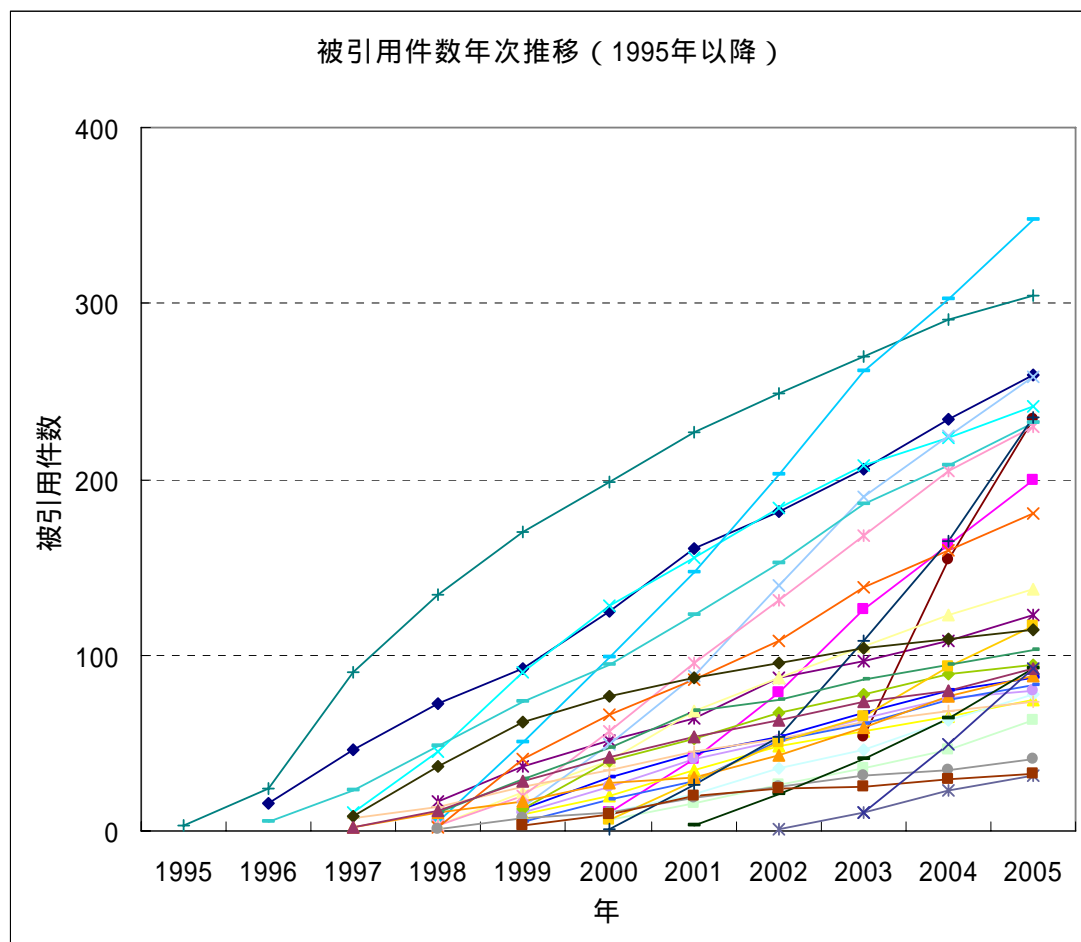
さきがけ前に比べて、さきがけ中及び後は年平均 3 報及び 5 報以上発表する研究者が増加していることが分かる。さきがけによって成長した研究者が増加していることを示す、一つの目安になると思われる。全研究者の原著論文の平均数は、さきがけ前、1.9 報 / 人 / 年、さきがけ中、2.5 報 / 人 / 年、さきがけ後、2.7 報 / 人 / 年であった。全体として、さきがけに参加することによって、研究者の研究活動が活発化していると言える。

5.3.2. 主要成果論文の被引用件数の年次推移

論文の被引用件数は ISI のデータベースを用いて英文の原著論文全件について検索し、各論文について 2005 年 12 月末時点での被引用件数を算出した。ただし、ISI のデータベースに登録されていない論文誌もあり、必ずしも全てについてデータがそろっているわけではない。

さきがけ採択以降に発表された原著論文の中から、各研究者のさきがけ研究関連の主要論文を 1 報選び出し、その累積被引用件数の年次推移を調べた結果を図 5.3.2 に示した。

図 5.3.2 被引用件数の年次推移(主要論文の累積被引用件数)



今回対象とした論文の中では、1998年に報告された水野健作の論文¹¹の被引用件数が348件と最も多くなっている。200件以上の被引用件数が確認された論文は9報、100件以上の被引用件数が確認された論文は7報であった。

水野健作の論文は、発表後現在まで一貫して増加の傾向にあるのが特徴的である。また、2003年に報告された瀬谷司の論文の被引用件数が3年間で234件と急激な伸びを示している。そのほか、笹井芳樹、岩本亮、山口正洋、江口直美、梅津桂子、桑名貴の論文の被引用件数の増加傾向が大きくなっている。

課題の分類別で見ると、累積の被引用件数では、トップレベル課題・その他と評価された研究者の論文被引用件数が、萌芽的・挑戦的課題と評価された研究者に比べて相対的に高い傾向が見られたが、これはある程度予想できる結果であったと思われる。

5.3.3. 論文被引用件数に関する評価

5.3.2.で算出した被引用件数の総計を英文原著論文数で割り、各研究者について1報あ

¹¹ Yang, N. and Mizuno, K. et al, Cofilin phosphorylation by LIM-kinase 1 and its role in Rac-mediated actin reorganization. Nature, 393, 809-812 (1998).

たりの平均被引用件数を算出し、その結果を Essential Science Indicator (ESI) を用いて、分類ごとの平均被引用件数を分析したデータと比較した。

今回比較に用いた ESI のデータは、研究内容ごとの分類に基づき、その分類に該当する論文の全被引用件数を、その分類の全論文数で割ったものであり、1996 年 1 月 1 日から 2006 年 2 月 28 日までのデータが対象となっている。

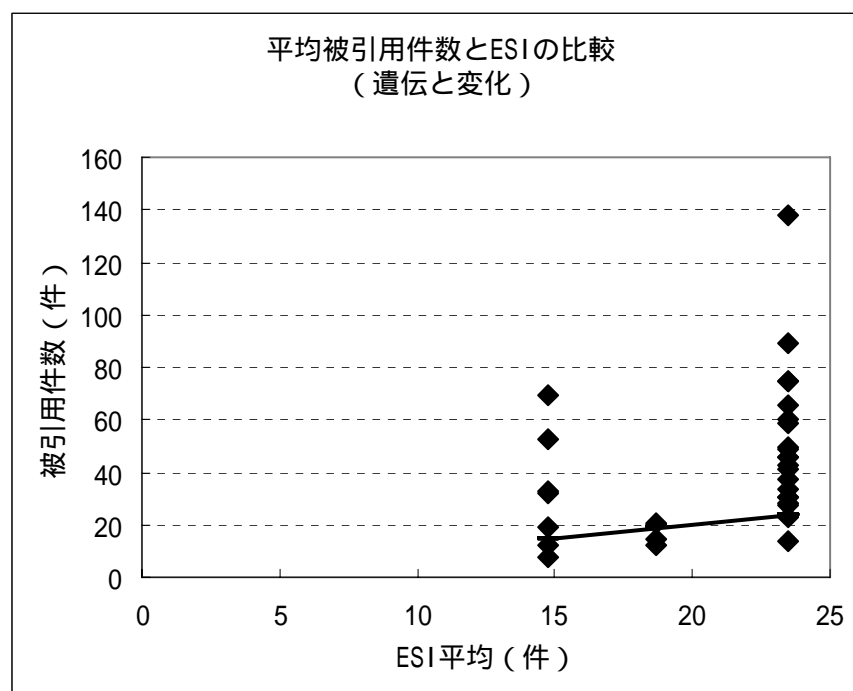
表 5.3.3. に、ESI のデータ分類の詳細を以下に示す。

表 5.3.3 ESI のデータ分類と平均被引用件数

分子生物学・遺伝学	23.46	環境科学	7.6
免疫学	18.67	物理学	6.98
神経科学・行動科学	15.79	動物学・植物学	5.9
生物学・生化学	14.73	農芸化学	4.84
微生物学	13.47	分子化学	4.27
臨床医学	10.18	工学	3.09
薬理学・毒性学	9.11	数学	2.54
化学	7.9	情報処理	2.4

このデータ分類と平均被引用件数との関係から基準線が作成される。次に各研究者の研究テーマがどの分類に該当するかを判断した後、平均被引用件数データをプロットした。基準となる基準線よりデータが上にあれば、同分野の論文の平均よりも多く引用されていると考えることができる。その結果を図 5.3.3 に示した。

図 5.3.3 平均被引用件数と ESI データとの比較



評価対象研究者 31 名のうち、基準線より上に位置した研究者は 25 名、下に位置した研究者は 6 名であり、8 割の研究者について、論文の平均被引用件数は ESI データの平均より高い結果となった。

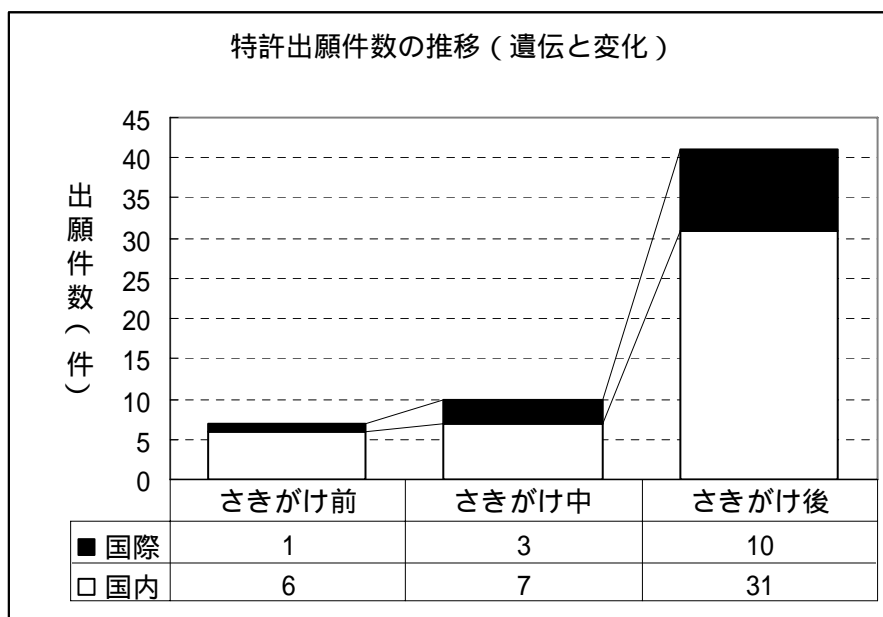
「遺伝と変化」領域の研究者の論文の多くは、その内容から、比較的平均被引用件数の多い「分子生物学・遺伝学」、「免疫学」、「神経科学・行動科学」、「生物学・生化学」の 4 分野のいずれかに分類されるものが多いと考えられる。そのような中でも、「遺伝と変化」領域の 8 割の研究者の論文の平均被引用件数が ESI 平均を上回っていることは、その成果の高さを示すものであるといえる。

ただし、研究者の研究内容は複数の分野にまたがる内容もあり、厳密に分類することは困難である。また、どの分類に該当するかは個人の主観により変わるものであり、分類によって結果は大きく変わることを考慮しなければならない。

5.3.4. 特許出願件数の推移

本分野で特許を出願した研究者は 12 名で、さきがけ期間前 5 年間から 2005 年 12 月迄で、国内出願 44 件、国際出願 14 件、総計 58 件であった。最も出願件数の多い研究者（芝清隆）の出願件数は 13 件で、次いで江口直美 11 件と、この 2 名で、半数近くを占めている。図 5.3.4 にさきがけ前、中、後での特許出願件数の推移を示す。

図 5.3.4 特許出願件数の推移



さきがけ後の特許出願数が大幅な増加の傾向にあり、さきがけ研究及びその後の期間を通じて、基礎研究者にも特許出願の意識が高まったと言える。

成立特許数は同一特許の複数国での登録を1件とみなすと、国内特許8件、国際特許4件、総計12件であった。この成立特許12件のうち、10件については出願人がJSTとなっており、JSTの特許事務サポートも大きく貢献していると思われる。

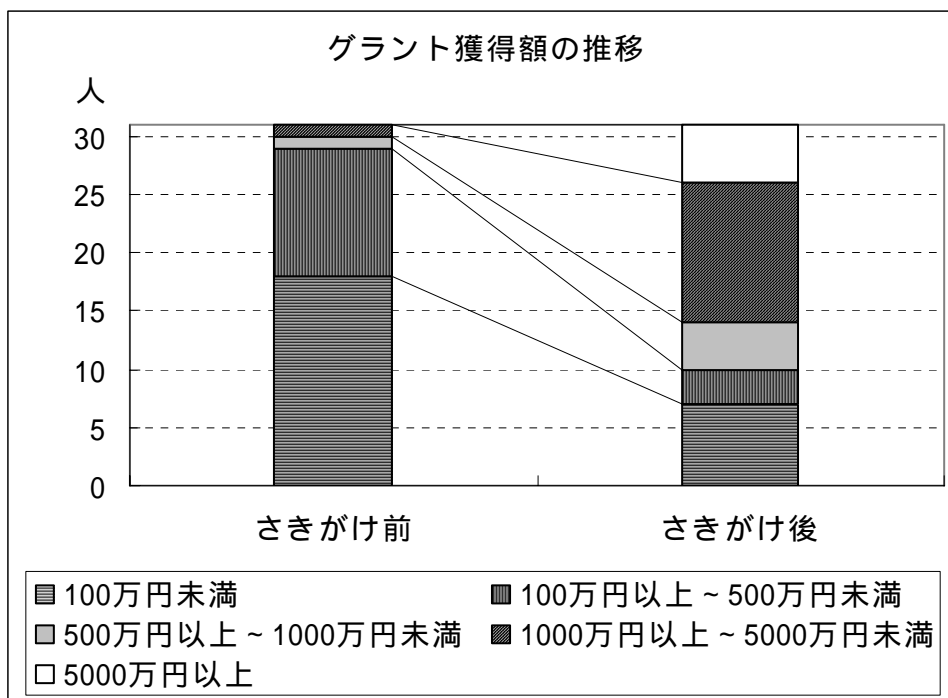
5.3.5. グラント獲得金額の推移

グラントについては、研究者からのアンケート回答に加え、回答の得られない研究者を含めて全ての研究者について、国立情報学研究所の科学研究費補助金データベースを用いて科研費の支給金額を補充した。

図 5.3.5 にグラント獲得額のさきがけ前後での推移を示した。

さきがけ研究者のさきがけ前後でのグラント獲得額の差は極めて顕著である。さきがけ前に500万円/年以上のグラントを獲得した研究者は2名(6.5%)しかおらず、最高でも1,300万円/年であったが、さきがけ後はCRESTのリーダーに選任された研究者が4名、再度さきがけの研究者に選任された研究者が2名、アドバイザーが3名等高い評価を受け、1,000万円/年以上の研究者が17名(54.8%)、5,000万円/年以上という多額のグラントを獲得した研究者が5名(16.1%)もあり、研究の拡大、伸展が図られている。

