

**(独)科学技術振興機構
戦略的創造研究推進事業
個人型(さきがけ)**

研究領域事後評価用資料

**「代謝と機能制御」
(2005-2010)**

研究総括 西島正広

2011.3.8

目 次

	ページ
1. 戦略目標	1
2. 研究領域	1
3. 研究総括	2
4. 採択課題・研究費	3
5. 研究領域のねらい	9
6. 研究課題の選考について	
6－1 選考方針	9
6－2 選考方法	9
7. 領域アドバイザーについて	10
8. 研究領域の運営の状況について	
8－1 研究領域のマネジメント	
(1) 研究計画	12
(2) 予算配分	13
(3) 研究の進捗把握と推進	13
(4) 研究の評価の手続き	14
(5) 人材育成	14
8－2 研究支援活動	
(1) 研究成果のアウトリーチ活動	
(公開シンポジウム開催)	14
(CRESTとの研究交流)	14
(広報活動)	14
(国際交流活動)	15
(産学官連携活動・実用化展開活動)	15
(2) 特許出願支援	15
9. 領域のねらいに対する成果の達成状況	15
＜メタボローム解析による成果＞	16
10. 科学技術上の進歩に資する成果、 社会・経済・文化的な価値創出への期待	17
＜科学技術上の進歩に資する成果＞	17
＜社会・経済・文化的な価値創出が 期待される成果＞	21
11. 総合所見	22

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」

(平成17年度設定)

＜戦略目標設定の背景＞

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、生物資源生産等があり、このような出口をにらんだ広範囲に適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、生物資源の効率的生産、新機能付与へと結びつく技術への展開が期待される。

本戦略目標が目指すところは、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。

2. 研究領域

「代謝と機能制御」 (平成17年度発足)

＜研究領域の概要＞

本研究領域は、細胞内の代謝産物を解析し、細胞機能を効率的に制御することを可能とする基盤的な技術に関して、個人の独創的な発想に基づく革新的な技術の芽の創出を目指す研究を対象とする。

具体的には、脂質、糖、アミノ酸、核酸関連物質などの代謝産物群の体系的あるいは網羅的解析、代謝産物情報に基づく細胞状態の評価・分類、細胞の代謝経路のモデル化とシミュレーション、代謝経路を制御する化合物の予測と設計、新機能を付与した細胞

の作製などに関して、新たな方法論の創出や技術展開の契機となることが期待される研究であり、それぞれの要素技術から細胞制御研究までを対象とする。

3. 研究総括

氏名 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

平成17～19年度の採択課題33件の研究者の所属・役職、研究課題、研究費

(百万円)

採択年度	研究者	所属・役職 上段：現在（平成23年2月1日時点） 下段：応募時	研究課題	研究費※
平成 17年度	青木 淳賢	東北大学大学院薬学研究科 教授 東京大学大学院薬学系研究科 助教授	生理活性リゾリン脂質の多様性とその意義の解明	63
	阿部 郁朗	東京大学大学院薬学系研究科 教授 静岡県立大学薬学部 講師	二次代謝酵素の機能開拓と新規生物活性物質の創製	48
	石井 聡	秋田大学大学院医学系研究科 教授 東京大学大学院医学系研究科 講師	オーファン受容体の脂質天然リガンドの探索	48
	稲田 利文	東北大学大学院薬学研究科 教授 名古屋大学大学院理学研究科 助教授	機能性 RNA による代謝調節の分子基盤の解析	49

尾池 雄一	熊本大学大学院生命科学研究部 医学系 教授 慶應義塾大学医学部 講師	「肥満症」におけるエネルギー・脂質代謝制御と血管新生制御との 連関の解明	55
木下 俊則	名古屋大学大学院理学研究科 准教授 九州大学大学院理学研究院 助 手	気孔開閉と細胞膜 H^+ -ATPase の活性調節機構の解明	49
田中 元雅	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 UCSF ポストドクトラルフェロ ー	プリオン凝集体の代謝産物に着目した細胞機能制御	58
豊島 文子	京都大学ウイルス研究所 教授 京都大学大学院生命科学研究科 助手	細胞膜脂質による分裂軸方向の制御とがん化に伴う変化	55
初谷 紀幸	北海道大学大学院医学研究科 特任助教 日本学術振興会 特別研究員	耐病性植物作出を目指した植物細胞死制御系の解明	46
深田 正紀	自然科学研究機構生理学研究所 教授 国立長寿医療センター研究所 省令室長	シナプス機能における S-アシル化動態の時空的解析	48

	村上 誠	東京都医学研究機構 東京都臨床 医学総合研究所 副参事研究員 同上	分泌性ホスホリパーゼ A ₂ 群の分子種固有の機能の解明	53
	由良 茂夫	京都大学大学院医学研究科 研 究員 京都大学大学院医学研究科 助 手	細胞膜脂質による分裂軸方向の制御とがん化に伴う変化	46
平成 18年度	有田 誠	東京大学大学院薬学系研究科 准教授 ハーバード大学医学部 講師	炎症反応の収束に関わる脂質性メディエーターの代謝と網羅的解析	52
	今井 浩孝	北里大学薬学部 准教授 同上	脂質ヒドロペルオキシドによる細胞機能制御と疾病との関連の解析	47
	榎本 和生	大阪バイオサイエンス研究所 研究部長 情報・システム研究機構国立遺 伝学研究所 准教授	脳神経ネットワーク形成における脂質機能の網羅的解析	49
	川島 博人	静岡県立大学薬学部 准教授 同上	硫酸化糖鎖の組織特異的な機能発現機構の解明	46
	小松 雅明	東京都医学研究機構 東京都臨床 医学総合研究所 副参事研究員 順天堂大学医学部 助手	オートファジーによる選択的代謝経路とその破綻による病態発生	49
	佐野 元昭	慶應義塾大学医学部 講師 同上	代謝産物の変化情報に基づく心筋機能制御法の確立	51

