

## CREST 研究領域「生物の発生・分化・再生」

### 追跡評価報告書

#### 総合所見

本研究領域の 14 人の研究代表者はいずれも、その分野での一流の研究者で、CREST の潤沢な研究費のサポートで着実な成果を挙げた後も、全員が順調に競争的研究費を獲得して研究を発展させ、一部は卓越した研究に発展している。その成果は研究領域終了後も一流の雑誌に数多くの原著論文として発表されており、現時点で振り返って見ても、本研究領域は CREST に要求される高いレベルで評価して学術的に大きな成功をおさめたと言ってよい。これは、本研究領域に選ばれた研究代表者の実力からして、ある意味予想されたものだが、活躍された研究者と研究総括の努力をあらためて讃えたい。

本領域から発信された学術的に特に目覚ましい成果を列挙すると、細胞の平面極性シグナル機構の上皮、及び神経形成における役割の解明(上村)、脊椎動物に共通した脳領野「手綱核」の機能解明(岡本)、生殖細胞が性を決めるしくみの解明(小林)、哺乳動物の初期発生における非対称性の起源(濱田)、嗅覚受容の脳回路構築原理(坂野)、脊椎動物に至るゲノムの進化(佐藤)などが挙げられる。それぞれのチームからは多くの人材が輩出しているが、研究の規模からしてその数はまだ満足のいくものではない。研究に参加した研究員、研究分担者が独自の研究を進展させて行く事が科学振興には欠かせない。JST は若手研究者の基礎研究の支援を更に強力に進めるべきである。

岡野チーム、門脇チーム、中山チームは、基礎研究として優れた研究成果を挙げただけでなく、それをさらに医療技術としての導出が近い段階まで発展させた。岡野チームは、本研究領域では神経幹細胞から各種神経細胞が発生分化していく分子機構を解明する基礎的研究を実施したが、この研究を更に発展させ、神経幹細胞を利用した脊椎損傷の再生医療を目指す臨床研究に繋げるところまで進展させた。門脇チームは、脂肪細胞の分化に係るアディポネクチンの機能解析を本研究領域で実施し、その後これを発展させて糖尿病をはじめとするメタボリックシンドロームの診断法や治療薬の開発に繋げている。中山チームは、細胞周期の G0 期(静止期)と G1 期間の移行に働く遺伝子の基礎研究を続け、Fbw7 遺伝子が増殖細胞を G0 期に誘導し、造血幹細胞の維持や白血病発症の阻止に重要なことを示した。また、G0 期にある「がん幹細胞」を G1 期に移行させて抗がん剤感受性を回復させる試みを実施しており、難治がんに対する新しい治療の開発として注目を集めている。以上の 3 チームの研究は、「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研究」に分類されており(平成 16 年度研究領域中間評価用資料、平成 17 年度 研究終了報告書)、本研究領域終了時から、他のチームの研究より早く応用の段階に達することが予想されているものだった。

このように、本研究領域の戦略目標「技術革新による活力に満ちた高齢化社会の実現」の達成に向けた具体的な課題「生物の発生・分化・再生の機構解明から再生医療など革新

的医療の実現を目指す」の中で、「機構解明」に関して非常に大きな成果が挙げられたことでは、委員全員が高く評価した。その一方で、「革新的医療の実現を目指す」という点で医療への道筋が見えるところまで到達したのは、上記の 3 チームのみであった。これについては、課題達成型基礎研究である CREST として十分という意見と、不十分という意見の両方があった。上記 3 チームの成果自体は委員の評価が高かったため、意見が分かれた理由は、ここまで到達したチームの割合に関する要求度の違いが大きいと考えられる。

## 1. 研究成果の発展状況や活用状況

本研究領域の 14 課題の研究代表者すべてが、研究期間終了後に科研費を助成されており、その他に、7 つが JST、3 つが文科省、厚労省などのその他の大型研究費を獲得して研究を進展させている。原著論文については、研究者によって多寡はあるものの、14 研究者全員で合計 286 件の多くの責任著者論文(1 研究者あたり平均 20.4 件)を発表している。特許は、合計 23 件の国内出願あるいは登録、10 件の国際出願・登録がなされているが、このうちの大部分が 3 研究者によるものであり、多くの研究者の出願・登録件数は 0 である。科学技術的アウトカムについては、受賞歴、学会への貢献度が検討されている。受賞に関しては、3 名が紫綬褒章を受章し、上記特許申請・登録件数の多い研究者 3 名のうち 2 名は多数の顕彰を受けている。学会活動、学会よりの顕彰、マスコミ等による報道回数、アウトリーチ活動も総じて高いレベルである。以上の事実から、のべ 14 名の研究者全員が、本研究領域終了後もその成果を基にそれぞれの研究を進展させており、研究領域の発展に有用であったことは明確である。

