

**(独) 科学技術振興機構
戦略的創造研究推進事業
個人型研究(さがけ)
追跡調査報告書**

**研究領域「認識と形成」
(2000-2005)
研究総括 江口吾朗**

2010.3.26

< 目次 >

概要.....	1
第 1 章 追跡調査について.....	2
1.1 調査の目的.....	2
1.2 調査の対象.....	2
1.3 研究領域の概要.....	2
第 2 章 全研究課題（研究者）の発展状況.....	5
2.1 参加研究者全員に対するアンケート調査.....	5
2.2 参加研究者全体の動向.....	6
2.2.1 研究者の職位の推移.....	6
2.2.2 論文、総説・解説の発表件数の推移.....	7
2.2.3 著書件数の推移.....	8
2.2.4 特許出願件数の推移.....	9
2.2.5 招待講演件数の推移.....	10
2.2.6 研究者の受賞.....	12
2.2.7 研究者の研究助成金獲得状況.....	16
2.2.8 参加研究者の研究成果と発展状況.....	19
2.2.9 さきがけ研究の意義.....	37
2.3 第 2 章のまとめ.....	39
第 3 章 研究成果から生み出された科学技術的、社会的及び経済的な波及効果.....	40
3.1 詳細調査の内容.....	40
3.2 代表事例の発展状況.....	40
3.2.1 サイトカニン合成酵素による植物形態形成の制御（柿本 辰男 第 1 期）.....	40
3.2.2 細胞系譜マッピングによる哺乳類の胚軸形成機構の解析 （藤森 俊彦 第 1 期）.....	45
3.2.3 腎臓発生の分子生物学的解析とその応用（西中村 隆一 第 3 期）.....	50
3.2.4 培養系での魚類始原生殖細胞からの個体創生技術の確立 （吉崎 悟朗 第 3 期）.....	54
3.3 第 3 章のまとめ.....	58

概要

本資料は、戦略的創造研究推進事業の個人型研究（さきがけタイプ）（以下、さきがけ）の研究領域「認識と形成」（2000-2006 年）において、研究終了後一定期間を経過した後、副次的効果を含めて研究成果の発展状況や活用状況等を明らかにし、独立行政法人科学技術振興機構（JST）事業及び事業運営の改善等に資する追跡調査をし、まとめたものである。

「認識と形成」は、生物の内的あるいは外的要因を認識してフレキシブルに形づくりを営み、また部分的欠損を自ら修復しようとする生物に固有の能力に注目した研究領域であり、単に個体発生や再生のみならず、細胞そのものの構造形成をはじめ、生体防御系・内分泌系、神経系などによる生体の恒常性維持機構、さらには個体集団の形成等に関する研究を含む。その第 3 期の研究者が研究を終了したときから 4 年を経過した時点で、参加研究者全員 33 名を対象として調査を行った。

まず、参加研究者全員に対して、論文、特許、研究助成金、招待講演、受賞などに関するアンケート調査を実施し、33 名全員から回答を得た。アンケート調査結果及び補足的な調査結果を基に、研究総括と相談の上、代表事例を抽出し、選定された研究者 4 名に対して、詳細インタビュー調査を実施した。

アンケート結果から、さきがけ期間中、及び終了後から追跡調査時点までの、職位、論文発表件数、特許出願件数、研究助成金獲得額などを比較し、さきがけ期間中に比して、さきがけ終了後に研究活動が向上していることを確認した。職位については、追跡調査時点で教授である研究者は 14 名おり、それぞれの分野でリーダー的存在として活躍している。論文発表件数では、さきがけ期間中の平均 1.6 報／人・年からさきがけ終了後には平均 2.7 報／人・年と 1.7 倍に増加しており、招待講演件数でも、さきがけ期間中の平均 0.9 回／人・年からさきがけ終了後には年平均 1.9 回／人・年と 2.0 倍に増加しており、さきがけ終了後の発展の状況を見て取ることができる。研究助成金に関しては、さきがけ期間中・終了後合わせて 1 億円以上の研究助成金を獲得した研究者が 11 名（うち 3 億円以上が 3 名）みられた。また、さきがけ研究の意義に対する意見は、回答のあった 30 名中 29 名が自身の研究に役立ったと考えており、8 名が何らかの制度・運営に関する改善等の意見を持つという結果になった。具体的には、若手研究者に対して非常に大きな自由度と責任を与えてその後の研究の足がかりとなる基礎研究を行うことを可能にしたこと、他の研究者との交流やネットワークの形成がさきがけ期間中及び終了後も引き続き、非常に有意義であったこと等の利点についての意見があった。一方で、さきがけ研究の課題としてはプロジェクト期間の短さ、事務手続き簡素化、JST のサポートの改善などの意見が寄せられた。