	重信 秀治	自然科学研究機構基礎生物学研究所 特任准教授 自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター 助手	複合系の代謝制御ーアブラムシ細胞内共生系をモデルとして	43
	新藤 隆行	信州大学大学院医学系研究科 教授 同上	受容体活性調節タンパクの機能解明と血管新生および血管合併症治療への応用	56
	中戸川 仁	東京工業大学フロンティア研究機構 特任助教 自然科学研究機構基礎生物学研究所 助手	オートファジーにおける脂質膜組織化機構の解明	45
	西野 邦彦	大阪大学産業科学研究所 准教授 大阪大学産業科学研究所 特任助手	異物排出トランスポーターによる細胞機能制御の解明	49
	眞鍋 一郎	東京大学大学院医学系研究科 特任准教授 東京大学大学院医学系研究科 特任講師	ストレス応答破綻としてのメタボリックシンドロームと動脈硬化の分子機構解明	45
平成 19年度	池ノ内 順一	京都大学大学院工学研究科 准教授 日本学術振興会 特別研究員	細胞の極性形成に関わる膜ドメインの形成・維持機構の解明	50

今村 博臣	科学技術振興機構 専任研究者 日本学術振興会 特別研究員	蛍光 ATP プローブを用いた ATP 代謝の解析	49
岩脇 隆夫	群馬大学先端科学研究指導者育成ユニット 講師 理化学研究所フロンティア研究システム ユニットリーダー	細胞内の蛋白質代謝を管理するストレス応答機構の解明	50
酒井 達也	新潟大学大学院自然科学研究科 准教授 理化学研究所植物科学研究センター チームリーダー	オーキシン調節による植物の成長制御機構の解明	41
中野 雄司	理化学研究所基幹研究所 ユニットリーダー 理化学研究所中央研究所 専任研究員	ブラシノステロイド情報伝達による発生と自然免疫制御の分子機構	50
前田 裕輔	大阪大学微生物病研究所 准教授 同上	オルガネラの pH によるタンパク質輸送の制御	49
南野 徹	千葉大学大学院医学研究院 講師 千葉大学医学部附属病院 助教	老化シグナルにより制御される代謝ネットワークの解明	50
宮本 健史	慶應義塾大学医学部 特別研究准教授 慶應義塾大学医学部 講師	「骨代謝」における破骨細胞の細胞融合と代謝制御	49

	村山 明子	筑波大学大学院生命環境科学研究科 講師 同上	新規蛋白質 NML による ATP 代謝制御ネットワークの解明	45
	山口 英樹	国立がん研究センター研究所 ユニット長 東京薬科大学生命科学部 講師	癌浸潤転移における細胞膜脂質代謝及びドメイン構造の機能解析	49
			総研究費	1632

※ 平成 19 年度採択課題については 3 年間の見込みの総額

5. 研究領域のねらい

ヒトを始めとする多種生物のゲノム構造が解明され、生命科学研究の流れは、このゲノム情報を活用するポストゲノム研究へと移行・発展しつつある。遺伝情報から作り出される蛋白質の機能については、その構造解析やプロテオーム解析による研究が展開されている。これら遺伝子や蛋白質の研究に加え、生命現象の仕組みの解明にとって不可欠なもう一つの重要な研究課題は、エネルギー代謝基質、細胞膜構成成分、生理活性物質など、酵素蛋白質を介して産生される代謝産物の動態や機能の解明とその細胞機能制御への応用であり、本研究領域が目標としたところである。

細胞内の代謝研究は、現在、質量分析計などを活用して代謝産物群を体系的あるいは網羅的に解析するメタボローム解析手法の導入により新しい時代を迎えつつある。本研究領域においても、メタボローム解析を積極的に取り入れた研究成果を目指すところの一つとした。具体的には、メタボローム研究に資する新しい分析手法の開発、微生物・動物・植物の変異・病態・発生過程等におけるメタボローム解析を取り入れた研究を期待した。

我が国の代謝研究は脂質や糖をはじめ様々な物質領域で国際的に高いレベルに有り、特定の細胞状態を規定する代謝産物の同定、新しい代謝過程の発見、代謝産物の変化情報に基づく細胞機能の解明と制御などにおいて世界をリードする独創的な研究成果が出ることをねらいとした。

本研究領域の成果が、新しい生理活性代謝産物の発見、並びに、疾患特異的な代謝マーカーによる診断法の開発、代謝疾患治療薬の開発、有用な代謝産物を効率よく産生する実用生物の開発に結びつくことを期待している。

6. 研究課題の選考について

6-1 選考方針

選考の基本的な考えは下記の通り。

(1) 選考は「代謝と機能制御」領域に設けた選考委員 15 名（平成 19 年度は 13 名）と研究総括で行う。

(2) 選考方法は、書類選考、面接選考及び総合選考とする。

選考に当たっては、研究構想、研究のねらい、研究の主体性、独創性、新規性、等を中心に審査した。研究課題が戦略目標、並びに、本研究領域の趣旨に合致していることについても重視した。また、イノベーションの芽を育む基礎研究の見地から、将来大きく発展する可能性が高いかを考慮した。

6-2 選考方法

(1) 書類選考は、1 応募課題につき 3 名の選考委員が査読し、書類選考会議において面接選考の対象者を予定数の 2 倍程度に絞り込んだ。

(2) 面接選考・総合選考は、面接評価結果および意見交換の結果を総合的に判断して選考し、研究総括が最終的に判断した。

7. 領域アドバイザーについて

人選にあたっては、本領域の研究対象は代謝に関わる幅広い分野に関連するため、脂質、糖、タンパク質、さらに植物等の第一人者を、医学、薬学、農学等の分野から選定し、全体を広くカバーする人選とした。特に、将来の科学・技術の動向を大局的に見通し、若手研究者の育成を重視するアドバイスを依頼した。

