戦略的創造研究推進事業

－CRESTタイプ－

研究領域「生物の発生・分化・再生」

研究領域事後評価用資料

平成20年2月18日

1. 戦略目標

「技術革新による活力に満ちた高齢化社会の実現」

21世紀は、世界各国で高齢化が進み、特に我が国においては世界に例を見ない速度で高齢化社会を迎えることが予測されている。このような状況はかつて経験したことがないものであり、高齢化社会にどのように対応してゆくかという問題は、人類の直面する大きな課題である。このような中、大胆な技術革新に取り組むことにより、21世紀に向け、豊かで活力のある高齢化社会を実現することが大変重要である。

このためには、高齢化社会に対応し個人の特徴に応じた革新的医療を実現することを目指して、オーダーメイド医療、再生医療等の実現に不可欠な発生・分化・再生のメカニズムを解明することや、豊かで健康な食生活と安心して暮らせる生活環境の実現を目指して、植物の持つ多様な機能を解明し、その機能を制御・利用すること等が必要である。

2. 研究領域

「生物の発生・分化・再生」（平成12年度発足）

（領域の概要）

生物の発生・分化の過程を通して分子・細胞・器官等さまざまなレベルで見られる分子機構、生物の巨視的な姿、形を形成を支配する法則、及び失われた組織や細胞の復元・再生過程にみられる生物自身が示す調整性やその分子生物学的メカニズムに関する研究、さらには器官形成の研究等を対象とする。

- ・ 発生・分化・再生過程における形質発現プログラムの解析
- ・ 細胞の個性と多様性の分子機構の解明
- ・ 幹細胞の増殖・分化に関わるプロセスの解析
- ・ 器官形成・組織形成やそのメカニズムの解明 等

遺伝学・分子細胞生物学・遺伝子工学等のさまざまなアプローチを駆使して研究を進める。

3. 研究総括

堀田 凱樹 （情報・システム研究機構 機構長）

4. 採択課題・研究費

(百万円)

採択年度	研究代表者	研究終了時の 所属・役職	研究課題	研究費*)
平成 12年度	上村 匡	京都大学大学院 教授	単一細胞レベルのパターン形成： 細胞極性の制御機構の解明	(百万円) 503
	岡野 栄之	慶應義塾大学医学部 教授	幹細胞システムに基づく中枢神経系の発生・再生研究	569
	岡本 仁	理化学研究所 グループディレクター	Genetic dissection による神経回路網形成機構の解析	587
	小林 悟	岡崎統合バイオサイエンスセンター 教授	生殖細胞形成機構の解明とその哺乳動物への応用	601
	竹縄 忠臣	東京大学医科学研究所 教授	器官形成における細胞遊走の役割及び そのシグナリングと再生への応用	511
	濱田 博司	大阪大学大学院教授	形態の非対称性が生じる機構	547
	松本 邦弘	名古屋大学大学院 教授	発生における器官・形態形成と細胞分化の分子機構	484
平成 13年度	門脇 孝	東京大学大学院 教授	脂肪細胞の分化・形質転換とその制御	718
	坂野 仁	東京大学大学院 教授	嗅覚系における神経回路形成と再生の分子機構	492
	佐藤 矩行	京都大学大学院 教授	特異的・新規発生遺伝子の機能の網羅的解析	557
	野田昌晴	基礎生物学研究所 教授	網膜内領域特異化と視神経の発生・再生機構	634
平成 14年度	中山 敬一	九州大学生体防御医学研究所 教授	細胞周期の再活性化による再生能力の賦活化	550
	広海 健	国立遺伝学研究所 教授	細胞内パターンニングによる組織構築	465
	松崎 文雄	理化学研究所 グループディレクター	脳構築の遺伝的プログラム	452
			総研究費	7,670

*) 各研究課題とも5年間の実績総額(H14年度採択課題については見込み。H12~H14年度研究費には間接経費を含む)

