

(独) 科学技術振興機構
戦略的創造研究推進事業
個人型（さがけ）

研究領域事後評価用資料

「RNA と生体機能」
(2006-2011 年度)

研究総括 野本 明男

2012 年 3 月 26 日

目次

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	2
5. 研究領域のねらい	7
6. 研究課題の選考について	7
6－1 選考方針	8
6－2 選考方法	8
7. 領域アドバイザーについて	9
8. 研究領域の運営の状況について	10
8－1 研究領域の運営	10
8－2 研究支援活動	11
9. 領域のねらいに対する成果の達成状況	14
9－1 研究領域全体としての特筆すべき研究成果	14
9－2 個別研究の成果達成状況	17
(1) 1期研究者(11名)	17
(2) 2期研究者(9名)	22
(3) 3期研究者(8名)	26
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	28
11. 総合所見	29

1. 戦略目標

(1) 名称

医療応用等に資する RNA 分子活用技術 (RNA テクノロジー) の確立

(2) 経緯

文部科学省は平成 18 年度に「医療応用等に資する RNA 分子活用技術 (RNA テクノロジー) の確立」という戦略目標を設定し、科学技術振興機構はこの戦略目標達成のために、同年度に、さきがけ「RNA と生体機能」研究領域を発足させた。

我が国は、急速に高齢化社会を迎えつつあり、医療費の増大はきわめて重要な問題である。また現代社会は、常にエマージング感染症の脅威にさらされている。したがって疾患の予防・治療技術の向上は経済的にもまた社会的にも急務の課題である。従来からの医療技術の開発に、飛躍的な進歩をもたらす新たな試みが求められる。最近、続々と発見されている RNA 分子の多様性とその多彩な機能は、これまでの低分子化合物やタンパクを中心に展開されてきた医療技術に、革新的な発展をもたらすと期待される。また、生命の 40 億年の進化が生み出した RNA 分子は動植物すべての生命現象に重要な役割を果たしていることから、RNA 分子の機能応用は環境・エネルギー問題、さらに生体分子を活用する工業における波及効果が期待される。

諮問第 5 号「科学技術に関する基本政策について」に対する答申（平成 17 年 12 月 27 日、総合科学技術会議本会議）においては、「国民を悩ます病を克服」及び「誰もが元気に暮らせる社会の実現」が科学技術政策目標に位置付けられている。また、平成 17 年度科学技術・学術審議会・研究計画・評価分科会・ライフサイエンス委員会においても、RNA 新機能の研究・実用化の重要性が指摘されている。

(3) 具体的な達成目標

RNA 分子の多様な機能を医療応用、工業利用、環境問題等に活用する技術の確立をめざす。RNA は従来のタンパクにないさまざまな特徴を有し、実用化が強く期待されている。そのために次の技術の確立を目標とする。(1) 有用な機能をもつ RNA をデザインする技術、(2) RNA の機能を高める技術、(3) RNA を利用し細胞の機能を制御する技術、(4) RNA を検出する技術、あるいは RNA を利用した検出技術、(5) RNA 薬剤の送達システム技術等、RNA を利用する先端医療技術

2. 研究領域

「RNA と生体機能」研究領域（平成 18 年度発足）

研究領域の概要

本研究領域は、RNA 分子の多様な機能を明らかにし RNA の生命体維持に関する基本原理についての理解を深めると同時に、RNA 分子の医療応用等に関して、個人の独創的な発想に基づく革新的な技術シーズの創出を目指す。具体的には、生命現象を支え制御する RNA の新たな機能を探索する研究、および既知の RNA 機能の活用を目指した研究が対象である。後者の研究には、機能性 RNA のデザインや機能向上を目指す技術、機能性 RNA により細胞機能を制御する技術、1 分子レベルで特異的 RNA を検出する技術、RNA を標的組織・細胞に送達するドラッグ・デリバリー・システム技術などに関するものが含まれ、先端医療技術等への機能性 RNA 分子の新たな活用技術の開発へとつながることが期待される研究が対象となる。

3. 研究総括

野本 明男 （公益財団法人 微生物化学研究所 理事長 微生物化学研究所長）

4. 採択課題・研究費

平成 18～20 年度採択課題 28 件の研究者の所属・役職、研究課題、研究費を下表に示す。

採択年度	研究者	所属・役職 上段：研究終了時 下段：応募時	研究課題	研究費 (百万円)
平成 18年度	井川 善也	九州大学大学院工学研究院 准教授 同上 助教授	「純和製リボザイム DSL」を基盤とした RNA 工学の開発	43
	伊藤 耕一	東京大学医科学研究所 准教授 同上 助教授	終止コドンを紹介した mRNA 動態制御機構の解明と応用	39
	上野 義仁	岐阜大学工学部生命工学科 准教授 同上 助教授	パイ電子充填型人工核酸の創製と活用	43
	影山 裕二	(独) 科学技術振興機構 さきがけ研究者 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	ショウジョウバエをモデル系とした mRNA 型 non-coding RNA の解析	49
	田原 浩昭	(独) 科学技術振興機構 さきがけ研究者 京都大学医学研究科科学技術振興助教授	線虫を用いた RNAi 反応機構の遺伝生化学的解析	38
	泊 幸秀	東京大学分子細胞生物学研究所 准教授 米国マサチューセッツ州立大学医学部ポスドク	RNAi 複合体形成の生化学的解析	55
	朝長 啓造	大阪大学微生物病研究所 准教授 同上 助教授	リボウイルス創薬：ウイルスに学ぶ RNA 分子の可能性とその応用	46
	中村 崇裕	高等研究機構 若手研究者養成部門 准教授 名古屋大学遺伝子実験施設 博士研究員	PPR 蛋白質ファミリーの解析と RNA 調節酵素への応用	47
	中村 貴史	東京大学医科学研究所 特任准教授 オンコリスバイオファーマ (株) 主任研究員	RNA ゲノムを用いた悪性腫瘍の診断・治療法の開発	42
	沼田 倫征	産業技術総合研究所 生物機能工学研究部門 研究員 東京工業大学大学院 生命理工学研究科 助手	3 RNA による生命反応制御機構の構造的基盤の解明	48

	藤原 俊伸	神戸大学大学院工学研究科 准教授 同上 自然科学研究科 助手	細胞周期とリボソーム生合成制御の連携システムの解明	48
--	-------	-----------------------------------	---------------------------	----

平成 19年度	奥脇 暢	筑波大学大学院 人間総合科学研究科 准教授 同上 講師	RNA-タンパク質複合体による 細胞核機能・構造制御	41
	北畠 真	京都大学 ウイルス研究所 助教 同上	紫外線によって生じる RNA 損傷の 修復機構	42
	富田 耕造	産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門グループ長 同上 生物機能工学研究部門 グループ長	RNA 末端合成プロセス装置の 分子基盤	43
	西村 健	筑波大学大学院 人間総合科学研究科 助教 産業技術総合研究所 日本学術振興会 特別研究員	細胞質持続発現型 RNA ベクター	46
	増富 健吉	国立がん研究センター 研究所 がん幹細胞研究分野 分野長 国立がんセンター 研究所 プロジェクトリーダー	RNA 依存性 RNA ポリメラーゼと そのクロマチン構造維持機構	43
	山下 暁朗	横浜市立大学医学部 微生物学教室 講師 同上、大学院医学研究科 COE 特任助教	RNA 品質管理機構を介した 遺伝子発現制御	50
	吉川 学	農業生物資源研究所 植物科学研究領域 主任研究員 同上	植物における RNA サイレンシング 経路への導入機構の解明	42
	吉久 徹	名古屋大学 物質科学国際研究センター 准教授 同上 助教授 ⁴	細胞質の機能 RNA・RNP の 品質管理機構	38

	米山 光俊	千葉大学 真菌医学研究センター 感染免疫分野 教授 京都大学 ウイルス研究所 助教授	細胞内ウイルスセンサーによる 非自己 RNA 認識様式の解明	46
--	-------	--	-----------------------------------	----

平成 20年度	黒柳 秀人	東京医科歯科大学 大学院疾患生命科学研究部 東京医科歯科大学 大学院疾患生命科学研究部准 教授 同上 助教授	mRNA選択的プロセッシングを制御する細胞暗号の解明	44
	佐藤 豊	名古屋大学 大学院生命農学研究科 准教授 同上 助教授	小分子 RNA による植物のゲノム動態制御	45
	杉山 智康	筑波大学 大学院生命環境科学研究科 助教 同上	RNA による染色体分配制御機構の解析	45
	田村 浩二	東京理科大学 基礎工学部 准教授 同上 助教授	ヌクレオチドの分子認識能を基盤とした tRNA アミノアシル化機構の解明と応用	40
	中川 真一	(独) 理化学研究所 中川 RNA 生物学研究室 准主任研究員 同上 中川独立主幹研究ユニット 独立主幹研究員	核内 mRNA 型ノンコーディング RNA が関わる新規細胞内プロセスの解明	44
	松本 健	(独) 理化学研究所 基幹研究所 専任研究員 同上	mRNP リモデリングによる mRNA の活性制御	47
	水谷 壮利	東京大学 医科学研究所 助教 同上	HIV-1 転写伸長を制御する non-coding RNA の機能解析	45
	宮川 さとみ	科学技術振興機構 さきがけ研究者 大阪大学 大学院生命機能研究科 特任助教	small RNA とエピジェネティック制御	38
総研究費				1237