各研究課題において論文数や特許数のばらつきは大きいですが、これらは必ずしも研究の質を反映するわけではなく、むしろ研究チームの規模、研究スタイルの違いを反映しているように思われる。各チームはそれぞれ基礎研究、医科学への応用、ゲノム科学でのビッグデータ産出など様々に異なるベクトルに向かっている。したがって、共通の評価軸を設定する事は難しく、チームごとに個別の評価を行うことが適当と考える。主に学術的な観点より、与えられた資料の発表論文、研究概要、及び評価者が個人的に見聞した事実にもとづいて各課題担当者の本研究領域終了後の継続および発展状況の評価を述べると以下のようになる。

上村 匡：神経細胞と上皮細胞における細胞極性の形成とその役割について細胞生物学と神経発生学をまたいだ研究を継続して推進している。特に本チームが発見した細胞平面極性分子 Flamingo/Celsr の解析ではショウジョウバエおよびマウスにおける細胞生物学の基本的概念を成すもので、上村は本分野を牽引する世界のトップ研究者の一人と見なされている。

岡野栄之：発表論文、特許、再生医療開発における社会的インパクトにおいて多大な成果を挙げ続けている。今後期待されている iPS 細胞によるヒト疾患治療に向けての研究でキーパーソンとして活躍している。大規模な研究室で、多数のグループとの共同研究を調整

して成果発表につなげる強力なコーディネーターとしての能力を評価する。

岡本 仁：ゼブラフィッシュを用いた神経発生学および、技術とリソース開発において成果を挙げてきた。本研究領域終了後は発生学に基づいた神経解剖学と神経機能の接点で哺乳動物を含めた研究に発展し、先天的行動、情動などの重要課題に成果を挙げており今後益々期待される。

小林 悟：本研究領域では強力なマウス研究者(相賀由美子、松居 靖久)を分担者に加え成果を挙げた。小林チーム自体はショウジョウバエを材料に寡作ながら国際的に高く評価される成果を着実に挙げ続けている。国際的に見て極めて強力な日本の生殖細胞研究を長年リードし続けている貢献は高く評価出来る。

竹縄忠臣：脂質シグナリングと細胞骨格制御研究において世界的な第一人者としての地位を揺るぎないものになっている。

濱田博司：マウス初期胚の前後、左右軸の形成を課題にコンスタントに世界をリードする成果を挙げて、体軸の非対称性の分子的起源に迫る哺乳動物発生研究の世界的権威となっている。研究に対する真摯な態度と自らベンチに立ち小規模な研究グループを最も根本的な課題に集中させて成果を挙げる姿勢は広く尊敬を集めている。

松本邦弘：シグナル伝達に関わる広範な分野で、個別の課題に対してエレガントな回答を導く問題解決能力の高さを武器に優れた成果を挙げ続けている。共同研究が多い事もあり、研究の大きな柱、一貫性というものが見えにくい面があるが、この方の研究スタイルの一面である。

門脇 孝：医科学分野で重要性が高まっている代謝制御の分野で大きな成果を挙げ続けている。特に、脂肪細胞の分化に係るアディポネクチンの基礎研究を発展させて、糖尿病をはじめとするメタボリックシンドロームの診断法や治療薬の開発に繋げた功績は大きい。

坂野 仁：哺乳類嗅覚系における嗅神経細胞と嗅球上の糸球との間の選択的投射機構を分子レベルで明らかにした。超級の成果を挙げ続けており何も言う事はない。東大を退官され新天地で研究を継続されるとのこと、期待したい。

佐藤矩行：本研究課題で、ホヤゲノムの解読と機能解析で大きな成果を挙げた後に海産生物のゲノム解析を広範に行う方向へ転換し、ナメクジウオ、真珠貝、サンゴのゲノムを次々に解明し比較ゲノムの第一人者となった。

野田昌晴：神経発生と再生をテーマに着実な成果を挙げている。更に画期的な成果を期待したいところだが今は雌伏の時期なのだろう。

中山敬一：細胞周期の分野で優れた成果を着実に出し続けている。「細胞周期の再活性化による再生能力の賦活化」という当初の大きなゴールにはまだ道遠しの感はあるが、他所で述べる主な研究以外にも、神経突起の膜輸送システムにおける Protrudin 分子の発見など目覚ましい成果を派生している。

