

戦略的創造研究推進事業
—個人型研究（さきがけ）—

研究領域「情報と細胞機能」

研究領域事後評価用資料

平成19年3月2日

1. 研究領域

「情報と細胞機能」(平成13年度発足)

研究領域の概要：

この研究領域は、細胞がプログラム化された遺伝子情報(内的情報)でそれぞれの機能を発揮していること、この機能が環境等に由来する多くのシグナル(外的情報)の作用で様々な影響を受けていることの観点から、これらの内的ならびに外的情報と細胞機能との関わりを独創的で斬新な手法、アプローチで明らかにすることにより、生命システムの謎に挑む研究を対象とするものである。

具体的には、これら情報と細胞との相互作用の結果として発症するがん、痴呆などの高齢者の疾患、生活習慣病、アレルギー疾患など様々な疾患の病因解明ならびにその克服のための方法の探索に関する研究が含まれる。

2. 研究総括

関谷 剛男(三菱化学生命科学研究所 所長)

3. 採択課題・研究費

(百万円)

採択年度	研究者	所属・役職 上段：平成19年3月現在 中段：終了時 下段：応募時	研究課題	研究費
平成 13年度	芦高 恵美子	関西医科大学 医化学講座 講師 関西医科大学 医化学講座 講師 関西医科大学 医化学講座 講師	1 分子からの定量的解析によるシナプス活性化機構の解明	4 2
	阿部 高明	東北大学 医学部 講師 東北大学 医学部 講師 東北大学 医学部 講師	有機アニオントランスポーター遺伝子群の機能解明と制がん剤デリバリーへの応用	4 2
	大場 雄介	北海道大学 大学院医学研究科 助教授 東京大学 大学院医学系研究科 助手 大阪大学 微生物病研究所 助手	生きたマウスにおけるがん遺伝子産物活性化の観察	4 5
	小坂 仁	神奈川県立こども医療センター 神経内科科長 神奈川県立こども医療センター 神経内科科長 国立精神・神経センター 外来研究委員	神経難病におけるタンパク質リフォールディング・分解能検出系の構築	4 2
	角谷 寛	京都大学 大学院医学研究科 助教授 京都大学 大学院医学研究科 助教授 京都大学 医学部 研究員	睡眠時呼吸障害と痴呆との関係解明	4 1
	亀井 康富	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 助教授 国立健康・栄養研究所 特別研究員 大阪バイオサイエンス研究所 研究員	核内受容体コファクターによる脂肪形成の制御	4 3

	後藤 聡	三菱化学生命科学研究所 グループリーダー 三菱化学生命科学研究所 グループリーダー 国立遺伝学研究所 助手	ゴルジ体の多様性とその生理学的意義の解明	5 0
	佐々木 雄彦	秋田大学 医学部 教授 秋田大学 医学部 教授 東京都臨床医学総合研究所 主任研究員	疾病の発症、進行におけるリン脂質因子の生体内動態解析	5 5
	武川 睦寛	東京大学 医科学研究所 助教授 東京大学 医科学研究所 助教授 東京大学 医科学研究所 助手	環境ストレスに応答する細胞内情報伝達機構の解明	4 3
	門叶 冬樹	山形大学 理学部 助手 山形大学 理学部 助手 山形大学 理学部 助手	新素材キャピラリーガス検出器による細胞機能解析	3 2
	中田 和人	筑波大学 大学院生命環境科学研究科 助教授 筑波大学 大学院生命環境科学研究科 助教授 筑波大学 生物科学系 講師	ミトコンドリア病の病態発現機構の解明と遺伝子治療法の探索	4 2
	山口 雄輝	東京工業大学 大学院生命理工学研究科 助手 東京工業大学 大学院生命理工学研究科 助手 バイオテクノロジー開発技術研究組合 博士研究員	転写伸長反応の制御を介した細胞機能発現機構の解明	3 0
	吉田 秀郎	京都大学 大学院理学研究科 助教授 京都大学 大学院理学研究科 助教授 京都大学 大学院生命科学研究科 研修員	センサー型転写因子とセンサー型 RNase による生体防御ネットワークの解明	5 0
平成 14年度	秋光 和也	香川大学 農学部 教授 香川大学 農学部 教授 香川大学 農学部 助教授	ミトコンドリア病発生制御分子の認識機構の解明	3 3