図 5.3.5 グラント獲得額の推移



5.3.6. 役職および職位の推移

図 5.3.6-1 にさきがけ前及び現在の所属の推移を示した。

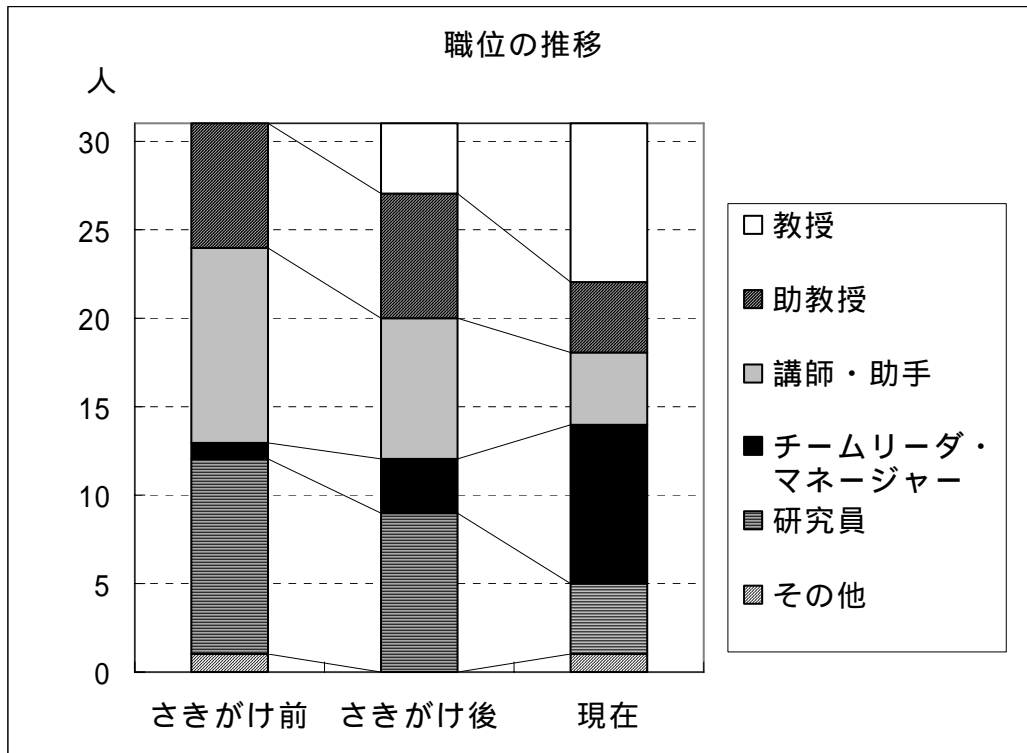
さきがけ前は大学の若手研究者が 22 名 (71.0%) と最多であり、民間研究所からも 2 名が選任されていた。現在の所属も大学が 16 名 (51.6%) と最も多いが、公的研究機関も 14 名 (45.2%) とかなり増加している。大学から公的研究機関に移った研究者は 8 名おり、特に 3 期生から 5 名が理化学研究所発生・再生科学総合研究センターに所属しているのが特徴的で、3 期生に発生・再生の研究者が多かったこと、この研究所の発足とさきがけ終了の時期が重なったためと思われる。民間研究所の 2 名は、大学と公的研究機関に異動し、逆に大学に所属していた外国人研究者が、日本の製薬会社の米国の研究所に異動している。

図 5.3.6-1 所属の推移

		さがけ応募時所属			現在所属 合計
		大学	公的 研究機関	民間 研究機関	
現在の 所属	大学	13	2	1	16
	公的研究機関	8	5	1	14
	民間研究機関	1			1
応募時所属合計		22	7	2	

職位の推移に関しては図 5.3.6-2 に示した。

図 5.3.6-2 職位の推移



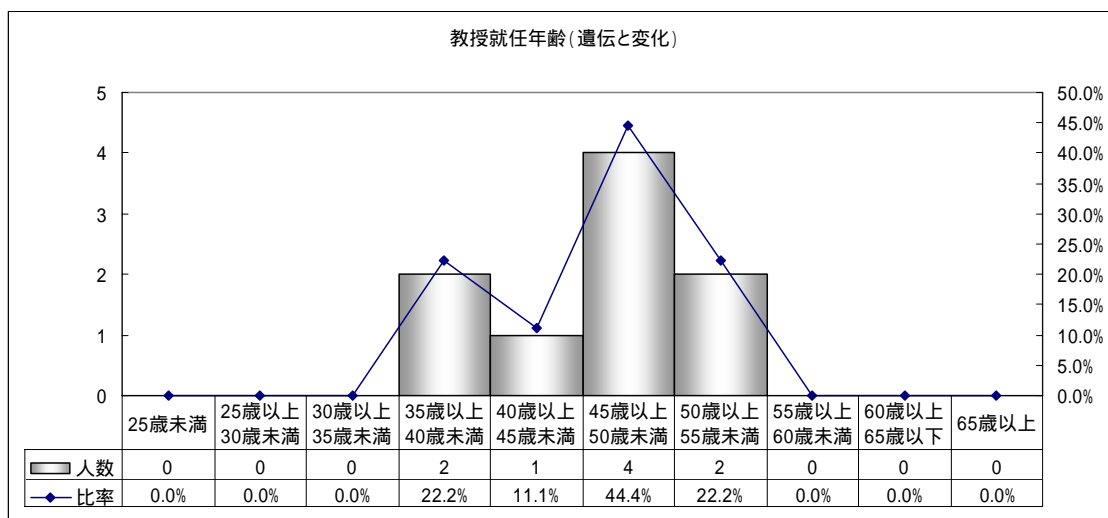
さがけ前は大学教授職の研究者はいなかったが、現在は9名が教授職に就任している。チームリーダー・マネージャーが9名と多いのは公的研究機関に所属している研究者が多

いためである。

5.3.7. 教授就任時の年齢

さきがけ後教授となった9名について、教授に昇進した研究者の教授就任時の年齢分布を図5.3.7に示した。

図5.3.7 「遺伝と変化」領域の教授就任時年齢の分布（平均45.3歳）



45～50歳で教授に就任した比率がもっとも高い。50歳を過ぎてから教授に就任した2名のうち、1名は医療機関の臨床部で部長を努めており、その後大学に教授として転出した例であり、それ以前からすでに要職についていた。もう1名は海外滞在が長く、帰国後国内の大学の教授に就任した例であり、就任時年齢が高いことは必ずしも昇進の遅れを意味するものではない。

30代で教授に就任したものが2名いるが、全体の分布においてはこのような例はかなり少数であることから、特筆すべき成果といえる。

5.3.8. 受賞

受賞については、研究者からのアンケート返送による申告に加え、インターネット検索等による調査で補完した。調査対象研究者31名のうち、12名で受賞歴が確認された。

表5.3.8-1、表5.3.8-2、表5.3.8-3はそれぞれさきがけ前、さきがけ中、さきがけ後の受賞リストである。全体で19件の受賞があった。

表 5.3.8-1 さきがけ前の受賞

	受賞者	賞の名前	受賞年
1	梅津 桂子	L. D. Calk Student Award	1986
2	石野 史敏	日本農芸化学会 奨励賞	1989
3	森 望	ギャリー賞 (南カリフォルニア大学年間優秀研究賞)	1991
4	森 望	サンド老年学レクチャー若手研究者賞	1992
5	森 郁恵	日本遺伝学会奨励賞	1996

表 5.3.8-2 さきがけ中の受賞

	受賞者	賞の名前	受賞年
1	水野 健作	日経 BP 技術賞大賞	1995
2	伊藤 嘉浩	日本化学会「若い世代の特別講演者」賞	1997
3	伊藤 嘉浩	日本バイオマテリアル学会 科学奨励賞	1997
4	伊藤 嘉浩	日本人工臓器学会 Grant 賞	1997
5	梅津 桂子	日本遺伝学会奨励賞	1998
6	澁谷 浩司	日本生化学会 奨励賞	1998

表 5.3.8-3 さきがけ後の受賞

	受賞者	賞の名称	受賞年
1	濱田 文彦	上原生命科学振興財団 上原海外フェローシップ	2000
2	伊藤 嘉浩	KS ベンチャーフォーラム	2000
3	芝 清隆	東京テクノ・フォーラム 21 ゴールド・メダル	2002
4	芝 清隆	2002 年武田研究奨励賞「ナノ・バイオテクノロジー」部門 優秀研究賞	2002
5	瀬谷 司	高松宮妃癌研究財団研究奨励賞	2002
6	岩本 亮	大阪大学微生物病研究所 微生物病研究所優秀学術賞	2002
7	石橋 誠	日本解剖学会奨励賞	2003
8	伊藤 嘉浩	バイオビジネスコンペ JAPAN 実行委員会 バイオビジネス コンペ奨励賞	2004

5.4. 研究総括総評

豊島久真男

さきがけの総括を依頼される迄は、新技術事業団(現、科学技術振興機構)の存在は知っていたし、ERATOの研究体制については、一応知っていたという程度で、さきがけについては何の予備知識もなかった。千葉理事から「個人のアイデアを大切にし、若手を育てる」というさきがけの基本方針の説明を受けて、独創的な研究のバックアップが必要と感じていたこともあり、喜んでお引受けすることにした。領域名としては「遺伝と変化」ということで、基礎生物学から医学や農学の応用生物学を幅広くとり入れることを目指した。私自身はちょうど大学の定年を迎える所だったので、領域のアドバイザーとしては事業団と相談しつつ、現役の教授クラスの第一線の研究者をお願いすることにした。

第1期から第3期迄、各10名の採用に対し、毎年百数十名と十数倍の応募があった。選考の方針としては、新しい領域を拓く可能性のあるチャレンジングな申請を最優先に、独創的な研究のために所属研究室からの研究上の独立を考える若手研究者、女性研究者の育成、企業所属研究者のチャレンジ等も考慮する方向で臨んだ。自らの研究グループをもつ教授クラスの研究者は対象にならなかったが、米国よりの帰国の足場を求めた研究者も含め、一部は既にかなり出来あがった研究者も含まれた。

選ばれた研究者31名は、30歳代が中心で、生物学から分子生物学、細胞工学からバイオインフォマティクス迄、幅広いというものの、かなり生命科学寄りであったことは、審査員の顔ぶれを見た上での応募が多かったのではないかと推測している。

技術参事と事務参事をおき、前者には企業出身のシニアの研究者をおいて各々の研究者の研究遂行上の相談や悩み、或いは特許申請についての相談を受けた。事務参事は、公金の取扱いになれた、シニアの事務官出身者をおいて、さきがけ直属の研究者の経理相談のみでなく、大学に籍を置く研究者にも所属する研究室から独立した会計が可能なように補助を行うなど、さきがけ所属の研究者が、本当に研究室から独立して研究を行う上で大きな力になった。又、領域内研究者の交流は、所属機関の地理関係で東日本と西日本にわけ、それぞれの地区で年1回と、全体が集った会を年1回、1泊2日の日程で行った。全体の会議には、領域アドバイザーの特別講演も依頼した。こういった交流の場を通じ、会場のみならず、会場外での討論や交流も盛んになり、研究者同志の助けあいや共同研究に発展する例も出て来た。各人が使用している研究手法や、対象生物が大きく異なる場での交流は、通常の学会では得難いものであるのに加えて、このように密接な交流の場をもったことは、研究上の刺激の上でも、技術交流の上でも、非常に有意義であったとアドバイザーも研究者自身も感じている。そのため、さきがけ期間終了後も、年1回の全体会合を求める声が強く、今も継続している。

研究成果については、さきがけに応募したときすでに或る程度の進行が認められていた

ものについては、よく進んでいるが、さきがけの時点からスタートしたものは、やや苦心しているものが多い。但し、前者でも、さきがけのサポートがなければこのようにうまく進展しなかったのではないかと思われるものが多い。

また所属でみたとき、さきがけ中、或いはさきがけ終了後、早期に独立のポジションを得た場合には、その後の進展がよく見通せるが、もとのままの所属で、研究室の主催者が変わっていないものについては、主導権の所在が不明確な傾向が強い。

現在の生物学では、周囲を驚かせるような新奇な展開は非常に出ていない。このような中で、世界的に見てもユニークな存在と認められていると考えられるものが、毎年複数出ているし、世界の最前線で十分戦っているものも多数出ていることは、一応の成功と言えよう。

これらの全体を考えると、ユニークな若手を正當に判断し、早く研究者として独立出来る支援を行えば、かなり効率よくユニークな研究者を育てることが出来ると思う。しかし、平均的によく進んだ研究者も多いということは、全くの失敗例がなかったと思われることとあわせて、最初の人選時のリスクのとり方が少なかったのかも知れない。こういった反省点はあるものの、ユニークな研究の早期からの展開を、心理面でも、経済面でもサポートするこの優れた制度は是非維持してほしい。もし、将来的に資金経理を大学内共通方式で行うような制度上の変更があった場合は、キャリアパス制度の明確でない現在の日本の大学においては、若手研究者の本格的な独立活動はむづかしいのではないだろうか。

6. 謝辞

本調査の実施に当たりましては、多くの方々に多大なるご協力をいただきました。

豊島研究総括には調査の内容検討の段階から貴重なご助言をいただき、座談会の開催、報告書の取りまとめに当たりましてもご尽力いただきました。領域アドバイザーの先生方には、アンケートにご回答いただき、座談会でも様々な角度からご意見をいただきました。また、今回の調査では、研究者の皆様に、アンケートへの回答および研究サマリーの作成を通じて、さきがけ終了後の研究の発展状況の把握にご協力いただきました。

お忙しい中ご協力くださいました関係者の皆様に、改めて心よりお礼申し上げます。

参考資料（研究サマリー）

（１）石橋 誠 （１期生）

【さきがけ研究課題】

哺乳類神経分化の機構を探る

- ヘリックス・ループ・ヘリックス型転写制御因子 HES-1 の哺乳類中枢神経発生における機能の解析 -

【さきがけ研究期間】

1994年10月～1997年9月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

神経分化・中枢神経系の形態形成を転写制御の観点から明らかにする

【さきがけ研究前の状況・成果】

HES-1はショウジョウバエの神経分化に関与する転写因子 hairy および Enhancer of split のマウスホモログである。しかしながらマウスとショウジョウバエでは神経系の形態形成様式が大きく異なるため、HES-1 のマウス神経分化における役割は不明であった。HES-1 は発生中の神経系において未分化な神経前駆細胞に発現している。一方ショウジョウバエにおいては神経にならない細胞に発現している。我々はマウス神経前駆細胞における HES-1 が神経分化の進行を抑制していると仮定し、HES-1 を持続的に発現させる実験を行ったところ、神経前駆細胞からニューロンへの分化が阻害された。したがって HES-1 は神経前駆細胞プールを維持し、また神経分化の進行には HES-1 の発現低下が必要であることが示唆された。

【さきがけ期間中の状況・成果】

上記の gain of function の実験の成果を確かめるため、HES-1 ノックアウトマウスを作成し解析した。その結果、このノックアウトマウスの脳においては神経分化が通常よりも早く起こっていることが分かった。この早期神経分化の機構を探るため、遺伝子発現解析を行ったところ、Mash1 を始めとする様々な遺伝子の発現上昇がみられた。すなわち HES-1 は神経分化を進行させる遺伝子の機能を阻害することによって神経分化のタイミングを制御し、それによって神経系の形態形成を調節していると考えられた。また神経系の形態が整合性を保つためには HES-1 自身の機能が cell community の中で厳密に制御されていることが予想された。このためには HES-1 の発現制御が細胞間の情報伝達の下流に位置することが必要である。その情報伝達は Notch という膜タンパクによって担われていることが予想された。その後、他のグループ等の研究により、リガンドと反応した Notch 受容体