平成 20 年度採択の西村芳樹研究者は、平成 22 年度の「最先端・次世代」プロジェクト採択によりさきがけ研究期間を早期に終了したので、本報告書への記載を割愛した。

5. 研究領域のねらい

近年になり、リボザイム、miRNA、RNA の分子擬態、その他多くの機能性 non-coding RNA の発見により、RNA は蛋白質と同等の機能を持つ分子でもあると認識されるようになってきた。今や RNA は、遺伝情報発現や代謝の制御に働く必須の分子であると同時に、発生、分化、疾患の発症など高次複合形質の動態にも深く関与していることが明らかであるが、その研究は緒についたばかりともいえる。

本研究領域では、生命現象における RNA の新たな機能を探索する研究を対象とすると共に、明らかとなっている機能性 RNA を活用し、医療応用等を含めた RNA テクノロジーに関する研究を対象として幅広い研究課題が採択されている。広範な専門分野の研究者間やアドバイザーとの切磋琢磨および協調した研究推進により著明な進展が各課題にみられた。研究者毎に研究のねらい、結果および評価を以下に述べる。

6. 研究課題の選考について

RNA をゲノムとして持つウイルスの存在が古くから知られていたにもかかわらず、RNA は、遺伝情報を持つ DNA から蛋白質が発現する際に働く仲介分子であるとの考え方が、長年主流となっていた。しかしながら、近年になり、リボザイム、miRNA、RNA の分子擬態、その他多くの機能性 non-coding RNA の発見により、RNA はタンパク質と同等の機能を持つ分子でもあると認識されるようになってきた。今や RNA は、遺伝情報発現や代謝の制御に働く必須の分子であると同時に、発生、分化、疾患発症などの高次複合形質の動態にも深く関与していることが明らかとなった。

ポストゲノム時代における生命科学研究において、RNA 研究はプロテオームと並ぶ最重要課題として位置付けられている。まだまだ重要な未知の RNA 機能が数多く存在すると思われ、その探索研究は生命現象を理解するために非常に重要である。また RNA 研究の原点は RNA ゲノムにあると考えられるので、この方面の研究も大いに活性化すべきと考えている。

一方、既知の機能性 RNA は、生命体における本来の機能の理解が未だ不十分ながら、既知機能のみを抽出して利用する方向に急速に進展し始め、非常に有望な医療応用等に資する技術となる可能性を示している。本研究領域では、生命現象における RNA の新たな機能を探索する研究を対象とすると共に、明らかとなっている機能性 RNA を活用し、医療応用等を含めた RNA テクノロジーに関する研究を対象とする。

我が国の RNA 研究の歴史は長く、多数の RNA 分子発見の実績があるのみでなく、優れた核酸化学の実力を持つ人材が豊富である。未知の機能を持つ複数の RNA が発見されることが見込まれる現在、本研究領域から、生命現象解明に重要な新しい機能性 RNA の発見がなされ、さらに RNA 分子の機能を先端医療技術等へ活用する革新的な技術創成の可能性を持つ数多くの研究成果が出ることを期待している。

6－1 選考方針

選考の基本的な考えは下記のとおりである。

- (1) 選考は「RNA と生体機能」領域に設けた選考委員 11 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。
- (3) 面接選考においては、申請者の研究の主体性、研究のねらい、研究計画の妥当性、将来性等を中心に審査する。研究構想が本研究領域の趣旨に合っていること、高い独創性と新規性に富むことを重視する。長い歴史を持つ RNA 研究の新展開には、これまでの伝統的研究を大切に生かしつつ、新しい視点を大胆に取り込む姿勢を重視する。

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

アドバイザーの人選が領域研究の全体的な成功の鍵になるので、本領域の目標をふまえて種々の角度から適切なアドバイザーが選定されるように心がけた。まず、第一線で活躍中の研究者、アカデミアのみならず企業研究の経験も持つ研究者、民間企業に所属する研究者、女性研究者といった立場の多様性に配慮すると共に、本領域のカバーする広範な研究分野も考慮した。つまり、RNA 研究分野は、生化学、分子生物学、細胞生物学、遺伝学、有機化学、構造生物学など幅広い学問分野を基盤としており、視点を変えれば RNA 新機能の探求、RNA 工学または翻訳研究、さらにはウイルス学的研究であったりするのである。

RNA が見直されて新しい研究分野を展開したのは比較的最近である。そのために、若い研究者の活躍する研究領域であるともいえ、アドバイザーも現役の若手が主となったのは当然ともいえる。その結果、研究者とアドバイザーが一体となって前進する領域運営に適した基盤が形成されることになった。

領域アドバイザー名	所属	現役職	任期
伊庭 英夫	東京大学 医科学研究所	教授	平成 18 年 6 月～ 平成 24 年 3 月
大野 睦人	京都大学 ウイルス研究所	教授	平成 18 年 6 月～ 平成 24 年 3 月
奥野 哲郎	京都大学 大学院農学研究科	教授	平成 18 年 6 月～ 平成 24 年 3 月
堅田 利明	東京大学大学院 薬学系研究科	教授	平成 18 年 6 月～ 平成 24 年 3 月
坂本 博	神戸大学 理学部生物学科	教授	平成 18 年 6 月～ 平成 24 年 3 月
塩見 春彦	慶應義塾大学医学部 分子生物学教室	教授	平成 18 年 6 月～ 平成 24 年 3 月
杉本 亜砂子	東北大学大学院 生命科学研究科	教授	平成 18 年 6 月～ 平成 24 年 3 月
永田 恭介	筑波大学 大学院 人間総合科学研究科	教授	平成 18 年 6 月～ 平成 24 年 3 月
古市 泰宏	ジーンケア研究所(株)	会長	平成 18 年 6 月～ 平成 24 年 3 月
松藤 千弥	東京慈恵会医科大学	教授	平成 18 年 6 月～ 平成 24 年 3 月
水本 清久	北里大学	名誉教授	平成 18 年 6 月～ 平成 24 年 3 月

8. 研究領域の運営の状況について

8－1 研究領域の運営

(1) 全体的な方針

本領域発足間もない頃は、一部の研究者は研究場所が全く未整備など、研究環境の整備が特に急がれた。総括からはアドバイザー、研究者に不用機器などの融通もよびかけ、さらに、個人型研究ではあるが、研究者間のネットワーク作りの重要性を喚起した。具体的には、最重要会議である領域会議を通じてこの目的に沿った討議が行われるように計画した。

また、研究計画促進、研究進捗支援ならびに関連業務推進のために、原則として隔週に技術参事、事務参事等を交えた定例の打合せを行い、懸案事項の解決と企画調整を行った。本打合せは、本領域の旧事務所(本郷)または研究総括所属機関の会議室で行った。

さらに、ホームページを毎月定期的に更新して更新の通知を行い、領域内の情報共有と一般への情報発信の向上に努めた。

(2) 研究領域のマネジメント

(a) 研究計画

採択された研究者は、応募時の研究提案書にそって、3年半の研究期間にわたる全研究計画を作成した。研究項目と内容、実施の予定、予算計画を含んでいる。この全体の研究計画に基づき毎年、年次研究計画を作成し、研究総括の承認を得て研究が実施された。研究計画に修正が必要となった場合は、研究者の考え方を尊重するのはもちろんであるが、当初目指した研究目標に沿うものであるかどうかを確認し、研究の新たな展開のインパクトの大きさを勘案し、研究総括の承認を得て計画の変更を行った。研究者が研究場所を変更する場合はサイトビジットを行い、計画変更の裏付けを行った。

(b) 予算配分

研究計画に記載の年次予算配分に留意したが、研究の進展に伴って予算の増額要求がかなりの人数あった。研究加速の観点も考慮しつつ、増額要求の合理性を勘案して許容範囲内で総括がこれを認め、手続きを進めた。研究開始時または研究期間内に研究場所を確保・移動した研究者に対しては研究実施環境の整備のための予算を特に配慮した。個別の事例をあげてみる。

中村貴史研究者は、さきがけ採択時オンコリスバイオフィーマ株式会社というがん治療薬を目指すバイオベンチャーの所属であった。さきがけ採択と同時にJST所属のさきがけ専任研究者となり、九州大学生体防御医学研究所を研究場所とする。その後、千葉県がんセンターを経由して、東大医科学研究所の特任准教授として研究を進めた。異動の際の研究費面、新しい研究場所の環境の確認・整備に意をつくした結果、RNAiを応用したゲノム工学研究が実り、内閣府主催の産学官連携推進会議 若手研究者説明会での発表に、所管大臣や多くの関係企業の注目を集める成果をあげた。

泊研究者は、さきがけ採択時には、米国マサチューセッツ州立大学医学部のポストドク

トラルフェローであった。採択直後に、東京大学分子細胞生物学研究所の講師に就任した。研究室の前任者の遺留物品の整理から開始し、領域関係者からの不用資材の提供、研究費面の支援を受けて研究室が立ち上がり、徐々に充実すると共にめざましい研究成果を続けて発表し、各種の受賞にもつながった。3名でスタートした研究室は現在17名の世帯となり活気に溢れている。