領域アドバイザー名	所属	現役職	任期
新井 洋由	東京大学大学院薬学系研究科	教授	平成17年6月～平成23年3月
稲垣 暢也	京都大学大学院医学研究科	教授	平成17年6月～平成23年3月
寒川 賢治	国立循環器病研究センター研究所	所長	平成17年6月～平成23年3月
木下 タロウ	大阪大学免疫学フロンティア研究センター／微生物病研究所	副拠点長／教授	平成17年6月～平成23年3月
斉藤 和季	千葉大学大学院薬学研究院／理化学研究所植物科学研究センター	教授／グループディレクター	平成17年6月～平成23年3月
鈴木 明身	東海大学糖鎖研究所	教授／所長	平成17年6月～平成23年3月
鈴木 紘一	東京大学	名誉教授	平成17年6月～平成22年4月
田口 良	東京大学大学院医学系研究科	客員教授	平成17年6月～平成23年3月
寺部 茂	兵庫県立大学	名誉教授	平成17年6月～平成19年5月
富田 勝	慶應義塾大学先端	所長／	平成17年6月～平成19年5月

	生 命 科 学 研 究 所 ／環境情報学部	教授	
永井 良三	東京大学大学院医学系研究科	教授	平成18年6月～平成22年4月
西村 紀	島津製作所ライフサイエンス研究所 ／大阪大学蛋白質研究所	技術顧問 ／ 特任教授	平成17年6月～平成23年3月
深見 希代子	東京薬科大学生命科学部	教授	平成17年6月～平成23年3月
正木 春彦	東京大学大学院農学生命科学研究科	教授	平成17年6月～平成23年3月
横田 明穂	奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科	教授	平成17年6月～平成23年3月

8. 研究領域の運営の状況について

8-1 研究領域のマネジメント

(1) 研究計画

全研究期間にわたる研究計画および年次研究計画は、研究者が作成し研究総括の承認を得て実施した。研究開始にあたって、応募時の研究提案を基礎として、具体的研究内容、日程、予算計画を含む全研究期間の研究計画を作成した。さらに各年度に、全研究期間の研究計画を基礎として、年次研究計画を作成した。研究計画に修正が必要な場合は、当初目指した研究目標に沿うものであることを前提に、研究の新たな展開やインパクトの大きさを勘案して、研究総括が変更を承認した。

例えば、重信秀治研究者は、アブラムシと細胞内共生細菌の共生のメカニズムを明らかにすることを目標に、平成19年11月から平成21年1月までさきがけ研究の一部を米国プリンストン大学で実施した。これは、研究総括が、アブラムシの分子遺伝学や発生遺伝学的研究の技術と研究環境がプリンストン大学に集約されていることを考慮し、米国での研究実施項目や研究期間を承認したものである。その際には本研究領域の趣旨に沿った成果に結びつくか、本人の将来の研究に役立つかを重視した。その結果、米国での研究により共生系における代謝のメカニズムがゲノム解析レベルで大きく進展した。

また、尾池雄一研究者は、研究目標に沿って研究テーマを拡大し、白血病発症阻止に

ユビキチン化酵素 Fbxw7 が重要な役割を果たしていることをみいだした (Genes Dev., vol. 22, 986-991 (2008))。これは、内臓肥満症における脂肪組織での骨髄由来の血液細胞、血管細胞の役割を明らかにすることから始まり造血幹細胞へ研究を展開した結果、インパクトの大きな研究成果を得たものである。

(2) 予算配分

研究計画に沿った予算配分を基本とした。当初の研究計画より大きな成果が期待できる場合や、研究が新たな方向に進展し当初計画外の実験機器が必要になった場合は、研究者の研究進捗状況を確認し研究総括の判断で予算増額を行った。また、研究期間中に昇任・異動により研究実施場所を移動した時は、新たな研究実施環境を確認し、整備が必要な場合は研究が円滑に推進できるように予算増額を配慮した。

例えば、青木淳賢研究者は、研究期間中に異動があったにもかかわらず、予算増額により蛍光顕微鏡、高感度 CCD デジタルカメラの購入等、研究実施環境を整備して研究を円滑に推進した。その結果、後述のように生理活性リゾリン脂質の分野で大きな成果を挙げた。

(3) 研究の進捗把握と推進

研究者は半期毎に研究進捗報告書を提出し、研究経過および進捗状況、成果、今後の予定を報告し、研究総括が進捗を把握した。研究終了前年度には、研究中間報告書で進捗状況のまとめを確認した。また、さきがけ研究の特徴である領域会議を半年毎に開催した (参考資料 1, p.32)。領域会議は、非公開、合宿形式で領域アドバイザーとともに全員が一堂に会して進捗状況を討議し、研究総括は必要に応じて研究者に今後の研究の進め方を提案した。なお、1～3 期生の全員について研究開始時には研究総括および技術参事、事務参事が研究実施場所を訪問し、研究者の上司にさきがけ研究を説明し理解と協力を依頼すると同時に、研究現場の状況を把握した。さらに、その後も研究総括および技術参事、事務参事は適宜研究者訪問を行い研究環境、設備等を確認するとともに、研究の進捗把握と推進に役立てた。

(4) 研究の評価の手続き

研究者が作成した研究終了報告書、並びに、1～3 期生の各最終年度に開催した研究報告会での成果報告を基に、領域アドバイザーの意見を参考にして研究総括が評価を行った。評価は、以下の項目を中心とした。

- ・当初の研究計画から見た進捗状況や達成度等はどうか
- ・新たな方向性や方針変更等、当初計画では想定されていなかった新たな展開が生じたか
- ・成果の科学的・技術的インパクト、国内外の類似研究と比較したレベルや重要度はどうか