詳細インタビュー調査は、研究総括へのヒアリングを通じて、詳細調査対象となる研究者を 4 名選定した。いずれの研究者も時間はかかるが本質を突き詰めるテーマを選択し、3 年間じっくりと研究に取り組み、研究基盤を確立した上で、それをさらに現在まで大きく発展させていることが明らかとなった。

第1章 追跡調査について

1.1 調査の目的

戦略的創造研究推進事業の個人型研究さきがけにおいて、研究終了後一定期間を経過した後、副次的効果を含めて研究成果の発展状況や活用状況を明らかにし、JST 事業及び事業運営の改善等に資するために追跡調査を行う。

1.2 調査の対象

本追跡調査はさきがけ研究領域「認識と形成」（2000-2006 年）の研究課題全てを対象とする。表 1-1 に調査対象と調査対象期間を示す。

表 1-1 調査対象と調査対象期間

	さきがけ期間	さきがけ終了後調査対象期間	研究課題数
第 1 期	2000 年 10 月 - 2003 年 9 月	2003 年 10 月 - 2009 年 3 月	14
第 2 期	2001 年 12 月 - 2005 年 3 月	2005 年 4 月 - 2009 年 3 月	10
第 3 期	2002 年 11 月 - 2006 年 3 月	2006 年 4 月 - 2009 年 3 月	9

1.3 研究領域の概要

「認識と形成」の研究総括は江口 吾朗（学校法人尚絅学園 理事長）であり、研究領域の概要は以下のとおりである。

「認識と形成」は、生物の内的あるいは外的要因を認識してフレキシブルに形づくりを営み、また部分的欠損を自ら修復しようとする生物に固有の能力に注目しながら、遺伝子、分子、細胞等生物の構成要素の機能に基礎を求め、生物の形づくりと形の修復を制御している細胞内や細胞間の認識、情報伝達、各種調節因子の機能的カスケードなどについて研究する領域である。単に個体発生や再生のみならず、細胞そのものの構造形成をはじめ、生体防御系・内分泌系、神経系などによる生体の恒常性維持機構、さらには個体集団の形成等に関する研究を含んでいる。

この領域の概要に沿って研究を行うため、10 人の領域アドバイザーを定め、研究者の指導にあたった。表 1-2 に領域アドバイザーを示す。

表 1-2 領域アドバイザー

領域アドバイザー	さがけ終了時の所属・役職
井出 宏之	東北大学大学院 生命科学研究科 教授
大箸 信一	金沢工業大学 ゲノム生物工学研究所 教授
岡田 清孝	京都大学大学院 理学研究科 教授
坂野 仁	東京大学大学院 理学系研究科 教授
笹井 芳樹	(独) 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター グループディレクター (2001 年 4 月～2003 年 3 月)
竹市 雅俊	(独) 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター センター長 (2000 年 4 月～2001 年 3 月)
谷口 功	熊本大学 工学部 学部長
藤澤 幸夫	大阪大学 知的財産本部 特任教授
安田 國雄	奈良先端科学技術大学院大学 学長
山森 哲雄	自然科学研究機構 基礎生物学研究所 教授

研究課題（研究者）の公募は、2000 年度から 2002 年度までの間に 3 度行い、総計 33 件の研究課題を採択した。表 1-3 に各期の研究課題名、研究者ならびに所属と役職を示す。