(c) 研究の進捗把握と推進

研究者は承認された年度研究計画にしたがって、毎年度の研究を進める。研究の結果は、下記の報告書にまとめる。

- 半期進捗報告書：半年ごとに作成される研究進捗報告。
- 研究終了報告書：3年半の研究期間終了時に研究成果をまとめる。

このそれぞれのまとめへ向けて、下記のように会議の開催や支援活動を行った。

- 領域会議：年2回実施。合宿形式で進捗状況の発表につき、問題点や評価、今後取り組むべき課題の指摘、適切なアドバイス(激励とストレス)を行った。
- 研究報告会(公開シンポジウム)：さきがけの研究成果を社会に向けてまとめて報告。
- サイトビジット：研究者が適切な環境で研究を行えるように、研究開始時にサイトビジットを行うと共に、異動などにより環境の変化があった場合など適時に実施した。

本総括は本研究領域の研究者が多数研究発表する学会（例えば日本RNA学会、日本ウイルス学会など）に毎年参加し、さきがけ研究者の発表状況を把握しつつ、他の研究者からの評価も聴取し、これを当人にフィードバックした。

(d) 研究評価の手続き

研究者の課題別評価報告書を基に、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。評価項目は、研究計画書の目標に対する研究課題の達成度、得られた研究成果の科学技術への貢献（計画外成果も含む）、外部発表（論文、口頭発表等）・特許出願など発信状況、招待講演など外部からの評価状況である。最終評価に至るまでの評価の流れは下記のとおりである。

①最終年度領域会議（1月）非公開

研究総括・アドバイザーが中間評価を行い、コメントを研究者にフィードバック

②最終年度研究報告会（12月）一般公開

研究総括・アドバイザーが最終評価を行い、コメントを研究者にフィードバック

③研究報告書および研究課題別評価書提出（2月）

④研究総括による最終評価に基づき領域活動・評価報告書を提出（3月）

8－2 研究支援活動

(1) 研究の現場の訪問

さきがけ研究開始時できるだけ早期に、採択された研究者の研究が計画に沿って実施可能かどうか、研究場所での問題点はないかなどを確認するためのサイトビジットを、研究総括は技術参事、事務参事などと共に行った。研究者からのヒヤリング、研究環境・設備や研究費管理の確認及び研究者の上司への協力依頼を行った。

研究期間内に異動した研究者のサイトビジットはその都度実施し、研究環境を確認した上、新上司への協力依頼、研究継続に必要な支援の検討確認を行った。時には、研究補助者や研究に参画する学生とも対話し励ますことができた。

さきがけ研究期間の残りが2年となった研究者を対象に、技術参事が総括の各研究者への励まし、課題、質問などのメッセージを携えて、研究者の訪問を行い各研究者と十分な対話を行い展望・問題点などを再確認した。研究総括は技術参事からその結果のフィードバックを受けて適時の対応を取った。

(2) 非公開シンポジウム開催による支援

(a) 領域会議の開催

研究者とアドバイザーの熱い討議の場である領域会議は毎年2回、計11回にわたって開催された。発表は、さきがけ研究の成果、最近取り組んでいる課題、今後の問題点などであり、科学的な討議を中心に、共同研究促進、研究設備の過不足（不用機器の融通要望）など要望ならびに論文・知財など成果発信の取り組みについても話題とした。研究総括、領域アドバイザーからは、時に過激とも思われる質疑とともに暖かいアドバイスが多く行われ、また、研究者間での討議も緊迫した空気をもたらした。

会議は、1泊2日を原則とした合宿制であり、魅力ある開催場所の探索による参加意欲向上をめざした。原則として、日常的な場所から隔離できる会場を優先、領域の一体感が高まることを意図した。アドバイザーも含めて、全員参加の領域会議もあり、所期の成果があったものと考えている。参加者全員の親交が深まり、領域会議を通じて、研究者同士が刺激しあい、アドバイザーをも含む共同研究が多数生まれた。

(b) 領域地域セミナーの開催

3年度にわたる研究者の採択が終わって、総括、アドバイザーが研究者に接する機会が減少していくことが懸念されたので、定例の打合せの折の提案を具体化して、領域内の連携促進、すなわち研究総括ならびにアドバイザーと研究者のコミュニケーション促進を目的に、関東、関西などの地域ごとに開催する本セミナーを実施することになった。講師はアドバイザーにお願いすることとし、地域ごとの開催により、旅費・時間など参加研究者の負担軽減をはかった。合計6回の開催を算えることになり、所期の成果がもたらされたものと確信している。

(3) アウトリーチ活動

(a) ホームページ

領域と社会を恒常的につなぐ手段としてホームページの役割はどんな事業においても

益々高まっている。当領域でもこの点を十分に認識した上で、使いやすいホームページのデザイン、早期の立ち上げを企図し、領域発足から2ヶ月ほどの早期の立ち上げ(12/15)を達成できた。ホームページの内容の更新は毎月定期に行うこととし、領域関係者と一般の希望者には更新時に更新の旨のメールを発信した。

毎月更新されたのは、研究成果発表のページであり、各研究者にとってはストレスと激励の情報になったようである。

(b) 研究報告会(公開シンポジウム)

研究成果の対外発信の場として、各研究期間終了年度末に一般公開の研究報告会を開催した。平成18年度採択の1期研究者および平成19年度採択の2期研究者の研究報告会は「代謝と機能制御」領域との合同シンポジウムとして、また、最終の平成20年度採択の3期研究者の研究報告会は、領域単独で開催した。毎回、150名を超える出席者を得た。大学、企業からの一般参加者、特に若い研究者の参加も多かった。なお、研究報告会の開催準備として、関連する学会へホームページや学会誌への案内、年会等でのポスター掲示・パンフレット配布等の依頼、業界団体(日本製薬工業協会、ヒューマンサイエンス振興財団)、大学への参加依頼を行う等一般参加者の増加を図った。

さらに、プログラム面では、さきがけ公開シンポジウムの冠を付し、研究内容を分かりやすく示す演題タイトルの工夫(研究課題名を併記)と研究分野の区分によるセッション名による参加の動機付けを行った。この工夫はRNAという比較的まとまった分野での領域運営だからこそ可能だったかもしれない。もっと多様な研究課題を擁する領域では、同じようなセッション分けが難しかったり、意味がなくなるかもしれない。また、早期準備開始による会場予約で、交通の便のよい公共の会場を格安で確保することができたのも参加者の動員には幸であった。

(c) プレスリリース

社会的貢献に繋がる研究成果や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、記者へのレクチャーを含むプレスリリースを積極的に行った。RNAとは?から説明の必要な本領域の研究成果ではあるが、マスコミの関心も高く、数多くのマスメディアに取り上げられた。

(d) 国際交流活動

研究者は専門分野の国際学会、国際論文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。因みに領域の国内論文数はわずかに1報のみであるが、国際論文はおよそ200報に達している。

本領域では、さきがけの研究成果をアジアから世界に発信することを目的に、RNAアジア会議を企画・開催した。平成23年11月10-12の3日間にわたって、台湾の台北近郊で国立台湾大学を主ホストとして開催された。日本側出席者は、さきがけ研究者21名など計26名であり、台湾側からは発表者15名を含む45名の参加であった。

また、平成22年のシアトルでのRNA学会には、さきがけ研究者7名が発表した。

さらに、平成 20 年の東京大学・分生研国際シンポジウムの支援ならびに山下研究者の国際共同研究の支援も国際強化支援策に採択されたことによって実現した。

(e) 産学官連携活動・実用化展開活動

中村貴史研究者は、平成 23 年度産学官連携推進会議 若手研究者による科学・技術説明会で発表、所管大臣にも説明するとともに民間企業の大きな注目を集めた。

中村崇裕研究者は、九州大学新技術説明会(JST 主催)で発表し、民間企業の関心を集めた。

佐藤研究者は、名古屋大学主催バイオ系技術フェア(米国)で発表し、内外の企業からの関心の高さを感じさせた。

(4) 特許出願支援

産業や商業化を目指すには、研究成果が特許などの知的財産として確保されることが重要である。さきがけの研究成果の特許出願は日本版バイドール法に沿い原則として研究者の帰属する所属機関からの出願となる。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 15 件、外国 6 件であった。本領域は、実用化を志向してはいるが、「優れた基礎研究により、実用的なシーズ探索の基盤を作る」ことをも重要な目標としたこともあって直ちに特許出願には結びつかないものの、教科書を変えるような新発見や新研究領域の展開につながる研究も多かった。

(5) 研究期間終了後のフォロー

1、2 期生については研究期間終了後も研究の進展を共有し、いい刺激となるように、領域会議への出席を督励した。出席率は概ねよく、研究期間中と変わらない熱い議論が展開された。さきがけの研究課題を継続して、その後の論文発表に大きな成果を示した例も多く、さきがけファミリー的なまとまりの良さが続いている。

9. 領域のねらいに対する成果の達成状況

9-1 研究領域全体としての特筆すべき研究成果

本研究領域は、RNA 分子の多様な機能を明らかにし RNA の生命体維持に関する基本原理についての理解を深めると同時に、RNA 分子の医療応用等に関して、個人の独創的な発想に基づく革新的な技術シーズの創出を目指した。具体的には、生命現象を支え制御する RNA の新たな機能を探索する研究、および既知の RNA 機能の活用を目指した研究である。既知の RNA 機能の活用研究には、(1) RNA をデザインする技術、(2) RNA の機能を高める技術、(3) RNA を利用し細胞の機能を制御する技術、(4) RNA を検出する技術、あるいは RNA を利用した検出技術、(5) RNA 薬剤の送達システム技術等、RNA を利用