各研究者の評価は、領域活動・評価報告書、研究課題別評価書にまとめた。

(5) 人材育成

さきがけ研究の大きな目的のひとつは、将来の我が国の科学技術分野を牽引する卓越したリーダーを育成することである。本領域においても、我が国発の新しい研究分野を開拓するような若手研究者の育成を心掛けた。これまでに、さきがけ研究期間中、或いは、研究期間終了後の昇進異動が33名中23名（教授昇進7名）を数えており、若手研究者が順調に力を付け各方面から注目を集めてきていると考える。今後我が国を代表する研究者として益々活躍することを期待している。

8-2 研究支援活動

(1) 研究成果のアウトリーチ活動

(公開シンポジウム開催)

研究成果の対外発信の場として、各研究者の終了年度末に一般公開の研究報告会を開催した（参考資料 1, p.32）。平成17年度採択の1期生の研究報告会は「代謝と機能制御」と「生命現象と計測分析」、「構造機能と計測分析」領域との3領域合同研究報告会として開催した。平成18年度採択の2期生の研究報告会、および、平成19年度採択の3期生の研究報告会は「代謝と機能制御」と「RNAと生体制御」領域との2領域合同シンポジウムとして開催した。大学、企業からの一般参加者、特に若い研究者の参加も多く、関連する他領域と合同で開催した効果が表れた。

(CREST との研究交流)

本研究領域の特徴は、戦略目標を同じくするCREST「代謝調節機構解析に基づく細胞機能制御基盤技術」領域と密接な研究交流を行いながら研究を推進してきたことである。研究成果のアウトリーチ活動についても、CREST領域の公開シンポジウムにさきがけ研究者も参加して成果発表を行った（参考資料 1, p.36）。“ゲノム、プロテオームからメタボロームへ”の研究潮流を広くアピールできたと考える。

(広報活動)

社会的貢献に繋がる研究成果、主要論文誌に掲載されたインパクトの大きい研究成果については、プレス発表を積極的に行う（19回）など広報活動に努めた。これらの研究成果は新聞、テレビなどにも度々取り上げられた（参考資料 1, p.33）。また、研究成果、表彰、産学官連携活動などはその都度領域ホームページに掲載した。

(国際交流活動)

研究者は専門分野の国際学会などを通じて海外の研究者との交流を頻繁に行っているが、スウェーデンSSF・JST ジョイントシンポジウム、日独先端科学(FoS)シンポジウムなどに参加し（参考資料 1, p.35）、分野横断的な議論を通じてさらに広い学問的視野を持つことを推進した。また、JST 国際強化支援策による共同研究も行われた。

(産学官連携活動・実用化展開活動)

本研究領域は、我が国の研究基盤を強化し、未来のイノベーションの芽を育むことによる中・長期的な社会貢献を目指しているが、研究成果の社会還元として産学官連携活

動・実用化展開活動にも積極的に取り組んだ。例えば、ライセンス可能な特許に基づく新技術を公開する JST 新技術説明会、内閣府主催の産学官連携推進会議「科学・技術フェスタ in 京都」への出展、NEDO との意見交換会などに参加し、実用化に繋がる研究成果をアピールした。また、JST 研究成果最適展開支援事業(A-Step)、技術移転支援センター事業「つなぐしくみ」などへの応募・採択により、研究期間終了後の実用化推進を目指した活動も推進した（参考資料 1, p.35）。

（２）特許出願支援

特許性のある発明は日本版バイドール法に沿い原則として研究者の所属機関からの出願を優先したが、所属機関が JST からの出願を希望したものについては、JST から国内出願、国際出願を行った。JST 出願については、先行文献調査、知的財産委員会での審議などで研究者を支援した。出願実績件数は国内 17 件、外国 2 件であった（参考資料 1, p.3）。ただし、本領域は、実用化を志向してはいるが、世界的にも端緒についたばかりのメタボローム研究を基にした基礎研究の段階にある場合が多く、特許申請よりは論文発表が主になった。

9. 領域のねらいに対する成果の達成状況

本研究領域では、特定の細胞状態を規定する代謝産物の同定、新しい代謝過程の発見、代謝産物の変化情報に基づく細胞機能の解明と制御などにおいて世界をリードする独創的な研究成果がでることをねらいとした。5 年間活発な研究が展開された結果、エネルギー代謝基質、細胞膜構成成分、生理活性物質などの代謝産物の動態や機能の解明とその細胞機能制御への応用などの広い分野で数多くのインパクトの高い研究成果が得られた。これらの研究成果は、生物に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し、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る。さらに、5 年、10 年後には、ライフサイエンスに関わる医療、農林畜産業等の競争力向上、環境保全、公衆衛生等の向上など、社会経済上大きな効果をおよぼすことを期待している。

細胞内の代謝研究は、代謝産物群を網羅的に解析するメタボローム解析手法の導入により新しい時代を迎えつつある。本研究領域においても、メタボローム解析を積極的に取り入れた研究課題を目指すところの一つとして選考採択を行った。領域発足時の 5 年前には、メタボローム解析を活用する研究者も殆どいなく選考も難しかったが、メタボローム研究を志向した提案であれば、個人の独創性を活かした研究課題を採択した。このような新しい取り組みでデータを蓄積するには、各課題の研究期間 3 年間は時間的に限られていたが、メタボローム解析を利用したインパクトの高い成果も多く得られた。ここでは、メタボローム解析を積極的に取り入れた研究成果の具体例を分野毎に分類して示す。

<メタボローム解析による成果>

生理活性脂質の分野で、有田誠研究者は、LC-MS/MS を用いる脂肪酸代謝物のメタ

ボローム解析システムを確立した。これにより、アラキドン酸、オメガ3系脂肪酸代謝物を網羅する約 120 種類の代謝物をピコグラム感度で一斉定量分析することが可能になった。その結果、炎症収束期に誘導される脂質性メディエーターとその産生にかかわる細胞の同定、並びに新しい抗炎症性脂質性メディエーターを発見した。炎症を積極的に収束させる機序の一つを明らかにした極めてオリジナリティの高い研究であり、創薬につながる成果であるとともに、脂質代謝物の高感度な包括的メタボローム解析の開発は、他の病態代謝研究などへの波及効果も大きい。