さがけ期間中の成果には世界的に傑出したものが多く、領域事後評価報告書では、特筆すべき成果として下記が挙げられている。

- ✓ 医療への応用が期待される研究としては、安達（山田） 卓の組織構築に際して異常細胞排除するための非自律的細胞死を発見したこと。また、川口 義弥の膵臓形成に関与する遺伝子 *ptf1* の導入マウスを用いて、異所性膵組織の誘導に成功したこと。そして、柳 茂の神経回路網に関わる分子情報伝達システムの解析から神経病解明に繋がる成果などが挙げられる。
- ✓ 基礎的な研究成果として高く評価されるのは、桑原 一彦の新規 RNA プライマーゼ ANP が胎児形成における細胞の増殖・分化制御機構に重要な役割を果たすことを明らかにした研究、柿本 辰男が、植物ホルモンであるサイトカイニンによる形態形成制御のしくみを解明した研究。また、上田 昌宏が細胞走化性運動制御に関わる三量体 G 蛋白質共役受容体の働きを 1 分子レベルで解明したことや、吉崎 悟朗が魚類において始生殖細胞から個体まで育成する系を確立したことが挙げられる。

表 1-3 研究課題と研究者（第 1 期、第 2 期、第 3 期）

期（採択年度）	研究課題名	研究者	さがけ採択時の所属・役職	さがけ終了時の所属・役職	追跡調査時の所属・役職
第 1 期(2000 年度)	モルフォゲンシグナル分子の濃度調節による病的組織の修復	安達（山田） 卓	名古屋大学大学院 理学研究科 助手	神戸大学 発達科学部 助教授	学習院大学 理学部 生命科学科 教授
	昆虫の変態時に見られる神経回路網の再編成機構	栗崎 健	科学技術振興事業団 さがけ研究者	東京大学 分子細胞生物学研究所 助手	University of Massachusetts Medical School, Department of Neurobiology Research Assistant Professor
	神経細胞が極性を獲得する機構	稲垣 直之	奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 助教授	奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 助教授	奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 准教授
	1 分子計測による細胞性粘菌の走化性応答の解析	上田 昌宏	科学技術振興事業団 さがけ研究者	（独）科学技術振興機構 さがけ研究者	大阪大学大学院 生命機能研究科 特任教授
	サイトカニン合成酵素による植物形態形成の制御	柿本 辰男	大阪大学大学院 理学研究科 助手	大阪大学大学院 理学研究科 助教授	大阪大学大学院 理学研究科生物科学専攻 教授
	線虫における生殖顆粒の機能解析	川崎 一郎	国立遺伝学研究所 さがけ研究者	（独）科学技術振興機構 さがけ研究者	建国大学（Konkuk University）助教授
	ハキリバチによる昆虫の空間認識と巣の形成機構の解析	金宗 潤	科学技術振興事業団 さがけ研究者	（独）科学技術振興機構 さがけ研究者	京都大学 医学部附属病院 臓器移植医療部 産官学連携研究員
	粘菌を用いた認識と形成の数理解析によるアプローチ	高松 敦子	科学技術振興事業団 さがけ研究者	（独）科学技術振興機構 さがけ研究者	早稲田大学 理工学術院 教授
	嗅覚神経回路の形成と再生の分子基盤	坪井 昭夫	東京大学大学院 理学系研究科 助手	東京大学大学院 理学系研究科 助手	奈良県立医科大学 医学部 生命システム医科学 教授
	鳥類中枢神経系の可塑的な形態形成	浜崎 浩子	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 助教授	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 助教授	北里大学 一般教育部 教授
	多様な中枢神経系のプロトカドヘリンによる形態形成の制御	平野 伸二	愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所 研究員	（独）科学技術振興機構 さがけ研究者	高知大学 医学部 准教授
	形態形成時の受容体による位置情報の提示機構	平本 正輝	科学技術振興事業団 さがけ研究者	（独）科学技術振興機構 さがけ研究者	米国スクリプス研究所 研究員
	細胞系譜マッピングによる哺乳類の胚軸形成機構の解析	藤森 俊彦	京都大学大学院 医学研究科 助手	京都大学大学院 医学研究科 助手	自然科学研究機構 基礎生物学研究所 教授
