

**(独) 科学技術振興機構
戦略的創造研究推進事業
チーム型(CREST)
研究領域中間評価用資料**

**「代謝調節機構解析に基づく
細胞機能制御基盤技術」
(2005-2012)**

**研究総括 鈴木 紘一
研究総括 西島 正広**

2010.12.28

1. 戦略目標

「代謝調節機構解析に基づく細胞機能制御に関する基盤技術の創出」

1-1. 具体的な達成目標

遺伝子発現情報も含めた細胞内の代謝変化を統合的あるいは網羅的に解析し、細胞の恒常性維持メカニズムを明らかにすることにより、細胞機能の向上や恒常性変調を改善する細胞制御のための基盤技術を創出する。

具体的には、例えば、以下のような基盤技術の確立を目指す。

1. 特定の細胞状態を規定する代謝産物群を同定し、定量的、経時的測定に基づき、異なる細胞状態を選別する技術

(ア)化合物、RNAi等を用いた選択的代謝経路変調時に見られる、代謝産物群の動態解析

(イ)病態、発生過程等における代謝産物群の解析による細胞状態の評価・分類

2. 代謝産物の変化情報に基づく細胞機能モデリングと機能制御技術

(ア)既存代謝産物データベース及び個別測定データに基づく、細胞機能モデリングと機能変化予測技術

(イ)特定の代謝経路を特異的に制御する化合物の予測に基づく設計技術

(ウ)予測に基づく機能向上及び新規機能付与細胞作製技術

1-2. 目標設定の背景及び社会経済上の要請

多くの生物種でゲノム配列情報を獲得しつつある現在、その膨大な遺伝情報を有効に活用し、社会に役立てることが期待され、また可能となってきた。そのためには、遺伝情報から作り出される蛋白質等を介して産生される代謝産物（脂質、糖、アミノ酸、核酸関連物質等）の動態を明らかにすることが不可欠である。

代謝産物の情報を基にした細胞制御技術が有効に利用されると考えられる応用的分野としては、医療・創薬、農畜産物生産等があり、このような出口をにらんだ広範囲に应用可能な共通基盤技術の確立が望まれている。例えば、医療に関連するものとしては、疾患特異的な代謝マーカーは診断に有効利用できるし、代謝システムの解析から、病態を引き起こしている要因（病気の原因、二次的に症状を悪化させている要因等）を同定することにより、治療法の開発を促すことが期待される。また、代謝機能を制御することが可能となれば、動植物の生理機能を向上させることで、家畜や農作物の効率的生産、新機能付与へと結びつく技術への展開が期待される。

このような切り口の研究開発は、生物が関わる分野にとって普遍的で有効に機能する基盤を提供するものである。従って、広範なライフサイエンス分野の底上げに大きく寄与するものであり、ライフサイエンスが関わる各産業分野（医療、農林畜産等）の競争力を高め、公共分野（環境保全、公衆衛生等）の効果を高めるなど、社会経済上大きな波及効果が期待されるものである。特に代謝研究は、我が国の優位が維持されている領域が多く、これらの研究基盤を有効に活用することは、従来のゲノム研究の成果を活用する研究開発が激

化している先進国間の競争の中で、我が国の優位性を維持する上できわめて重要である。

1－3． 目標設定の科学的裏付け

ヒトゲノムの詳細配列が決定され、現在欧米ではポストゲノムをターゲットとした研究開発が急速に進展している。ポストゲノムの網羅的な解析においてトランスクリプトームやプロテオームに関しては、日米欧で熾烈な競争が行われている。その次に来るメタボロームは欧米においてもまだ端緒についた状況であり、日本はこれまでの技術的優位性を保っている。特に解析の主流となる低分子化合物の質量分析技術がそれを支えている。

代謝変化の情報を基に生命現象の仕組みを解明するためには、代謝産物の定量的計測技術の開発は必要であるが、加えて単なる代謝産物情報の記載だけではなく、その情報の背後にある代謝制御因子（酵素、細胞内小器官等）の同定・解析をふまえた、代謝システム全体についてのモデル化を有効に行う技術開発が必要となる。システム全般を取り扱う研究については、現在欧米で精力的な基盤形成が進められており、この部分の研究開発の強化に早急に取り組むべきである。