細胞膜脂質の分野で、池ノ内順一研究者は、界面活性剤を用いない細胞膜の単離手法を確立し、抽出した脂質を液体クロマトグラフィで分離し、質量分析計で解析することにより、個々の脂質分子種の解像度で、細胞膜を構成する脂質分子の組成を決定した。細胞膜を構成する脂質の網羅的解析により、細胞膜ドメインのリン脂質組成の特徴を明らかにし、特定の細胞膜構造の形成には特定の脂質分子種が必要であることを実証した。人間の悪性腫瘍の 90%以上は上皮細胞に由来しており、脂質および脂質代謝の変化の解明は浸潤性癌細胞の発症メカニズムの解明やその予防につながると考えられる。

代謝系・心血管系疾患に関わる分野で、尾池雄一研究者は、遺伝子改変マウスを用いて LC-MS, MS/MS による脂質のメタボローム解析を行った。その結果、アンジオポエチン様タンパク質 2 が脂肪細胞に発現し、炎症性反応を介してインスリン抵抗性に深く関与していることを解明した。本成果は、多くの肥満関連、糖代謝関連、炎症関連のパラメーターを網羅的に解析することにより得られたものであり、生活習慣病の病因解明、治療法の開発に大きく貢献できると期待される。

佐野元昭研究者は、ミトコンドリア酸化ストレスマウスを用いて心筋細胞に注目し、キャピラリー電気泳動質量分析装置を用いたメタボローム解析を行った。その結果、酸化ストレスに対して代謝経路のリモデリングを起こすことによる防御反応を明らかにした。ストレス応答によって酸化ストレス障害による心筋細胞死に対して耐性を示すようになるホルミシスストレス応答は、心不全に対する新たな視点であり、ミトコンドリアの酸化障害が進行している高齢者の心疾患治療に対する新しい治療標的になると考えられる。これらの研究により、医学研究においてもメタボローム解析の有用性を世界に向けて発信できたと考える。

その他、今井浩孝研究者、南野徹研究者、前田裕輔研究者、村山明子研究者らもメタボローム解析による細胞機能の解明を行っており、今後も継続してメタボローム研究を展開していくと期待される。

10. 科学技術上の進歩に資する成果、社会・経済・文化的な価値創出への期待

本研究領域では、上に記したメタボローム解析による研究成果以外にも、本研究領域の趣旨に合致する科学技術上の進歩に資する成果が数多く得られた。全体としては、エネルギー代謝基質、細胞膜構成成分、生理活性物質などの代謝産物の動態や機能の解明

における学術上の新発見、新概念の構築、また、新規計測法への展開などで多くの成果が得られており、これらは我が国の研究基盤の強化に資するものと考ええる。さらに、代謝系・心血管系疾患等の発症メカニズムの解明による治療法・診断法の創出、植物の形質転換による農作物生産性向上・環境適応性向上等が期待される成果も得られている。以下、このような具体例を分野毎に分類して示す。

＜科学技術上の進歩に資する成果＞

生理活性脂質の分野で、青木淳賢研究者は、生体内で重要な役割を担っている生理活性脂質の1つであるリゾホスファチジン酸(LPA)が関係する特発性肺繊維症の機構を解明し、また、発毛における LPA の機能を解明した。新規生理活性物質と想定される候補物質の同定、生理機能の解明など、世界的にもこの分野を圧倒的にリードしている。科学技術政策研究所により世界の注目研究領域におけるトップオーサーとしても紹介されており、将来を担う研究者として期待されている。

石井聡研究者は、リガンド不明のオーファン G タンパク質共役型受容体 (GPCR) の解析を進め、これまで知られていた LPA 受容体とは異なるファミリーに、新たな LPA 受容体を見出した。リガンド結合実験ではうまく解析できなかったオーファン受容体を、細胞の形態変化を指標に突き止める方法、および、レポーターを組み込んだキメラタンパク質を使って同定する方法は、本分野の進歩に大きく貢献する技術と思われる。

村上誠研究者は、機能が未だ不明確な膜リン脂質分解酵素である分泌性 PLA2 (sPLA2) 群の生理機能を明らかにした。特に、精子機能不全、アレルギー疾患、生活習慣病等に関して、全く新しい発症メカニズムを提供し、薬剤の新たなターゲットも提供した。sPLA2 のそれぞれのアイソザイムが、生殖、免疫、アレルギー、動脈硬化、メタボリックシンドローム、皮膚異常等の多様な生命現象に関わることを実証し、「微小組織環境における sPLA2 群の時空間ネットワーク」という新しい概念を提唱するに至った。

今井浩孝研究者は、酸化脂質の還元酵素 PHGPx の欠損細胞や欠損マウスを用い、本酵素が正常な増殖や個体発生、器官形成に必須であること、PHGPx 欠損による細胞死が非アポトーシス、非ネクローシスの新規な細胞死であることを見出した。新しい細胞死が存在する可能性を示したと言える。さらに、酸化脂質メタボローム解析から、新規細胞死のマーカーとなりうる候補分子種の同定まで行うことができた。

細胞膜脂質の分野で、豊島文子研究者は、細胞分裂の軸の決定に膜リン脂質ホスファチジルイノシトール 3,4,5-三リン酸 PI(3,4,5)P3 とアクチンが重要な決定因子であることを示した。これまで細胞分裂軸の研究は、細胞骨格関連タンパク質を中心に進められてきたが、本研究により、分裂と脂質の関連が明らかとなり、新しい研究領域の発端を提示することができた。分裂軸決定機構と関連付けた成果は細胞生物学的に極めて重要な事実で、世界に与えたインパクトも非常に大きい。