は細胞内ドメインが RBP-Jk と複合体を形成して核内に移行し、標的遺伝子のエンハンサーに結合してその転写を活性化することが明らかとなった。そこで HES-1 のエンハンサー領域の配列を検索した結果、RBP-Jk 結合配列が存在することが分かった。また HES ファミリーの一つ HES-5 遺伝子にも同様の配列が存在した。我々はこの Notch シグナルによる神経分化抑制が HES を介するものであるかどうかを調べた。HES-1/5 ダブルノックアウトの細胞に活性化型 Notch 発現ウイルスを感染させたところ、Notch シグナルによる神経分化抑制は起こらず、ウイルス感染細胞はニューロンに分化した。以上の結果より、細胞間の情報伝達機構の一つである Notch によって HES の発現が、さらに神経分化の制御が行われていることが明らかとなった。

- Isaka, F., **Ishibashi, M.**, Taki, W., Hashimoto, N., Nakanishi, S. & Kageyama, R. (1999). Ectopic expression of the bHLH gene *Math1* disturbs neural development. *European Journal of Neuroscience*, **11**: 2582-2588.
- Ohtsuka, T., **Ishibashi, M. (co-first author)**, Gradwohl, G., Nakanishi, S., Guillemot, F. & Kageyama, R. (1999). Hes1 and Hes5 as Notch effectors in mammalian neuronal differentiation. *The EMBO Journal*, **18**: 2196-2207
- Nishimura, M., Isaka, F., **Ishibashi, M.**, Tomita, K., Tsuda, H., Nakanishi, S. & Kageyama, R. (1998). Structure, Chromosomal Locus, and Promoter of Mouse *Hes2* Gene, a Homologue of *Drosophila hairy and Enhancer of split*. *Genomics*, **49**: 69-75
- Kageyama, R., **Ishibashi, M.**, Takebayashi, K. & Tomita, K. (1997). bHLH Transcription Factors and Mammalian Neuronal Differentiation. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, **29**: 1389-1399
- Tomita, K., **Ishibashi, M.**, Nakahara, K., Ang, S.-L., Nakanishi, S., Guillemot, F., & Kageyama, R. (1996). Mammalian hairy and Enhancer of split homologue-1 (HES-1) regulates differentiation of retinal neurons and is essential for eye morphogenesis. *Neuron*, **16**: 723-734.
- Kageyama, R., **Ishibashi, M.**, & Moriyoshi, K. (1996). Gene delivery to the nervous system by direct injection of retroviral vector. In Genetic Manipulation of the Nervous System - Neuroscience Perspectives (Ed. D.S.Latchman). *Academic Press*, 135-148.
- Ishibashi, M.**, Ang, S.-L., Shiota, K., Nakanishi, S., Kageyama, R., & Guillemot, F. (1995). Targeted disruption of mammalian hairy and Enhancer of split homologue-1 (HES-1) leads to up-regulation of neural helix-loop-helix factors, premature neurogenesis and severe neural tube defects. *Genes and Development*, **9**: 3136-3148.
- Kageyama, R., Sasai, Y., Akazawa, C., **Ishibashi, M.**, Takebayashi, K., Shimizu, C., Tomita, K., & Nakanishi, S. (1995). Regulation of mammalian neural development by helix-loop-helix transcription factors. *Critical Review of Neurobiology*, **9**: 177-188.
- Akazawa, C., **Ishibashi, M.**, Shimizu, C., Nakanishi, S., & Kageyama, R. (1995). A mammalian helix-loop-helix factor structurally related to the product of *Drosophila* proneural gene *atonal* is a positive transcriptional regulator expressed in the developing nervous system. *Journal of Biological Chemistry*, **270**: 8730-8738.
- Ishibashi, M.**, Moriyoshi, K., Sasai, Y., Shiota, K., Nakanishi, S. & Kageyama, R. (1994). Persistent expression of helix-loop-helix factor HES-1 prevents mammalian neural differentiation in the central nervous system.

【さきがけ期間後の状況・成果】

さきがけ期間終了後米国へ渡り、細胞間情報伝達を担う分子が中枢神経系の発生に果たす役割の解析に従事した。ハーバード大学 McMahon 研究室において、Wnt1/3a, Wnt7a/7b, Sonic hedgehog (Shh) ノックアウトマウスの解析を行った。Wnt1/3a は間脳において最背側部の roof plate から分泌され、特に alar plate の神経前駆細胞にシグナルを送っていると考えられていたが、我々はダブルノックアウトマウス胚およびニワトリ胚における強制発現実験の結果から、このシグナルによって神経前駆細胞の増殖が促進されているという結果を得た（未発表）。Wnt7a/7b は神経管の主として腹側部の神経前駆細胞に発現しているが、その役割は全く不明であった。ノックアウトマウスの解析により、これらの分子が中枢神経系組織中の血管形成に関与することが明らかとなった（未発表）。また、Shh ノックアウトマウスの解析により、Shh Fgf Wnt カスケードが間脳神経前駆細胞の増殖と生存を促進していることが分かった。

【当該研究分野の発展状況】

脊椎動物中枢神経系の形態形成においては、シグナリングセンターからの情報が非常に重要である。これを担う分子として、Wnt, BMP, FGF, Shh など様々分子の解析が進んでいるが、最近これらのシグナルの協調あるいは拮抗関係の解析が進みつつある。また、Notch-HES カスケードも神経分化の色々な段階で重要な役割を果たしていることが明らかとなっているが、上記のシグナリングセンターからの分子シグナルとどのように統合されて細胞の振る舞いが決まっていくのかが追究されている。

(2) 熊谷 善博 (1期生)

【さきがけ研究課題】

抗体を利用した HIV ワクチンの設計

- 抗体超可変部を利用したヒト免疫不全ウイルス多変異エピトープライブラリーの創製 -

【さきがけ研究期間】

1994年10月～1997年9月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

ヒト免疫不全ウイルスの多変異性を克服したワクチンをデザインすることが本研究の目的である。

「何故、エイズワクチンのデザインが困難なのか?」: 多くのウイルス感染症の予防と治療に有効なワクチンは、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症候群であるエイズでは確立されていない。それは、HIV の複雑巧妙な体内動態に加え、ウイルス排除に有効な機能的免疫の確立が困難なことや、HIV の多変異性に起因すると考えられる。HIV エピトープ地図の作成に関する膨大な情報から、HIV エンベロープタンパク質の第3可変部であるV3ループ領域に存在するエピトープ (PND, Principally Neutralizing Determinant) が HIV の中和抗体、T細胞、さらに抗体依存性細胞性傷害機序 (ADCC) のターゲットとなっていることが判明し、V3合成ペプチドを用いた免疫法が試みられている。しかし、V3合成ペプチドの免疫原性は低く、ペプチドの体内寿命が短いことや Freund's の完全アジュバントのような強力なアジュバントを用いてもV3特異的な免疫を強く誘導することは容易ではないのが現状である。

抗体超可変部の構造多様性と抗体分子の生物活性を利用: 天文学的数値に及ぶ抗原構造に対応した抗体分子の遺伝子は細胞分化過程で再構成し、高等生物の動く遺伝子の代表格といえる。抗体分子の超可変部位は抗原のエピトープとの相互作用部位に対応しているが、さらに重要なことに、この超可変部の構造は抗体個別のエピトープ (イデオトープ) として機能し、抗体分子の共通機能とは異なった固有の活性 (抗原模倣活性、酵素の疑似活性等) を保有することができる。この抗体分子の性質を積極的に利用して、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) の多変異性を克服した AIDS ワクチンを創製するのが本研究のねらいである。

【さきがけ研究前の状況・成果】

Jernelはネットワークセオリーを提唱し、ノーベル医学生理学賞を受賞したが、それを実験的に裏づける研究が充分あるわけではない。それを裏付ける実験系の一つとして、本研究者は、いくつかの実験的裏づけを遂行してきた。たとえば、コレラ菌のリポ多糖の微

細構造に対する抗体に対する抗体（抗イディオタイプ抗体）を多数作製すると、それらの抗体超過変部の構造がコレラ菌のリボ多糖の微細構造を模倣できることや同様の方法でヒト免疫不全ウイルスの外膜タンパク質の部分構造を模倣できることである¹²。

【さきがけ期間中の状況・成果】

- 1) HIV の感染に重要な構造である主要中和エピトープ (PND) を抗体分子H鎖およびL鎖の複数の超可変部に遺伝子組み換え法により分子移植し、V3エピトープを抗体分子に表現させることに成功した。
- 2) このエピトープ移植抗体を利用した HIV-1 の多変異V3エピトープライブラリーの構築を終了した。
- 3) エピトープ移植抗体の高い免疫原性と抗原提示細胞上の低親和性Fcレセプターを介した細胞内移行メカニズム等を明かにした¹³。

【さきがけ期間後の状況・成果】

- 1) HIV の感染はリンパ球膜分子であるCD4とgp120の結合を介していることが知られているが、CD4との相互作用部位と異なるV3領域が、感染標的細胞の選択や標的細胞への侵入に直接関与していることが明らかになった。
- 2) ここで、創製されたV3エピトープ移植抗体とトランスジェニックマウス作製技術を駆使して¹⁴、HIV感染の際に起こるV3エピトープとCXCR4ケモカインレセプターの相互作用を明かにした。この研究における手法は、変異性の高い病原体のワクチン研究にも適応できるものであり、エピトープ移植抗体の基本生物活性についてさらに研究を深める予定でいる。

【当該研究分野の発展状況】

研究の開始当初1990年前半は、技術的に困難で時間のかかる手法のため、本研究者の手法の追試は少なかったが、1997年以降着目され始め、ヨーロッパ、米国で同様の手法を利用する研究者が漸増し始めた。過去、コールドスプリングハーバー研究所のシンポジストとして2回、ストックホルム開催の国際免疫学会のセッションシンポジストとして招請されるなど、この分野の研究のさきがけと評価されている。

この研究における手法は、変異性の高い病原体のワクチンの開発に広く適応できるものであり、エピトープ移植抗体の基本生物活性についての研究はさらに発展すると期待され

¹² Kumagai, Y. Epitope-grafted self immunoglobulin as a candidate for AIDS vaccine. *Vaccines* 94 (ed. Norrby, E. et al.), p.9, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (1994).

¹³ Sato, T., Sasahara, T., Nakamura, Y., Osaki, T., Hasegawa, T., Tadakuma, T., Arata, Y., Kumagai, Y., Katsuki, M., and Habu, S. Naive T cells can mediate delayed-type hypersensitivity response in T cell receptor transgenic mice. *Eur. J. Immunol.*, 24, 1512-1516, (1994)

¹⁴ Kumagai, Y. Molecular grafting of polyvalent V3 epitopes of HIV envelope protein into the immunoglobulin hypervariable regions and induction of immune response. *Vaccines '96* (ed. Norrby, E. et al.), p.283-288, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York(1996)

る。ちなみに、抗体超過変部の構造を利用したイディオタイプワクチンが家畜のウイルス感染症予防ワクチンとして使用されはじめている。

(3) 芝 清隆 (1期生)

【さきがけ研究課題】

マイクロ遺伝子重合による遺伝子の創出

- ミニ遺伝子をブロック単位として用いる試験管内遺伝子創出系の開発 -

【さきがけ研究期間】

1994年10月～1997年9月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

さきがけ研究の目的は「実験室の中で自由に人工遺伝子・人工タンパク質を創出することができる実験系の構築」である。この作業を通じて、タンパク質の構築原理、遺伝子の誕生原理を探るのがより深いレベルでの目的である。構築する作業を通じてシステムの性質を知ろうとする構成論的な生物理解を目指した研究であったが、現在このような研究は「合成生物学 (Synthetic Biology)」として大きな注目を集めている。まさに、合成生物学の「さきがけ」となった研究である。

【さきがけ研究以前の状況・成果】

90年代の始めに進化分子工学が米国を中心に勃興した。進化分子工学は、天然にない非凡な活性をもつ核酸・ペプチドを創製する、といった実学的な目的ももっていたが、ベーシックサイエンスとしては、やはり遺伝子の構築原理を解き明かしたいという欲求に支えられていた。90年代の進化分子工学では、アミノ酸、あるいは塩基をブロック単位として、その組合せから新しい遺伝子を創製しようとするアプローチが取られていた。芝は、遺伝子が階層的に進化してきたことに注目し、ある程度の活性をすでに持った、ミニ遺伝子(現在は、マイクロ遺伝子と読んでいます)をブロック単位としてその組合せから、新たな遺伝子が生まれなかに興味をもっていた。既に、89年から始めていた、既存遺伝子をより小さな遺伝単位に分解する実験より、遺伝子の切断可能な場所が、かなりの数、遺伝子内に存在することがわかっていた。

【さきがけ研究中の状況・成果】

既にわかっていた遺伝子内切断可能な場所で、遺伝子をいくつかの「ミニ(マイクロ)遺伝子」ブロックに分解し、このブロックを組み合わせて的に重合する実験手法の開発を目指した。しかしながら、効率良く非相同的な複数のミニ(マイクロ)遺伝子単位を結合するのは予想以上に難しく、なんとか「のりしろ」DNA配列を用いることにより、組み合わせ的にミニ(マイクロ)遺伝子単位する技術を開発したが、今度は、このようにして作製した人工遺伝子からは、不溶性のタンパク質しか得られないといった現実に直面した。

頭の中では小さな遺伝子単位を組み合わせれば大きな遺伝子ができる、と考えていたが、タンパク質の「立体構造形成」とい観点で考えると、遺伝子進化はそう生やさしいものではないことを思い知った。

この痛い経験の中から、天然のタンパク質の中に非常に単純な「繰り返し構造」をもつものが少なくないことにヒントを得て、単一ミニ（マイクロ）遺伝子単位を、単純に繰り返して人工遺伝子を作製するシステムを考案した。この場合、繰り返し性がある程度のタンパク質構造形成に寄与してくれるために、「立体構造形成」にあまり気を使う必要がない。また、単一ミニ（マイクロ）遺伝子がもつ3つの翻訳読み枠をフルに利用することにより、実際的には3つの遺伝子を組み合わせ的に重合したと同じ効果をもつ、マイクロ遺伝子重合法、MPR法を開発した。

【さきがけ研究終了後の状況・成果】

さきがけ研究期間内に、MPR法の開発まで完了していた。さきがけ後に、3つの翻訳読み枠に同時に構造や機能を埋込む遺伝子デザインツールを開発し、この多機能マイクロ遺伝子デザイン法とMPR法を用いたマイクロ遺伝子重合法から構成される、新しい人工タンパク質創製法「MolCraft」を開発した。さらに、「MolCraft」の variations として、6読み枠の組合せを可能とする「La-MolCraft」、読に枠を強制的にずらす「フレーム・シャフリング法」、複数マイクロ遺伝子の重合を可能とする「MolCraft2」の開発に成功している。MolCraftを利用することで、機能性モチーフの新たな組合せから天然にはない活性をもった人工タンパク質が創製できるようになった。現在、MolCraftを用いて、新しいタンパク質製剤の開発、免疫原性増強手法などの医療方面での社会還元につながる応用研究を進めている。同時に、無機物に結合する人工ペプチドモチーフと天然モチーフをMolCraftを用いて組み合わせることから、無機材料科学と生物学をインターフェイスするような人工タンパク質の創製も進めており、バイオナノテクノロジー分野で成果をあげつつある。