このような領域横断的な研究開発は、情報の共有化が重要であり、特に情報を武器に進める本戦略目標にとっては、得られた情報が活用できるデータベース構築が一つの重要要素となる。そのようなデータベース化は我が国においても精力的に進められており、連携をとりつつ推進していくことが重要である。

2． 研究領域

「代謝調節機構解析に基づく細胞機能制御基盤技術」（平成17年度発足）

研究領域の概要

本研究領域は、細胞内の代謝変化を統合的あるいは網羅的に解析し、細胞の恒常性維持のメカニズムを解明することにより、細胞機能の向上・改変・付与や恒常性の乱れを回復するための、細胞を制御する基盤的な新技術の創出を目指す研究を対象とします。

具体的には、代謝産物群のパターンによる外部刺激に応じた正常細胞の細胞内状態の変化や病態、発生過程等における細胞状態の評価・分類、既存あるいは個別測定データに基づく細胞モデリングと機能変化予測、それらの研究に基づく代謝経路を特異的に制御する化合物の予測と制御物質設計に関する研究、およびこれらの研究に基づいた新機能を付与した細胞の作製技術などが含まれます。

3． 研究総括

平成17年10月～平成22年4月

鈴木 紘一 （東京大学 名誉教授）

平成22年8月～現在

西島 正弘 （国立医薬品食品衛生研究所 所長）

4. 採択課題・研究費

(百万円)

採択年度	研究代表者	中間評価時 所属・役職	研究課題	研究費*
平成 17年度	小田吉哉	エーザイ(株) プレジデント	定量的メタボロミクスとプロテオミクスの融合	179
	田口良	東京大学 特任教授	脂質メタボロームのための基盤技術の構築とその適用	489
	平尾敦	金沢大学 教授	代謝解析による幹細胞制御機構の解明	443
	柳沢修一	東京大学 准教授	栄養シグナルによる植物代謝制御の分子基盤	442
	柳田充弘	京都大学 特任教授	染色体分配メタボリズムを支える分子ネットワークの解析	457
	吉田稔	理化学研究所 主任研究員	タンパク質修飾の動態とネットワークの網羅的解析	354
平成 18年度	新井洋由	東京大学 教授	生体膜リン脂質多様性の構築機構の解明と高度不飽和脂肪酸要求性蛋白質の同定	420
	磯辺俊明	首都大学東京 教授	RNA代謝解析のための質量分析プラットフォームの開発	404
	鍋島陽一	(財)先端医療振興財団 センター長	代謝応答を制御する新たな分子機構の研究	389
	藤木幸夫	九州大学 教授	オルガネラーホメオスタシスと代謝調節・高次細胞機能制御	475
	三村徹郎	神戸大学 教授	液胞膜エンジニアリングによる植物代謝システム制御	254
平成 19年度	岩井一宏	大阪大学 教授	鉄および鉄補欠分子簇の動態調節とその破綻による病態の解明	281
	清野進	神戸大学 教授	糖代謝恒常性をいじする細胞機能の制御機構	451
	平井優美	理化学研究所 チームリーダー	植物アミノ酸代謝のオミクス統合解析による解明	344
	三浦正幸	東京大学 教授	個体における細胞ストレス応答代謝産物の遺伝生化学的解明	266
総研究費				5,648

* 研究費：平成22年度上期までの実績額に平成22年度下期以降の計画額を加算した金額

5. 研究総括のねらい

わが国における代謝研究は 1970 年代まで盛んに行われているが、遺伝子クローニング技術や DNA 塩基配列決定装置の開発と普及も相俟って、ライフサイエンスの中心的な関心が分子生物学および分子遺伝学的研究に移行している。その結果、ゲノム解読は急速に進み、バイオテクノロジーと IT の融合も相俟って、細胞の働きを包括的に理解しようとするゲノム、遺伝子、たんぱく質についての網羅的な解析ーゲノミクス、トランスクリプトミクス、プロテオミクスーが盛んに行われるようになってきている。そして、この生命現象の統合的理解という流れの中で、代謝物質の網羅的解析としてメタボロミクス、メタボローム解析という新しい概念が現れた。

