

## 戦略的創造研究推進事業(CREST)における 研究領域「脳を知る」追跡評価報告書

### 総合所見

研究領域『脳を知る』は、「脳の発生・分化機構」、「神経回路網の構造、機能と形成機構」、「脳の高次機能（記憶、学習、意識、情動、認識と生体リズムなど）」という具体的な目標を設定して人間のはたらきの根源である脳の機能を理解することを目標としている。この目標を達成すると期待される研究課題を平成7年から11年採択まで26件採択し、推進した。研究成果の発展や活用の状況は、発表論文の量と質の両面において、領域全体としては非常に高いと総括できる。結果的に、『脳を知る』分野において我が国のみならず世界の科学技術の発展に大きく貢献したといえる。この点で、研究領域『脳を知る』による研究支援は、大成功であったと総括できる。

この当時大学などの研究機関における研究費の主体は科学研究費補助金（科研費）であったが、大型の助成は少なく、また大型助成の多くは、既に establish した年長の研究者が獲得することが多い状況にあった。そのような状況で、新しく誕生した CREST の本研究領域では、当時 30 代後半から 40 代の中堅・若手研究者の提案を多く採択した点が特徴である。制度開始から 15 年、最後の採択から 11 年を経た現在、これらの研究者のほとんどが、我が国の神経科学分野において指導的な地位にあり、主要な研究機関の現職教授または主任研究員として、世界をリードする研究を続けている。研究科長、研究所長、センター長など組織の要職にあるものもあり、また多くがそれぞれの所属機関を代表するような活発な研究グループを形成している。この意味で、採択時に将来のわが国の神経科学を担うべき研究者を選び出し、それを大きく開花させるような研究支援を行ったという点で、本研究領域の果たした役割は極めて大きく、大成功であったといえることができる。

それぞれの分野でマイルストーンというべき重要な発見がなされるとともに、遺伝子改変マウス作製の技術革新、細胞特異的な誘導型遺伝子改変マウス技術の確立、神経幹細胞の同定、単離、濃縮技術の確立などの技術革新がなされた。また、研究終了後も大変活発に研究が継続されており、本研究による学術的な波及効果は大変大きい。採択課題はいずれも基礎神経科学分野であったが、神経幹細胞を利用した神経障害からの機能回復の試み、アルツハイマー病の発症機構の一端の解明、行動制御の神経機構の解明によるブレインマシンインターフェースの基盤データの蓄積など、神経疾患・障害の診断、治療、創薬などに大きな波及効果をもたらしている。

一方チームによって目標の達成度や成果としての発表論文の質・量においてはかなり大きな違いがみられた。研究代表者自身の先駆的な研究を多方面から補完、展開する研究チームを構成することによって、卓越した成果を挙げることに成功した研究や、研究代表者を中心とする小規模のグループで独創性と水準の高い成果を挙げることに成功した課題は CREST の在り方として特筆に値する。また、目標の達成度の点においても研究課題に

よって大きな相違が認められ、ほぼ完全に当初の目標を達成して大きな成果を挙げた課題や、研究の進捗が期待されたレベルに至っておらず目標の達成において不満が残るという事後評価を得た課題もある。このような事例が生じるのは当然であるが、自由な発想に基づいて実施される科研費と CREST は異なる面があり、領域の総括やアドバイザーによる採択課題の決定、課題での作業仮説、研究計画や研究グループの妥当性などについて、研究代表者との意見交換、助言などの研究マネジメントによって改善される部分も大きかったのではないかと推察する。研究期間の途中で新たなシーズを見出し、それが CREST 期間後に大きく展開していった例などもあり、領域総括やアドバイザーによる適切な判断・運営が必要である。領域の発足と課題研究の推進をとおして新しい、独創性の高い成果が生み出されることによって脳の機能の理解が進み、そのことが新しい研究のブレイクスルーを生み出すための研究手法、技術、概念の創造に貢献している。さらに、医療、福祉に繋がる取り組みや新しい科学技術の振興に繋がる取り組みも少なからず生み出され、社会的・経済的な波及効果も十分であったといえる。こういった大型研究費の投下はその領域にとってインパクトの大きい仕事が、数は少なくとも出てくるかどうか重要であると考えるが、その点では本研究期間については十分な、予想以上の成果を上げたと評価できる。