石井 浩二郎	久留米大学 分子生命科学研究所 講師 久留米大学 分子生命科学研究所 講師 久留米大学 分子生命科学研究所 助手	染色体ゲノムの機能領域を区分するバウンダリーエレメントの解明とその応用	4 3
曾根 雅紀	京都大学 医学研究科 特任助教授 京都大学 医学研究科 特任助教授 日本学術振興会 特別研究員	シナプス回路形成機構のゲノム遺伝学的解析と精神研究への応用	4 3
高橋 倫子	東京大学 大学院医学系研究科 特任講師 自然科学研究機構 生理学研究所 助手 岡崎国立共同研究機構 生理学研究所 助手	2光子励起法で解析する開口放出関連蛋白質の作用機序と糖尿病の病態解明への応用	3 4
茶野 徳宏	滋賀医科大学 医学部 助教授 滋賀医科大学 医学部 助教授 滋賀医科大学 医学部 助手	がん抑制遺伝子 RB1CC1 の機能解明とがん克服への挑戦	4 3
豊田 英尚	千葉大学 大学院薬学研究院 助教授 千葉大学 大学院薬学研究院 助教授 千葉大学 大学院薬学研究院 助手	糖鎖構造マスターコントロール遺伝子群による細胞機能の制御と創薬研究への応用	4 4
西 毅	大阪大学 産業科学研究所 特任助手 大阪大学 産業科学研究所 特任助手 Tufts School of Medicine, Research Assistant Professor	組織特異的なアイソフォームの関与する新しい細胞内ネットワークの解明	3 6
平井 宏和	群馬大学 大学院医学系研究科 教授 金沢大学 大学院医学系研究科 助教授 St. Jude Children's Research Hospital 特別研究員	小脳失調症関連遺伝子の機能解明と治療に向けた標的遺伝子の導入技術開発	5 7

	牧野 雄一	旭川医科大学 特任講師 東京大学 医科学研究所 助手 東京大学 医科学研究所 教務職員	低酸素シグナルによる生体機能調節機構の解明と疾患治療への応用	4 2
	宮戸 健二	国立成育医療センター研究所 室長 国立成育医療センター研究所 室長 大阪大学 微生物病研究所 助手	受精の膜融合を制御する分子メカニズムの解明と不妊治療への応用	4 2
	渡辺 英治	自然科学研究機構 基礎生物学研究所 助教授 自然科学研究機構 基礎生物学研究所 助教授 岡崎国立共同研究機構 基礎生物学研究所 助教授	脳のナトリウムレベルセンサーの解明と生活習慣病克服への応用	4 6
平成 15年度	齋藤 通紀	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 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 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	単一細胞での網羅的遺伝子発現解析によるマウス生殖細胞決定機構の解明	4 0
	白根 道子	九州大学 生体防御医学研究所 助教授 九州大学 生体防御医学研究所 助教授 九州大学 生体防御医学研究所 COE 上級研究員	膜輸送分子 Protrudin による神経突起形成機構の解明と神経再生への応用	4 3
	豊田 実	札幌医科大学 医学部 講師 札幌医科大学 医学部 講師 札幌医科大学 医学部 助手	有糸分裂チェックポイント遺伝子 CHFR のがん診断・治療への応用	4 1
	東山 繁樹	愛媛大学 大学院医学系研究科 教授 愛媛大学 大学院医学系研究科 教授 愛媛大学 医学部 教授	膜型増殖因子の持つ細胞増殖のアクセル機能とブレーキ解除機能の分子機構の解明	4 5

廣瀬 哲郎	産業技術総合研究所 生物情報解析センター 機能性 RNA 解析チーム チーム長 産業技術総合研究所 生物情報解析センター 機能性 RNA 解析チーム チーム長 Yale University School of Medicine, Postdoctoral Fellow	核マトリクス結合蛋白質による RNP 再構築と 分配機構の解明	40
三木 裕明	東京大学 医科学研究所 助教授 東京大学 医科学研究所 助教授 東京大学 医科学研究所 助教授	Wnt シグナルによる神経細胞のネットワーク 形成制御	40
村田 茂穂	東京都臨床医学総合研究所 主席研究員 東京都臨床医学総合研究所 主席研究員 東京都臨床医学総合研究所 研究員	ユビキチンと分子シャペロンの連携による細 胞機能制御機構の解明	40
山下 潤	京都大学 再生医科学研究所 助教授 京都大学 再生医科学研究所 助教授 京都大学 大学院医学研究科 助教授	新規試験管内誘導システムによる分化再生研 究	43
		総研究費	1352