5. 研究総括のねらい

「生物の発生・分化・再生」の研究分野は、現在の生命科学においてもっとも急速な進歩を遂げつつある領域であると言っても過言ではない。とくに分子生物学の技術が高等動物にも応用されるようになり、遺伝子機能の細胞生物学的研究が個体レベルで詳細に行われるようになった過去10年は、基礎的な研究の延長上に治療・診断・創薬など人類の福祉への応用の可能性が現実のものとなりつつある。また数年前に完了したヒトゲノム完全解読、それと前後して進んだ線虫・ショウジョウバエ・ホヤ・マウス・ゼブラフィッシュやメダカなどのモデル実験生物のゲノム解読により、生物の発生・分化・再生に関する個別の遺伝子研究に加えて、これまでは不可能だった網羅的な研究も行われるようになった。このような背景のもとにスタートした当研究領域では、予想されたようにきわめてレベルの高い応募が多数寄せられた。その中を見ると、(1) 近未来に臨床応用や創薬に貢献し得るような臨床医学に密着した問題意識から出発したテーマ、(2) 再生医療などの重要な研究開発に迫るために必要な基礎的研究、(3) モデル実験生物を用いた発生生物学の最先端に迫る研究課題、などが多数あった。これらの分類は必ずしも固定したものではなく、モデル生物の研究ではあるが、その先にはヒトへの応用の可能性がみられる物も多い。実際、この分野は基礎研究と応用研究の間が極めて近いと言える。したがって、「発生・分化・再生」というキーワードを掲げて本領域を構成することは、大学等の研究機関では医学部・薬学部・理学部・工学部・農学部などの壁で交流が必ずしも十分でない研究者の相互批判と相互学習の機会を与えることともなり、領域の直接的な学術的および科学技術開発的な成果が十分に期待されるとともに、それ以上の無形の効果も期待できる。

6. 選考について

研究テーマの採用にあたっては第一に研究代表者の提案の新しさ、研究代表者のこれまでの業績から予想されるフィージビリティの高さ、今後10年程度を目途に予期しうる社会貢献の可能性、などを中心に選考を行った。社会貢献には医療や創薬への応用の可能性と共に、この研究領域の大きな発展に結びつく可能性も考慮に入れた。また上記の基礎から応用までの大まかな分類から見て採用テーマがあまり偏らないように配慮した。これは、基礎から応用までの研究者がこのグループに参加して討論することが双方のためにも重要であると考えたからである。第一次選考は課題提案の内容を一課題につき3人のアドバイザーに事前に調査採点しておいていただき、また研究総括は全課題を調べて、アドバイザー会議で一つ一つの課題に関して合議検討して評価を行った。その結果を踏まえて面接可能な数まで絞り込みを行った。次のアドバイザー会議で面接

(課題に関する発表および質疑応答)を行い、予算の範囲で採択可能な数へ絞り込んだ。あくまでも研究提案の質の高さとフィージビリティを中心に選考を行ったが、最終決定の段階では他の研究費による支援の状況や研究環境に関する議論が行われた場合もある。3回の公募を通して、最終採択可能数の2-3倍の提案は極めて優秀なものばかりで、採択可否の分け目の規準を明確に示すことは難しく、苦渋の選択であった。このようなレベルが高く、優秀な若手研究者が集まっている分野であるのに、この程度の少数の採択しかできなかったことは残念なことで、わずかな差で採択できなかった優秀な提案を頂いた研究提案者にはたいへんに申し訳なく思っている。

7. 領域アドバイザーについて

領域アドバイザー名	終了時の所属	役職	任期
岡田 益吉	国際高等研究所 筑波大学	副所長 名誉教授	平成12年4月～平成20年3月
帯刀 益夫	東北大学	名誉教授	平成12年4月～平成20年3月
須田 年生	慶應義塾大学医学部 総合医科学研究センター	センター長 教授	平成12年4月～平成20年3月
竹市 雅俊	理化学研究所発生・再生科学総合研究センター	センター長	平成12年4月～平成20年3月
長濱 嘉孝	自然科学研究機構 基礎生物学研究所	副所長 教授	平成12年4月～平成20年3月
藤澤 肇	名古屋大学	名誉教授	平成12年4月～平成20年3月
佐藤 矩行	京都大学大学院理学研究科	教授	平成12年4月～平成13年3月
矢崎 義雄	国立国際医療センター	総長	平成13年4月～平成16年3月

領域アドバイザーとしては、発生遺伝学、免疫発生生物学、神経発生生物学、生殖生物学、細胞生物学、基礎医学、臨床医学などの分野で既に高い業績をあげていて、研究者サークルでの評価も高い方々をお願いした。多くのアドバイザーは現役の研究者であり、本来なら自分が応募したいという方々であるが、この領域の将来のために重要な役割であることをご理解いただいております。

8. 研究領域の運営について

研究総括の方針は、レベルの高い研究代表者を選抜し、まず研究開始時に本領域の趣旨をよくご理解いただくことに努めた。採用決定者とアドバイザーに再度集まっていたいで「懇談会」を行い、研究の進め方についてより具体的な提案を発表していただいた。研究代表者間でも相互討論をしてもらい、アドバイザーからも積極的な提案を行った。それをもとに研究計画の修正を行ってもらい、それにより研究の方向性を確定した。その後は基本的には代表研究者におまかせして自由に研究を実施していただいた。研究実施途上における諸事情の変化や学問上の進展に迅速に対応するための計画の修正も、本領域の趣旨に沿ったものでやむを得ない場合には総括の判断で許可した場合もある。