【当該研究分野の発展状況】

90年代の進化分子工学は、安定した技術として汎用されており、科学としては一段落した感がある。次世代の進化分子工学として、より複雑な活性をもったシステムの開発が進められているが、芝が開発したMolCraftは、まさにこの次世代版進化分子工学手法に他ならず、世界をリードする手法である。

また、いち早く生物学との無機材料科学の融合研究を、人工タンパク質を武器として取り組んでおり、さきがけで生まれた人工タンパク質創製技術は、生物学のみならず、半導体デバイス開発やナノ炭素化合物の医療領域での利用法開発にその威力を発揮しつつある。

(4) 瀬谷 司(1期生)

【さきがけ研究課題】

悪性細胞を除去する免疫活性化遺伝情報

【さきがけ研究期間】

1994年10月～1997年9月

【さきがけ期間中の状況・成果】

自然免疫(リンパ球以前の微生物識別・排除系)は獲得免疫と異なり、非特異的に自己、非自己を識別すると云われて来た。我々は自然免疫にも微生物などを特異的に認識する受容体があるとの仮説のもとに受容体の同定を試みた。偶然ではあるが、Mycoplasma の lipoprotein (M161Ag) が宿主樹状細胞を活性化することを見出し、それがレセプター応答であることを確認した(Nat Med 1997)。同年、Toll 様受容体(TLR)が発見され、我々も M161Ag が TLR2 のリガンドである事を証明できた。TLR を最初に発見できなかった力不足を味わった。その後、ヒト樹状細胞 TLR の分子反応系・細胞応答系を蛋白・遺伝子レベルで解明し、ウイルス疾患、がんなど難治性免疫疾患の病因・病態にアプローチする指向性で研究を進めた。例として、がん免疫療法に使われた有効性が報告された BCG-CWS が TLR2, TLR4 を同時に活性化するリガンドであることも証明できた。微生物成分(PAMP)は一般に貪食とシグナルを担当細胞(ヒトならマクロファージと樹状細胞)に誘起する。Toll-like receptor (TLR) ファミリーは代表的なシグナルレセプターである。その後の発展として、1. ウィルス成分や産物は type I interferon (IFN) を誘起する TLR 応答を誘導し、細菌成分は NF- κ B を活性化する TLR 応答を誘導すること、2. この応答の相違は TLR の下流アダプター分子の性質の違いに帰因すること、3. 結果として微生物成分をアジュバントに使うって様々な免疫応答を誘起しうること、4. がんや感染症のワクチン療法にはこのアジュバント機能を理解して使用する必要があること、が示された。これらの一連の仕事に我々の研究は貢献する機会を得た。

(5) 升田 裕久 (1期生)

【さきがけ研究課題】

染色体分離装置の作られる仕組みを探る
- 染色体分離装置の試験管内再構成 -

【さきがけ研究期間】

1994年10月～1997年9月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

染色体分離装置を形成するための初期反応の一つである中心体の微小管形成能の活性化に関わる因子を単離する。染色体分離装置の形成は多くの因子に関わる複雑な現象であり、スピンドル微小管形成、染色体凝縮などのいくつかの要素に分けて、そのメカニズムを研究する必要がある。この研究は、遺伝的な解析では得られないスピンドル微小管形成に関わる因子を生化学的に同定するために始められた。

【さきがけ研究前の状況・成果】

間期に不活性化され分裂期特異的に活性化される微小管形成器官を持つ分裂酵母と、アフリカツメガエル卵分裂期抽出液を用いて、試験管内再構成系の開発¹⁵、活性化因子の単離のためのアッセイ系として用いる。ガンマチューブリンに結合する因子とプロテインキナーゼが活性化に関与していることがわかる¹⁶。

【さきがけ期間中の状況・成果】

活性化因子をアフリカツメガエル卵分裂期抽出液から単離する。活性化因子は、主にS期に機能していることで知られているリボヌクレオチドリダクターゼのラージサブユニットR1であった。R1の抗体を作成し、局在を調べると、動物細胞においては中心体が認識された。単離した中心体の画分にR1が含まれた。これらの結果から、R1が分裂期においては、中心体の活性化に関与する二機能性タンパク質である可能性が示された¹⁷。

【さきがけ期間後の状況・成果】

R1の活性化因子としての能力は、卵抽出液に比べて低いことと、キナーゼ活性を持たな

¹⁵ Masuda, H., Sevik, M. and Cande, W.Z. (1992). In vitro microtubule nucleating activity of spindle pole bodies in fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*: cell cycle dependent activation in *Xenopus* cell-free extracts. *J. Cell Biol.* 117, 1055-1066.

¹⁶ Masuda, H., and Shibata, T. (1996). Role of γ -tubulin in mitosis-specific microtubule nucleation from the *Schizosaccharomyces pombe* spindle pole body. *J. Cell Sci.* 109, 165-177.

¹⁷ Takada, S., Shibata, T., Hiraoka, Y., and Masuda, H. (2000). Identification of ribonucleotide reductase protein R1 as an activator of microtubule nucleation in *Xenopus* egg mitotic extracts. *Mol. Biol. Cell* 11, 4173-4187.

いことから、R1 と協同的に働くキナーゼの存在が予想された。既存のキナーゼの中で、活性化因子として働くものを探した結果、ポロキナーゼが弱い活性化因子として働くこと、ガンマチューブリン複合体の構成成分である alp6 がリン酸化されることが明らかになった。Alp6 上のリン酸化部位を同定し、分裂酵母の変異株を作成し、その表現型を確認している段階である。

【当該研究分野の発展状況】

染色体分離装置の形成に関わる因子としては、多くのタンパク質が同定されている。その結果、細胞は、染色体分離装置の形成のような生存に必須な現象においては、複数の形成プロセスが存在し、細胞によって主に機能しているプロセスが異なること、複数のプロセスが安全装置として働いていることが明らかになっている。スピンドル微小管の形成に関わる因子としては、おもに、微小管結合タンパク質 (MAPs) の性質を持つものが同定されているが、ガンマチューブリン複合体の活性を制御する因子はわれわれの研究以外では明らかになっていない。

(6) 水野 健作 (1期生)

【さきがけ研究課題】

空間認知に関わる情報伝達分子

- LIMモチーフをもつプロテインキナーゼ LIMK の機能解析 -

【さきがけ研究期間】

1994年10月～1997年9月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

プロテインキナーゼは細胞内情報伝達における中心的な役割を担っており、細胞の増殖、分化、癌化、運動性、形態形成等の重要な調節因子である。私たちは、LIMモチーフを分子内に持つ新規なプロテインキナーゼである LIM キナーゼ (LIMK) を同定した。さきがけ研究では、本キナーゼの基質を同定し、細胞機能を解明することにより、新たな細胞内シグナル伝達機構の存在を解明し、細胞の増殖、分化、癌化、形態形成等の制御機構を明らかにすることを目的とした。

【さきがけ研究前の状況・成果】

私たちは、LIMドメインとよばれるジンクフィンガー構造を分子内に持つ新しいタイプのプロテインキナーゼである LIM キナーゼ (LIMK1) を同定した¹。さらに LIMK1 と類似した構造を持つ LIMK2、TESK1 も同定し、新たな細胞内プロテインキナーゼファミリーの存在を明らかにした。培養細胞に LIMK1 を過剰発現すると細胞増殖が抑制されることを、さきがけ研究前に見出していたが、LIMK1 の基質や活性制御機構、細胞増殖抑制の分子機構等については全く不明であった。

【さきがけ期間中の状況・成果】

さきがけ研究中に、LIMK1 を細胞に過剰発現すると、細胞内アクチンフィラメントの再構築が誘導され、アクチン重合が促進されることを見出した²。さらに、LIMK1 の基質がアクチン脱重合因子であるコフィリンであることを同定し、LIMK1 はコフィリンの Ser-3 をリン酸化し、不活性化することで、細胞内アクチンフィラメントの再構築を制御していることを明らかにした²。本研究により、アクチン細胞骨格を制御する新たなシグナル経路の存在が明らかとなった。

【さきがけ期間後の状況・成果】

さきがけ研究期間後も LIMK/TESK ファミリーのシグナル伝達経路、細胞機能の解析を進め、LIMK1 が Rho ファミリーの下流で ROCK による Thr-508 のリン酸化により活性化され

ること、TESKはインテグリンの下流で活性化されることを見出した^{3,4}。また、共同研究により、リン酸化コフィリンの活性化に関わるホスファターゼとしてSlingshotファミリーの同定にも成功し、その活性制御機構を明らかにした^{5,6}。さらに、LIMKとSlingshotはコフィリンの活性制御を介してアクチン細胞骨格の再構築制御において重要な役割を担っており、白血球の遊走、神経突起の伸展・退縮、シナプス可塑性、細胞質分裂、血管新生、癌細胞転移など細胞の運動性や形態変化の関わる多くの生理機能において重要な役割を果たしていることを明らかにした⁶⁻⁸。

【当該研究分野の発展状況】

アクチン細胞骨格系の制御は、細胞の運動、接着、形態形成、極性形成、細胞質分裂等多くの機能に関わっており、さらには胚発生、組織形成、白血球遊走、神経ガイダンス、癌細胞転移等多くの高次機能の発現にも重要である。現在、細胞骨格系を制御するシグナル伝達機構の解明は細胞生物学における主要な研究分野として大きく発展しており、発生生物学、神経科学、免疫学、癌生物学等広い研究領域にその成果が応用されてきている。

-
- 1 Mizuno K et al. *Oncogene* 9, 1605-1612 (1994)
 - 2 Yang N et al. *Nature* 393, 809-812 (1998)
 - 3 Ohashi K et al. *J. Biol. Chem.* 275, 3577-3582 (2000)
 - 4 Toshima J et al. *Mol. Biol. Cell* 12, 1131-1145 (2001)
 - 5 Niwa R et al. *Cell* 108, 233-246 (2002)
 - 6 Nagata-Ohashi K et al. *J. Cell Biol.* 165, 465-471 (2004)
 - 7 Nishita M et al. *Mol Cell. Biol.* 22, 774-783 (2002)
 - 8 Fukasawa Y et al. *Neuron* 38, 447-460 (2003)

(7) 森 望 (1期生)

【さきがけ研究課題】

神経選択的サイレンサー

【さきがけ研究期間】

1994年10月～1997年9月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

脳の発達は遺伝的制御を受ける。神経細胞(ニューロン)の正常な発達と機能維持の仕組みを探る上で、個々の神経細胞が如何にして神経特有の遺伝子セットを発現するようになるのか、そのメカニズムを知ることは脳神経系の機能全体の成り立ちの原理を知る上でも重要である。本さきがけ研究では、神経分化における「遺伝と変化」の基本線である神経遺伝子の発現制御の根幹となる転写因子に焦点を当てた。一個の神経細胞が使う遺伝子は数千種類に及ぶが、機能発現に係わる遺伝子の多くは「神経特有」な遺伝子群である。その多くは「神経選択的サイレンサー-NRS」の制御下にある。本研究ではこの神経選択的サイレンサーの制御因子の実態解明とそれによる転写抑制の分子機構の解明、そしてゲノム上でのNRSのレパートリーの把握を目的に3年間の研究を展開した。ヒトゲノムプロジェクトが進展し、また一方で「脳の世紀」といわれる21世紀へ向けて、非常に複雑高度に進化発達したヒト脳のなりたちの理解にもからんで、ニューロンがいかにしてニューロンとなるのか、その根幹にせまる研究課題であったと位置づけられる。

【さきがけ研究前の状況・成果】

神経突起関連分子やナトリウムイオンチャネル等の神経特異的遺伝子の転写開始点(プロモーター)近傍にNRSあるいはRE-1と呼ばれる22bpから成る配列がみられ、これが非神経細胞での発現を抑えることにより神経細胞での発現が保障される現象が、申請者および米国の東西の研究室の研究結果から明らかになっていた。しかし、その転写制御因子の実態は不明だった。また、NRS/RE-1がどの程度普遍的なものであるか(マウスやヒトの神経遺伝子のどれだけの部分に係わるか、あるいは、哺乳動物の神経系だけでなくシロウジョウバエや線虫など無脊椎動物の神経系でも機能するものなのか)についても未知だった。申請者はNRSの発見以降、これらのことを理解する方向での予備的な実験を進めており、世界的にみてもこれらの問題を解決する上で有利な位置にいたと考えられる。

【さきがけ期間中の状況・成果】

米国の研究室を閉じて、日本で小さいながらもまた新たに研究室を立ち上げることになり、多少の時間的ロスがありはしたが、豊島統括初め、事業団の関係者の懇切な協力の下

に、けいはんな / 関西学研都市で研究を開始した。開始時点から、近隣の奈良先端科学技術大学院大学の諸先生のご理解を受け、2名の大学院生も積極的に研究に加わってくれた。まずは、NRS 結合性の核内因子 (恐らくは転写因子と推定された) の同定から開始し、その部分配列情報から全長クローンの単離をめざした。NRS の制御因子 (すなわち NRSF あるいは REST と呼ばれる) の全長の取得には米国の競合グループに先を越されたが、NRSF/REST による転写抑制の基本メカニズムに関しては、NRSF/REST の転写抑制ドメインの同定、抑制ドメインへの mSin3 なる転写補因子の結合を明らかにし、これにより NRSF が mSin3 を介してヒストン脱アセチル化酵素 HDAC をリクルートすることにより、クロマチン構造を変換することで転写抑制を行うという基本メカニズムを提唱した。これは、米国エモリー大学の Dingledine のグループ、英国の Buckley のグループとの熾烈な競争となったが、その先鞭をつける形で貢献することができた。

【さきがけ期間後の状況・成果】

さきがけ研究の末期にはけいはんなプラザの研究室から名古屋の国立長寿医療研究センターに移動し、幸い、同じ事業団の「脳を守る」領域での戦略研究 (平成9年~平成14年) として、この「神経選択的サイレンサー」の研究をより広く「老化脳における神経の可塑性制御の分子基盤」として発展的に継続することになった。これにより、サイレンサーの研究もさらに進展し、NRSF 遺伝子そのもののプロモーター解析や NRS の新たなターゲット遺伝子の探索、神経細胞への遺伝子導入への NRS の応用、さらに、NRS ターゲットとなる神経特異的分子の機能解析など、より大きな研究成果が得られた。