する先端医療技術が目標となる。

当然というべきかもしれないが、このような領域のねらいに向けて発進した本領域の研究成果はこれらの5目標を達成し、さらに想定以上の新発見を含む多くの知見をもたらし、あるいは教科書を変え、あるいは新しい医薬品や診断薬、農業用の殺虫剤などに直結するめざましい研究成果をもたらした。

RNA の新たな機能を探索する研究では、**極小ペプチドが遺伝子発現のスイッチ**としてはたらくことを見いだした。わずかアミノ酸11個からなるペプチドをコードする *pri* 遺伝子が、ショウジョウバエの胚の発生過程を制御する一群の遺伝子の発現に必要であることを解明した。この発見が起点となって、さまざまな研究分野で小さなペプチドの研究が促進され、ペプチドの新たな役割の解明や新規ペプチド医薬の開発へとつながるものと期待される。

さらに、**RNA 干渉を起こすのに必須である2本鎖 RNA を合成する酵素が、ヒトの細胞でも存在すること**を明らかにした。この発見は、ヒトなどのほ乳動物での RNA 干渉の解明につながるものと期待される。1990年代に、植物で2本鎖 RNA を合成する酵素「RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ」が発見されて以来、真核生物などでも存在することが報告されていたが、ヒトなどのほ乳動物での存在は確かではなく、分子生物学における長年の謎のひとつとなっていた。今回、段階的な実験を重ねた結果、ヒトのテロメアを合成する酵素として知られていたテロメラーヌ逆転写酵素 (TERT) が、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼとしての機能も持ち合わせており、実際に細胞内で機能していることを突き止めた。

既知の RNA 機能の活用研究の代表的な成果を以下、目標別に略記する。

- (1) 有用な機能をもつ RNA をデザインする技術により、**RNA 干渉に関与するタンパク質の超高感度検出**に成功した。siRNA のはたらきに必須な役割を果たしている多くのタンパク質を、従来の最大100倍という超高感度で検出できる siRNA、つまり、RNA 干渉に関与するタンパク質のプローブ(探針)として非常に有用な siRNA を化学合成することに成功した。本 siRNA は今後、様々な生物種における RNA 干渉の詳しいしくみを明らかにする上で有用なツールになるとともに、RNA 干渉に必要な未知のタンパク質の発見とそのメカニズムの解析により、siRNA を用いた治療法開発の促進にも貢献できるものと期待される。
- (2) RNA の機能を高める技術では、**RNA 合成におけるタンパク質合成因子の新たな役割**を解明した。Q β ウイルス由来の RNA 合成酵素 (β -サブユニット) と宿主 (大腸菌) 由来の2つの翻訳因子が複合体を形成し、複合体中の翻訳因子が RNA の合成伸長過程を促進する新たな機能を有することを発見した。この発見は、RNA をゲノムとして有していたと考えられる太古生命体では、翻訳因子が RNA 合成酵素の補因子としての役割を担っていた可能性を示唆する。

(3) RNA を利用し細胞の機能を制御する技術では、**小さな RNA が働く仕組み**を解明し小さな RNA 設計の新技术も獲得した。microRNA は、ゲノム中に存在する小さな RNA の一種であり、様々な生命現象を緻密に制御している。microRNA が機能するためには、様々なタンパク質と複合体を形成することが必要であるが、今回、ショウジョウバエをモデルとして、このような複合体を世界で初めて直接検出することに成功し、複合体が作られる複雑な過程を詳しく調べた。その結果、microRNA が特定の領域に持つミスマッチが重要な役割を果たしていることを見いだした。この発見は、有用な小さな RNA の新設計方法につながる成果と期待される。

(4) RNA を検出する技術、あるいは RNA を利用した検出技術では、**HIV 感染の迅速検出法と潜伏感染化ウイルスの予後診断法**に手がかりを得た。HIV の初期転写産物と考えられるプロウイルスから読まれた 60 nt ほどの短鎖の RNA(short transcript)が感染初期段階および潜伏感染化状態においても作り続けられていることを見いだすと共に、その short transcript の効率的な定量的 PCR 法を考案した。

さらに**哺乳動物のゲノムに RNA ウイルスの遺伝子を初めて発見**した。生物は、その進化過程で感染したレトロウイルスの遺伝子をゲノムに組み込むことで進化してきた。生物のゲノムに内在化したこれらウイルス遺伝子は、太古にウイルスが感染した痕跡であることから「ウイルス化石」とも呼ばれている。これまでに、レトロウイルス以外のウイルスが生物のゲノムに内在化することは知られていないため、「ウイルス化石」としてゲノムに発見されるものは、内在性レトロウイルスが唯一であると考えられていたが、今回、ヒトなど様々な哺乳動物のゲノム内に RNA ウイルスの 1 種であるボルナウイルスの **N** 遺伝子が内在化していることを発見し、内在性レトロウイルス以外にも「ウイルス化石」が存在することを明らかにした。さらに、ボルナウイルスを感染させた細胞で N 遺伝子が逆転写され、細胞のゲノムに挿入されることを証明した。本研究は、レトロウイルス以外のウイルスが生物のゲノムに系統的にとりこまれ、内在化することを明らかにした初の報告であり、逆転写酵素を持たない RNA ウイルスが宿主のレトロトランスポゾンを利用することで、細胞のゲノムに挿入されることを示した画期的な発見である。

(5) RNA 薬剤の送達システム技術等、RNA を利用する先端医療技術

革新的な抗癌生物製剤の開発

現在世界中において、生きたウイルスを利用して癌を治療する「癌ウイルス療法」に関する臨床試験が積極的に行われている。これは、ウイルスが本来持っている癌細胞に感染後、癌組織内で増殖しながら死滅させるという腫瘍溶解性を利用する方法である。我々は、4 半世紀前の日本国内で、痘瘡ワクチンとして重篤な副作用が無く使われていた純国産ワクシニアウイルスワクチン株の安全性に注目し、遺伝子組換え技術によりさらなる改良を加え、革新的な癌標的治療薬としての臨床応用を目指している。これまで癌を移植したマウスにおいて、その安全性はそのままに、細胞内の特定のマイクロ RNA を指標にして、癌のみを標的破壊することを実証している。

革新的な RNA 殺虫剤(農薬)の開発

小分子 RNA 投与により害虫を選択的に駆除できる。RNA 農薬を害虫が食べることでより RNAi を誘導し、生存必須遺伝子の機能を阻害する。これまでの研究から RNA 農薬の効果は絶大であることが明らかになった。

9-2 個別研究の成果達成状況

個別研究成果の展望と期待、懸案事項を科学技術・国民生活・社会経済等に対する効果の視点からまとめた。

(1) 1 期研究者(11 名)

○ 「純和製リボザイム DSL」を基盤とした RNA 工学の開発：井川 善也 研究者

機能を持つ人工 RNA の創製は、基礎化学、生物学、さらには医療やバイオ工学などへの応用面からも重要な課題である。これまで、創製法として、「立体構造的知見に基づく合理的な分子設計（デザイン法）」と「ランダム配列ライブラリーからの進化工学を用いた選択（セクション法）」の 2 つのアプローチが試みられてきた。本研究では、これら創製法の長所を組み合わせ「Design and Selection 法 (DS 法)」を基盤とし、機能性人工 RNA の創製を行った。

その結果、DS 法により新規な人工リボザイムの構築に成功し、さらにペプチド連結反応を促進するモジュール型 RNA の創製に成功したことは高く評価できる。今後、さらに天然の機能性 RNA の機能レベルに迫る人工 RNA 分子の創製に向けた研究への展開を期待する。

この研究成果は、きわめて多数の著名論文として発表されることによって社会に広く発信されている。新規の人工 RNA 分子の創製へ向けてオープンソースの学術情報を提供していることもあって今後の新分野形成に結びつく可能性がある。

○ 終止コドンを紹介した mRNA 動態制御機構の解明と応用：伊藤 耕一 研究者

mRNA 上のコドンの内、終止コドンは tRNA ではなく、ペプチド鎖解離因子と呼ばれるタンパク質に認識される。ペプチド鎖解離因子は、tRNA 擬態タンパク質として知られている。本研究では、真核細胞における、終止コドンを紹介した mRNA 動態制御機構の解明を目指した。真核細胞の翻訳終結においては、ペプチド鎖解離因子 eRF1 と解離因子サブユニット eRF3 が結合した複合体が機能することが明らかになっていた。そこで、本研究では、eRF1-eRF3 の複合体構造を X 線結晶解析と X 線小角散乱法を組み合わせ、複合体構造に見られた特徴的部位の機能解析を行い、終止コドン認識システムなど、解離因子固有の機能解明を進めたものである。本研究で明らかとなった成果が、今後終止コドンと共役する生命機能をターゲットとした応用研究の基盤となることが期待される。