## 1. 研究成果の発展状況や活用状況について

本研究期間の全論文数は 1930 報であり、採択された代表研究者が 26 名であるので、1 研究チーム当たり、年平均約 15 報の論文発表をしていることになる。全国の基礎神経科学分野のトップレベルの研究室の 1 年あたりの発表論文数が 5 報程度であることを考慮すると、年平均約 15 報という数字は素晴らしいといえることができる。しかも数だけでなく、論文の質が素晴らしい。被引用件数 100 以上の論文が 172 編、引用回数 Top 1%に入る論文が 29 編もあり、これは調査対象論文 1425 編の 1% (14.25) を大きく上回っており、これも大変素晴らしい成果と言える。さらに、成立特許数が 46 件もあり、研究期間終了後も多くの論文(1293 編、被引用件数 100 以上の論文 31 編)を発表し続けており、代表研究者の研究レベルの高さを物語っている。特筆すべきは、26 名の代表研究者の多くが 2010 年現在、第一線の研究者として大活躍おり、我が国の神経科学研究において、それぞれが中心的な役割を演じていることである。

研究課題は脳の分子、シナプス機能からシステムとしての機能、さらに病態に至るまで極めて多岐にわたったが、目標の達成度や成果としての発表論文の質・量においてもかなり大きな違いがみられた。研究代表者自身の先駆的な研究を多方面から補完、展開する研究チームを構成することによって、卓越した成果を挙げることに成功した岡野、野田、藤沢、小澤、芳賀や、研究代表者を中心とする小規模のグループで独創性と水準の高い成果を挙げることに成功した金澤、河野、丹治らの課題は CREST の在り方として特筆に値する。

また、人材育成の面からは、26名の研究代表者のほとんどが、現在、我が国の神経科学分野において、指導的な地位にあり、東京大学、京都大学、大阪大学、慶応大学、東北大学、理化学研究所、生理学研究所、基礎生物学研究所など、我が国の主要な研究機関の現職教授または主任研究員が19名おり、活発な研究活動を続けていることが分かる。これらのうち、研究科長、研究所長、センター長など組織の要職にあるものもおり、また多くがそれぞれの所属機関を代表するような活発な研究グループを形成している。

## 2. 研究成果の科学技術的および社会・経済的な波及効果について

### 2.1 科学技術の進歩への貢献

科学技術の進歩への貢献はCRESTの重要なミッションの一つであるが、この点においても十分大きなインパクトがあったと判断される。具体的な例をいくつか挙げると、

1) 岡野の研究が発足時はRNA結合蛋白質などの研究に基づく脳神経系の細胞多様性の形成機構の解明をめざしていたが、研究の展開の過程で神経幹細胞プロジェクトを立ち上げ、終了後の研究も神経幹細胞、神経再生を中心とした研究において多くの成果を上げた。この点は論文数などの数値的なデータにおいても裏付けられている。CRESTは戦略目標達成型の研究であるが、当初の計画研究の中から出てきた新たなシーズに柔軟に対応し、成功した例といえる。事後評価において「個々の問題の追求には、もっと集中したアプローチが必要なのではないか」という批判があったとあるが、10年後の評価としてはその時点ですでに新たな戦略が大きく展開する状態であり、それが成功したと考える。基礎研究として開始した課題であるが、現段階では神経再生治療といった出口に近いところに発展していることも、基礎研究の重要性を示している。

2) 津本らの神経栄養因子BDNF研究はシナプス活動とBDNFの関係を示し、大きなインパクトを与えるとともに、最近では知能やうつなどとの関連でも注目を浴びるようになってきている。

3) 臨床関連では金澤が単一神経細胞の遺伝子発現を検出するシステムの開発を行ったが、その後このテクノロジーを用いて臨床材料の単一細胞の解析が行われ、ALS研究などでも威力を発揮した。