4. 研究総括のねらい

細胞の機能は複雑な遺伝子情報で作り出される、細菌からヒトまでのゲノムの解析が完了に向かうことにより、これらの内的情報を整理整頓する基盤が着実に整備されつつある。細胞はこのような正規の遺伝子情報に基づく機能を果たす一方で、これらとは別の様々な外的情報の影響を受け、その悪影響はがん、痴呆、糖尿病、高血圧など高齢者の主要疾患、エイズを代表とする感染症、アトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患など様々な疾患をもたらし我々を苦しめている。正規の遺伝子情報によって細胞が正しく機能を発揮する仕組みの解明、並びに、これら正規の遺伝子情報を邪魔する外的情報による細胞機能の変化の解明を分子レベル、細胞レベル、個体レベルでの研究で行い、その結果を手掛かりに、生命の設計原理を知るとともに各種疾患の理解と克服を目指した独創的な発想により現状を打破し、独自の構想、斬新なアプローチ、原理の異なる手法で取り組む研究を積極的に推進した。その結果、これまでの教科書の記述を大きく塗り替えたり、新たに加えるべき事象の発見、疾病の理解に大きく貢献する細胞内情報に関する分子機構の発見、疾病の克服への意欲をかき立てる技術の開発など、「さきがけ研究」ならではの、まさにこれから国民生活に資するに違いない「さきがけ」となる成果を得ることができた。

5. 選考方針

5-1 選考基準

さきがけ研究制度の趣旨に鑑みて、下記の項目を基本的な選考基準とした。

- 1) 研究領域の趣旨に合致する研究提案であること。
- 2) 新しい科学技術の開発・展開に大きなインパクトを与えることが期待される、独創的で斬新な手法、アプローチで行う研究課題であること。
- 3) 研究構想の実現に必要な手掛かりが得られており、研究計画は妥当であること。
- 4) 自ら独立し、個人として研究を実施する研究者であること。

5-2 選考方法

選考の基本的な考えは下記の通りである。

- 1) 選考は研究総括が関連領域の第一線で活躍している研究者で構成される領域アドバイザー8名の協力を得て行なった。
- 2) 選考方法は書類選考、面接選考を行った上で、総合評価を行った。
- 3) 書類選考は1件の応募課題に対し2名のアドバイザーが査読審査を行い、A、B、C評価で選考基準に従い、特に評価の高かったものをAクラス（約10%）、評価の高かったものをBクラス、その他をCクラスとして厳選した。これらの結果を持ち寄り、研究総括およびアドバイザー全員が出席した書類選考会において、上記選考基準に従い面接選考対象者を厳選した。

- 4) 面接選考会においては、研究提案者による研究課題のプレゼンテーションおよびそれに対する質疑応答、面接選考調査票等を基に選考基準を十分に満たす研究者を選考した。

6. 領域アドバイザーについて

本領域は研究領域の概要に示されるように、正規の遺伝子情報によって細胞が正しく機能を発揮する仕組みの解明、および正規遺伝子情報を邪魔する外的情報による細胞機能の変化の解明を分子レベル、細胞レベル、個体レベルでの研究で行い、その結果を手掛かりに、生命設計原理を知るとともに、各種疾患の理解と克服を目指すものである。

この方向での研究に関し、特にその独創性、独自性について厳しい助言をいただくアドバイザーとして、菊谷 仁（大阪大学教授／免疫制御機構、免疫病、補助刺激因子、ガイドランス因子）、渋谷 正史（東京大学教授／血管新生の分子機構、細胞がん化の分子機構、シグナル伝達）、下遠野 邦忠（京都大学教授／ウイルス発がん、シグナル伝達、がんウイルス）、中島元夫（ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社ディレクター／がん転移の分子機構、細胞外マトリックス分解酵素、分子標的創薬）、野田 哲生（癌研究会癌研究所所長／トランスジェニック、ノックアウト、ノックインマウス、転写因子、発がん機構）、半田 宏（東京工業大学教授／ケミカルバイオロジー、転写制御、機能性ナノ磁性ビーズ、生物材料の自己組織化、バイオ技術開発、ベンチャービジネス）、古市 泰宏（ジーンケア研究所所長／老化遺伝子、ヘリカーゼ、遺伝性疾患、ベンチャービジネス）、若林 敬二（国立がんセンター研究所副所長／化学発がん、環境変異原、がん予防）の8名の先生に就任して頂いた。

このように、各分野の一線級の研究者として活躍され、若い研究者への指導にも熱意のあるアドバイザーにより、時代に先駆ける独創性豊かな研究体制を構成し、しかるべき成果をあげることが出来た。

領域アドバイザー名	所属	現役職	任期
菊谷 仁	大阪大学 微生物病研究所	教授	平成 13 年 6 月～ 平成 19 年 3 月
渋谷 正史	東京大学 医科学研究所	教授	同上
下遠野 邦忠	京都大学 ウイルス研究所	教授	同上
中島 元夫	ジョンソン&ジョンソン株式会社	ディレクター	同上

野田 哲生	財団法人 癌研究会癌研究所	所長	同上
半田 宏	東京工業大学 大学院	教授	同上
古市 泰宏	株式会社 ジーンケア研究所	所長	同上
若林 敬二	国立がんセンター研究 所	副所長	同上