第 2 期(2001 年度)	神経細胞の軸索成長の基本的メカニズム	湯浅（河田） 純一	岡崎国立共同研究機構 基礎生物学研究所 助手	（独）科学技術振興機構 さがけ研究者	米国 Northwestern University Feinberg School of Medicine Postdoctral research fellow
	左右相称動物の共通祖先のボディープランの究明	秋山（小田） 康子	科学技術振興事業団 さがけ研究者	（独）科学技術振興機構 さがけ研究者	JT 生命誌研究館 日本学術振興会特別研究員
	軟骨に特異的な遺伝子機能による軟骨分化制御の解明	浅原 弘嗣	科学技術振興事業団 さがけ研究者	国立成育医療センター研究所 移植・外科部 部長	国立成育医療センター研究所 移植・外科研究部 部長
	大脳皮質の生後発達の分子基盤	岩里 琢治	理化学研究所 脳科学総合研究センター 研究員	（独）理化学研究所 脳科学総合研究センター行動遺伝学技術開発チーム 副チームリーダー	情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 教授
	眼の形態形成制御遺伝子の機能的カスケードの解明	太田 訓正	熊本大学大学院 医学研究科 助手	熊本大学大学院 医学薬学研究部 助教授	熊本大学大学院 医学薬学研究部 准教授
	成長円錐の運動解析による神経細胞形成へのアプローチ	加藤 薫	（独）産業技術総合研究所 脳神経情報研究部門 研究員	（独）産業技術総合研究所 脳神経情報研究部門 主任研究員	（独）産業技術総合研究所 脳神経情報研究部門 主任研究員
	胎児形成における DNA 複製酵素系の制御機構	桑原 一彦	熊本大学 医学部 助手	熊本大学大学院 医学薬学研究部 講師	熊本大学大学院 医学薬学研究部 准教授
	初期発生における母性 RNA の時空間的制御機構	中村 輝	筑波大学 生物科学系 講師	（独）理化学研究所 発生・再生科学総合研究センターチームリーダー	（独）理化学研究所 発生・再生科学総合研究センターチームリーダー
	遺伝子機能によるテントウムシ斑紋のパターン形成機構	新美 輝幸	名古屋大学大学院 生命農学研究科 助手	名古屋大学大学院 生命農学研究科 助手	名古屋大学大学院 生命農学研究科 助教
	ほ乳類の精子形成を支える幹細胞の究明	吉田 松生	京都大学大学院 医学研究科 助手	京都大学大学院 医学研究科 助手	自然科学研究機構 基礎生物学研究所 生殖細胞研究部門 教授
第 3 期(2002 年度)	脊椎骨形成の制御遺伝子ネットワークの系統発生学的解析	和田 洋	京都大学大学院 理学研究科 助手	筑波大学大学院 生命環境科学研究科 助教授	筑波大学大学院 生命環境科学研究科 教授
	ptf1a 遺伝子導入による異所性膵組織誘導の機能解析	川口 義弥	京都大学大学院 医学研究科 助手	京都大学大学院 医学研究科 助手	京都大学大学院 医学研究科肝胆膵・移植外科学教室 助教
	神経軸索側枝の形成機構	川崎 能彦	国立遺伝学研究所 総合遺伝研究系 助手	情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 助手	情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 助教
	弾性線維の形成と再生の分子機構	中邨 智之	科学技術振興事業団 さがけ研究者	京都大学大学院 医学研究科 助教授	関西医科大学 医学部 教授
	腎臓発生の分子生物学的解析とその応用	西中村 隆一	東京大学 医科学研究所 客員助教授	熊本大学 発生医学研究センター 教授	熊本大学 発生医学研究所 教授
	神経細胞のダイナミクスにおける情報統合機構	服部 光治	東京大学 医科学研究所 助手	名古屋市立大学大学院 薬学研究科 助教授	名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授
	メダカ未分化生殖腺の精巣への分化のしくみ	松田 勝	科学技術振興事業団 さがけ研究者	（独）科学技術振興機構 さがけ研究者	宇都宮大学 バイオサイエンス教育研究センター 准教授
	神経回路網形成の分子情報伝達システムの解明	柳 茂	神戸大学大学院 医学系研究科 助教授	東京薬科大学 生命科学部分子生化学研究室 教授	東京薬科大学 生命科学部 分子生化学研究室 教授
	培養系での魚類始原生殖細胞からの個体創生技術の確立	吉崎 悟朗	東京水産大学 資源育成学科 助手	東京海洋大学 海洋科学部 助教授	東京海洋大学 海洋科学部 准教授
	細胞運動制御の単分子スペckル法による総括的解析	渡邊 直樹	京都大学大学院 医学研究科 助教授	京都大学大学院 医学研究科 助教授	京都大学大学院 医学研究科 准教授