【当該研究分野の発展状況】

「神経選択的サイレンサー-NRS」の制御因子である NRSF/REST が発見されてから、今年でちょうど十年になる。最近でも NRS-NRSF システムに関する新たな知見が次々とでてきており、NRSF/REST は今や神経を最も神経らしくするマスター遺伝子として捉えられるようになってきている。NRSF/REST の作用機構として mSin3-HDAC と複合体を形成することを明らかにしていたが、最近ではこれ以外に SWI/SNF 複合体にも入っていることがわかっており、神経の初期分化を担う核内クロマチン変換のダイナミズムの中で中核的な役割と担うものであることが明らかとなっている。NRS のターゲット遺伝子もゲノム上に千以上に及ぶと推察されており、神経機能の統括的制御因子となっているといえることができる。進化上の疑問も解かれた。ショウジョウバエでは NRSF/REST に代わって Tramtrack (Ttk) が神経選択的サイレンサーの機能を果たす類縁分子 (オーソログ) であると判明した。したがって、動物における神経系の発達進化のかなり初期から、このような抑制系の分化制御系が中核的に確立されたと考えられる。NRSF/REST の異常が種々の疾患と関係する事も明らかになってきている。たとえば、ダウン症やハンチントン病はじめ小児脳腫瘍の一種である随芽細胞腫など、神経系の疾患に留まらず、最近では大腸癌に

おける癌抑制遺伝子として認識されるようになった。肺癌においても NRSF やそのターゲット遺伝子のひとつである SCG10 の発現異常が報告されており、NRSF/REST の機能に関しては神経系はもとより、より広く細胞分化の基盤的なところでの働きがあることが判明してきており、今後もますます大きな展開が期待される分子である。このように、改めて振り返ってみても、「神経選択的サイレンサー」はまさに「遺伝と変化」に関する「さきがけ」的な分子であったということができる。

(8) 相垣 敏郎 (2 期生)

【さきがけ研究課題】

新しい遺伝子探索システムの開発とその応用

【さきがけ研究期間】

1995 年 10 月 ~ 1998 年 9 月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

従来から行われてきた突然変異誘発法は、化学物質、放射線、トランスポゾンを使って、遺伝子の機能を破壊することによって行われてきた。ゲノムの遺伝子のうちの 3 分の 2 は、遺伝子を破壊しても、表現型の異常として検出できないと推定されている。本研究では、ショウジョウバエを使って、ゲノムの遺伝子をランダムに選択して強制発現することができる方法を開発した。

【さきがけ研究前の状況・成果】

採択まえの 1・2 年は、提案した研究課題のしこみを行なっていた。

【さきがけ期間中の状況・成果】

研究は概ね順調に進めることができた。期間中に作製した系統は 800 程度であったが、システムの評価を行なう初期の研究としては、十分な規模であった。後半は、従来の遺伝学が苦手とした、老化や寿命といった成体の表現型に関する突然変異体のスクリーニングを行った。あくまでユニークな研究を志した。成果の中心は、Gene Search システムを確立したことである。

【さきがけ期間後の状況・成果】

文部科学省科学研究費補助金の特定領域研究、統合ゲノムの計画研究 (2000-2004) として、発展させた。成果は以下のとおりである。

1) 新型GSベクターの開発、大規模なGSベクター挿入システムの作製、マッピングとGS系統データベースの構築

約 1 万 6 千のベクター挿入システムを作製した。ゲノムに挿入した後に強制発現の方向を反転できる GS7 ベクターをもつ 3,000 系統は実質的に 2 倍の系統数に匹敵する。GS 系統情報を統合するデータベースを構築した。

2) 神経系における強制発現による表現型データの収集とその解析

GS システムを用いた強制発現によって生じる神経筋接合部位シナプス形態、全神経に発現させたときに生じる形態や行動異常のスクリーニングを行い、遺伝子の機能と対応させた。

3) 細胞死、酸化ストレス、寿命、免疫系の制御に関わる新規遺伝子の同定と機能の解明

細胞死誘導遺伝子として、TNF α スーパーファミリー Eiger、および細胞死抑制遺伝子としてスキヤフォールドタンパク質 POSH を同定した。酸化ストレス感受性の表現型を測定する系を確立し、寿命を延長する作用をもつ遺伝子を同定した。自然免疫系ではたらく新規の遺伝子として、PGRP-LE を同定し、細菌表面抗原に認識する受容体としてはたらくこと、POSH が免疫応答のシャットダウンに不可欠であることを明らかにした。

4) 選択的スプライシング機構の解明

GS ベクターのホットスポットの一つである *lola* 遺伝子は 80 種類の mRNA アイソフォームをコードしており、各アイソフォームは組織特異的な発現パターンを示すこと、その mRNA はトランススプライシングによって生成されることを明らかにした。

【当該研究分野の発展状況】

ヒトゲノムをはじめ、さまざまな生物のゲノム配列が次々に決定される時代にあって、遺伝子機能をどのように解明していくかが大きな課題である。モデル生物を用いたゲノムスケールで遺伝子機能の解明が活発に行なわれている。

(9) 石野 史敏 (2 期生)

【さきがけ研究課題】

父親・母親に由来するゲノムの機能的差異

【さきがけ研究期間】

1995 年 10 月 ~ 1998 年 9 月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

父親性発現遺伝子(*Peg*)と母親性発現遺伝子(*Meg*)の体系的スクリーニングから、ゲノムインプリンティング制御を受ける遺伝子群に共通する機能を見だし、ゲノムインプリンティングの生物学的意義を明らかにする。

【さきがけ研究前の状況・成果】

極微量の生物材料から遺伝子サブトラクションを行なう実験系の開発に成功し、*Peg1-3*の同定に成功していた。

【さきがけ期間中の状況・成果】

*Peg1-8*と *Meg1-4*までの同定に成功した。これらの遺伝子の予想された機能からは生化学的、生物学的な共通性は見られず、片親性発現をする遺伝子群が特定の機能をもつ遺伝子であるという考えは適当ではないことが明らかになった。そこで、これらの遺伝子に機構的な共通性を探る為に、胎児、胎盤での体系的発現部位解析を行ない、インプリンティング遺伝子は胎児では多様な発現部位を取るのに対して、胎盤では共通に発現することを発見した。これらからゲノムインプリンティング機構は、哺乳類が新たに獲得した胎盤という臓器で、一群の遺伝子を発現させる為の機構ではないかという新胎盤仮説を提唱した。東京農業大学の河野教授が作製した、未成熟の卵子と成熟卵子の核を用いた再構成胚が、成熟卵子を組み合わせた雌性単為発生胚よりも個体発生が先に進む原因が、多くの *Peg* 遺伝子が発現しているためであることを明らかにした。この *Peg* は未成熟の卵子由来の核からのみ発現し、同時にこの核からは *Meg* が発現していなかった。このことからゲノムインプリンティングは発現の抑制だけでなく、発現の誘導にも必要であることを示唆することができた。

【さきがけ期間後の状況・成果】

さきがけ終了後、戦略的基礎研究 (CREST) で哺乳類特異的ゲノム機能というテーマで、ゲノムインプリンティングの生物学的意義の解明を続けた。体細胞クローン技術を応用して生殖細胞からクローン胚を作製することによって、世界で始めて生殖細胞においてゲノ

ムインプリンティングの記憶が消去される現場をとらえることに成功した。これはエピジェネティックなリプログラミングを実証した初めての研究である。また、この研究により完全にゲノムインプリンティングの記憶が消えた状態でのインプリンティング遺伝子の発現プロフィールを明らかにすることができた。非常に面白いことに、完全に記憶が消えた場合、半分の *Peg* と半分の *Meg* は両親性発現を示し、残り半分の *Peg* と *Meg* は全く発現を消失した。すなわち、ゲノムインプリンティングは単なる遺伝子抑制機構ではなく、遺伝子発現誘導の意味があることを、実証することができた。また、両親性発現を示す *Peg* と発現抑制された *Meg* は同じインプリンティング領域に属し、両親性発現を示す *Meg* と発現抑制された *Peg* は同じインプリンティング領域に属することを明らかにすることによって、ゲノムインプリンティングには父親性刷り込みと母親性刷り込みの2種類があり、それぞれ別の領域を支配していること、インプリンティング遺伝子の発現は、個々の遺伝子レベルではなくこの領域レベルで行なわれていることを明らかにした。

一方、体細胞で *Peg* と *Meg* がそれぞれ父親・母親由来の染色体からのみ発現されるその分子機構の解明を進め、哺乳類のゲノムには *Peg* と *Meg* が同時に発現を妨げるような DNA 配列が存在しているために、ゲノムインプリンティングの片親性発現機構により、総ての遺伝子の発現を保証することができるという新しい考え「コンプリメンテーション仮説」を提唱した。これはゲノムインプリンティングの片親性発現機能の必然性と必要性を説明した初めての仮説である。

また、雌性単為発生胚が胎児期 9 . 5 日目までに完全に致死となるが、この単為発生の発生限界を決めているインプリンティング遺伝子として *Peg10* を同定することに成功した。驚くべきことに、この遺伝子はレトロトランスポゾンに由来する遺伝子であり、哺乳類にのみ特異的に存在しているものであった。この *Peg10* は哺乳類に特異的な臓器である胎盤の形成に必須な機能を持つことを明らかにすることに成功し、レトロトランスポゾンが哺乳類の進化に関与したという新しい仮説を提唱している。

1. Lee, J., Inoue, K., Ono, R., Ogonuki, N., Kohda, T., Kaneko-Ishino, T., Ogura, A. and Ishino, F. Erasing genomic imprinting memory in mouse clone embryos produced from day-11.5 primordial germ cells. *Development* **129** (9), 1807- 1817 (2002).
2. Hikichi, T., Kohda, T., Kaneko-Ishino, T. and Ishino, F. Imprinting regulation of the murine *Meg1/Grb10* and human *GRB10* genes; roles of brain-specific promoters and mouse-specific CTCF-binding sites. *Nucl. Acids Res.* **31** (5), 1398-1406 (2003).
3. Kaneko-Ishino, T., Kohda, T. and Ishino, F. The regulation and biological significance of genomic imprinting in mammals. *J. Biochem. (Review)* **133** (6), 699-711 (2003).
4. Ono, R., Kobayashi, S., Wagatsuma, H., Aisaka, K., Kohda, T., Kaneko-Ishino, T. and Ishino, F. A retrotransposon-derived gene, *PEG10*, is a novel imprinted gene located on human chromosome 7q21. *Genomics* **73**, 232-237 (2001).

5. Ono, R., Nakamura, K., Inoue, K., Naruse, M., Usami, T., Wakisaka-Saito, N., Hino, T., Suzuki-Migishima, R., Ogonuki, N., Miki, H., Kohda, T., Ogura, A., Yokoyama, M., Kaneko-Ishino, T. and Ishino, F. Deletion of *Peg10*, an imprinted gene acquired from a retrotransposon, causes early embryonic lethality Nat. Genet. 38,101-106 (2006)

【当該研究分野の発展状況】

ゲノムインプリンティングはヒトの遺伝病にも関係するため、医学的にも重要な研究であるが、特にエピジェネティックな制御機構のモデルとして現在多くの注目を集めるに至っている。

学術的には、なぜゲノムインプリンティングのような一見、生物に不利に見えるシステムが哺乳類に保存されているのかという問題に、われわれの「コンプリメンテーション仮説」は答えることに成功したが、なぜ、哺乳類のゲノムが *Peg* と *Meg* が同時に発現できない配列になってしまったのか、その原因を解明する必要がある。哺乳類のゲノムは他の高等脊椎動物と比べて、非常に多くの(全体の30・40%)レトロトランスポゾン由来の残骸を有している。おそらく、このような配列の挿入がゲノム中の多くの領域の遺伝子発現を乱した可能性が高いと考えており、種々の生物との比較ゲノム解析を進めている。また、レトロトランスポゾンの中に現在の哺乳類に必須の機能をもつ遺伝子となったものがあるという発見は、生物進化に新しい視点を与えるものである。このような遺伝子群の体系的な解析が、哺乳類進化にどのように関係したのか、さきがけ研究でスタートした研究は、10年目を迎えて新しく一段とスケールの大きな研究へと発展する段階を迎えている。

(10) 岩本 亮 (2期生)

【さきがけ研究課題】

膜結合型増殖因子によるジャクスタクライン

- 膜結合型細胞増殖因子による細胞間情報伝達機構の研究 -

【さきがけ研究期間】

1995年10月～1998年9月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

増殖因子は従来主に分泌性の液性因子としてとらえられてきたが、EGFファミリーなど多くの増殖因子が膜結合型として合成されることから、増殖因子は膜型としても細胞接着を介した情報伝達(ジャクスタクライン)に機能していることが予想された。さきがけ研究では、EGFファミリーに属する増殖因子HB-EGFの膜型(proHB-EGF)の機能とその制御に関わる分子の解析を目的とした。

増殖因子などに担われるリガンド・受容体相互作用による細胞間情報伝達機構の研究は、従来から主に受容体およびその下流因子によるシグナル受容・細胞内伝達機構の研究が主流であるが、膜結合型因子によるジャクスタクラインの研究は、細胞間情報伝達におけるシグナル発信機構というもう一つの視点からの新たな知見を提供するものとする。

【さきがけ研究前の状況・成果】

研究当初、ジフテリア毒素(DT)の細胞内侵入機構解明を目的としたその細胞側受容体(DTR)の同定の結果、DTRがEGFファミリーのヘパリン結合性増殖因子HB-EGFの膜結合型前駆体(proHB-EGF)であることが明らかとなり¹、HB-EGFの膜結合型増殖因子としての機能解明へと研究を進めることとなった。そして、proHB-EGFがCD9やインテグリン $\alpha 3 \beta 1$ などと複合体を形成し細胞間接着部位に局在すること²や、CD9との複合体形成がproHB-EGFのDTR活性発揮に重要であること¹を見いだした。これらのことから、proHB-EGFは膜型としてジャクスタクラインに機能していることが強く示唆され、さきがけ研究においてproHB-EGFによるジャクスタクライン機構の解明を行うこととなった。

¹ Iwamoto R et al. EMBO J 13: 2322-2330, 1994

² Nakamura K et al. J Cell Biol 129: 1691-1705, 1995

【さきがけ期間中の状況・成果】

膜型proHB-EGFの生理活性を解明するため、proHB-EGFを発現する細胞と受容体であるEGFRを発現する細胞との共培養実験系を確立し解析した結果、分泌型HB-EGFが増殖促進因子であるのに対し、膜型proHB-EGFは増殖抑制因子として機能することが明らか

となった³。また、膜型から分泌型の転換機構の解析にも参加し、proHB-EGFの切断を担う酵素の一つとしてADAM9が同定された⁴。

³ Iwamoto R et al. J Biol Chem 274: 25906-25912, 1999

⁴ Izumi Y et al. EMBO J 17: 7260-7272, 1998

【さきがけ期間後の状況・成果】

さきがけ研究によって、HB-EGFでは膜型と分泌型でその活性が異なり、これらふたつの分子形態の転換が厳密に制御されていることが強く示唆された。そこでさきがけ終了後、これらのことが実際の生体内の事象を反映しているかどうかを明らかにするため、種々のHB-EGF遺伝子改変マウスを作製し、解析を行っている。まずKOマウスの解析から、HB-EGFは心筋細胞に対しては生存因子⁵、心臓弁間質細胞に対しては増殖抑制因子⁵、上皮ケラチノサイトに対しては運動促進因子⁶として機能していることがわかってきた。また、分泌型HB-EGFを発現するノックインマウスでは種々の組織において過形成異常が認められ⁷、proHB-EGFの切断制御が生理的に非常に重要であることを明らかにしている。さらに、非切断型proHB-EGFを発現するノックインマウスとKOマウスとの表現型比較解析から、これまで明らかとなっているHB-EGFが機能すると考えられるすべての生理的局面で分泌型HB-EGFが働いていることがわかってきている^{7,8,9}。残念ながら、当初からの解明目標である膜型proHB-EGFの生理的機能についてはいまだ未解決であるが、KOマウスの方が非切断型マウスよりも短命であることから、まだ未知の過程でproHB-EGFが機能していることが示唆され⁷、さらなる解析をすすめている。

また、さきがけ研究の頃よりHB-EGFの膜型・分泌型という二つの機能モードにこだわって研究を進めてきたが、変異マウス解析の結果から、上述のように同じ分泌型でもHB-EGFは生体内で様々な機能をしていることがわかってきた。どのように分泌型の多様な機能が制御されているのかも、現在の研究目標の一つである。最近の研究から、分泌型HB-EGFの活性制御因子として、細胞外マトリックスの主要構成因子の一つであるヘパラン硫酸プロテオグリカン（HSPG）に注目して研究を進めており、HB-EGFの活性制御にHSPGとの相互作用が非常に重要であることがわかってきている^{10,11}。

⁵ Iwamoto R et al. Proc Natl Acad Sci USA 100: 3221-3226, 2003

⁶ Shirakata Y et al. J Cell Sci 118: 2363-2370, 2005

⁷ Yamazaki S et al. J Cell Biol 163: 469-475, 2003

⁸ Mine N et al. Development in press.