山口英樹研究者は、癌細胞が周辺組織を浸潤する際に、癌細胞の底部に観察される浸潤突起と呼ばれる構造の生体内での機能や形成の分子機構を明らかにした。浸潤突起形成に関わる細胞膜脂質代謝メカニズムが明らかにされ、細胞膜脂質の構成が癌浸潤において重要な役割を果たしていることが示された。これらの分子は癌転移治療の標的となると考えられ、今後、革新的な癌転移治療技術の開発につながることが期待される。

タンパク質代謝の分野で、小松雅明研究者は、臓器特異的オートファジー欠損マウスを作製して、飢餓状態のみでなく、恒常的にオートファジーが機能していることを証明した。恒常的オートファジーの破綻による病態発症機構の解明は国際的にも高く評価されている。今後、重篤疾患の診断・創薬に繋がることが期待される。

中戸川仁研究者は、オートファジーにおけるオートファゴソーム形成の分子機構の解明を大きく進展させた。オートファジーの全容を明らかにする糸口を見いだした研究は、極めて独創的なものであり、国内外を問わず、他の追従を許さないものである。今後、生命の基本となる生体膜動態の解明と制御に向け、大きな貢献が期待される。

岩脇隆夫研究者は、小胞体ストレス可視化マウスを作成し、小胞体ストレスの軽減にかかわる分子が、妊娠中の胎盤で胎児の生死を左右する重要な機能を持つことを発見した。小胞体ストレス応答は主に小胞体タンパク質の品質管理機構の1つとして見られてきたが、生物個体レベルにおける機能を明らかにすることにより、疾患との関連性、生物の環境対応システム等新たな研究分野の開拓につながると期待される。

前田裕輔研究者は、細胞内小器官であるゴルジ装置に局在する Golgi pH regulator (GPHR)を発見、同定し、機能を解析した。GPHR の遺伝子破壊細胞を使って、糖鎖修飾の異常、ゴルジ形態の異常、コレステロール代謝への影響を見だし、タンパク質輸送の仕組みにまで発展しつつある。本研究は、細胞の基本的な営みといえる輸送や修飾機能がどのように調節されているかという仕組みを場の環境という観点から解明したものであり、今後、疾患と関連した研究への展開が期待できる。

糖鎖に関わる分野で、川島博人研究者は、代謝産物である糖鎖の中でもユニークな硫酸化糖鎖に着目し、種々の遺伝子改変マウスを作成して組織特異的機能、および、その発現を制御する硫酸基転移酵素の発現制御機構を解明した。糖鎖生物学と免疫学の接点で重要な成果をあげることができ、免疫疾患治療への応用の道が期待される。さらに、糖鎖の機能解明に必要な抗糖鎖抗体の一般的作製法を開発し、糖鎖生命科学の発展に広く貢献することが期待される。

エネルギー代謝に関わる分野で、今村博臣研究者は、高性能の蛍光 ATP プローブを開発し、実際に単一の生きた細胞内区画の ATP 濃度を可視化することに成功した。これを用いて、ミトコンドリアは細胞質と比べて ATP 濃度が低く保たれていることを新たに発見した。独自性が高い成果であり、広く活用され得る有用なツールになる方法と評価できる。ATP の細胞内外のシグナルとしての役割やエネルギー代謝の破綻と疾患の関連が明らかになってきており、今後の進展が期待できる。

村山明子研究者は、ATP 代謝制御に関わる新規蛋白質 **Nucleomethylin** が細胞内のエネルギー状態を感知し、エピジェネティックなタンパク質合成の抑制、エネルギー消費の調節を行う機構を明らかにした。エネルギー代謝分野に大きく貢献したと評価できる。ヒストンのアセチル化、メチル化を介するエピジェネティック制御研究はこれから発展する分野と考えられ、先鞭をつける研究である。今後、メタボリック症候群、癌などを含む疾患の理解や革新的治療戦略の確立につなげることが期待される。

RNA に関わる分野で、稲田利文研究者は、正確な遺伝子発現を保証し、異常な mRNA とタンパク質を速やかに代謝する品質管理システムに関して、ポリ(A)鎖が翻訳されることにより翻訳伸張阻害とタンパク質の分解が起こるという新たな概念を提唱した。翻訳中の遺伝子産物の異常を認識し、積極的に分解する機構の分子実体が明らかになったことは、品質管理機構にとどまらず、遺伝子発現制御機構全体の理解に大きな影響を与えるものである。ヒトの遺伝病の主要な原因変異となる異常 mRNA で引き起こされる遺伝病の治療につながる可能性が期待される。

代謝系・心血管系疾患に関わる分野で、眞鍋一郎研究者は、独自に開発したレーザー共焦点顕微鏡技術を用いて研究を展開し、脂肪組織の肥満で明確な炎症が生じていること、また、慢性炎症が生活習慣病全体に重要であることを明らかにした。メタボリックシンドロームと動脈硬化において炎症の重要性を明確にした成果であり、国際的にも高く評価されるものである。今後、新しい治療標的の同定につながることを期待できる。

南野徹研究者は、内臓脂肪の蓄積から糖尿病に至る過程の重要な因子として、脂肪細胞での **p53** 依存性の老化シグナル活性化が重要であることを発見した。加齢とテロメレース、**p53** シグナル、インスリン抵抗性の関係を明らかにした一連の研究は、独創性が高く、科学的インパクトもある。**p53** 抑制は発がんとの関係から正確な調整が必要とされるが、新たな研究の方向性を創出した。今後、糖尿病や心不全の治療へつながることが期待できる。