第2章 全研究課題（研究者）の発展状況

2.1 参加研究者全員に対するアンケート調査

参加研究者全員に対して、さがけ期間中と終了後の研究実績について問い合わせる調査票を送付し、全 33 名全員の回答を得た。回答率は 100.0%である。研究課題名及びさがけ採択時、終了時ならびに追跡調査時の所属は表 1-3 に、調査票の質問事項は表 2-1 に示す。

表 2-1 調査票の質問事項

問 1	回答者の情報（氏名、所属、連絡先等）
問 2	さがけ期間中および終了後の研究で、国際的に高い評価を受けている代表的な研究テーマと成果（5 件以内）
問 3	さがけ期間中と終了後に公表された原著論文、総説・解説
問 4	さがけ期間中と終了後に公表された著書
問 5	さがけ期間中と終了後に出願された特許出願
問 6	さがけ期間中と終了後に発表された招待講演
問 7	さがけ期間中と終了後に獲得・継続した研究助成金
問 8	さがけ期間中と終了後に受賞された賞
問 9	さがけの成果に関しての応用・実用化や社会的価値の創出につながる取り組み
問 10	その他、アピールしたいこと
問 11	さがけ研究の意義（良かった点、問題点、その他）
問 12	さがけ制度、あるいは JST の事業についての意見

なお、以降の調査結果は、基本的にアンケートへの回答結果を基に作成しているが、アンケート回答に明らかな間違いがある場合は、調査のうえ訂正及び削除を行っている。さらに必要に応じて、アンケート回答に基づいて各研究者のホームページや各種データベースでの調査を行った。

2.2 参加研究者全体の動向

2.2.1 研究者の職位の推移

職位は、研究成果の蓄積が社会から認められたことを確認する一つの指標であると考えられるため、研究者全員のさきがけ採択時、終了時及び追跡調査時の職位の推移を図 2-1 に示した。

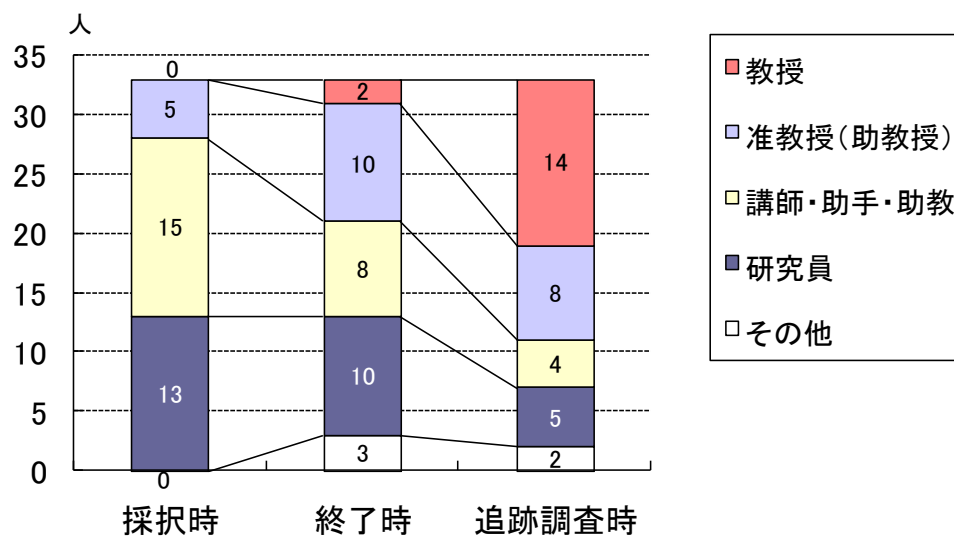


図 2-1 研究者のさきがけ採択時、終了時及び追跡調査時の職位の推移

さきがけ採択時には、助教授が 5 名（うち 1 名は客員助教授）だったが、さきがけ終了時には、2 名が教授に昇格し、助教授も 10 名に増加している。さらに、追跡調査時点では、14 名が教授となるなど、23 名は明確に上位の職についていることが確認された。