研究期間中のアドバイザーの変更はありません。

7. 研究領域の運営について

7-1 研究総括の方針や研究領域のマネジメントについて

本領域の選考は3回（平成13年、14年、15年）にわたって行われ、選考基準に従い多数の研究提案の中より、時代に先駆ける独創性豊かな研究課題を優先的に採択した。第1回は応募研究課題175より女性研究者による研究提案1課題を含む13課題、第2回は応募研究課題177より女性研究者による研究提案1課題を含む12課題（1年後に1名が理化学研究所独立主幹研究ユニットリーダーに採択され、さきがけ研究を辞退）、第3回は応募研究課題378より女性研究者による研究提案1課題を含む9課題（1年後に1名が理化学研究所独立主幹研究ユニットリーダーに採択され、さきがけ研究を辞退）が採択された。なお、採択された研究者の研究分野は多岐に渡っている（資料参照）。

研究総括は研究期間中に全ての研究者の所属機関を訪問し、研究環境の調査と研究進捗状況の把握を行うとともに、研究機関の関係者にさきがけ研究への協力を依頼した。また、研究者に対しては、研究に対する心構え、研究推進におけるアドバイスをを行った。

7-2 研究支援活動、シンポジウムなど

領域会議は年2回の開催を基本とし、計10回を開催した。領域会議には毎回殆どのアドバイザーが出席し、研究進捗報告を基に熱意あるご指導を頂くとともに、出席者全員による研究結果および研究計画に対する真剣な質疑応答、さらに研究協力、研究情報交換などが熱心に話合われた。

また、領域研究者全員の集まる機会を活用して、アドバイザーより貴重な体験談や教訓のお話を頂いた。更に、特許の重要性を鑑みて、三菱化学株式会社 長谷川暁司知財部長によるご講演「特許戦略に対する具体的な話」（2005/1/28）を頂いた。

7-3 予算配分および執行について

基本的には研究者の研究計画を満たすように予算を配分した。特に、必須な装置の設置や研究実施場所を変更した研究者の研究環境の整備は研究推進を第一に考えて、早め

に実施した。研究実施期間中において、研究推進状況により必要性を判断し、追加補正を行ったが、全体的には出来るだけ研究費の偏りが生じないように心掛けた。

8. 研究を実施した結果と所見

本領域は平成 13 年 6 月に発足し、同年 12 月より一期生 13 名、平成 14 年 11 月より二期生 12 名、平成 15 年 10 月より三期生 9 名のそれぞれの研究を開始したが、二期生、三期生それぞれ 1 名の途中辞退者があり、計 32 名が本領域の研究を全うし、平成 19 年 3 月末日の三期生の研究期間の終了により本研究領域は終了することになった。

以下に各研究者の研究成果に対する研究総括の講評を示す。

8-1. 第 1 期生 (13 名)

芦高 恵美子 研究者

痛覚反応を制御する機構を、発酵酵素を融合した単一前駆体タンパク質のプロセッシングで産生されるノシセプチンとノシスタチンの動態解析を可能にした BRET 解析法の開発と、それを駆使した前駆体タンパク質のプロセッシングに関わる酵素類の同定、ノシセプチンの遊離とその受容体を介した痛覚反応の亢進へのシグナル伝達系、ノシスタチンによるその受容体を介した痛覚反応の抑制などノシセプチン、ノシスタチンを中心とする痛覚反応ワールドの多くの部分を明らかにしたことは、さきがけ研究の優れた成果と考える。惜しむらくは、ノシスタチン受容体の解明と抑制シグナル伝達系の部分の解明が残ったことである。今後の更なる研究での全貌解明を期待する。

阿部 高明 研究者

有機アニオントランスポーターLST-2 遺伝子は、ヒト肝臓でのみ弱く発現しているが、すい臓がんをはじめとするヒト消化器がん強く発現していることを見出し、がん細胞選択的に抗がん剤の導入を期待し、本研究を遂行した。LST-2 遺伝子をアデノウイルスベクターで導入した動物細胞はメトトレキサートを取り込みやすく、死にやすくなり、マウス皮下に移植した LST-2 遺伝子導入ヒトがん細胞の増殖が抑制されることを明らかにし、がん細胞選択的制がん剤導入によるがん治療へのユニークな方法を開発した。LST-2 で特異的にトランスポートされる抗がん剤を工夫することにより、がん治療に大きく貢献するものと考えられ、さきがけ研究としてすばらしい成果を挙げたと評価する。

大場 雄介 研究者

FRET を原理とするプローブ分子を用いた可視化技術を RAS 蛋白質の活性化の様子を培養細胞で、Rho ファミリー蛋白質の発生過程での活性化をゼブラフィッシュの個体レベルで、また、培養細胞内でのインターフェロンの産生ならびにその制御の様子を可視化する成果を挙げている。当初の目的であった動物個体における分子の動態を可視化するま