この研究成果は、すぐれた論文として発表されることによって社会に広く発信され多くの共同研究に結びついている。また、オープンソースの学術情報であり、今後の新分野形成に結びつく可能性がある。

○ パイ電子充填型人工核酸の創製と活用：上野 義仁 研究者

パイ電子に富むベンゼン環の特性を活用し、高機能化した人工 RNA 分子の開発を目指した研究を展開した。まず、ヌクレオシドの糖部をベンゼン環で置換したヌクレオシドアナログ（ベンゼン—リン酸骨格からなる）をステム部分に持つモレキュラービーコンを作製した。この RNA は、ヌクレアーゼに対する抵抗性が向上し、ステム部分は核酸と二本鎖を形成しないため、蛍光強度が変化するという問題点を改善することができた。また、siRNA の末端の鎖の配向性を制御することによりヌクレアーゼ抵抗性とし、Ago タンパク質に取り込ませた。この修飾 siRNA は 0.1nM の濃度で in vitro において C 型肝炎ウイルスの複製を阻害した。このように、パイ電子に富むベンゼン環を活用した人工 RNA の開発を行い有効に働く可能性を示した功績は高く評価される。今後医療への応用なども視野に入れた大きな展開を期待する。

この研究成果は、多数の著名論文として発表されると共に特許出願も複数なされ産業との連携も検討されている。また、プレスリリースを通じて社会にも発信されている。研究者が岐阜大学内で独立した研究室を確保する要因の一つには、さきがけの研究成果があったと考えられる。

○ ショウジョウバエをモデル系とした mRNA 型 non-coding RNA の解析：

影山 裕二 研究者

本研究では、ショウジョウバエ mRNA 型 non-coding RNA 遺伝子群のうち 6 個の遺伝子の機能を解析することにより、RNA 分子の新たな機能を発見することを目指した。その中で、MRE29 遺伝子はアクチン細胞骨格の再構成制御機構を介して細胞の形態形成（denticle 形成）に関与していることを明らかにし、細胞の形態から MRE29 遺伝子を polished rice (pri) と再命名した。さらに pri が転写因子（E74 および E75A）を介した変態期の遺伝子発現制御に重要な役割を果たしていることを明らかにした。

ところが、その後 pri の 10 個の ORF の内、5' 側の 4 個の ORF は翻訳されていること、この pri 遺伝子産物が pri 遺伝子活性を担っていることなどが判明した。Denticle 形成のマスター遺伝子 shavenbaby (svb) 産物（転写因子）は pri 存在下で活性を持つようになることも明らかにした。当初の目標であった mRNA 型 non-coding RNA の解析とはならなかったが、MRE29 に関する多くの細胞機能を明らかにした点は非常に高く評価できる。ORF のうち 3 個はわずか 11 アミノ酸からなる短鎖ペプチドをコードしており、真核生物では最も小さな遺伝子産物の発見でもあった。今後の大きな研究展

開に結びつくことが期待される。

この研究成果は、**Science** 誌に発表されると共に、記者会見によるプレスリリースを通じて多くのメディアにとりあげられた。さきがけの研究成果は研究者が神戸大学の准教授に抜擢される要因の一つとなったと考えられる。

○ 線虫を用いた RNAi 反応機構の遺伝生化学的解析：田原 浩昭 研究者

RNA interference (RNAi) とは細胞に 2 本鎖 RNA (dsRNA) を導入した場合に相同配列を持つ遺伝子の発現抑制が生じる現象である。線虫を研究材料とし、生化学的および遺伝学的手法を組み合わせた解析により RNAi のサイレンシング効率に関連する反応についての理解を深めることを目標とした。そのために、サイレンシングシグナルの増幅に重要な役割を果たす RNA 依存 RNA ポリメラーゼの生化学的性質を解明すること、および配列特異的 mRNA 切断活性の性質を明らかにし、その活性を担う因子を同定することを目指した。その結果、RNAi の機能発現機構について、外来の RNA によって誘導される反応機構のモデルの提唱に至った。RNAi に関連する酵素活性を見るための無細胞反応系の開発などを含む優れた技術により、当初の目的をほぼ達成したことは、高く評価できる。さらに、内因性の反応についての興味ある研究を展開中であり、今後に期待する。

この研究成果は、論文として発表され注目された。また、論文には至っていないが注目される研究結果が集積中で、メローのノーベル賞受賞に貢献した知識と技術が開花する時も近いと思われる。

○ RNAi 複合体形成の生化学的解析：泊 幸秀 研究者

生物の重要な機能の多くが、small RNA (siRNA や miRNA) によって制御を受けていることが明らかとなっている。このような制御は RNA 単独ではなく、複数のタンパク質と複合体を作って行われる。本研究では、このような複合体がどのようにしてつくられるかを主にショウジョウバエの系を使用して、明らかにすることを目的とした。その結果、二本鎖 RNA にミスマッチが存在するか否かで取り込むタンパク質が異なることを明らかにした。この取り込みの機構は完全には明らかとなっていないが、取り込みに ATP が必要であること、二本鎖が一本鎖になるとき (unwinding) には ATP を必要としないことなどを明らかにし、人工的な miRNA 遺伝子を設計することも可能にした。さらに、混乱を極めていた miRNA による翻訳抑制の仕組みを見事に整理し、Ago1 と Ago2 の働きに大きな違いが存在することを解明した。本研究は、世界的にとくに競争の激しい当該分野において、世界をリードする日本発の研究成果であり、大きく発展していくことが期待される。

この研究成果は、多数の著名論文として発表されると共に、3 回にわたる記者会見を含む 6 回のプレスリリースによっても社会に広く発信されている。さらに、研究者は第 8 回（平成 23 年度）日本学士院学術奨励賞など多数の表彰に浴している。

○ リボウイルス創薬：ウイルスに学ぶ RNA 分子の可能性とその応用：

朝長 啓造 研究者

機能性 RNA 分子を利用した研究と医薬品の開発には、RNA を生体内の適所に安全に運ぶための効率的なデリバリーシステムの構築が不可欠と考えられる。ボルナ病ウイルス (BDV) は、神経親和性を持ち、細胞核で持続感染する。この特性を生かし、独創的な RNA ウイルスベクターの開発を目標とした。まず、ウイルスの RNP がクロマチンに結合していること、核膜のなくなる分裂期の細胞では、濃縮したクロマチンに接合しており、分裂後期では RNP が娘染色体とともにそれぞれの細胞核へと運ばれることを示し、感染細胞のなかで BDV ゲノムが安定に維持されるメカニズムが存在することを示した。GFP の発現がマウスおよびラットの海馬や大脳皮質領域の神経細胞で少なくとも 8 ヶ月は安定に続くことを示した。また、miRNA を発現するベクターの作製にも成功したことから BDV をベクターとして使えることを示した。さらに、アミロイドを分解するネプリライシン遺伝子を挿入したベクターを作製し、有用性についての検討を行っており、最終目標をクリアしたことは高く評価できる。さらに、本研究遂行の過程で、BDV の N 遺伝子が宿主ゲノムにインテグレートされることを見出したことは、Nature 論文ともなった驚くべき成果である。宿主ゲノムの進化のメカニズムや BDV の新たな病原性発現機構に新知見をもたらしたことは高く評価される。

この研究成果は、多数の著名論文として発表されると共に特許出願も複数なされている。また、記者会見によるプレスリリースを通じて多くのメディアにとりあげられている。さきがけの研究成果は研究者が京都大学ウイルス研究所の教授に抜擢される要因の一つとなったと考えられる。

○ PPR 蛋白質ファミリーの解析と RNA 調節酵素への応用：中村 崇裕研究者

植物のオルガネラゲノム (葉緑体、ミトコンドリア) にコードされる遺伝子の発現は、核にコードされる遺伝子によって、主に RNA の段階で制御されている。このような制御のために、植物は多くの PPR タンパク質ファミリー (35 アミノ酸からなる PPR モチーフの約 10 個の繰り返しで構成) を持つ。PPR タンパク質それぞれは別の配列を持つオルガネラ RNA に結合し、切断、編集、スプライシング、翻訳などの RNA プロセッシングに関わる。そこで、PPR モチーフの配列と RNA 認識の関係を明らかにし、任意の RNA 配列に結合し、切断する RNA 調節酵素を開発することを目的とした。PPR と RNA の相互作用は非常に複雑であり、PPR 配列と RNA の相互作用の一般則を見出すことは出来なかったが、本研究で、RNA 結合に能動的に働く幾つかのアミノ酸を同定することに成功したこと、さらに、一部の PPR タンパク質中の DYW モチーフは RNA 切断酵素であることを証明したこと、また雄性不稔を稔性へと回復させる PPR タンパク質はミトコンドリア不稔原遺伝子からの RNA を切断していることなどから、

PPR タンパク質の機能に関する理解が深まったことは評価される。

この研究成果は、多数の著名論文として発表されると共に特許出願も複数なされている。また、九州大学新技術説明会(JST 主催)のトピックとして発表され、産業界の注目を集めた。