広海 健：神経軸索内に自立的な区画が存在し、これが神経系の編成に重要であるとのコンセプトを証明した(Neuron 2009)。極めて独自性の高い研究だが、広海自身は教授を辞職

し 2014 年 1 月からシニア URA に転向した。今後は、スーパーURA として、研究支援の側から研究の強化促進に大きな貢献をすることを期待する。

松崎文雄：ショウジョウバエ神経幹細胞の非対称性に関する研究を軸に、哺乳動物の脳の構築原理に迫る着実に研究を展開し成果をあげている。ブレークスルーを起こす次の一手を期待したい。

## 2. 研究成果の科学技術的および社会・経済的な波及効果

### 2.1 科学技術の進歩への貢献

基礎科学研究者は論文発表こそが評価を問われる舞台であり、主に論文を通して世界に影響を与え、そこに発表された成果の上に立って次世代の研究が行われる。また、応用に興味を持つ人達は、論文の中からシーズを見つけることが多い。本研究領域では、研究期間中も終了後も多数の原著論文が発表され、しかもそれぞれが著名な一流誌に掲載されている。雑誌のインパクトファクターは、科学技術の進歩への貢献に関して、また読者数に関して、およその傾向を示すに過ぎないが、本研究終了後に特にインパクトファクターの高い雑誌(Nature, Nature Cell Biol., Nature Neurosci., Nature Genetics, Science, Cell, Neuron, Dev. Cell, Cell Stem Cell, PNAS, Genes Dev.)に発表された論文が合計 27 報あり、しかもすべてのチームが 1 つは発表している。このことから、本研究領域の研究者は、研究終了後も全体として研究のレベルを高く維持し、論文が世界の研究者に読まれ、科学技術に貢献したことがわかる。

応用に向けた発生・再生研究では、2006 年の iPS 細胞作成以来、幹細胞研究が一段と盛んになった。これに対し、本研究領域では、岡野の大活躍があったものの、幹細胞の研究は少数であり、最近相次いで報告されている臓器の試験管内再構成(例えば、網膜、腎臓、毛嚢、歯、涙腺、唾液腺)等の、再生に直接関わる研究が本領域からは生まれなかった。これらの臓器再構成研究は、両生類、扁形動物などの極めてベーシックな研究対象と地道な発生学の知見に根ざしたものであるため、本研究領域発足当初にこのような展開を予測することは困難だったかもしれないが、発生・再生を謳いながら、ゲノム、シグナリング、神経機能などのやや周辺の研究を含めて採択し、古典的な発生学研究をあまり取り入れなかったことが原因とも考えられる。研究人材の育成という点では、本研究領域で活躍したチーム(ほとんどは研究代表者の研究室)の中から昇任して教授、准教授、講師、助教、および研究所のチームリーダー(または部長)の職を得たものが、それぞれ 4、13、4、6、3 名出たことが報告されている(ただし、「特任」の職は除く)。国立大学法人化以降に大学・研究所への就職状況が極めて悪くなっている点を考慮すると、人材育成にかなり貢献したことがわかる数字である。

研究者のネットワークに関しては、研究代表者の数名が学会で重要な役職につき、国際的な専門誌の編集委員をする等の活躍をして、研究者コミュニティに貢献したことが大きい。

## 2.2 社会・経済的な波及効果

医学への貢献の観点からは、岡野チームと門脇チームが進んだ成果を出している。また、最近になって中山チームの成果も、医療までの過程はまだ遠いものの、医学への貢献の可能性として大きく注目されるようになった。

岡野チームは、一貫して神経幹細胞から分化神経組織が形成される過程を分子レベルで明らかにしている。特に iPS 細胞に注目し、研究課題終了後、霊長類マーマーモセットを用いた脊髄損傷モデルを用いてヒト iPS 細胞投与によって脊髄損傷治療に成功したことは、将来的な iPS 細胞による再生医療を推進する上での大きな成果となった。また、転写因子 Sox21 が内耳の発生に重要な役割を果たしていることを発見し、その延長上に、内耳の発生機構を解明することができれば治療困難な感音性難聴の治療方法の開発につながる期待がある。岡野の研究チームの特徴は、人的・経済的リソースを結集することで、種々のプロジェクトを平行して走らせ、その結果として最終目標に到達しようとするところにある。独自に開発した遺伝子改変マーマーモセットは、マウスなどの齧歯類にくらべて遙かによいヒトモデルであり、これを利用して種々の疾患モデルを樹立し、iPS 細胞等を使った再生治療の前臨床研究に役立たせようとしている。