では至らなかったが、今後の発展に期待する。

小坂 仁 研究者

治療薬のスクリーニングのため神経変性の原因蛋白質のリフォールディングや分解を検出する系の構築を目指し、細胞導入ペプチド融合蛋白質の利用を試みる過程で、Pelizaeus-Merzbacher 病の原因である変異 PLP 蛋白質と蛍光蛋白質 GFAP との融合蛋白質が、小胞体や細胞質に凝集体として局在することを見出している。この融合蛋白質を発現する細胞株を樹立し、凝集体の局在を解除する薬剤が、疾病の重症度に関連する短い半減期を延長することを明らかにし、薬剤探索の系として有用であることを見出している。シャペロン用物質の探索法として有用であり大脳変性疾患のシャペロン治療に道をつけるものとして評価できる成果と考える。

角谷 寛 研究者

睡眠時呼吸障害を定量的に解析できるマウスを用いた実験系を構築したことは、これまでほとんど分子レベルでの解析がなされていなかった領域に一つの切り口を提供したことになり、大きな成果と評価する。睡眠時無呼吸症候群をはじめとする睡眠時呼吸障害における分子機構の解明を可能にするものであり、薬剤開発など対処の方策に道を開くことから、コホート研究ともあいまって、更なる研究の進展が楽しみである。

亀井 康富 研究者

核内受容体と相互作用するコファクター蛋白質 PGC1 β と FOXO1 の遺伝子をそれぞれ導入したトランスジェニックマウスを解析し、PGC1 β がエネルギー消費に関わる遺伝子の発現を亢進して肥らないマウスを作り出し、また、FOXO1 の過剰発現は骨格筋量、赤筋繊維形成を促進する遺伝子の発現を抑え、筋萎縮をもたらすことを明らかにした。これらの成果は、肥満の予防、寝たきりによる筋萎縮への対処など生活習慣病や関連症状の予防改善につながる本領域の目的としたものであり、高く評価する。

後藤 聡 研究者

ゴルジ体に多様性があり、蛋白質の糖鎖修飾において役割り分担があること、細胞の種類や発生の過程で役割り分担が変動すること、修飾蛋白質の分泌方向にもこの多様性が関与していることなど、ショウジョウバエでの知見によるこれまでにない新しい概念の提唱は、教科書を塗り替えるものであり、さきがけ研究の成果として大きく評価できる。当初の仮説であった哺乳類細胞のゴルジ体でのコンパートメント構造による多様性の解明が待たれる。海外研究者によってやられてしまわないようがんばっていただきたい。

佐々木 雄彦 研究者

ホスホイノシチド代謝酵素欠損マウス、ホスホイノシチド可視化マウスの作成を行い、その解析から、PI(4,5)P2をはじめとするホスホイノシチドの機能、役割りに関して新しい知見を得たことは、免疫疾患、がん、神経疾患等の発生、病態の理解に大きく貢献するものであり、さきがけ研究の成果として高く評価できる。今後の研究で、ホスホイノシチド代謝異常と各種疾病の発生ならびに病態との関連が明らかにされてゆくことを期待したい。

武川 睦寛 研究者

MKT1 を中心に、その上流ならびに下流に位置する制御分子を明らかにし、ストレス応答シグナルの伝達経路を解明したことは、本領域の目指した目的に答える成果として評価できる。惜しむらくは、下流に位置する分子の十分な解明にまで至らなかったが、今後の進展に期待し、ストレス応答 MKT1 ワールドの完成を楽しみにしたい。

門叶 冬樹 研究者

細胞内の出来事を目で見ることは重要である。その観点から、細胞内の発光現象を精度良く定量的に測定できる新しい光イメージングデバイスとして、新素材キャピラリープレートガス検出器を応用すべく様々な検討をしてきたことは評価に値する。しかし、所期の目的である細胞への応用に対する検討にまでは至らなかったことが残念である。これまでの努力を無駄にしないよう、さらに目的に向かって進み、日本発の画期的な細胞期の解析ツールにしていきたい。

中田 和人 研究者

変異ミトコンドリア DNA を導入した疾患モデルマウス (mito-mice) の病態解析から、細胞内のミトコンドリアの分裂、融合を介して内容物を交換していることを明らかにしたことは優れた成果と評価できる。一方、モデルマウスを用いた治療法の開発に関しては、ミトコンドリアへの外来遺伝子導入の難しさから不発に終わったが、今後の新たな切り口での挑戦を期待したい。

山口 雄輝 研究者

細胞機能を作り出す蛋白質の産生ならびにその量を調節する遺伝子の発現に関しては、転写開始段階での制御が重要であることは当然であるが、いったん開始してしまった mRNA 合成の制御の重要性を明らかにしたこと、その制御に関与する転写伸長因子ならびにその役割を様々な機能に関して明らかにしたことは、本領域の目指す大きな成果と評価する。さらに実験の場を哺乳動物に移して転写伸長反応の制御の持つ重要性を明らかにし、独自の領域を深めてゆくことを期待する。