また、飛躍的な計測分析機器開発の発展により以前と比較して格段に多種の代謝産物を一度に分離・同定することが可能になり、個別の物質や代謝回路に限った研究だけでなく系統的な研究もできるようになっている。さらに、代謝研究は、ゲノム研究の次なるステップとして遺伝子や酵素の発現情報に関連づけた新しい発展期を迎えている。

以上の状況を踏まえ、本戦略目標は、遺伝子やたんぱく質の研究に加え、生命現象の仕組みの解明にとって不可欠な研究対象として、さらには、代謝機構解明とその細胞機能制御への応用が将来的に疾患特異的な代謝マーカーによる診断法の開発や代謝疾患治療薬の開発、農畜産業における効率生産技術への発展することを期待して提示されたと見られる。

研究の現状を見ると、

- ・ 質量分析計 (MS)、特に脂質・糖・アミノ酸等の低分子化合物の質量分析技術の急速な発展は、細胞内の全代謝物質の測定だけではなく、新しい代謝産物、新しい代謝経路の発見にも大きく貢献することが見込まれる。
- ・ 細胞内の代謝物質は遺伝子と酵素の発現に基づいて生産されるが、その一方で、代謝物質の変動が遺伝子の発現を制御していることが実証的に明らかになってきている。
- ・ 細胞内の代謝機構のモデル化を含む代謝の動的振る舞いの理解は、細胞制御技術の創出に寄与することが期待できる。
- ・ 世界的に見てもメタボローム研究は黎明期にあり、細胞内代謝物質の網羅的解析技術は確立に至っておらず、独創的着想に基づく方法論および測定技術のブレークスルーが必要である。
- ・ 当該分野は、生化学、細胞生物学、ゲノム科学、バイオインフォマティクスの研究者の協働によって飛躍的発展が期待できる。

以上を踏まえると、研究領域の設定にあたっては、従来の代謝研究、つまり、特定の代謝産物・代謝経路にターゲットを絞った個別事象的研究ではなく、複数の事象を系統的、体系的な観点から解明し、細胞機能の制御へ展開するような提案が得られることが適当であると考えられる。また、一方で、細胞内の全代謝産物を網羅的に解析することは現時点

では開拓の余地が大きく、個人レベルからの新しい独創的着想を活かした要素研究によるブレークスルーも必要とされている。さらに、冒頭で述べたように、代謝研究に参画する研究者層が薄くなった時代が存在したことから、若手研究者の参画を促し、併せて人材を育成することも必要である。

したがって、具体的な研究領域としては、生化学、細胞生物学、ゲノム科学、バイオインフォマティクス等の異なる分野の研究者が協働し、融合的、実証的に行うチーム型研究領域と、個人研究によって生み出される独創的な技術シーズの発掘を狙った個人型研究領域を設定し、幅広い研究提案が得られるようにすることが適当であると考えられる。

6. 選考について

選考にあたっては「研究領域の概要」に記載された項目を中心に、本質的な問題点を明確に提起し、問題の解決に正面から取り組む独創性と発展性に富むインパクトが大きい具体的提案を期待した。個別の細胞の問題点の解析も重要ではあるが、生物に普遍的かつ有効に機能する基盤技術の開発を重視した。さらに、10年程度を目処にした研究成果の社会的貢献の可能性も考慮するが、社会的貢献には医薬等への実用的な応用だけでなく、研究分野の大きな発展に結びつく可能性にも配慮した。新しい研究分野ではあるが、研究代表者のこれまでの業績や準備状況から予想されるフイージビリティの高さにも配慮した。

その結果、平成17年度には6件、平成18年度には5件、平成19年度には4件の研究課題を採択した。(添付資料の1. 応募件数・採択件数を参照下さい。)