⁹ Kimura R et al. (submitted)

¹⁰ Takazaki R et al. J Biol Chem 279: 47335-47343, 2004

¹¹ Takazaki R et al. (paper in preparation)

【当該研究分野の発展状況】

最近になって HB-EGF を含む膜結合型増殖因子の切断制御の破綻が、腫瘍形成や動脈硬化、心臓疾患など様々な疾病を引き起こすということが多数報告され、その切断を担う酵素を含む因子群の同定や、それらを標的とした治療薬の開発が進められている。しかし、副作用など種々の問題点も残されている。膜結合型増殖因子の膜型・分泌型という機能モードの生理機能の解明、さらにこれらの機能モードを制御する機構の解明によって、新たな疾病制御の可能性が開かれるものと期待される。

(1 1) 梅津 桂子 (2 期生)

【さきがけ研究課題】

染色体再編の分子メカニズムを探る

- 染色体欠失の発生メカニズムとその遺伝的制御 -

【さきがけ研究期間】

1995 年 10 月 ~ 1998 年 9 月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

遺伝情報を担う染色体 DNA は外的・内的要因により絶えず損傷を受けており、これらは様々なゲノム変化を生じる原因となっている。ゲノムの変化の中でも、染色体欠失等の染色体レベルの変化は、がんや老化に伴う染色体異常の理解に不可欠な問題であるにもかかわらず、体系的な実験的アプローチが少ないことから、その発生や制御のメカニズムに関する情報は非常に限られていた。そこで、出芽酵母をモデル生物として染色体欠失を広く積極的に検出する系を構築し、染色体切断点の塩基配列レベルでの解析や染色体再編に関わる遺伝子群の探索を行うことで、染色体欠失について分子レベルでの情報を得ることを目的とした。

【さきがけ研究前の状況・成果】

相同組換えのメカニズムについて、主に生化学的手法で解析を行ってきた。博士課程では大腸菌組換え関連遺伝子 *recQ* の産物が特徴的な DNA ヘリカーゼ活性を持つことを見出した(1,3)。近年、ヒトの Bloom 症候群や Werner 症候群等の原因遺伝子が *recQ* 遺伝子と相同であることが判り、RecQ ヘリカーゼ・ファミリーとして発がん・老化との関連が注目されているが、プロトタイプの大腸菌 RecQ でいち早く活性を同定したことの意義は大きい。博士研究員としては、主に大腸菌相同組換え反応の試験管内再構成に取り組んだ(4,5)。複数の精製タンパク質により組換え反応の初期過程の再構成に成功したが、この再構成系は様々な遺伝学的知見と良く一致する特徴を示し、その後、真核生物でも同様の反応過程が明らかとなった様に、生理的に重要な過程を同定したものである。これらの研究を通して、細胞内での相同組換えの実態を捉えたいと考える様になり、出芽酵母を用いた遺伝学的な解析も始めた。単鎖 DNA 結合蛋白質 RPA に着目し、特定の機能を欠損した変異を多数分離することで、RPA が DNA 複製だけでなく組換えや修復にも重要な役割を持つことを示した(6)。これらの変異株の解析から、異常染色体の発生や細胞周期制御に相同組換えが深く関与することが明らかとなり(7,8)、さきがけ研究のテーマを発想する直接的な契機となった。

【さきがけ期間中の状況・成果】

上記の様な背景のもと、さきがけ研究においては染色体レベルでのゲノム変化を解析する実験系を確立することを中心に行った。二倍体染色体を持つ真核生物では、片方のアリルに変異が生じただけでは多くの場合表現型の変化は生じないが、このヘテロ接合性の状態がさらなるゲノム変化で失われる(ヘテロ接合性の喪失・LOH)と変異の効果が表出することになる。この過程は染色体レベルの変化を含め、一倍体細胞での変異に比べてより複雑なゲノム変化を伴う。このことを利用し、出芽酵母二倍体細胞で生じるLOHを検出するスクリーニング法とLOHに伴って生じるゲノム変化を分類する方法(9)及び、異常染色体の染色体融合点を塩基配列レベルで決定する方法(10)を確立した。この実験系の特色は点突然変異から様々な種類の染色体再編(交叉・遺伝子変換のアリル間組換えと欠失・転座・不等交叉の異常染色体)および染色体喪失まで多様なゲノム変化を検出できること、各々のゲノム変化を分子レベルで同定し、定量的に分類すること、内在的要因により生じるゲノム変化を検出できる程、高い検出感度を持つことである。特に異常染色体は我々の系により初めて網羅的かつ定量的な解析が可能となった。野生株におけるゲノム変化を解析したところ、染色体再編は点突然変異の約1000倍の頻度で発生し、その殆どがレトロトランスポゾン等のゲノムに散在する繰り返し配列間で生じていること、染色体間の相同組換えにリンクして染色体が失われるものが検出され、相同組換えによって染色体が不安定化する場合があること等、相同組換えが染色体の不安定性に大きく関わることを示された(9,10)。

【さきがけ期間後の状況・成果】

さきがけ研究で確立した実験系を用いて各種変異株での解析を行い、ゲノム不安定性に関わる遺伝子の検索を進めた。相同組換えはゲノム異常の発生に必須であるが(10)組換え機能を欠損すると染色体が野生型の50倍と高頻度に失われることから、相同組換えはゲノムの維持により重要な役割を果たすことが分かった(13)。さらに、組換え欠損株では点突然変異も上昇しており、組換えが使えない場合DNA傷害の一部はエラーを伴うタイプの経路で修復されること(13)、RecQヘリカーゼファミリーのSgs1やミスマッチ認識因子Msh2は、欠損により転座や組換えに起因した染色体の喪失が上昇する等、組換えの質を制御していること(12,未発表)、DNA複製の開始制御の異常によって生じる染色体異常がRAD9依存性のチェックポイント機構で抑制されること(11)、相同組換えと他の修復経路とはエラーを抑える様に使い分けられていること(14)等が判明し、組換えによるゲノムの維持機構は複数の段階でゲノムの変化を抑える様に制御されていることが判ってきた。現在の研究は「ゲノム維持における相同組換えの制御」について分子基盤を理解することを中心に進めている。ゲノムの維持に関わる様々な機構の関係やその制御を解析する上では、結果として生じるゲノムの分子的变化を包括的に定量することが重要になるが、さきがけ研究で開発した出芽酵母の解析系はその点で有力なツールとなる。また、これ迄の

遺伝学的な解析から浮かび上がってきた因子間の遺伝学的関係の実態を捉えるために、細胞内で生じているゲノムの修復過程をモニターする実験系について、新規に開発中である。

【当該研究分野の発展状況】

従来の染色体異常・再編の解析は対象とする細胞による実験的制約を受け、高等真核生物では細胞生物学的手法による染色体レベルの観察が中心である一方、出芽酵母については一倍体細胞で特定の組換え体のみを遺伝学的に検出するものが主であった。この為、それぞれの結果の関連性や分子機序についての情報は非常に限られている現状である。また、出芽酵母ではゲノム維持に関わる細胞機能について、一倍体細胞と二倍体細胞の間に倍数性では説明できない差異が存在することも明らかになりつつあり、この点でも我々の二倍体細胞を用いた系はモデルとしての優位性がある。出芽酵母の有糸分裂期組換えに関してはJ. Haberらにより染色体の特定のサイトに二重鎖切断を導入して組換えを誘発する実験系が開発され、組換えの経路やメカニズムに関する理解が進展した。しかしながら、この実験系で見ている反応と細胞内で実際に染色体不安定性をもたらしているDNA傷害との関係は未知であり、これに対して、我々の研究は従来の研究では解析し得なかった内在性の要因によるゲノム変化の解析から、細胞内で実際に生じているプロセスについての理解を目指すものである。

(1 2) 澁谷 浩司 (2 期生)

【さきがけ研究課題】

TAK1 は Xenopus 初期発生 の 背腹軸 に 関与 する
- TAK1 は Xenopus 初期発生 の 背腹軸 形成 に 関与 する -

【さきがけ研究期間】

1995 年 10 月 ~ 1998 年 9 月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

TGF- スーパーファミリーは初期発生過程の形態形成に重要な役割を担っており、TAK1 及び TAB1 が初期発生過程における形態形成に関わっている可能性が考えられた。そこで Xenopus を主なモデル動物として初期発生過程における TAK1 及び TAB1 の役割を明らかにすることを目的とし、解析を進めた。

【さきがけ研究前の状況・成果】

酵母を利用した系により新規 MAPKKK を単離した TAK1 が TGF- や BMP のシグナル伝達系に関与すること、及び、その結合因子 TAB1 が TAK1 活性化因子として TGF- シグナル伝達系に関与することを明らかにしてきた。

【さきがけ期間中の状況・成果】

Xenopus 初期発生過程において TAB1/TAK1 は BMP-4 のシグナル伝達因子として背腹軸決定に関与していることが強く示唆された。また、TAK1 による apoptosis 誘導活性があることから、発生段階において BMP が誘導する apoptosis に TAK1 が関与していると考えられた。おそらくは XIAP がこの apoptosis を抑制、制御していると思われた。

【さきがけ期間後の状況・成果】

線虫の遺伝学的解析から TAB1 によって活性化された TAK1 は NLK を活性化し、-catenin/TCF 複合体による転写活性化を阻害することにより、Wnt シグナル伝達経路を制御していることを示した

【当該研究分野の発展状況】

TGF- シグナル伝達経路の研究は進展が著しく、この伝達経路に関与する多くの分子が国内外で発見され、シグナル伝達機構が明らかにされた。現在は Wnt シグナルをはじめとする他のシグナル系との複雑なクロストーク機構の解明へと発展している。

(1 3) 濱田 文彦 (2 期生)

【さきがけ研究課題】

Wnt/Wingless シグナル伝達経路の新たなコンポーネントの同定

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

Wnt/Wingless (Wg) たんぱく質によって活性化されるシグナル伝達経路は、動物の形態形成過程において重要な働きをするばかりでなく、その異常な活性化が大腸癌をはじめとする種々の癌の発癌過程において重要な役割を担っていることが明らかになってきている。本研究は、ショウジョウバエを研究材料に用い、Wnt/Wg シグナル伝達経路の新たなコンポーネントを同定することを目的とした。

【さきがけ研究前の状況・成果】

家族性大腸腺腫症の原因遺伝子として単離された癌抑制遺伝子 Adenomatous Polyposis Coli (APC) の機能について、mammalian の細胞を用いた分子生物学的研究を行っていたが、個体レベルでの遺伝子の機能解析の必要性を感じていた。そこでショウジョウバエを生物モデルとして採用し、Wnt/Wg シグナル伝達経路の主要な effector 分子である β -catenin のショウジョウバエホモログ Armadillo と物理的に結合する分子を探索した (1)。

【さきがけ期間中の状況・成果】

ショウジョウバエを用いて、Armadillo と物理的に結合する分子の発生遺伝学的解析を進め、Wnt/Wg シグナル伝達経路を負に制御する新しいコンポーネント D-Axin を発見した (1)。

【さきがけ期間後の状況・成果】

D-Axin と物理的に結合する分子として、ショウジョウバエの APC の一つである E-APC の単離に成功し (2)、この遺伝子の変異体の解析から、E-APC が、Wg シグナル伝達経路を負に制御するばかりでなく、E-cadherin を介する細胞間接着の維持に重要な役割を担っていることを明らかにした (3)。さらに最近では、APC が、転写制御因子 C-terminal binding protein (CtBP) との結合を介して、核内に存在する β -catenin を転写活性部位から遠ざけることにより、Wnt/Wg シグナル伝達経路を負に制御していることを明らかにした (4)。

【当該研究分野の発展状況】

細胞の異常な増殖に、細胞接着不全が加わることが、癌の進展において非常に重要なス

トップであることは周知の事実である。また、 β -catenin の活性化型変異を持つが APC は正常である大腸癌と、APC の変異のみを持つ大腸癌の悪性度を比較すると、後者の方がより invasive であることが知られている。つまりこの事実は、APC は単に細胞内の β -catenin のレベルを調節することによって、細胞の増殖を制御しているだけでなく、細胞間接着などの組織構築そのものをも制御する働きを持つことを示唆している。しかしながら、APC による細胞内の β -catenin レベルの調節機構が明らかになりつつある一方で、それ以外の APC の機能に関しては、不明の点が多く残されている。

私が単離した、ショウジョウバエ E-APC の変異体は、Wnt/Wg シグナル伝達経路の異常だけではなく、細胞間接着不全も示すというユニークな特徴を持つ (3)。今後、この変異体を用いた遺伝学および細胞生物学的解析によって、なぜ、そしてどのようにして APC の異常が癌の進展を強力に誘導するのか、そのメカニズムに迫っていきたいと考えている (5)。

〔文献〕

1. Hamada, F., Tomoyasu, Y., Takatsu, Y., Nakamura, M., Nagai, S., Suzuki, A., Fujita, F., Shibuya, H., Toyoshima, K., Ueno, N., Akiyama, T. (1999)
Negative regulation of Wingless signaling by D-Axin, a *Drosophila* homolog of Axin
Science 283, 1739 – 1742
2. Hamada, F., Murata, Y., Nishida, A., Fujita, F., Tomoyasu, Y., Nakamura, M., Toyoshima, K., Tabata, T., Ueno, N., Akiyama, T. (1999)
Identification and characterization of E-APC, a novel *Drosophila* homologue of the tumor suppressor APC
Genes Cells 4, 465-474
3. Hamada, F. & Bienz, M. (2002)
A *Drosophila* APC tumour suppressor homolog functions in cellular adhesion
Nat. Cell Biol. 4, 208-213
4. Hamada, F. & Bienz, M. (2004)
The APC tumor suppressor binds to C-terminal binding protein to divert nuclear β -catenin from TCF
Dev. Cell 7, 677-685
5. Bienz, M. & Hamada, F. (2004)
Adenomatous polyposis coli proteins and cell adhesion
Curr. Opin. Cell Biol. 16, 528-535

(1 4) 東島 眞一 (2 期生)