骨代謝に関わる分野で、宮本健史研究者は、破骨細胞の細胞融合因子 **DC-STAMP** を介した破骨細胞の融合が骨芽細胞の活性を調節し、骨量の制御に重要な役割を果たしている事を明らかにした。さらに、破骨細胞分化を制御する分子機構として **Blimp1-Bcl6** 軸という新しいメカニズムを見いだした。独自性のある研究が展開され、骨代謝制御の新たな分野を開くものである。今後、骨粗鬆症などの骨代謝疾患への臨床的応用性が期待できる。

脳神経系に関わる分野で、田中元雅研究者は、プリオン感染がプリオンタンパク質の凝集体（アミロイド）に由来することの、分子機構の詳細を明らかにした。モノマータンパク質や凝集初期核の性質や構造が、最終的な病理的結果へもたらす影響が非常に大きいことを発見した。これらの制御が、原因タンパク質のアミロイド形成を伴う神経変性疾患の治療戦略を考える上で非常に重要であるという新しい概念を提唱した。

深田正紀研究者は、神経シナプス機能制御機構と機能タンパク質の **S-アシル化**（パ

ルミトイル化) 修飾との関連を明らかにした。S-アシル化修飾は多くの機能タンパク質にみられる翻訳後修飾であり、タンパク質を特定の膜ドメインに輸送し、その機能をダイナミックに制御するものである。本研究により、全反射顕微鏡を用いてパルミトイル化を可視化する新規計測法が開発された。

榎本和生研究者は、脳神経ネットワーク形成における樹状突起の大きさを制御する分子機構、樹状突起リモデリングの基本制御メカニズムを明らかにした。脳神経系で働く代謝酵素の同定と機能解析が大きく進展した。これらの研究がヒトを含む高等動物での研究へと発展し、精神疾患の病因解明と治療法開発に発展することが期待される。また、神経機能を直接評価するための新技術の開発も期待される。

植物に関わる分野で、阿部郁朗研究者は、植物の二次代謝酵素としてポリケタイド合成酵素、スクアレン環化酵素を例に取り、基質や生成物を酵素工学で人為的に制御できる事を実証した。酵素機能を制御することにより効率的に新規有用物質を生産する実用化に向けた技術につながることを期待される。

木下俊則研究者は、気孔の開閉に至る青色光受容体フォトトロピンからのシグナル伝達機構を詳細に解析し、気孔開閉と細胞膜プロトン ATPアーゼ (H^+ -ATPase) の関係を、変異体を使って明らかにした。食糧生産性の向上、新しい農作物の作出を目指した形質転換植物の作成へと展開しており、実用化につながることを期待される。

初谷紀幸研究者は、植物が病原体の攻撃から身を守る戦略である過敏感細胞死の機構を解析し、プロテアソームが作用する機構を明らかにした。液胞に着目した解析を通して、植物が獲得した生体防御戦略が明らかにされた。また、植物は病原体それぞれの生活様式に応じた防御戦術を進化させてきたことが示唆される。今後、この成果を病害抵抗性作物の作出へ展開することが期待される。

酒井達也研究者は、植物の光源方向への胚軸屈曲を引き起こすメカニズムを光受容体からのシグナル伝達で引き起こされるオーキシン量の調節の観点から解析し、オーキシン勾配形成におけるオーキシン輸送体の働きを解明した。本研究成果により光屈性の主要な点は明らかになったものと考えられる。物質生産性向上に資する遺伝子機能の萌芽的研究成果も生まれつつあり、今後、植物の物質生産性、環境適応性向上への応用が期待される。

<社会・経済・文化的な価値創出が期待される成果>

代謝系・心血管系疾患に関わる分野で、由良茂夫研究者は、胎生期低栄養モデルマウスを使って、胎生期に低栄養、低タンパク質に晒された事と、新生児の代謝異常、循環器異常との相関を明らかにした。胎生期の低栄養とその後のメタボリックシンドロームのリスクについての解析が大きく進展し、胎生期低栄養に起因する成長後のメタボリック症候群の発症の予防戦略開発の糸口も見出された。近年本邦では低出生体重児の割合が増加しており、臨床的にも大きな貢献が期待される。

新藤隆行研究者は、強力な血管拡張作用とともに臓器保護作用、抗動脈硬化作用などの多彩な作用を有するアドレノメデュリン AM の生理作用が受容体活性調節タンパク RAMP2 によって規定されていることを、ノックアウトマウスを用いることにより明らかにした。メタボリックシンドロームの病態を包括的に改善する新たな治療法開発への展開とともに、医薬品開発のための疾患モデルマウスを短期間で作製する新技術の実用化を目指している。現在、JST 研究成果展開支援事業(A-STEP)で「創薬シーズ開発の効率化に向けた次世代疾患モデルマウスの迅速作製技術開発」研究が進展している。

共生系に関わる分野で、重信秀治研究者は、アブラムシと細胞内共生細菌の協調的な代謝制御のメカニズムを遺伝子レベルで解析し、共生関係の成立する仕組みを明らかにした。地球上全ての生物の生命活動は多かれ少なかれ他個体との相互作用の上で成り立っており、共生は生物が新規機能を獲得する上で重要な役割を果たしている。本研究成果は、重要な農業害虫であるアブラムシの安全で効果的な防除法の開発に役立つとともに、環境問題解決に向けてのエコロジー研究に貢献することが期待される。

微生物の分野で、西野邦彦研究者は、異物排出トランスポーターの網羅的解析を行い、細菌ゲノムに潜む異物排出トランスポーターの同定と薬剤耐性化における役割を解明した。さらに、細菌の異物排出トランスポーターが異物だけではなく、細菌体内の代謝物質を輸送し、細菌の病原性発現において重要な役割を果たしていることを発見した。本研究成果は、細菌の薬剤耐性を克服する多剤耐性菌感染症新規治療法へつながることが期待されるとともに、異物排出トランスポーターによる細菌病原性制御という新しい研究領域の発端も提示した。