○ RNA ゲノムを用いた悪性腫瘍の診断・治療法の開発：中村 貴史 研究者

難治性悪性腫瘍の早期診断法および新規治療法の確立を目指し、これに RNA とウイルスの特性を活用することを目指した。まず RNA をゲノムとして持つ弱毒化麻疹ウイルスに一本鎖抗体を提示させた抗体ディスプレイライブラリーを構築し、新規抗体医薬開発を目標とした。抗体ライブラリーの性能故に難航したが、ライブラリーを換えることにより進行し始めた。次に、ワクシニアウイルスワクチン株ゲノムに特定のマイクロ RNA 標的配列を挿入し、癌細胞のみを破壊する新規癌ウイルス療法の開発を行い、大変順調に進行した。LC16m8 株は、B5R 遺伝子に変異があり、正常細胞での増殖性が著しく減弱している。B5R はウイルスの弱毒化だけでなく、腫瘍溶解性とも関係している。そこで、本研究では、ウイルスを、癌細胞では B5R を発現するが、正常細胞では B5R を発現しないように改良した。肺癌、膵臓癌、メラノーマなどの癌細胞で発現が低下している let7a miRNA に注目し、この miRNA の標的配列 (22 塩基) を B5R 遺伝子の 3'UTR に挿入した。この組換えワクシニアウイルスは、let7a miRNA の低下している癌細胞では B5RmRNA の分解は起こらず、発現し癌細胞を溶解させるが、正常細胞では B5RmRNA の分解が起こり細胞は破壊されない。良く考えられた見事な実験であり、ウイルスを使いこなしている点は高く評価でき、今後の医療応用への展開が期待される。

この研究成果は、多数の著名論文として発表されると共に特許出願も複数なされている。また、産学官連携推進会議 若手研究者説明会(内閣府主催)のトピックとして発表され、主管大臣の関心もよび、また、産業界からの大きな注目を集め、産学連携促進の一翼を担った。

○ RNA による生命反応制御機構の構造的基盤の解明：沼田 倫征 研究者

遺伝情報の翻訳過程において、tRNA による正しいコドンの認識は、適正な蛋白質を合成する上で極めて重要である。本研究では、グルタミン酸、リジン、グルタミン等のアミノ酸に対応する tRNA のアンチコドン一文字目に存在する修飾ヌクレオシド、5-カルボキシメチルアミノメチル-2-チオウリジンの形成反応メカニズムを解明する目的で、関与する二種類の酵素 (GidA と MnmE) の X線結晶構造解析および立体構造に基づいた機能解析を行った。その結果、主に GidA が tRNA との相互作用に関わること、GidA は触媒部位においてチミジル酸合成酵素と類似のメカニズムでウリジンの 5 位を修飾すること、MnmE に 5, 10-メチレン THF が結合することなどを明ら

かにした。この成果により、新しい反応メカニズムを提唱することができたことは評価される。今後は、これら両酵素の複合体結晶、さらには tRNA も加えた三者複合体結晶を得て、検証が進むことを期待する。

この研究成果は、多数の著名論文として発表され、社会発信されている。研究者は手島記念研究賞を受賞している。

○ 細胞周期とリボソーム生合成制御の連携システムの解明：藤原 俊伸 研究者

DNA から RNA として転写された遺伝情報の発現は、様々な RNA 結合タンパク質による複雑かつ巧妙な転写後遺伝子発現調節機構により制御され、高次生命現象を規定する。そこで、真核生物のリボソーム生合成制御と細胞周期が連携するしくみ、および神経細胞特異的な翻訳制御機構を、そこに関わる RNA 結合タンパク質を同定し解明することを目的として研究を行った。その結果、前者のメカニズムについては、転写ではなく rRNA プロセシングの不具合のため細胞周期が G1 期でアレストすることを明らかにした。後者については、HuD が翻訳伸長因子 eIF4A および poly(A) との結合を介し、翻訳開始複合体に結合し、cap 依存的翻訳を促進することを発見した。翻訳因子ではない RNA 結合タンパク質による eIF4A を介した翻訳開始促進機構の新たな提唱である。いずれの研究も大きな発見に結びついており、今後の発展が期待される。

この研究成果は、多数の著名論文として発表されると共に、プレスリリースを通じて多くのメディアにとりあげられている。さきがけの研究成果は研究者が微生物化学研究所の主席研究員に抜擢される要因の一つとなったと考えられる。

(2) 2 期研究者(9 名)

○ RNA-タンパク質複合体による細胞核機能・構造制御：奥脇 暢 研究者

細胞核の中には RNA の転写・修飾・切断等を協調的に、効率よく行うための機能的な領域が形成される。リボソームの生合成を行うための機能領域である核小体の構造・機能の制御機構を、RNA-蛋白質複合体研究を通して明らかにすることを目標とした。核小体蛋白質 B23 は、RNA と転写因子 (UBF) を介し、核小体クロマチンの構造を制御し、rRNA 遺伝子の転写調節に関与するという新しい分子機構を提唱できたが、B23 が相互作用する RNA の実体解明は今後の問題である。また、核小体構造形成に、UBF を中心とした非常に多くの RNP 集合機構を示し、これまで、ほとんど明らかにされていなかった、核小体の構造形成の分子基盤解明の一步となった。今後、UBF 分子の構造と機能の相関を明らかにする必要がある。まだ闇の中にある研究分野に挑戦し、今後の研究の手がかりを与えたことは賞賛に値し、さらなる研究成果が期待される。

○ 紫外線によって生じる RNA 損傷の修復機構：北畠 真 研究者

真核生物のリボソームがどのような品質管理機構によってその品質を確保しているのか、新しい機構を発見し解明することを目指した。真核生物のリボソームに対して紫外線などによる損傷を与え、ストレスによってダメージを受けたリボソームが細胞の中でどのような運命をたどるかについて詳しく追跡することで、リボソームの不活性化をもたらすような変異 rRNA の運命を研究した。変異 RNA もリボソームに取り込まれリボソームとなつてから、リボソームとして不活性なものは、ユビキチン化され分解されることを解明した。不活性リボソームの品質管理機構の一端を示すものとして評価できる。また、RNA 損傷の修復には、リボソーム分解以外の現象も明らかにしており、さらなる研究の進展が期待される。

○ RNA 末端合成プロセス装置の分子基盤：富田 耕造 研究者

鋳型非依存的 RNA 合成酵素 (CCA 付加酵素、ポリ A 付加酵素) に注目し、これらの RNA 合成酵素が核酸の鋳型を用いずに特定の配列を付加する分子機構を解明し、核酸の鋳型としての役割が蛋白質へと写し取られた過程の分子進化基盤を探ることを目指した。本研究は、構造生物学、生化学、分子細胞生物学的な研究手法を駆使し、鋳型非依存的 RNA 合成酵素である CCA 付加酵素およびポリ A 付加酵素の反応分子基盤の詳細を明らかにした。CCA 合成の忠実性が RNA と蛋白質の共同的作用で維持される分子機構を明らかにし、ポリ A 合成酵素との構造の比較から基質特異性を決定する分子機構を明らかにした。さらに、Qβ ファージ RNA 合成酵素複合体の解析から、翻訳因子の新たな役割も提唱した。これらの結果は、RNA ワールドからの分子機構が現在も働いていることを示し、翻訳因子の進化や起源についての説明ともなっている。非常に詳細な構造生物学研究の結果から生物学全体に広がる概念を提示した、創造性の高い研究であり、非常に高く評価できると共に今後が大いに期待される。

この研究成果は、きわめて多数の著名論文として発表されると共に、3 回のプレスリリースや、産総研ホームページ掲載の研究紹介によって社会に広く発信されている。さらに、研究者は文部科学大臣平成 22 年度科学技術分野（研究部門）のほか多数の表彰に浴している。新規の抗ウイルス薬研究の基盤を見いだしており、オープンソースとして提供されていることもあって今後の新分野研究形成に結びつく可能性がある。

○ 細胞質持続発現型 RNA ベクター：西村 健 研究者

センダイウイルスの持続感染変異株を基に、細胞質内で安定に遺伝情報を維持しながら、持続的な遺伝子発現を可能にする「細胞質持続発現型 RNA ベクター」を開発、実用化することを目指した。まず、センダイウイルスの持続感染機構の解析を行った上で、細胞質持続発現型 RNA ベクターの開発を行った。インターフェロン誘導機構の解析結果をベクター構築にフィードバックさせて、転写終結配列を用いた更なるベクターの安定性の向上

を実現するなど、ウイルスゲノムの性質を熟知した上での研究であり、そのため、ウイルス RNA の能力を最大限引き出すことに成功している。応用研究として、均質な性質を持つ iPS 細胞作製に成功し、さらに iPS 細胞誘導終了と同時に、その細胞からベクターを排除する技術の開発にも成功しており、より医療応用に近い新規 RNA テクノロジーの創出に結びついており、今後の発展が期待される。

○ RNA 依存性 RNA ポリメラーゼとそのクロマチン構造維持機構：増富 健吉 研究者

RNA 干渉に必須の 2 本鎖 RNA を合成する酵素「RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RdRp)」は植物や真核生物などで存在することが報告されていたが、ヒトなどのほ乳動物での存在は確かではなく、長年の謎のひとつとなっていた。本研究は、ヒトにおける RdRp の同定とその生物学的意義の解明を目指した。その成果として、ヒト RdRp はテロメラーゼの触媒サブユニットである hTERT であることを示し、RdRp の存在をヒトで証明した。これまで、モデル生物（分裂酵母、線虫など）のみで知られていた siRNA 生成機構をヒトにも適用できるようになった。この意義は非常に大きく、研究領域をさらに広げたといえる。本研究は、さらに RNA が介在するヘテロクロマチン構造の維持におけるヒト RdRp の役割解明を着々と進めており、今後の大きな発展が期待される。