【さきがけ研究課題】

トランスジェニックゼブラフィッシュによる神経回路網の可視化

【さきがけ研究期間】

1995 年 10 月 ~ 1998 年 9 月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

透明で世代期間が短いというゼブラフィッシュの利点を最大限に活かし、「生きたままの脊椎動物の、特定の神経細胞を遺伝学的に再現的に可視化する」ことをねらいとした。このよう系が確立されれば、脊椎動物の神経発生研究にきわめて優れた環境を提供するものと期待された。

【さきがけ研究前の状況・成果】

ゼブラフィッシュを用いた研究を開始した段階で、本テーマと直接関連するような成果はもっていなかった。

【さきがけ期間中の状況・成果】

研究開始当時、トランスジェニックゼブラフィッシュ技術は確立されたものでなかった。このため、モデルケースとして α -actin 遺伝子のプロモーターを選び、筋肉特異的に GFP を発現させることが可能かどうかを検討した。その結果、20%近い高率で筋肉特異的に GFP を発現するトランスジェニックフィッシュを作製することに成功した。すなわち、トランスジェニックゼブラフィッシュを作製する系を確立することに成功した。特定の神経細胞に GFP を発現させるためのプロモーターとして、Islet-1 遺伝子 (脳、および、脊髄の運動神経で、その発生のきわめて初期から発現) のプロモ - タ - を選び、トランスジェニックラインの作製を行い、ほとんどの脳運動神経で GFP を発現するラインを得ることに成功した。細胞体のみならず、伸長する軸索までもが可視化できた。このトランスジェニックラインを用いて、共焦点顕微鏡による三次元画像を駆使して、神経解剖学的記載を進め、胚 - 幼魚にかけて脳運動神経の形成過程を詳細に記載することに成功した。この系を利用して、解剖学的記載に加えて、脊椎動物脳運動神経発生について下記の二点の新たな知見、すなわち、(i) 三叉運動神経細胞群のうち、後脳第二節と第三節で生まれるものは違った筋肉を神経支配すること、(ii) 顔面運動神経の軸索が後脳を出るときには、多段階のガイダンスメカニズムが働いていること、を強く示唆するデータを得ることに成功した。

【さきがけ期間後の状況・成果】

本研究で得られた系を神経生理学に応用して、ゼブラフィッシュ脊髄神経回路網を解析している。手法的には、遺伝学的にラベルされた神経細胞からのカルシウムイメージングと、電気生理学的な記録が中心である。それにより、転写因子 En1 を発現する神経細胞の回路中での機能を明らかにした。さらに、En1 だけでなく他の多くの転写因子の陽性細胞に関しても、トランスジェニックフィッシュを作製して生理学的な解析を進めている。

【当該研究分野の発展状況】

トランスジェニックフィッシュと GFP の組み合わせにより神経回路を可視化する手法は、その後順調に発展していて、なくてはならない技術となっている。さきがけ研究で完成されたトランスジェニックフィッシュそのものも、世界中の多くの研究者に使われている。

(1 5) 伊藤嘉浩 (3 期 生)

【さきがけ研究課題】

臓器再生をめざすバイオ材料

【さきがけ研究期間】

1996 年 10 月 ~ 1999 年 9 月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

人工材料だけで人工臓器を作ろうとする研究開発と、当時既にドナー不足が問題視されていた臓器移植の間を埋める生体組織と人工材料をハイブリッド化したバイオ人工臓器、組織工学という考えが勃興しようとするときに、人工臓器と成長因子を有機的に組み合わせるといってそれまで全くなかった新しい人工臓器材料を作る基盤技術の確立を目的として採択され、その礎となったものと位置づけることができる。再生医療が声高に論じられるようになった最近になって、さきがけ研究での論文の引用が目立つようになってともに、多くの研究者によって追試がなされ、重要性が認識されるようになってきている。

【さきがけ研究前の状況・成果】

欧米では臓器移植が日常の治療として普及するあまり、臓器不足が深刻な課題となってきた。ただ全くの人工的な臓器の創造は困難を極めていた。そこで、組織工学という言葉が専門家の間で聞かれるようになってきた。これは、人工的なマトリックスと細胞を組み合わせる代替用の臓器を作ろうとするもので、人工皮膚など一部では実用化されたものもあったが、これを広く一般の臓器までに拡張しようとするものであった。このためには、細胞と親和性があり、細胞機能を制御できるような新しい人工材料が必要とされていた。そのような中、私は、そのさきがけとして 1980 年代後半から細胞機能制御のための人工材料の創成に取り組んでいた。

【さきがけ期間中の状況・成果】

さきがけ研究に採択されて、細胞機能を制御する分子群を様々な材料上に固定化して、その機能を評価する研究に着手した。固定化した成長因子が細胞機能制御能をもつことを光リソグラフィーの方法で明らかにした。細胞ごとの制御の他に、細胞より微細な領域に成長因子を固定化することによって、細胞内の微細な領域へのシグナル伝達も可能にした。また、固定化成長因子の特徴として、長期間に亘りシグナルを伝達し続けることを、リン酸化の経時変化より明らかにした。そして、PC12 細胞が通常は EGF で成長促進、NGF で神経様細胞への分化誘導が起こるのに対し、固定化した EGF は本来の成長促進でなく、神経様細胞への分化誘導に働くことを発見し、これが細胞内タンパク質のリン酸化の経時

変化と密接に関係することを示した。

【さきがけ期間後の状況・成果】

さきがけでは成長因子を固定化することによる基礎的な効果を明らかにしたので、この成果を元に有用な基材の開発を目指した。具体的には、1990年代後半から、クローン羊やヒト ES 細胞の樹立などから再生医療の可能性が生まれてきたので、その実現に必要な幹細胞の体外増幅系の開発にむけての取り組みを 2002 年から（財）神奈川科学技術アカデミーの再生医療バイオリクター・プロジェクトとして始めた。臍帯血造血幹細胞やマウスやサルの ES 細胞の無血清培養に成長因子やサイトカインを固定化した基板が有効であることを明らかにしてきた。ただ、まだ現時点では実用的な幹細胞の体外増幅法として未完成である。生物学分野での研究では、培養液に添加する成長因子やサイトカインの研究は盛んであるが、あまり培養基材は研究されていない。しかし、幹細胞培養のためのフィーダー細胞の役割を考えると、その代わりになる人工細胞機能をもつ培養基材は幹細胞の体外増幅のため重要性は増すものと考えられる。

【当該研究分野の発展状況】

再生医療は、現在は患者自身の幹細胞をそのまま用いる治療が主流であるが、今後は、幹細胞を体外増幅できるようになれば治療法は、飛躍的に増加すると考えられる。ただ幹細胞については、未知の部分が多く、今後の生物学の発展に待つことが多いが、培養基材（バイオマテリアル）の研究分野が発展することによっても細胞にとって重要なニッチェに関する新しい知見が得られることが期待できる。

また、より大型の生体埋植臓器を再生するためのマトリックス、基材の研究としても当該研究分野の重要性は広く認識されており、これからの発展が期待される。

(1 6) 黒田 真也 (3 期生)

【さきがけ研究課題】

細胞接着のダイナミクス

- 細胞極性の形成のメカニズム -

【さきがけ研究期間】

1996 年 10 月 ~ 1999 年 9 月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

細胞の極性は細胞接着などの外界シグナルに依存して時間・空間的に制御されている。しかし、その分子メカニズムは不明であった。一方、低分子量 G 蛋白質 Rho ファミリーが細胞の接着や形態を制御して、細胞極性を制御することが示唆されてきた。そこで、これらの蛋白質を足がかりとして細胞極性の分子メカニズムを明らかにすることを目的とした。

【さきがけ研究前の状況・成果】

低分子量 G 蛋白質 Rho ファミリーが細胞の接着や形態を制御して、細胞極性を制御することが示唆されてきた。低分子量 G 蛋白質 Rho ファミリーは Cdc42, Rac, Rho から形成される。私は Cdc42 と Rac の共通のエフェクターとして IQGAP1 を同定した。主に、Cdc42, Rac とそのエフェクターである IQGAP1 を分子ツールとして細胞極性形成のメカニズムを解明する準備が整っていた。

【さきがけ期間中の状況・成果】

細胞の極性は外界シグナルに依存して形成される。例えば上皮細胞では細胞間接着がトリガーとなって apical/basal の極性が形成される。私は IQGAP1 が細胞間接着部位に濃縮されていることを見出した。さらに、IQGAP1 は細胞間接着分子であるカドヘリンとその裏打ち蛋白質である β カテニンに結合することを見出した。この結合は Cdc42 や Rac に依存することも見出した。このように細胞接着のシグナルは IQGAP1 を介して細胞内に伝達され、細胞の極性を制御することを見出した。¹

また、このようなシグナル伝達経路はさまざまな分子が複雑なネットワークを形成しているため、その相互作用は直感で理解できる範囲を超えている。したがって、分子とそのネットワーク全体を統一的に扱う手法が必要であることを認識した。そこで、生化学反応シミュレーションを用いて分子ネットワークを扱えば、全体の動的な特性を解析することも開始した。このようにシステム生物学的な手法の開発にも着手した。

【さきがけ期間後の状況・成果】

システム生物学的な手法を用いてシグナル伝達経路の特性の解析を本格的に開始した。PC12細胞では、EGFあるいはNGF刺激により同じERK経路が一過性あるいは持続性に活性化されることによりそれぞれ細胞の増殖と分化を制御する。しかし、そもそもEGFあるいはNGF刺激のこういった情報が一過性や持続性のERKの活性化を制御しているか20年来不明であった。そこで、システム生物学的手法を用いて、増殖因子の増加速度と濃度がそれぞれ一過性や持続性のERKの活性化を誘導していることを見出した²。また、この手法を基に細胞極性のメカニズムのシステムレベルでの解析を始めている。

【当該研究分野の発展状況】

システム生物学の分野はまだ始まったばかりであり、方法論も確立していない。私たちの研究室は、実験とモデルを相互にフィードバックするシステム生物学的手法を確立してシグナル伝達経路の動的特性を解析しており、国際的にも十分競争力があると考えられる。

1. Kuroda, S. *et al.* Role of IQGAP1, a target of the small GTPases Cdc42 and Rac1, in regulation of E-cadherin-mediated cell-cell adhesion. *Science* **281**, 832-835 (1998).
2. Sasagawa, S., Ozaki, Y., Fujita, K. & Kuroda, S. Prediction and validation of the distinct dynamics of transient and sustained ERK activation. *Nat. Cell Biol.* **7**, 365-373 (2005).

(17) 小阪 美津子 (3期生)

【さきがけ研究課題】

眼組織再構築へのアプローチ

【さきがけ研究期間】

1996年10月～1999年9月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

イモリのレンズ再生現象は、古くから組織細胞の可塑性を表すモデルとして着目されてきたが、その分子機構やレンズ再生を担う虹彩上皮細胞自体の研究は非常に限られたものであった。当時、私はレンズ再生を起さない鳥類の虹彩上皮の細胞培養系を樹立しており、この細胞系を用いて分子的解析を行い、イモリのレンズ再生現象過程を見直すことにより、一旦分化した細胞が別種の細胞へ転換することの意味を理解することを目指した。

【さきがけ研究前の状況・成果】

虹彩組織は小さく細胞数も限られていたことから、分子的解析がきわめて困難であった。同じ発生由来をもつ、トリ胚網膜色素上皮を材料としたレンズへの転換過程についての解析は、所属研究室で長年実施されており、有用な知見が得られていた。しかしながら、胚網膜色素上皮細胞が試験管内で不安定であることが当時解析の障害となっていた。そこで私は、レンズ再生を担う虹彩上皮に着目し、孵化後ニワトリ雛の虹彩上皮細胞の単離、培養方法を開発し、レンズへ転換させるための成長因子の検討を行っていた。

【さきがけ期間中の状況・成果】

生体内で決して再生を起さないヒヨコの虹彩上皮細胞を試験管内で2種類の成長因子を添加させることでレンズへ転換することを実証し、その過程にはMAP kinaseの活性化が必須であり、個体発生過程と同じ転写因子群が誘導されることが判明した。分化転換によってレンズが生じる過程も、発生時にレンズが形成される過程と同じ機構で成り立つことが試験管内、生体内の解析で明らかになった。しかしながら、研究期間内では分化転換の初期に起こると想定されている「脱分化」の実体は明確にならず、試験管内の虹彩上皮細胞は、あたかもレンズ前駆細胞であるかの挙動を示すことがわかった。また、レンズだけでなく、神経系細胞への転換の可能性も期間終了間際に示唆され、レンズ、神経といった眼の主要組織の再構築のために、虹彩上皮細胞が活用できる可能性を得た。

【さきがけ期間後の状況・成果】

民間の研究所で1年間さきがけ研究を個人レベルで進めることができ、その後、幸いに

もポストドク活用型さきがけに採用され、さらにこのテーマを発展させる機会を得た。虹彩上皮の一部が幹細胞の性質を持つことがわかり、その幹細胞を再生治療源とすることを目指して、基礎、応用の両面から研究を実施した。特に臨床的に意義のある、網膜視細胞（光受容細胞）の再建を目指して研究を進めた。最初に、虹彩細胞の可能性を実証するため、京大眼科グループとの共同で、成体ラット虹彩細胞に視細胞特異的転写因子を発現させる実験を行ったところ、虹彩細胞は、視細胞の表現型を示すことがわかり、再生医療への応用が世界的に着目された。現在では、トリの細胞だけでなく、新生仔から成体まで、げっ歯類、霊長類、ヒトを含む各哺乳動物の虹彩上皮を培養することに成功し、結果、トリからヒトまで、試した全ての脊椎動物の虹彩上皮には、網膜幹細胞としての性質を発揮する細胞が含まれていることが分かってきた。これまで、均一に分化した上皮細胞の集団と考えていた虹彩組織の中に、実は網膜幹/前駆細胞の性質を有している細胞がごく一部存在するという事実は、分化転換現象を理解する上で非常に重要であると同時に、組織幹細胞の実体解明にも極めて有効な知見であると認識している。また、従来の脱分化という概念も再検証する必要性が生じてきた。

【当該研究分野の発展状況】

ここ 10 年間に、幹細胞生物学という分野が発足し、再生医療を目指した研究が多数展開されるようになった。我々人間の成体組織にも、想像を超える可塑性（多分化能性）をもつ細胞が潜んでいることが分かってきた。しかしながら、そのような細胞がどこに、どのように、どのくらい存在するのか、また実際に生体でどのように働くのか、といった問題はほとんど未解明である。多種類の細胞が含まれる組織から得た幹細胞の解析では、元の細胞の同定が困難である。

レンズ再生を実際にイモリ生体中で担う虹彩上皮は、分化転換能を vivo で発揮している細胞であること、組織構造がシンプルで上皮細胞のみの集団であることから、実体解明に優れた材料となりえる。また、成人でも容易に組織の一部を採取可能であり、自家移植が可能であることから、臨床応用的にも大きな利点がある。虹彩上皮の培養技術や幹細胞について性質の報告はこれまでに全くなく、我々の成果を示す論文がようやく、今年中に in press の状態になる予定である。今後、競争が激しくなると思われるが、現在までに、我々自身が得た多くの知見を集積しており、基礎、応用の両面において、世界にさきがけて推進していきたいと考える。

(1 8) 笹井 芳樹 (3 期生)