毎年度公開シンポジウムを開催し、必要に応じて外国人研究者の招待も行った。口頭発表の他に多数のポスターセッションを行い、各研究代表者が組織した共同研究者やポストドクの活動状況が明確になるようにした。本領域の公開シンポジウムは、研究代表者間の連携と相互批判の場として役立つようにつとめた。また、メジャーなジャーナルに論文が出るような成果があがったときは、積極的にプレスリリースを行い、広報に努めた。予算の一部を本部に留置き、また追加予算などの資源配分にあたっては、各研究代表者からの要求を加味しながら、研究成果の進捗の優れた研究者に特に配慮を行った。CRESTの趣旨を踏まえて、研究助成はあくまでも研究代表者の研究計画の遂行のためであり、研究協力者やポストドクはそのためである旨を徹底するように努めた。その趣旨が明らかでないとき総括が判断した場合には事情をうかがい、是正を求めたこともある。

各研究代表者の進捗状況の把握は、シンポジウム以外でも学会や研究集会で知ることができた。またメールや文書による報告を随時して下さった研究代表者もあったが、全員に求めるようなことはせず、研究遂行の中途段階ではできるだけ研究代表者の意思を尊重する方針をとった。中間評価の段階ではシンポジウムでの公開発表の他にアドバイザーへの進捗状況の説明発表を行わせ、コメントやサジェスションを行い、以後の研究の進め方を考えさせる機会とした。アドバイザーからの評価を含めた批判的意見は、公開用には総括のもとで全体を集約したが、個々の研究代表者には匿名ではあるがアドバイザーの生の意見を伝えて参考とさせた。

9. 研究を実施した結果と所見

すべての研究代表者は研究計画を着実に遂行しており、多くのめざましい成果が一流の学術雑誌に報告されている。それらの一部を下記に記す。

(1) 臨床医学に密着した問題意識から出発したテーマに関する研究成果

生活習慣病の一つである肥満の機序の研究において、脂肪細胞が自分自身の分化を制御するホルモン分泌を行うことが明らかになってきたが、門脇チームはそのホルモン的一种であるアディポネクチンの特異的受容体を発見した。この発見は肥満のコントロールに脂肪細胞分化関連物質が利用できる可能性を示したもので、極めて重要である。この受容体および関連分子はゲノム創薬の対象としても注目され、実際門脇らはリガンドとなる植物ペプチドの同定にも成功している。これらの発見は、肥満・糖尿病・高血圧動脈硬化などの現代的疾患の発症機序や治療法の開発の基礎となるものとして、世界的な注目度もきわめて高い。

かつては神経系の細胞が再生することはないと考えられていたが、岡野チームは神経幹細胞特異的な分子マーカーを駆使して、ヒトの脳内の神経幹細胞の存在の証明に成功し、その未分化状態・多分化状態の維持の分子機構を明らかにした。また胚性幹細胞の神経分化誘導に成功し、また特定の神経細胞を分離精製する技術を確立した。これにより、幹細胞から誘導分化させた神経細胞などを変性疾患などの補充療法に応用する道が開けつつある。実際岡野チームは学習能力低下モデルマウスの海馬に胚性幹細胞から分化させたニューロンを移植して学習能力回復を実現したり、脊髄損傷マウスの幹細胞治療への可能性を示すことに成功している。

最終年度に採用された中山チームはガン化の基礎は細胞分裂周期の調節機能の破綻によることに注目して、細胞周期の休止状態であるG0期への移行、G0期から分裂期への再進入の分子機構を概明した。その結果明らかとなったユビキチンリガーゼ群は、近い将来の抗がん剤創薬や治療の重要なターゲットになることが期待されている。また細胞周期の研究実績は将来の幹細胞治療や再生医療の技術開発にも重要な知見を提供している

(2) 再生医療などの重要な問題に迫るために必要な基礎的研究

鼻腔の嗅上皮の個々の嗅覚受容細胞は、ゲノムに1000個ほどある受容体遺伝子のうちから受容細胞ごとに特定の一個の遺伝子を、しかも父方母方から遺伝した一对のうちの片方のみを発現すること、上皮に散在する同じ受容体遺伝子発現細胞の軸索は脳内の一つの嗅球に収斂してシナップスする事が知られている(2004年度ノーベル医学生理学賞)。坂野チームはその2つの神経機構に関する分子機序を明らかにした。この成果は将来の感覚系に関する治療や再生医学に役立つと期待されるが、それだけではなく神経細胞分化・神経回路形成の基本的理解を大きく進めたものとして、世界的な注目が