門脇チームは、脂肪細胞の分化に関する基礎研究から、メタボリックシンドロームに対する治療薬創製にまで繋げることに成功している。本研究領域においては、代謝病克服に向けての分子標的としてアディポネクチン受容体を同定し、その後、アディポネクチンの抗糖尿病作用に注目した薬剤の開発を進めている。その努力は、アディポネクチン受容体に対する小分子アゴニスト化合物の発見に結びついた(Nature, 2013)。同化合物の投与により、肝臓と筋肉においてアディポネクチン作用を誘導することができ、マウス糖尿病モデルにおいて、糖尿病の発症の遅延と延命効果を認めた。これらの成果は、門脇チームと東京大学創薬オープンイノベーションセンター、理研等との共同研究の結果生まれたものであり、大学発の創薬のロールモデルとしても注目される。

中山チームは、本研究領域で、タンパク質ユビキチン化修飾を行う E3 酵素(ユビキチンリガーゼ)の 1 つである Fbw7 が増殖細胞を G0 期(静止期)に誘導すること、造血幹細胞の維持や白血病発症の阻止に重要なことを明らかにした(Genes Dev. 2008)。また、近年、がん組織の中には G0 期にある「がん幹細胞」が存在し、それらが増殖をしないために抗がん剤に抵抗性を示し、治療後に再発が起きると考えられるようになったため、G0 期からの脱出が注目されるようになった。そこで中山らは、慢性骨髄白血病モデルマウスで Fbw7 タンパク質を欠損させることにより白血病のがん幹細胞に増殖をさせ、抗がん剤感受性を持つようにできることを示した(Cancer Cell 2013)。これにより、Fbw7 タンパク質の阻害剤を開発すれば、難治がんに対する新しいがん治療ができるとして、大きな注目を集めている。

以上の成果は、いずれも社会的・経済的な波及効果が期待でき、高齢化社会に対応した革新的医療を実現することを目指す本研究領域の戦略目標に到達した成果と言える。また、上記の 3 チーム以外でも、具体的な応用への見通しはまだ見えないが、神経系の再生医療、

薬物の神経毒性評価、社会行動異常の治療、遺伝病の治療、がん細胞の転移防止、不妊治療、アコヤガイの養殖改良、サンゴ礁の保全などにつながる可能性がある成果が出ている。

### 3. その他特記すべき事項

コメント 1:

研究課題の採択および中間評価・事後評価の評価者はほとんどアカデミア出身者で占められている。このような構成で CREST の成果として求められる革新的医療の実現など実用化に向けた評価が十分できるのか不安が残る。採択の段階から産業界出身者に加え、初期の段階から実用化に向けた可能性を評価しておくことが極めて有用な解決策となり、基礎研究が基礎研究だけで終わらせることなく、広く国民や社会に役立つ技術シーズに結び付ける研究として進展するよう、換言すれば納税者に対する説明責任を果たせる研究となるよう、CREST 運営の改善・進化を求めたい。

コメント 2:

CREST プログラムは、1995 年、国の政策目標に焦点を当てた目的基礎研究をトップダウン型で進める新しい試みとしての新しいシーズを開拓する目的から始まったが、現在は、応用研究への発展、産業界への導出を特に重視している。応用研究は一つの方向性に縛られるため、科学研究で尊重されるべき意外な結果の観察、解析、説明を見逃す恐れが危惧される。基礎研究成果の中から、必ずしも応用展開に縛られることなく研究領域開拓を加速させる中～大型競争的研究費が減少しているように思われるので、10 年後、20 年後の我が国のイノベーションシーズを枯渇させないためにも基礎研究にも注力して欲しい。

提言:

このようなコメントに答えるには、(1)シーズを生む基礎研究をあらかじめ予測できるか、生まれたシーズの大きさも含めた調査、(2)基礎研究、橋渡し研究、応用研究に国の予算をそれぞれどのくらい支出するのが適当か、国の研究力育成や人材育成も含めた判断、(3)国家の予算で行う研究と民間企業の予算で行う研究の役割分担をどのように考えるか、(4)CREST は様々な研究支援の中でどのような位置を占めるかなど、大所高所から CREST 制度の意義を考えることが必要と思われる。

以上