【さきがけ研究課題】

神経分化を始めさせるスイッチ分子群

【さきがけ研究期間】

1996 年 10 月 ~ 1999 年 9 月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

哺乳類を含めた脊椎動物の神経系発生の開始スイッチを入れる分子は何か？という問いに答え、複雑な脳の構成原理に迫ることを目的とする。さらに神経前駆細胞から個性を持ったニューロンに分化する際に働く因子を同定する。

【さきがけ研究前の状況・成果】

以前に研究担当者が単離していた神経誘導因子 Chordin を用いてアフリカツメガエルの外胚葉を神経細胞に試験管内で分化させることに成功していた。これは Spemann による神経誘導因子の提唱以来 70 年以上謎であった神経誘導因子の分子実体とその作用機序を明らかにするものであった。

【さきがけ期間中の状況・成果】

Chordin を用いてアフリカツメガエルの外胚葉を神経細胞に試験管内で分化させ、その際に誘導される遺伝子をデファレンシャル・スクリーニングによって多数同定した。そのうち 3 つの転写因子 (Zic-related 1, Sox2, SoxD) はこれらごく初期の神経板全体に発現していた。微量注入法の解析の結果、Zic-related 1, SoxD は外胚葉の神経分化を直接的に誘導することが明らかとなった。一方、Sox2 は単独では働かず、FGF と協同的に働いて神経分化を誘導し、コンピテンスを変化させる因子と考えられた。Sox2 の機能阻害実験ではすべての神経組織の分化が強く抑制され、神経発生に必須の遺伝子と考えられた。

【さきがけ期間後の状況・成果】

これらアフリカツメガエルで得られた研究成果をさらにマウスの系で解析検討中であり、ES 細胞分化系による再生医学的応用に結びつける基盤研究を進めている。

【当該研究分野の発展状況】

ES 細胞から神経分化を試験管内で誘導する方法を世界に先んじて 2 種類発明し、それによりドーパミン神経細胞、運動神経細胞および大脳基底核ニューロンなどの産生に成功した。

(1 9) 中村 卓郎 (3 期生)

【さきがけ研究課題】

白血病原因遺伝子としての homeobox 遺伝子
- 細胞分化と腫瘍発生におけるホメオボックス遺伝子の役割 -

【さきがけ研究期間】

1996 年 10 月 ~ 1999 年 9 月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

Hox 遺伝子をはじめとするホメオボックス遺伝子は、特定の DNA 配列に結合して標的遺伝子の発現を制御する転写因子をコードし、体節形成・形態形成に重要な役割を果たしていることが良く知られていた。これらのホメオボックス遺伝子の中には造血組織で機能し、ヒトやマウスの白血病の原因遺伝子となっているものが存在する。特に、Hox、Pbx、Meis 遺伝子の相互作用とその異常が白血病発症において重要な意味を持っていると考えられたので、さきがけ研究ではこのテーマに焦点を当てた。

【さきがけ研究前の状況・成果】

レトロウイルス感染により誘発される BXH2 マウス骨髄性白血病において Hoxa7/a9 遺伝子と Meis1 遺伝子の協調的活性化が重要であることを明らかにした¹⁸。さらにこのマウスをヒトの白血病のモデルと考えて HOXA9 遺伝子がヒト白血病における染色体転座の標的となり NUP98 遺伝子とキメラを形成することを明らかにした¹⁹。また、Meis1 が新しいホメオボックス遺伝子サブファミリーに属することも見出した²⁰。

【さきがけ期間中の状況・成果】

マウス骨髄細胞株を用いて Hox 及び Meis 遺伝子が顆粒球分化において downregulate され、持続的な発現は逆に分化を抑制していることを示した²¹。また、Meis1 蛋白は Pbx 蛋白と相互作用を示し、Pbx を介して Hox 蛋白並びに標的 DNA と複合体を形成する可能性が考えられ、この複合体形成の異常が骨髄細胞の分化に影響を及ぼすことを考察した^{4,22}。一方、ヒトの白血病の分子異常を解析しキメラ型ホメオボックス遺伝子 NUP98-PMX1 を新たな白血病原因遺伝子として同定した²³。最後に、白血病細胞における Hox 蛋白の標的遺伝子の同定を行うために新しい手法として DIGR 法を開発した。この方法を用いて白血病細胞

¹⁸ Nakamura T et al, Nat Genet 12:149-153, 1996

¹⁹ Nakamura T et al, Nat Genet 12:154-158

²⁰ Nakamura T et al, Oncogene 13:2235-2242, 1996

²¹ Fujino T et al, Exp Hematol 29:864-872, 2001

²² Chang CP et al, Mol Cell Biol 17:5679-5687, 1997

²³ Nakamura T et al, Blood 94:741-747, 1999

株M1 から標的遺伝子候補としてIrak-m遺伝子を同定した。

【さきがけ期間後の状況・成果】

さきがけ終了後、レトロウイルス挿入変異を用いた発がん分子機構、ホメオボックス遺伝子の白血病発症における役割、Evi9/Bcl11a 遺伝子の機能、ヒトのがんにおけるキメラ遺伝子の同定と機能等の研究を行っている。

主要な研究成果としては、ヒトのキメラ型ホメオボックス遺伝子NUP98-HOXA9 を導入したマウスモデルを作製し、このモデルにおける白血病発症と骨髄細胞の生物学的特性の解析を行い、さらにレトロウイルス挿入変異を併用することによって白血病発症における協調遺伝子の同定を行った²⁴。この協調遺伝子はデータベース化してレトロウイルス挿入変異のconsortiumであるRetrovirus Tagged Cancer Gene Databaseに登録されている²⁵。

新しく白血病原因遺伝子として同定したEvi9/Bcl11a遺伝子はzinc finger転写因子をコードし²⁶、Rit1/Bcl11bと遺伝子ファミリーを形成することがわかった。興味深いことに、Evi9 は骨髄細胞とB細胞のがん遺伝子であり、T細胞ではがん抑制遺伝子であることが示唆された^{9, 27}。

一方、キメラ遺伝子の研究においてはヒトの白血病と骨軟部腫瘍を対象として研究を続けているが、成果としてはNUP98-HOXの新しいキメラの同定²⁸、さきがけ研究で開発したDIGR法を用いたEWS-ATF1 キメラの標的遺伝子の同定²⁹などがある。

【当該研究分野の発展状況】

ホメオボックス遺伝子の造血組織における機能については造血幹細胞の生物学の側面からも関心が高まっているように思われる。反面、機能面では私のさきがけ研究期間中からあまり目覚ましい進歩があったとは言えない。これはHOX 蛋白の機能のあいまいさ、HOX、Pbx、Meis 蛋白間の分子ネットワークの複雑さが要因となっていると考えられる。しかし、白血病の原因に留まらず細胞機能を考える上で面白い現象であるので、最近急速に整備されつつあるChIP on Chip システム等を利用して研究を進めたいと考えている。

一方、レトロウイルス挿入変異システムを進展させて発がんの分子機構の詳細を明らかにすることを目標としているが、対象を造血組織のみではなくより広い細胞種に適応させることを目指している。トランスポゾンシステムも開発される等この分野も競争が盛んになっているが、がんの進展やがん細胞の phenotype と遺伝子変化の対応づけを目指している。

²⁴ Iwasaki M et al, Blood 105:784-793, 2005

²⁵ <http://genome2.ncifcrf.gov/RTCGD/>

²⁶ Nakamura T et al, Mol Cell Biol 20:3178-3186, 2000

²⁷ Liu P et al, Nat Immunol 6:525-532, 2003

²⁸ Fujino et al, Blood 99:1428-1432, 2002

²⁹ Jishage et al, Oncogene 22:41-49, 2003

(20) 細谷 俊彦 (3期生)

【さきがけ研究課題】

新しい転写調節因子ファミリーと細胞分化

- gcmファミリーの高等動物神経発生での機能解析 -

【さきがけ研究期間】

1996年10月～1999年9月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

gcm 遺伝子ファミリーは細谷を中心としたグループが発見した転写調節因子ファミリーであり、ショウジョウバエでは神経細胞とグリア細胞の間の分化決定を行っている。本研究では gcm 遺伝子ファミリーの他のメンバーの機能を高等動物神経発生を中心として明らかにすることを目的とした。

【さきがけ研究前の状況・成果】

遺伝子工学的手法を用いた局所回路解析の準備として、神経系の細胞の多様性形成機構の解析を行った。神経組織には、シナプスを介して情報処理を行う神経細胞と、補助的な機能を担うグリア細胞の2種類の細胞が存在する。これらの細胞は脳が形成される過程では比較的近縁であり、両方を生み出す母細胞が存在する事が知られていた。応募者は、モデル動物であるショウジョウバエを用いこの母細胞の個々の子孫細胞が神経細胞になるかグリア細胞になるかを決定する遺伝子 *gcm* を発見した (Fig. 1)。この研究から、神経系の細胞は神経細胞になることが “default” であり、*gcm* 遺伝子が神経細胞になるプログラムを止めグリア細胞になるプログラムをスタートすることが明らかとなった。

【さきがけ期間中の状況・成果】

神経系と血球系はともに大きく機能の異なる多様な細胞からなる。これら多様な細胞はそれぞれの系の幹細胞から形成されると考えられている。実際幹細胞として働きうる細胞が哺乳類神経系・血球系で分離されているが、細胞系譜、細胞自律的機構と微小環境との相互作用、制御因子の実体など、分化機構に関する多くの重要な点が明らかでない。ショウジョウバエの神経系と血球系はそれぞれ2種類の細胞からなる。すなわち神経系はニューロンとグリア、血球系はクリスタル細胞とマクロファージからなる。我々は、この二つの系で細胞種間の分化決定機構の主要部分が共通であることを見出した。いずれの系においても、個々の細胞は2種類の細胞のどちらにもなりうる能力を持って産み出される。分化を制御する様々なシグナルは Gcm-motif 転写因子の On/Off に集約し、この On/Off によって分化決定がなされるというモデルでほぼ現象を説明できることが分かった。従って、

Gcm-motif 転写因子はこれら二つの系に共通な細胞種決定スイッチとして機能していると言える。Gcm-motif 転写因子によって制御される下流因子には二つの系で共通なものが存在するため、これら二つの系での細胞種決定は共通な分子ネットワークによって制御されているのかもしれない。Gcm-motif 転写因子の血球系での役割は哺乳類でもある程度保存している可能性を示すデータが得られてきており、哺乳類においてもさまざまな幹細胞システムに共通な細胞種決定機構が存在するか否か興味深い。

【さきがけ期間後の状況・成果】

生理学研究所岩崎博士など共同で、マウスの gcm ファミリー遺伝子の一つがマウス神経系でグリア細胞様の分化誘導を引き起こすことを示した。この遺伝子の発現は主なグリア細胞前駆細胞ではみられないので、少数の特定のタイプのグリアの分化に関与しているのかもしれない。

【当該研究分野の発展状況】

gcm ファミリー遺伝子は魚類では咽頭軟骨の発生に必要であることが明らかとなった。また gcm ファミリーの遺伝子にコードされる転写調節因子は新規の Zn^{2+} 結合部位を持つことがわかった。

(2 1) 山口 正洋 (3 期生)

【さきがけ研究課題】

脳の神経幹細胞を可視化して機能を探る

- 神経幹細胞の生体における機能の解析とその応用 -

【さきがけ研究期間】

1996 年 10 月 ~ 1999 年 9 月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

多種多様な神経細胞は神経幹細胞から生み出される。発生期のみならず、成体の脳にも神経幹細胞が存在し、新しい神経細胞が生まれていることが知られているが、新生神経細胞の脳内での動態や、機能的意義については不明な点が多い。本研究では、

1 . 蛍光蛋白を用いて神経幹細胞を可視化したマウス系を確立し、幹細胞の脳内動態を解析する。

2 . 幹細胞の増殖を促進するマウス系を作製し、その脳機能を調べて、神経新生の機能的意義を探る。

ことを目的とした。本研究から得られる知見は、脳形成の細胞分子メカニズムを知ることに加え、神経疾患の神経幹細胞による治療への道をひらくものと考えられる。

【さきがけ研究前の状況・成果】

幹細胞への遺伝子発現を誘導するため、nestin 遺伝子の発現調節領域を用いたベクター系の作製に着手した。また、幹細胞の増殖を促進する方法として、構造改変した fibroblast growth factor 受容体を用いる系の開発に着手した。

【さきがけ期間中の状況・成果】

1 . nestin 遺伝子の発現調節領域を用いて、神経幹細胞に Green Fluorescent Protein (GFP) を発現するトランスジェニックマウス (GFP マウス) を作製した。このマウスにより、発生期および成体の脳でおこる神経新生を効率よく可視化することに成功した (ref. 1; 研究期間中に投稿、期間終了後に受理)。

2 . Fibroblast Growth Factor 受容体と脂溶性ホルモン受容体の融合蛋白を作製し、神経幹細胞の増殖を脂溶性ホルモンによって活性化する技術を開発した。この融合蛋白を神経幹細胞に発現するトランスジェニックマウスの脳は、正常のものより大きく、特に大脳皮室、上下丘の拡大が見られ、神経幹細胞の機能的役割を解析するためのいいモデルを得ることができた。

【さきがけ期間後の状況・成果】

1. GFP マウスを用いて国内外の多くの研究室と共同研究を行い、脳室周囲、海馬、内耳などでおこる神経新生の細胞分子機構、および機能を明らかにした (ref. 2-6, 他)。

2. 成体脳で神経新生が活発におこる嗅覚系をモデル系として、神経新生が神経入力 (匂い刺激) によってどのように調節されているかを検討した。新しく生まれた嗅覚系神経細胞は、ある特定の時期での匂い刺激の有無によって生死が左右されること、すなわち新生神経細胞には入力依存的な生死決定の臨界期 (critical period) が存在することを見出した (ref. 7)。

1. Yamaguchi, M. et al. *NeuroReport*, 11: 1991-1996 (2000)

2. Sawamoto, K. et al. *Journal of Neuroscience*, 21: 3895-3903 (2001)

3. Kempermann, G. et al. *Development*, 130: 391-399 (2002)

4. Fukuda, S. et al. *Journal of Neuroscience*, 23: 9357-9366 (2003)

5. Filippov, V. et al. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 23: 373-82 (2003)

6. Yamaguchi, M. *Chemical Senses. Supplement 1*:i117-i118 (2005)

7. Yamaguchi, M., Mori, K. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 102: 9697-9702 (2005)

【当該研究分野の発展状況】

一旦神経回路ができあがった成体の脳でも神経幹細胞が存在することは、その細胞分子メカニズムの理解とともに、神経疾患を幹細胞を用いて治療するという臨床応用の点で、ますます注目を集めてきている。神経幹細胞は、増殖し、神経細胞に分化し、既存の神経回路に組み込まれ、あるいは回路に組み込まれず死んで除去される、という運命をたどる。神経幹細胞そのものの性質の理解がかなり進展してきており、今後は、新しい神経細胞が如何にして神経回路に組み込まれ、機能的役割を果たすかという点の解明に向け、努力がなされるものと考えられる。

嗅覚系は、その神経回路構造が比較的明瞭で、匂い分子受容体のクローニング以降その構造解析が急速に進んでいること、匂い刺激という分かりやすい入力があること、また非常に数多くの新生神経細胞が存在することなど、解析対象として利点が多く、嗅覚系をモデルとして神経細胞新生のメカニズム、機能的意義を、神経回路レベルで解明する上でますます着目されていくと予想される。