この研究成果は、多数の著名論文として発表されると共に特許出願もなされている。また、記者会見によるプレスリリースを通じて多くのメディアにとりあげられた。

○ RNA 品質管理機構を介した遺伝子発現制御：山下 暁朗 研究者

ヒトの遺伝性疾患および癌における変異のうち約 1/3 は異常な早期終止コドンを生じるが、mRNA 品質管理機構により変異 mRNA が排除される。本研究は、異常な終止コドンを有する mRNA 品質管理機構の分子メカニズムを基に、異常終止コドン認識過程を阻害し認識複合体を濃縮することにより、変異 mRNA およびその構造を簡易に明らかにする方法の確立を目指した。その結果、このような変異 mRNA を排除する機構、すなわち NMD システムの分子機構を担う分子複合体を同定することに成功した。NMD 研究にとって大きな貢献である。さらに、NMD 研究が、広く細胞機能の制御につながる重要な研究であることも示した。NMD 複合体に含まれる mRNA の種類を解析する方法の構築にも成功し、現在、NMD の生理的意義の解析を行っているが、がんや遺伝性疾患の治療に応用できる可能性もあり、今後の成果が大いに期待される。

この研究成果は、多数の著名論文として発表されると共に、プレスリリースによっても社会に広く発信されている。さらに、研究者は文部科学大臣若手科学者表彰など多数の表彰に浴している。

○ 植物における RNA サイレンシング経路への導入機構の解明：吉川 学 研究者

植物は、ウイルスなどの外来因子やトランスポゾン、高発現している遺伝子などの RNA を“異常”と認識し、それらの発現を抑制するための機構として RNA サイレンシングを持つ。植物は、mRNA などの生命活動に必要な RNA と RNA サイレンシングによって排除すべき“異常”RNA を区別していると考えられる。植物の、転写後調節に機能する RNA サイレンシング及び転写調節に機能する RNA サイレンシングそれぞれの経路の siRNA 生成過程を解析することによって、異常な RNA の認識機構を解明することを目指した。異常 RNA の認識機構解明には至らなかったが、異常 RNA 蓄積・安定化に働くと考えられる分子を絞り込むことができた。これは、植物以外では広く行われている細胞粗抽出液を使った解析に取り組んだ成果である。今後の研究の基盤を構築したものといえる。DNA メチル化に機能する RNA サイレンシング経路に関しての研究も今後の進展が期待される。

○ 細胞質の機能 RNA・RNP の品質管理機構：吉久 徹 研究者

細胞質に留まると考えられてきた tRNA が、実は核と細胞質の間を行き来しており、こうした細胞内動態の各局面で適切に品質管理を受けることが示唆されている。本研究は tRNA を中心に細胞質の non-coding RNA の一生の様々な段階における細胞内動態を示し、これに伴って細胞の各所でどのように品質管理・分解を受けるかを明らかにすることを主眼に、tRNA の核内輸送システムの解明、これに伴って不安定な tRNA や不要な tRNA のイントロンを処理するシステムの解明を目指した。本研究により tRNA の核内輸送に、Ssa タイプの Hsp70 と Hsp40 型コシャペロンである Ydj1p, Sis1p が関わることを明らかにした。また、細胞質スプライシングで生じるイントロンの分解システムには多数の因子が共同して働く可能性を示し、細胞質の機能性 RNA の品質管理に対するより深い理解に繋がる成果を挙げた。今後は、これまでの結果を踏まえ、これらの過程の全体像を明らかにすることが期待される。

○ 細胞内ウイルスセンサーによる非自己 RNA 認識様式の解明：米山 光俊 研究者

RNA ウイルス感染、すなわち非自己 RNA の細胞内侵入を細胞質内で検知するセンサー分子 (RLR) である RIG-I を発見し、ヒトに存在する三種の RLR がどのように自己と非自己の RNA を識別して生体防御系を発動しているのか、そこにはどのような分子機構が働いているのか、さらにどのような生理機能を担っているのかの解明を目指した。RIG-I によるウイルス由来非自己 RNA の認識機構の分子基盤については世界をリードする成果が得られた。IFN 誘導のみではなく細胞増殖機構に至るまでを視野に入れた広範且つ質の高い研究内容となった。達成された研究成果はウイルスが如何に RLR を介して、細胞の代謝を変化させ、また細胞が如何にウイルス感染に対応して変化しているかを紐解く多くの鍵を与えている。今後の研究の展開方針も含め高く評価できる研究結果であり、今後の成果も期待される。

さきがけの研究成果は研究者が千葉大学真菌医学研究センターの教授に抜擢される要因

の一つとなったと考えられる。

(3) 3期研究者(8名)

○ mRNA 選択的プロセッシングを制御する細胞暗号の解明：黒柳 秀人 研究者

本研究では、細胞の種類や発生段階に応じて、mRNA 前駆体がそれぞれ特異的・選択的にプロセッシングされるための制御機構の実態解明を目指した。モデル生物として線虫を用い、当研究者らが開発した生体内選択的スプライシング可視化技術を応用した。遺伝学的な解析を組み合わせた結果、進化的に保存された選択的プロセッシング制御因子やそのシスエレメントを実験的に同定することに成功し、生体内における選択的プロセッシング制御機構解明の手段としての蛍光レポーター系やモデル生物の有用性を示した。コラーゲン遺伝子 *let-2* の発生段階依存的な相互排他的選択的エクソンの制御機構を解明するなど、いくつかの mRNA 前駆体の選択的プロセッシングの運命決定過程を明らかにしたことは評価に値する。この方法により、さらに多くの制御因子やシスエレメントを明らかにし、mRNA 選択的プロセッシング制御に関する役者が出揃うことを期待している。

○ 小分子 RNA による植物のゲノム動態制御：佐藤 豊 研究者

本研究は、動く遺伝子としても知られるトランスポゾンが宿主の遺伝子サイレンシングを利用し、自身を活性化する経路の解析を通し、トランスポゾンによるゲノムの環境適応・進化機構の解明を目指した。また、小分子 RNA 農薬の開発も目指した。前者の研究においては、トランスポゾン遺伝子座から作られる miRNA である *miR820* が、ホストの外来遺伝子に対する防御機構において主要な働きをしている DNA メチル基転移酵素遺伝子 *OsDRM1a* を標的とし、その発現を制御していることを証明した。すなわち、トランスポゾンから作られる小分子 RNA の一種である *miR820* が宿主のサイレンシングを抑制しトランスポゾンの増大に寄与していることを明らかにした。宿主ゲノムとトランスポゾンの双方向の制御を担うシステムの存在を示したもので、高く評価出来る。また、この *miR820* の生産機構に関する解析も行い、転写抑制型クロマチン領域においては、メチル化が通常とは逆に転写に許容的に働いている可能性を示唆した。後者においても、農作物の害虫防除のための効率の良い RNA 農薬を創製した。この RNA 農薬の作用機序を是非解明して欲しい。本技術は特許出願されており企業の関心も高いので、今後の実用面での発展も大いに期待される。

○ RNA による染色体分配制御機構の解析：杉山 智康 研究者

真核生物核内には、ヘテロクロマチンや核スペckルなどの機能性ドメインが数多く存在し、染色体分配や遺伝子発現調節などの重要な役割を担うと考えられている。近年の研究の進展により、これら機能性ドメインの構築に非コード RNA(ncRNA)や RNA interference(RNAi)が重要な役割を果たすことが明らかになりつつある。本研究では、分裂酵母を研究材料とし、RNA による染色体分配制御機構解明を目指したが、この目標を達成することは出来なかった。しかしながら、RNA による染色体上の機能ドメイン(キネトコアおよびヘテロクロマチン形成など)の制御に関し

評価に値する成果を挙げた。また、新規核内構造体形成因子 Red1 による選択的 mRNA 分解機構についての研究では、Red1 の機能および調節機構、局在部位などを明らかにし、今後の研究の基盤を築いた。研究者は研究成果をプレスリリースし社会への還元も行った。

○ ヌクレオチドの分子認識能を基盤とした tRNA アミノアシル化機構の解明と応用：

田村 浩二 研究者

本研究は、RNA ワールドからの生命の進化の過程を想定しつつ、tRNA のアミノアシル化の進化過程を解明し、RNA がヌクレオチドレベルで示すキラル選択性や分子認識・識別メカニズムを明らかにすることを目的としている。同時に、この機構を利用した非天然アミノ酸導入の新しい方法論を確立し、人工タンパク質の合成や RNA ナノテクノロジーの開発を目指している。アミノアシル-p-オリゴヌクレオチドを利用したミニヘリックスのアミノアシル化反応では、L-アミノ酸が D-アミノ酸より約 4 倍優位に結合する。この実験結果を矛盾なく説明するモデルを作成したことは、高く評価出来る。また、多くのアミノ酸に利用できる tRNA のアミノアシル化法の開発にも成功し、普遍性を与えたことは、今後の応用研究にとって重要である。さらに、ナノ古細菌を使用して、現在の生物系における tRNA のアミノアシル化システムへの進化を研究中である。当研究者の研究は、生命の起源・進化に原点を置いており、常に地球レベルの環境の影響を視点に入れている点が特徴であり、豊かな創造性に繋がっている。