吉田 秀郎 研究者

小胞体に生じた異常蛋白質によるストレス応答における、構造修復に向かう小胞体シャペロン誘導の ATF6 経路と、小胞体シャペロンの誘導ならびに異常蛋白質の分解に向かう ERAD 関連因子誘導の IRE1 経路の、お互いの関連の糸を解きほぐしたことは生態防御機構の謎の一つを明らかにしたユニークな成果として高く評価できる。また、その鍵となる RNA 切断酵素として働く IRE1 が、これまでに知られていなかった新しい機構で前駆体 RNA のスプライシングに関与していることを発見している。これら一連の発見は、これまでの概念をやぶり、教科書の記述を変える優れた成果である。さきがけ研究としての本領域の趣旨を具現化した独創的な成果と考える。

8-2. 第2期生 (11名)

秋光 和也 研究者

糸状菌毒素 ACR に対するミトコンドリア遺伝子のコードする受容体 ACRS を同定し、そのミトコンドリア膜に穴を開ける機構を明らかにしたこと、核遺伝子でコードされる 30KD 蛋白質が ACRCsmRNA に結合して翻訳を阻害することにより ACRC の産生を抑え毒素耐性をもたらす機構を解明したこと、は研究の目的を見事に達成した成果として高く評価できる。19bpRNA の関与などまだ解けない謎の解明が楽しみである。植物におけるこのような機構の存在の意義から何か人の疾病克服へのヒントが期待される。

石井 浩二郎 研究者

ヘテロクロマチン構造を遮断するバウンダリーエレメントの解明という大きな課題に、分裂酵母を材料に挑み、siRNA 生成に関与する SIRE の解明、核膜孔複合体への染色体の相互作用の存在などヘテロクロマチンと非ヘテロクロマチン構造領域を決定する要因に関してしかるべき成果を挙げたと考える。しかし、いずれも、既にこの分野では考えられていたことを分裂酵母でその存在を示したに留まった感がある。分裂酵母で築いた解析システムを駆使して、この系ならではの独自の発見を積み重ねていただきたい。

曾根 雅紀 研究者

シナプスに局在する分子の探索の過程で、アルツハイマー病の原因蛋白質をもたらす APP のシナプスへの輸送に関与すると考えられる蛋白質をコードする 517 遺伝子を同定したことは評価できる。しかし、その機能、特にアルツハイマー病の理解との関連における機能の解明が端緒についたばかりでさきがけ研究が終了してしまうのは残念である。もう少し鋭い切り口での今後の発展を期待する。

高橋 倫子 研究者

自ら確立した 2 光子励起断層画像法を駆使して、豚島における開口放出の機構を目で見

える形で、しかも SNARE 分子のレベルで明らかにした成果は高く評価できる。明らかにした膵島における複合型開口放出の抑制の持つ生理的意義など多くの発見を、糖尿病の病態解明に役立てて社会貢献につながることを期待する。

茶野 徳宏 研究者

RB1CC1 に結合する蛋白質を免疫沈降や yeast two hybrid 法などを利用して明らかにした成果は評価できる。しかし、研究の方向が見つけた蛋白質次第で散乱してゆくため、がん、神経、筋組織等々散漫になった感がする。ノックアウト動物作成の成功がこの研究の意義を明らかにすると考えられる。今後は、徹底的に蛋白質相互作用の関係を広げることの意義を見いだすのか、本来の目的であるがんへの取り組みに集中するのか、どちらがサイエンスにまた社会に貢献できるかを考える時期に来ていると考える。

豊田 英尚 研究者

糖鎖構造を制御するマスターコントロール遺伝子群を明らかにする壮大な研究であったが、地道な生化学的手法を駆使して、糖鎖構造に変化をもたらす unbas-1、glycomaster-1 など、従来からの糖転移酵素や糖ヌクレオチド輸送体の遺伝子とは異なる糖鎖関連遺伝子を同定したことは高く評価できる。これら新しいタイプの遺伝子の機能解明により、マスターコントロールとしての意義が明らかにされることを期待する。

西 毅 研究者

V-ATPase の数多くのサブユニットにおけるアイソフォームの機能解析はかなりユニークな解析法と独自の戦略で攻めないと泥沼に陥る可能性が大きいと考えられる。所期の目的達成には遠く至らなかった感があるが、本研究期間に明らかにした新規アイソフォームを足がかりに、今後の発展を期待する。