集まっている。

神経回路網形成の解析モデルとしてもう一つ重要な実験系は網膜から脳への投射神経回路である。野田チームはニワトリを用いてこの発生分化機構を分子生物学的に詳細に明らかにした。また神経切断時に局所で発現する再生関連遺伝子の網羅的解析を行った。これらの知見は将来の神経再生医療を正確な神経回路の再構築にまで進めるために重要なものである。

小林チームはこれまでに既に詳細を明らかにしたショウジョウバエ生殖細胞の分化機構の知見を、マウス生殖細胞と比較解析することにより、その共通性を明らかにした。この成果は、生物学の知見としても重要であるが、将来、生殖医療への応用の道筋が示された点が重要である。

最終年度の採択課題である松崎チームも神経幹細胞の分化に関する遺伝子機構の研究をショウジョウバエとマウスを用いてユニークに展開している。その結果、マウスの脳神経細胞の分化の過程がショウジョウバエの神経系譜の発生と極めて相同なものであることを示している。この成果は、近年発見されるヒト遺伝性疾患などの原因遺伝子の多くがショウジョウバエにホモログがある事とも関連して、ショウジョウバエの遺伝発生学的研究とヒトの発生分化再生との関連が極めて近いこと、したがってショウジョウバエ研究の成果がヒトの医療へと応用される事を示している。

生物のからだの左右非対称性に関する研究から、濱田チームはその分子メカニズムの研究を進め、前後軸の形成との関連を明らかにした。また非対称形成の分子機構として数理モデルによる解析を試みた。この研究成果はボディプランの遺伝子機構の基礎的理解に重要であると共に、奇形など発生異常に関する疾病の原因の理解に貢献するものである。

細胞の遊走運動は創傷治癒、ガン転移、免疫細胞のホーミングなどに重要で、再生医療などの研究の基礎知識として欠かすことができない。竹縄チームは細胞運動に関与する多数の分子を発見し、それらを欠くノックアウトマウスの解析から、筋肉再生・血管内皮細胞の発生再生、ガン浸潤などの過程での働きを明らかにした。これらの知見は発生再生医学への応用に大きな影響を与えるし、将来は創薬のターゲットとしても重要なものとなるであろう。

(3) モデル実験生物を用いた発生生物学の最先端に迫る研究課題

細胞を再生させてその機能を発揮させるために重要なのは細胞の極性を正しく再構成することである。上村チームの業績は細胞極性の発現に重要な細胞骨格のリモデリングに関与する酵素の発見、細胞極性に重要なカドヘリンの役割などを明らかにした。本研究は遺伝子解析が高度にすすめられているショウジョウバエの成果をヒトなど高等生物の研究につなぐ点に大きな意義がある

一方、岡本チームは遺伝学・分子生物学の最先端技術を応用できるゼブラフィッシュを脊椎動物モデルとして用い、神経系やからだの体制に異常をおこす突然変異体の網羅的な探索を行った。その結果、各脳神経の軸索走行の段階において働く遺伝子機構、心臓や臓器の位置異常を来す突然変異体の同定に成功した。遺伝性疾患のモデルとしてはマウスが多用されるが、初期発生の各段階を正確に可視化して継時観測でき、遺伝子技術を能率よく応用できるゼブラフィッシュを発生分化再生および再生医学の基礎研究に用いる事が示され、その遺伝子解析と突然変異体単離技術が開発された。

無脊椎動物と脊椎動物の進化分岐点に近いホヤは卵割の始めから成体までの細胞分裂パターンと細胞運命が完璧に理解されている発生学の古典的モデル生物であるが、遺伝学応用は困難であった。それをゲノム時代に新たな視点からとりあげて大きな成果をあげたのが佐藤チームである。佐藤チームは日本を主力とする国際協力でゲノムの完全解明を完了した。細胞分化を細胞系譜との関連で精密に解析できるばかりでなく、進化の過程で脊椎と無脊椎動物の分岐過程でどのようなゲノム変化があったかも明らかにされた。これらの知見はすぐに医療応用に結びつくものではないが、生物の発生分化再生と進化の関連を明らかにする重要な貢献である。