植物に関わる分野で、中野雄二研究者は、植物ブラシノステロイド情報伝達経路を解析し、ブラシノステロイドによる葉緑体活性化の調節機構で司令塔役となる遺伝子を発見した。また、シロイヌナズナの葉緑体を過剰に発達させ、CO₂の吸収で重要な働きを担うタンパク質を通常の 150%の量に増加させることにも成功した。将来、葉緑体の機能増強で大気中 CO₂ を削減し、植物バイオマス増産や植物バイオマスでの物質生産に貢献し得る可能性がある。国家レベル、地球レベルでの課題とされる低炭素社会の実現へ向けた実用化研究への活用が期待される。

1 1. 総合所見

本研究領域は、プロテオーム研究の次にくるポストゲノム研究として質量分析計などを用いたメタボローム解析を積極的に取り入れた新しい「代謝」研究分野である。本研究期間中に、研究者間ならびに領域アドバイザーも含めた活発な研究協力が効果的に働き、脂質代謝物の高感度な包括的メタボローム解析技術等が開発された。これらのメタボローム解析技術は、新しい基盤技術として細胞機能の制御に関する研究、さらに病態に関わる研究等へ大きく波及することが期待される。

メタボローム解析は国際的にも端緒についたばかりの技術であり、新しい取り組みを

基盤とした研究を展開し成果に結び付けていくについて、さきがけ研究領域内、また、同じ戦略目標の下、同時に立ち上がった CREST 研究領域の研究者との情報交換が効果的に機能した。なお、新しい取り組みによりデータを蓄積していくには、できれば各課題 5 年間の研究期間が必要と感じられた。米国では、NIH の大規模な共同研究グラントにより脂質メタボローム研究 "LIPID MAPS" が実施されている。メタボローム研究分野における我が国の優位性を確保するためにも、さきがけ研究、並びに、CREST 研究領域により生まれた新しいメタボローム研究の流れをさらに続けることができる研究プロジェクトの設立を強く希望している。

研究成果の指標としての論文は、357 報（平均一人 10 報）を数えた。これらには、Nature, Cell, Science, Nature Medicine, Nature Immunology, Nature Cell Biology, J. Clin. Invest. 等のインパクトファクターの高い論文誌への報告が数多くふくまれている。研究期間終了後にもさきがけ研究の成果が論文発表されており、領域全体として戦略目標が当初の研究計画通りに達成されたと考える。これらの研究は、メタボローム解析の利用を主としないものも含め、細胞の機能制御に関する高いポテンシャルの「代謝」に関わる研究であり、ライフサイエンス分野に大きなインパクトを与えた。国際的に見ても第一級の成果であり、我が国の研究基盤の強化に貢献すると考える。

また、本研究領域の成果は、我が国の研究基盤を強化し、未来のイノベーションの芽を育むことにより社会に貢献すると考えている。将来は、ライフサイエンスが関わる医療、農林畜産業等の競争力向上、環境保全、公衆衛生等の向上など、社会経済上大きな効果をおよぼすことを期待している。実用化への展開に繋がる研究成果は、ライセンス可能な特許に基づく新技術を公開する JST 新技術説明会などで積極的アピールした。研究期間終了後、JST 研究成果最適展開支援事業(A-Step)に採択され実用化研究を推進している研究課題もある。

研究成果のアウトリーチ活動は研究成果の社会還元としても重要と考え、顕著な論文発表などを中心に対外発信を積極的に進めた。JST からのプレス発表は 19 回を数え、新聞等に数多く取り上げられ報道された。

また、多くの成果を伴うさきがけ研究の活動は、研究者の評価を高め、文部科学大臣表彰 9 名をはじめとして多くの受賞に結びついた。さらに、多くの昇進異動をもたらし、人材育成の面からも領域活動の成果が十分に挙げたと考えている。

領域運営に関しては、領域アドバイザーの協力が非常に大きかった。それぞれの専門分野の最新動向を踏まえた厳正かつ公平な評価は、課題選考に際しての将来性のある研究者の採択、領域会議での研究者への今後の研究方針の提案などに際して貴重なものであった。また、研究期間終了後の課題評価に際しても、研究報告会における領域アドバイザーの評価は重要な判断資料であった。

領域会議は、研究推進に非常に有効に機能したと思われる。合宿形式で年 2 回、総括・アドバイザーと研究者、あるいは研究者同士が夜遅くまで徹底的に議論することにより、

親密なネットワークが構築されたと同時に、研究者同士ならびに領域アドバイザーも含めた研究交流や研究協力が数多く行われた。また、広い研究分野から参加した若い研究者の間で、異分野間を含めて、様々な角度から議論が展開された。科学技術のブレークスルーを生み出すには異分野融合が重要であり、領域会議での幅広い議論は今後の研究の展開にも大いに役立つものと考ええる。

以上のように、本研究領域はメタボロームの観点からの新しい「代謝」研究分野であり、若手研究者33名が挑戦的な課題を実施し、ライフサイエンス研究に大きなインパクトを与える高いポテンシャルの成果を挙げたと考える。将来を担う若い研究者がさきがけ研究期間で順調に成長しており、生命現象の理解・制御から健康長寿社会を目指す分野横断型研究として、引き続き本研究領域の発展を期待している。

最後に、さきがけ研究は国の定めた戦略目標の下にトップダウン型に研究を推進するシステムであるが、本研究領域では、戦略目標、並びに、領域の趣旨に合致する研究の範囲であれば研究の方向や進め方は個人のオリジナリティや自由な提案を大事にした。若い研究者を対象とした個人型研究であるさきがけ研究は、国のトップダウン型研究であるとともに、個々人の創造性や自由な発想を実現することができるユニークな支援制度である。今後も、イノベーションの芽を育む成果が数多く生まれてくると期待している。