7. 領域アドバイザーについて

領域 アドバイザー名	現在の所属	役職	任期
阿部啓子	東京大学大学院農学生命研究科	特任教授	平成17年6月～現在
大隅良典	東京工業大学総合研究院先進研究機構	特任教授	平成17年6月～現在
大野茂男	横浜市立大学大学院医学研究科	教授	平成19年4月～現在
春日雅人	(独)国立国際医療研究センター	研究所長	平成17年6月～現在
篠崎一雄	(独)理化学研究所植物科学研究センター	センター長	平成17年6月～現在
高井義美	神戸大学大学院医学研究科	研究科長	平成20年1月～現在

竹縄忠臣	神戸大学大学院医学研究科	教授	平成 19 年 4 月～現在
田中啓二	(財)東京都医学研究機構 京都臨床医学総合研究所	所長代行	平成 17 年 6 月～現在
谷澤克行	大阪大学産業科学研究所	教授	平成 17 年 6 月～現在
中村春木	大阪大学蛋白質研究所	教授	平成 17 年 6 月～現在
西村紀	大阪大学蛋白質研究所	特任教授	平成 17 年 6 月～現在
村松喬	愛知学院大学心身科学部	教授	平成 17 年 6 月～現在
西島正弘	国立医薬品食品衛生研究所	所長	平成 17 年 6 月～ 平成 22 年 7 月
清水孝雄	東京大学大学院医学研究科	教授	平成 17 年 6 月～ 平成 18 年 3 月
鍋島陽一	(財)先端医療振興財団先端 医療センター	センター長	平成 17 年 6 月～ 平成 18 年 3 月

本研究領域の基本は、細胞内の代謝変化を統合的あるいは網羅的に解析し、細胞の恒常性維持のメカニズムを解明することにより、細胞機能の向上・改変・付与や恒常性の乱れを回復するための、細胞を制御する基盤的な新技術の創出を目指すものである。

このような広範囲の学問分野を視野に入れるために、領域アドバイザーとしては、生命化学、分子生物学、細胞生物学、内分泌代謝学、植物遺伝学、遺伝統計学、生化学、構造生物学、蛋白質科学、微生物学、分析化学、バイオインフォマティクス、医学等の多岐に亘る分野で先端的な研究を行い国際的にも高い業績をあげ、幅広い視野を有する経験豊富な方々であり、当研究領域の推進および発展のために適切な助言を受けることが出来る、上記の方々にお願いした。

8. 研究領域の運営について

細胞の代謝産物群の網羅的解析を目指すメタボローム解析は、ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオームなどの解析に比べ、代謝産物群の種類が多様であることなどの理由により、これらを網羅的に分離・同定・定量する基盤技術の開発が遅れていた。そのために、領域開始時には、メタボローム解析に経験のあるグループは2～3に限られていた。このことを念頭に入れ、研究代表者には、メタボローム解析を取り入れて研究を展開するよう強く指導した。そして、質量分析計など大型の機器が必要なグループには可能な限り希望に沿うよう措置をした。また、細胞の恒常性維持のメカニズムに基づいて、細胞を制御する新技術を創出することも本領域の目指すところであるため、この点についても研究者に強く自覚を求めてきた。以上が運営上、最も重視した方針である。

課題間の連携については、メタボローム解析の基盤を有するグループが、そうではない

グループを積極的に援助するよう指導した。また、領域主催シンポジウムの開催などにより、研究者間の情報交換を促進し、必要があれば、共同研究が行えるよう配慮した。サイトビジットは、可能な限り行い、研究の進捗状況、機器の整備状況、研究補助者の活動状況、研究代表者の希望などの把握に努め、課題間の連携が必要であれば、研究課題の助言と共に、適宜指導した。課題内については、分担研究者は研究代表者の研究をサポートするよう配慮して研究を進めるよう助言してきている。

研究費の配分については、基本的には、研究者の申請に沿って行われた。また、総括裁量経費は、研究開始の初期に重点的に配布した。

9. 研究の経過と所見

本領域がスタートした時点では、メタボローム研究に取り組む研究者も限られており、選考過程でも悩んだところである。実際、採択された多くの研究者は、スタート時点ではメタボロームの視点からの取り組みが遅れていたため、この点について総括として強く指導してきた。その結果、ほとんどのグループでメタボローム解析が取り入れられるようになり、個別研究において、疾患バイオマーカー候補の同定やバイオマス増加に繋がる成果など、予想を超える成果が数多く得られてきている。領域全体として研究は領域目標に向けて順調に進展していると判断する。