4) 井原はアルツハイマー病の病態研究を一貫して行い、CRESTでは $\beta$ -アミロイドタンパク質A $\beta$ 40、42の病態における意義を明らかにするとともに、その後もその研究を進化させ、最近では膜内で前駆タンパク質APPが3アミノ酸残基ずつ切断されるという新しい仮説を提唱、証明して注目を浴びている。

5) 遺伝子改変技術は現在神経科学の標準技術であるが、勝木は我が国の遺伝子改変の第一人者であり、多くの遺伝子改変マウスを自らの研究室で作製して多くの研究者に供給し、神経科学の進展に大いに貢献した。三品はC57BL/6系統のES細胞を樹立し、C57BL6

を用いたコンディショナルノックアウトマウス作製法を確立し、127SV 系統の ES 細胞を用いた従来の遺伝子改変マウスの問題点を解決した。また細胞特異的かつ誘導型の遺伝子改変マウス作製技術を確立し、シナプス形成・機能研究を展開し、精神発達遅滞の遺伝子のひとつを発見するなど、精神疾患を含む臨床関連研究へも発展している。

6) 重本は、凍結切断レプリカ免疫標識法を確立し、シナプス部位などの膜機能分子を定量的に計測する技術を確立した。

7) 野田による網膜視蓋投射を制御する新物質の発見、藤澤によるニューロピリン、プレキシンによる軸索伸長制御と神経回路形成の研究、村上による交差性軸索ガイダンスのメカニズムの解明、丹治による前頭前野による行動制御の神経機構の解明などは、神経科学の教科書に載るような重要な発見である。

8) 丹治、三品は 2005 年から発足した文部科学省特定領域研究「統合脳」5 領域の代表を務めており、丹治は「統合脳」5 領域代表として高次脳機能のみならず、脳科学全体の発展に貢献した。三品の CREST で確立されたコンディショナルノックアウトマウス作製法は「統合脳」「包括脳」といった特定領域研究を通じて多くの研究者の研究の進展に貢献している。

以上、『脳を知る』領域の発足と課題研究の推進をとおして新しい、独創性の高い成果が生み出されることによって脳の機能の理解が進み、そのことが新しい研究のブレイクスルーを生み出すための研究手法、技術、概念の創造に貢献したことは間違いない。

## 2.2 社会・経済的な波及効果

本研究領域名「脳を知る」に象徴されるように、採択課題はほとんどが基礎神経科学に関するものであり、脳神経系の作られ方、働き方の基本原理を解き明かそうとするもので、応用や産業化を目的とした研究とは異なる。また一般的に臨床応用指向の研究においても、10 年という短期間では具体的に社会・経済的な影響を与えるようなものが出てくることはなかなか難しいが、以下の点は今後実用化につながる可能性があり、重要である。

1) 岡野らの神経再生研究は iPS 細胞（山中伸弥教授）の開発と連動して、実用化段階に入ることが予想され、医療・福祉の向上、あるいは関連産業への波及効果が期待され、一般社会やマスコミから多大な関心を寄せられている。また 2009 年には、(財) 実験動物中央研究所と共同で世界初のトランスジェニックマーモセットを誕生させ、極めて大きな反響を得た。

2) 金澤は、ヒト脳凍結切片からのレーザーダイセクション法と超微量 RT-PCR 法を改良して、ヒト脳の単一神経細胞レベルでの神経変性疾患関連の解析法を確立した。また siRNA によって、CAG リピートの異常伸長を抑制することでハンチントン病モデルマウ

スの機能改善をもたらすことを示し、神経変性疾患の治療への道を開いたことで注目を集めた。

3)井原はアルツハイマー病の病態マーカーとしての A $\beta$ 40,42 の ELISA 定量法を開発し、実用化している。また、科研費特定領域の「先端脳」を組織し、脳科学全体の発展に寄与するとともに、J-ADNI (Japan Alzheimer Disease Neuro- imaging Initiative)など臨床関連の研究体制も組織し、アルツハイマー病の自然経過をイメージングと A $\beta$ 40,42 のようなマーカーを含め、大規模に把握することにより、日本の認知症研究全般の発展に寄与している。これらの活動により、将来、診断や創薬などのプロセスの効率化が可能になると予想される。今後 CREST 研究によって明らかにされた、病態に基づく治療が開発されれば、将来的に社会経済的波及効果が期待される。