○ 核内 mRNA 型ノンコーディング RNA が関わる新規細胞内プロセスの解明：

中川 真一 研究者

本研究では、核内に蓄積する長鎖ノンコーディング RNA に着目し、その生理機能の解明と新規の核内プロセスの解明を目指した。発現量の多い Gomafu, Malat1, MENε/β に注目し、ノックアウトマウスを作製し、表現形を解析したところ、Gomafu については、基礎活動量が増加することが観察されたが、Malat1 および MENε/β については、何も観察されなかった。後者については、特定の細胞でのみ機能する遺伝子であることが予想されるが、どのような環境下で必要となるのかを明らかにすることが重要である。Gomafu についての解析はさらに進み、特異的結合タンパク質は、イントロンのブランチ部位結合タンパク質である SF1 であることを明らかにした。また、Gomafu が形成している複合体の構成因子として、スプライシング因子 Celf3 を同定した。同様の方法を用いて、Xist の染色体上への局在には hnRNP U が持つ RNA 結合ドメインと DNA 結合ドメインの両方が必要なことを示した。非常に苦労した研究課題であったが、長年の謎であったエピジェネティックな発現制御に関わる Xist の染色体上への局在を制御するメカニズムを明らかにしたことは、評価出来る。

○ mRNP リモデリングによる mRNA の活性制御：松本 健 研究者

本研究は、mRNA の翻訳活性や安定性を制御する mRNP の構造変化 (mRNP リモデリング) に関わる因子を明らかにし、新たな翻訳活性制御の機構を明らかにすることを目的とした。また、この制御機構を疾患の治療に応用することも目的とした。実際に、YBAP1 が YB-1 に結合活性を持ち、YB-1 を mRNA からはがすための mRNP リモデリング因子として働いてい

ることを明らかにし、翻訳活性制御の新しい方法の存在を示したことは評価出来る。応用研究としては、PRAS40 がユーイング肉腫治療に向けたターゲットの一つになる可能性を示した。

○ HIV-1 転写伸長を制御する non-coding RNA の機能解析：水谷 壮利 研究者

HIV-1 は潜伏感染することで抗ウイルス薬、宿主の免疫学的排除から逃れることが知られている。HIV-1 の潜伏感染において特徴的なのは、HIV-1 の転写伸長が不完全に停止して生じたと考えられる短鎖の RNA が、潜伏感染化 T 細胞において検出される点にある。本研究では、この短鎖 RNA の HIV-1 潜伏感染における存在意義を明らかにし、その生合成機構をも解明することを目的とした。しかしながら、この短鎖 RNA を機能性 RNA の一種と捉える努力が実らなかったことは残念である。一方、生合成機構の研究に関しては、ある程度の結果を得ている。特に、短鎖 RNA の定量を可能にしたことは、これまで実態が不明であった潜伏感染化 HIV を解析するツールとして期待される技術である。また臨床応用にも貢献できる可能性を示すところまで研究を進めたことを評価している。

本研究の成果は、日本特許出願されており、今後の実用面での飛躍的な発展が期待される。

○ small RNA とエピジェネティック制御：宮川 さとみ 研究者

本研究者らは、マウス PIWI ファミリーが小分子 RNA である piRNA を介し、DNA のメチル化を制御し転写を抑制するという、新たなエピジェネティック遺伝子発現制御機構を見出した。本研究は、この成果を基盤とし、小分子 RNA による転写抑制機構の分子メカニズムの解明を目指した。小分子 RNA を介する DNA メチル化機構の詳細な解明までには至らなかったものの、研究の過程で作製した遺伝子欠損マウスや、欠損マウス由来の GS 細胞を用いて、piRNA の生合成経路の解明を行い、二次生成の初期段階に MVH が関与すること、および、一次生成に GPAT2 が必須の分子であることを示したことは、高く評価出来る。本研究の中で樹立した細胞系は、今後の解析に有効に機能すると期待している。

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

本研究領域で遂行された研究はいずれも、個人研究者の独創を基調としながら、アドバイザーや研究者間の熱烈的なディスカッション、アドバイス、研究素材の提供、共同研究等により、大きな研究推進の渦ができ、全体としてきわめて高い活性を持った領域となった。例えば、領域会議であるが、毎年2回の合宿研修会に欠席するアドバイザーがほとんどなく、研究者も、1，2期生で研究期間を終了した後もきわめて熱心に参加する者がほとんどであった。

先に述べたように、領域の成果として、科学技術上の進歩に資する成果として、数々の発見があった。11 アミノ酸をコードする小分子 RNA が発生の重要なしくみに係わっていること、RNA ウイルスが人の遺伝子にとりこまれていること、小分子 RNA がタンパク質と結合して働くしくみの解明、人での RNAi に必須の酵素の発見、RNA とタンパク質を巡る多くのストーリー、生物の恒常性を保つのに必須の RNA 品質管理の多くの知見など、RNA 科学分野における先端的な成果をあげている。

また、社会・経済・文化的な価値から見たときも上記の新発見は、いずれも重要な新規研究分野や医療技術への応用の基盤としても大きな成果であることは間違いない。さらに、もっと直接に医療、農業などの経済的な貢献に近い研究も、ワクシニアウイルスを用いたがん選択的な治療薬、HIV の早期診断や潜伏感染研究に有望な知見、RNAi を応用した農業用の害虫駆除薬など世界を見渡しても画期的な研究の結果が提示されている。RNA を対象とした研究は、このように医療、農業などへの展開を目指してさらに深みと広がりを見せており、今後の発展が大いに期待されている。

1 1. 総合所見

本研究領域は、RNA をキーワードにしたために他のさきがけ領域に比してまとまりのよい領域になったと思われる。RNA 研究が、比較的近年に盛んになったことも、若い研究者の活躍の場となるなど意気込みの高い領域になるのが宿命であったともいえる。

選考会では、アドバイザーの意見が正反対になる場合もある。両方の意見を聴いた上で選考会としての結論を得るように心がけた。自由闊達な意見交換の雰囲気はこの時から醸成され、終始変わることがなかった。

領域運営は、研究者が自由な時間を最大限もてるように、領域会議の準備などを省力化した。事前の印刷物の用意はせず、会議でのパワーポイント資料のみであった。RNA のキーワードに集まった研究者であるからこそ可能であった運営かもしれない。領域会議や成果報告会などあらゆる発表の場において、質問や意見、アドバイスがとぎれることなく、熱い討議の場となったことは、当事者にはつらい場面もあったと思われるが研究の進展にはいい刺激となったことも間違いなく、各研究者を全員の参加者が支え合ったといっても過言ではない。

領域終了にあたって研究者の成果をレビューしてみると、予想した以上に出口に近い研究成果が生まれたことに驚く。基礎の研究者であるので、研究成果は基礎的な知見にとどまり、出口ははるかに先、全く見えないのも普通である。3年余という短い研究期間にこれだけの研究成果を上げ得たのは RNA に集束した領域で基礎、応用の研究者、企業の経験者をも含む多様なアドバイザーによるインキュベーション効果であったとも考えられる。

研究成果は新規な研究分野の開拓と医療などのイノベーションが求められる分野に応用されることで、国民の附託に応えられる。同時にさきがけ研究期間のアウトリーチ活動も重要と考え、ホームページでの領域からの定期的な発信、プレスリリース、成果報告会（公開シンポジウム）などにも入力した。

結果として、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、数々の表彰、昇任などに結びつき、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。

さきがけ研究者間、研究者とアドバイザー間、研究者とさきがけの外の研究者との共同研究が数多く見られた。個人型研究とされるさきがけの研究形態ではあるが、種々の要因で例えば、准教授や教授であれば大学における教育の一端を担うのが普通であり、研究者の育成にもその力量が期待される。その場合には、さきがけ研究者が個人を超えて周辺に

も大きな力を及ぼすことになる。さきがけ研究者の多面的な能力が共同研究の促進にもつながっていくものと思われる。本研究領域が存在したことによるメリットは自明ともいえるが、比較的まとまった RNA 研究者の世界で、さきがけ研究者と非さきがけ研究者の間に何らかの差別意識が生まれたとすると今後の課題といえよう。

最後に、国によるトップダウン型戦略目標の下に研究課題が設定されるさきがけ研究のしくみの中では、比較的若い研究者が対象となる。本研究領域では戦略目標ならびに領域課題の趣旨に沿った研究の範囲であれば研究の範囲や進め方は個人の自由な提案を尊重して進めた。個人型研究のさきがけ研究は、国のトップダウン型課題追求の研究であるとともに、個々人の創造性や自由な発想による研究も可能な支援制度である。今後もイノベーションにつながる数多くの研究成果が生まれてくることを期待している。

以上のように、本研究領域は RNA の幅広い領域にわたって若手研究者 28 名が意欲的な課題に挑戦し、ライフサイエンス研究ならびに技術革新の両面で大きなインパクトを与える高いポテンシャルの成果をあげたと考える。RNA 研究による生体機能の理解・制御から医療、食料、農業などへの展開を目指す研究として、引き続き本研究領域の発展を期待している。