本領域のスタート時は、世界的に見てもメタボローム研究は黎明期にあり、細胞内代謝物質の網羅的解析技術は確立されていなかった。このような状況の中で、小田Gと田口Gは、質量分析計による代謝物の網羅的解析法と解析ソフトウェアを確立した。また、磯辺Gは、RNAショットガン解析システムを構築すると共に解析ソフトウェアを開発した。これらハードとソフトの両面の基盤技術は、世界的に見ても極めて独創性の高い成果であり、既に本領域の大きな成果として高く評価できる。田口Gが他の課題におけるメタボローム研究を広く支援したことも特筆すべき点である。

小田GのMass++、田口GのLipid Search、磯辺GのAriadneなどのソフトウェアは既に公開されたものもあり、「ワイドターゲットメタボロミクス」技術（平井G）と共に今後のメタボローム研究の進歩に大きな貢献することが期待できる。また、アルツハイマー病（小田G）、パーキンソン病（岩井G）、がん治療（平尾G）、慢性疲労症候群（岩井G）、糖尿病（清野G）、炎症疾患（田口G、三浦G）、再生医療（柳田G、平尾G、吉田G）、その他の疾患（平尾G、吉田G、新井G）の診断や創薬に繋がる成果が数多く蓄積しつつあり、今後の発展を期待している。加えて、農作物の改良に繋がる成果も得られている（柳沢G）。植物関係の柳澤、三村、平井の3グループは合同会議を開催して情報交換を行っており、望ましいこととして見ている。

平尾 敦教授は第4回日本学術振興会賞、吉田 稔教授は平成21年度バイオインダストリー協会賞と平成22年文部科学大臣表彰科学技術賞、三浦正幸教授は平成21年度北

里賞、清野 進教授は第5回 The Donald F. Steiner Award for Outstanding Achievement in Diabetes Research (日本人最初の受賞) と第4回 The Albert Renold Prize を受賞した。これらのことやトップジャーナルへの発表状況から、研究レベルが高いことがわかる。ただし、研究成果の論文化がやや不十分なグループや研究代表者と共同研究者との連携に工夫が望まれるグループが若干存在するが、これらのグループには今後も適切な指導を行って行きたい。なお、平成22年度で終了するグループには、今後もこれまでの研究をさらに発展させ、メタボロミクス研究の普及に努めて頂くよう期待している。

10. 総合所見

本研究領域の主要な目標は、メタボローム解析技術を開発し、この技術を用いて様々な細胞・組織における代謝産物群を網羅的に解析し、その結果に基づいて細胞機能を制御する基盤技術を創出することである。領域開始時と異なり、現時点ではほぼ全てのグループがこの目的に沿って研究を進めており、非常にレベルの高い成果も数多く得られつつある。従って、課題選考、並びに今日までの領域運営は適切に行われてきたものと判断する。後半においては、実用可能なバイオマーカーの開発など、社会的価値のある成果が出るよう期待している。

上述したように、領域開始時にはメタボローム研究に取り組む研究者が限られていた。しかし、本領域が立ち上がり、領域研究者の今日までの研究活動により、我が国におけるメタボローム研究は大きく進展したものと考えている。従って、本領域が設定されたことの意義は大変に大きいものと判断する。と言え、メタボローム研究は未熟な段階にあり、生命科学の基礎的研究と応用研究におけるメタボローム研究の優位性を確立するためには、一層の解析技術の改良と有用性を示す研究成果を積み重ねる必要がある。今後もこの点に留意して領域の運営に当たって行きたいと考えている。

本領域の総括を務められてきた鈴木絃一先生が平成22年4月にご逝去され、私はその後任として、平成22年7月から総括を努めさせていただいている。本領域の今日までの優れた成果は、鈴木先生のご指導の賜物である。私は、任半ばでご逝去された鈴木先生のご方針を十分に汲み取り、その達成に向け、領域研究者と共に、今後の領域運営に尽力する所存です。