4) さらに純粋な基礎研究ではあるが、丹治や河野の研究から明らかになってきた行動制御の神経機構の知見は、現在発展が著しいブレインマシンインターフェイスの基盤となる知識の一端として、重要であり、近い将来の産業創設にも大いに貢献する可能性が高い。

### 3. その他特記すべき事項

#### 1) CREST 採択に関して

①金澤の CREST への参加は、脳神経領域の臨床の研究室が CREST に採択されたものとしては初めてであったが、臨床の研究室に PhD が加わって研究を展開するといった従来日本では無かった研究体制を展開できたインパクトは大きく、その後 CREST に臨床研究室から参画するきっかけにもなった。

②1 項に記したように、本領域の 26 名の研究代表者のほとんどが、現在、教授や所属機関を代表するような活発な研究グループを形成していることは、本研究の募集があった 15 年から 10 年前に、30 代後半から 40 代の、伸び盛りの中堅・若手研究者の提案を採択したことによって、もたらされた結果であると考えることができる。本研究制度の特記すべき、成功点であるといえる。

#### 2)CREST 研究費に関して

①日本の脳科学は CREST や理研脳科学総合研究センターの設立に見られるように 1990 年後半に新たな展開を迎えた。分散型メガサイエンスといった考えがあったと聞くが、個々の研究はそう大型ではないが、全体としては大型の研究費を要するという意味で、新たなサイエンスを形成するためにはこうした大規模な研究資金の注入が必要だったと思われる。10 年を経て、日本の脳科学はそれに見合った展開を遂げていると評価した。またこういった大型研究費の投下は、その領域にとってインパクトの大きい仕事が数少なくとも出てくるかどうか重要であると考えますが、その点では本研究期間については十分な、予想以上の成果を上げたと評価できる。

②上述のように、CREST 研究によって脳研究に大きく研究費が出され、またその成果が発揮されたことは特記すべきである。しかしこの時期の CREST に続き脳科学研究領域が直接継続されなかったため、大型研究費を維持できないことで、脳科学に対する研究費が一時的に減少するという事態に陥ったことはよく知られている。脳科学のような新しい領域として発展しだしたところで研究資金が中断したのは残念なことであった。今回の追跡調査を見ると他の大型研究費を継続できた方々が多くいることはそれだけ CREST によって基盤形成が出来たといえるのか、あるいはそれだけの実力のある方が CREST に選ばれたと考えるべきかについては判断しかねるが、日本の脳科学全体の展開を考えれば、CREST が継続していたほうがより成果を上げられたのではないかと思われる。JST には、今後の CREST における継続の必要性について検証をお願いしたい。

③この時期の日本の脳科学研究は CREST によって大きく展開することが出来た。しかもアメリカとは異なり、疾患研究にとどまらない広範な脳科学に研究支援が出来たことはその後の日本の脳科学が第一線で活躍する原動力となったと思われる。疾患研究においてはアメリカが資金をそこに集中したために、日本の疾患研究はそれに競合するだけの勢力を形成するのは困難であったが、この時期の研究代表者達の努力によって最近では領域によっては先行するものも出てきている。

### 3) 研究マネジメントに関して

自由な発想に基づいて実施される科研費と CREST は異なる面があるので、この制度の成功には領域の総括やアドバイザー、JST による採択課題の決定、課題での作業仮説、研究計画や研究グループの妥当性などについて、研究代表者との意見交換、助言などの研究マネジメントが大変重要であると考えられる。

### 4) 追跡評価資料に関して

追跡評価資料は研究代表者を中心に纏めているが、論文の **corresponding author** には研究チームの代表や、共同研究者名に印をしておいた方が、その論文にどの程度の関与であったかがわかりやすい。また、グループとしての研究である場合、グループの中（共同研究者）からどの程度その後の展開に寄与しているかの評価もあってよいのではないかと思われる。