MAPキナーゼカスケードを中心とする細胞内シグナル伝達系は発生分化再生のすべての過程での細胞機能の調整に重要である。松本チームは、線虫・ショウジョウバエ・アフリカツメガエル・マウスなど多数のモデル実験生物を用いて解析し、生物系に広く共通する分子メカニズムを明かにし、組織・細胞種ごとの違いを明らかにした。この知見は基礎生物学的に重要であり、また発生再生医学の基礎知識として役立つものである。また創薬の対象としてもこのシグナル伝達系は注目されている。

組織や器官の再生過程では単に分化細胞が増殖すればよいのではなく、再生した細胞がお互いの関係を正しく認識して再配置しなければならない。その構築が行なわれるためのシグナルは細胞から分泌される分子である場合もあるが、細胞内で特定の区画に配置されて外部に位置情報を示すものも多いことが近年明らかになってきた。広海チームはショウジョウバエ遺伝子技術を駆使して、この新しい問題に迫ろうとしている。既に、この細胞内区画による分子分布が神経軸索走行路の決定に重要な役割を果たしていることを示している。この種の研究は細胞内外で拡散性のシグナルに関する研究は世界的に行われているのに比べて、まだユニークなものであるが、発生分化再生の様々な段階での重要性が示されると期待される。

10. 総合所見

領域の設計にあたって示された戦略目標を具体的に達成するためには、医療・診断・創薬などの技術革新が必要である。そのためには医療の現場からのニーズを踏まえ

ると共に、発生分化再生の研究現場での技術革新を行い、かつ医療応用に不可欠な基礎的研究をバランスよく配置する必要がある。またこの基礎から応用までの様々な研究者の間の研究交流の場を作り出すことも重要である。さらに CREST の研究領域構成はこの分野全体の底上げの力をも持つべきであり、課題の選択・協力研究者やポストドクの配置、シンポジウムおよびポスターセッションの重視、広報など、この方針に基づいてできるだけ工夫をした。きわめて優れた応募が多数あったので、基本的には優れた提案でフィージビリティの高いものを選択することとし、最終段階で若干の分野バランスを考慮することで採択課題を決定した。現在振り返ってみても、ほぼすべての研究代表者が当初の期待以上の成果をあげていると言っても過言ではなく、課題選択は正しかったと考えている。問題があるとすれば、予算の限界のためにその他にもあった良い提案を採用できなかったことで、これは大変に残念なことであった。この領域の研究者人口、レベルの高さを考えると、せめて50%増程度の採用が許されたならば、研究者間の相互作用もさらに活性化されたと思う。

研究課題は採択後に研究代表者らをも交えてさらに詳しい討論を行い、より適切なものにしていただいた。その後は「良い研究を選んで自由に研究させる」という方針でのぞんだ。総括が兼務であるために、頻繁に研究代表者の研究現場を視察するということはできなかったが、実際には多くの研究代表者や研究協力者とは学会や研究会など他の場で会う機会も多く、研究の進行状況の概要は総括のもとで十分に把握できていたと思う。予算の執行も問題が感じられたごくまれな例で注文をつけた場合もないわけではないが、概ね研究代表者の希望に即して行った。本部留置きや追加配分に関しては研究の進捗度を見ながら年度途中で生じたあたらしい必要をできるだけ満たすように配慮した。これらの運営の各段階では領域アドバイザーのご意見をうかがって参考とした。アドバイザーには研究最前線の研究者にお願いしたにも拘わらず、課題選考・シンポジウムや懇談会などの発表・評価会議などに集まっていたいただき適切なご助言をいただいた。心から感謝している。

評価は常に難しい問題である。医療応用に近いものであっても現実の応用がこの研究年度内に実現するわけではない。一方、思いもかけないきっかけで基礎研究と応用研究が時に急接近することもあるというのがこの分野の特徴である。またこの研究で生れた成果が論文等に結実することが研究実施年度内には間に合わない可能性もある。このような事まで踏まえた建設的な評価を行う事は容易なことではない。領域アドバイザーの助言を受けながら行っている年度毎および中間・終了評価が適切であったと言われるように現時点で可能な最大限の努力をした。しかし、今後10年経った時に振り返ってみる人がいたら、むしろ研究終了時にはあまり高い評価を受けていなかった研究が現在予想できないような展開に発展していて、総括は将来発展の方向を見落としと批判されるようになっていくかもしれない。むしろそれも期待しつつ、終了報告としたい。

本領域の活動に献身的に協力いただいたアドバイザーの皆様、また総括と研究代表

者および研究協力者の間を（双方の身勝手な注文を調整しつつ）つないで領域の活動を実質的に支えて下さった領域事務所の皆様方、特に技術参事と事務参事には心からお礼を申し上げたい。