平井 宏和 研究者

ウイルスベクターを用いて、プルキンエ細胞に特異的かつ効率的に遺伝子導入する技術の開発という所期の目的を、産生細胞の培養液の pH に依存して産生されたレンチウイルスベクターがプルキンエ細胞に高い親和性を持つことを発見して達成したことは、高く評価できる。特異的で、高い効率の遺伝子導入を可能にしたことは、小脳の機能に関する分子レベルでの解明、ならびに、小脳疾患の理解とその対策に大きく貢献すると考えられ優れた成果であった。

牧野 雄一 研究者

IPAS プロモーターの低酸素条件下での活性化、ならびに、IPAS 遺伝子と同じ DNA 塩基配列上に存在する HIF-1 α 遺伝子の発現と HIF-1 α の IPAS プロモーターの結合配列への

結合のこの活性化への関与を明らかにしたこと、また、IPASmRNA への特異的スプライシングに関与する RNA 結合蛋白質を明らかにしたことは、低酸素シグナルによる生体機能調節機構の解明に貢献した優れた成果と評価する。

宮戸 健二 研究者

CD9 欠損卵に導入した CD9-EGFP 遺伝子の発現で、CD9-EGFP 融合蛋白質が機能し、卵細胞膜微絨毛の再形成、精子との膜融合能の回復をもたらすことを見いだしたことは、生きた細胞における受精の過程で起こる現象を目で見ることを可能にした優れた成果と考える。観察された現象は百聞は一見にしかずであるので、その現象を分生物学的に証明、説明して行くことが今後重要と考える。ユニークなアプローチであるので、ユニークな発見が続くことを期待する。

渡辺 英治 研究者

細胞外ナトリウム濃度の変化を検出するレベルセンサーとして機能する *Nax* が、脳弓下器官中の神経細胞に巻き付いているグリア細胞性薄膜で特異的に発現することでその役割をはたしていること明らかにした成果は、所期の目的を達成するとともに、塩分摂取の制御機構における神経細胞とグリア細胞間のネットワークなどさらに詳細な解明への糸口を示したものとして高く評価できる。

8-3. 第3期生 (8名)

齋藤 通紀 研究者

マウスを材料に生殖細胞形成機構の解明を目指し、数個から十数個の細胞を起源に約 40 個の始原生殖細胞が形成される過程、その 1 個ずつがそれぞれ生殖原器へ移行する過程などで、発現するあるいは発現が抑制される遺伝子を明らかにしたことは目的達成に大きく前進したと評価できる。特に細胞 1 個ずつにおける遺伝子発現を知ることが鍵となる計画において、それを可能とした単一細胞 cDNA マイクロアレイ法の開発は、他の研究領域でも威力を発揮できる優れた成果である。これらの成果の論文発表による世界への発信も十分に達成している。今後独自の切り口でのさらなる生殖細胞形成機構の解明の進展を期待する。

白根 道子 研究者

自ら見いだした *protrudin* の膜輸送分子としての機能を解析し、神経突起形成機構の新しい局面を開いたことは、その結果が *Science* 誌から発信されたことから明らかなように高く評価できる。*protrudin* のリン酸化、GDP と結合した *Rab11* との反応、方向限定的な細胞膜成分のリサイクル輸送の促進など独自の *protrudin* 世界を作り出したことはさきがけ研究の成果として誇るべきものである。この成果を神経変性疾患の理解、

治療への応用が次の課題と考える。

豊田 実 研究者

有糸分裂チェックポイントで機能する **CHFR** に関して、遺伝子 **CpG** アイランドの異常メチル化を中心に、相互作用をする分子、シグナル伝達経路などいくつかの方向から解析し、しかるべき結果を出して評価できる。このさきがけ研究では **CHFR** 遺伝子のメチル化解析が独自性の発揮ポイントであり、その方向でいかにがんに迫るかが期待されたので、他でもやりそうな機能解析に広がってしまったことに少々物足りなさを感じる。結果としての **CHFR** 遺伝子の異常メチル化であったとしても、その細胞ではなぜ異常メチル化が起こるのかの本源に切り込むことが重要と考えられ、今後の研究発展が期待される。

東山 繁樹 研究者

膜型増殖因子 **proHB-EFG** が、細胞外のリガンド刺激で膜型メタロプロテアーゼ **ADAMS** による切断を受け、細胞外ドメインは細胞増殖因子として機能し、細胞膜に残る **C** 末端ペプチドは核内に移行して転写抑制因子を核外に追い出すブレーキ解除の機能を発揮する分子機構を明らかにしたことは優れた研究成果と考える。特に、**Eve** タンパク質、転写因子 **PLZF** と **C** 末端ペプチドとの相互作用によるブレーキ解除機能の解明は、東山ワールドを作り出しユニークである。更なる研究展開と、その成果のヒト疾患の理解、克服への応用への貢献を期待する。

廣瀬 哲郎 研究者

本さきがけ研究において、核マトリクス結合因子 **SRm160** による成熟 **mRNA** の核外輸送や欠陥 **mRNA** の核内留め置きによる品質管理の機構解明を目指したところ、同じ分子量で異なる新規因子 **IBP160** を見出し、それがイントロンに結合してスプライシング中間体 **C1** 複合体形成の中心的役割をしていることを明らかにしたことは、高く評価に値する。狙ったとおりに進む研究はたいしたことはなく、思わぬ発見につながり理解を大きく変換させる結果が出る研究が優れた研究といえる。本研究はその範疇に入り、また、**Steiz** 研研究の継続からの脱皮となる成果でもある。**mRNA** の品質管理、**ncRNA** の品質管理、細胞内輸送が今後の大きな課題と考えられるが、独自の切り口で世界に先駆けた展開を期待する。

三木 裕明 研究者

多くの研究者が集中する **Wnt** シグナル伝達系の研究において、神経突起のうち軸索ではなく樹状突起の伸長に特異的に **Dvl** の発現が関与していることを明らかにしたことは評価に値する。海馬神経細胞の樹状突起伸長制御において、**Dvl** と拮抗的に作用する

リン酸化酵素との関係の詳細解明が待たれる。並行して進められている Dvl 結合タンパク質の探索で、NRX などを見出しているが樹状突起伸長制御への関与などの解明が必要である。研究成果の神経変性疾患の理解への展開が成果の意義を明らかにするはずである。

村田 茂穂 研究者

本さきがけ研究の開始時目指していた方向とは異なる局面で研究が展開されたことは、人知の及ばない自然の謎に直面した結果であり、したがって、得られた成果も際立ったものになったと考える。さきがけ研究の醍醐味といえる。多数の構成ユニットを集めて巨大なプロテアソームを形成するとき分子集合を司るシャペロン分子 PAC1,PAC2 さらには PAC3 を発見し、Nature 誌で研究結果の発信をしたことは誇るべき成果である。当初目指した方向も考えたとおりに行かず壁にぶち当たったことは、真の自然に直面したことの証と考えられるので、もがいてブレークスルーが得られれば大きな発見につながると考えられる。PAC ワールドの更なる広がり期待する。

山下 潤 研究者

ES 細胞由来 Flk1 陽性中胚葉細胞の種々の条件下での 2 次元培養で、心筋前駆細胞、心筋細胞への分化、また、動脈、静脈、リンパ管 3 種類の内皮細胞への誘導に成功し、これら分化の過程におけるタンパク質因子の動態を明らかにしたことは優れた成果と評価できる。これらの研究成果は、世界をリードし、あるいは互角に戦っている独自性の高いものであり、今後は得られた成果の人類への貢献を意識した再生研究への発展を期待する。

9. 総合所見

大きな研究グループの歯車として優れた成果を出している若手研究者を極力さげ、独自のアイデアでその他大勢とは異なる切り口で研究に向かっている研究者に本領域のさきがけ研究を託した。独立して研究活動をしている研究者は問題ないが、研究グループの一員でありながら独自の研究を進めることは大変なことである。しかし、幸い採択した若手研究者の上司には、いずれも快く独自のアイデアでの研究遂行を認めて頂いた。やはり、自分の研究の駒として若手研究者を扱う上司ではなく、グループの中で独自の研究を許す度量のある研究リーダーのもとに、日本のサイエンスを支える新しい芽が育つことを実感した。

応募時の研究計画をその通り達成するような研究は大した成果を生まないものであるが、本領域の研究者の多くはロードマップからはずれ、また、マイルストーン通りに進捗せず、壁にぶつかり方向転換を余儀なくされた。計画通りにことが進むということは、人が考えた範疇で解決してしまったことになり、大きな発見はできない。壁にぶつ

かったということは自然の持つ謎に直面したことを意味するので、そこでもがいて壁に穴を開け先に進んでこそ、新たな発見につながるものである。

本領域の研究者の成果として、これまでの教科書の記述を塗り替える様な発見があり、これまで考えの及ばなかった方向から人の病気を理解し、また、それに対応する知識ならびに技術の開発があった。このことは、研究計画が成功するか否かを度外視し、若い頭脳を自由に十分に発揮してもらうことの出来る「さきがけ研究」ならでの成果である。

巨大な研究費で人が考えた到達点に達することが目的の大型プロジェクトも必要ではあるが、その多くは欧米での研究の後追いである。国としての研究レベルを保持する役割はあると考えるが、世界をアッとさせる人知の及ばない発見にはなかなかつながらない。その点、比較的少額の研究費ではあるが、予想外の発見を可能にする「さきがけ研究」は優れたシステムである。約6年間、3年間研究の3期生までのお世話をすることが出来、その若いエネルギーを目の当たりにしたことから、この様なシステムのさらなる発展、推進が日本のサイエンスを支えて行く道であり、世界に先駆ける道であることを実感した。