2.2.2 論文、総説・解説の発表件数の推移

論文発表件数の推移は研究者の研究活動を示す一つの指標であると考えられるため、さがけ期間中と終了後の論文、総説・解説数（発表件数）の個人別推移（年平均）を図 2-2 に示した。

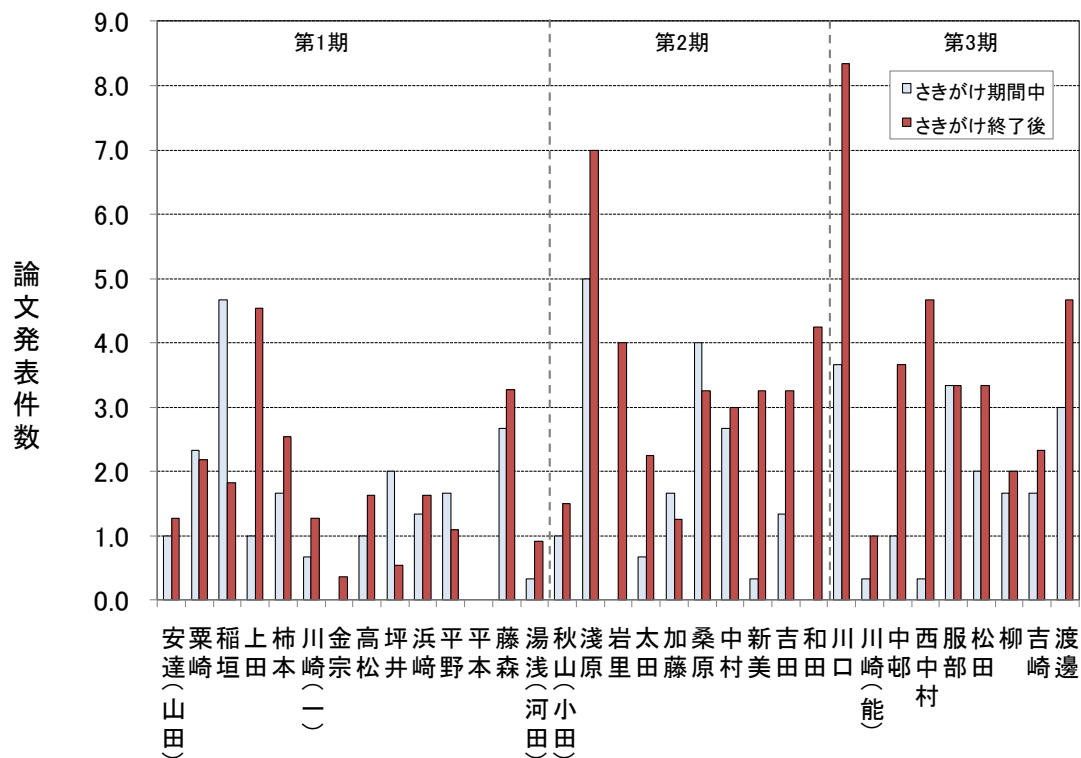


図 2-2 研究者の論文（論文、総説・解説）発表件数（年平均）

さがけ研究者 33 名の論文発表件数（年平均）を見てみると、さがけ期間中には、年平均 1.6 報の論文を発表している一方、さがけ終了後には、年平均 2.7 報と 1.7 倍に増加しており、さがけ終了後の発展の状況を見て取ることができる。

また、さがけ期間中には、浅原（5.0 報／年）、稲垣（4.7 報／年）、桑原（4.0 報）が多く論文を発表しており、さがけ終了後には、川口（8.3 報／年）、浅原（7.0 報／年）、西中村（4.7 報／年）、渡邊（4.7 報／年）、上田（4.5 報／年）などが、論文発表件数（年平均）を大きく増加させている。

2.2.3 著書件数の推移

さきがけ期間中と終了後の著書件数（年平均）を図 2-3 に示した。

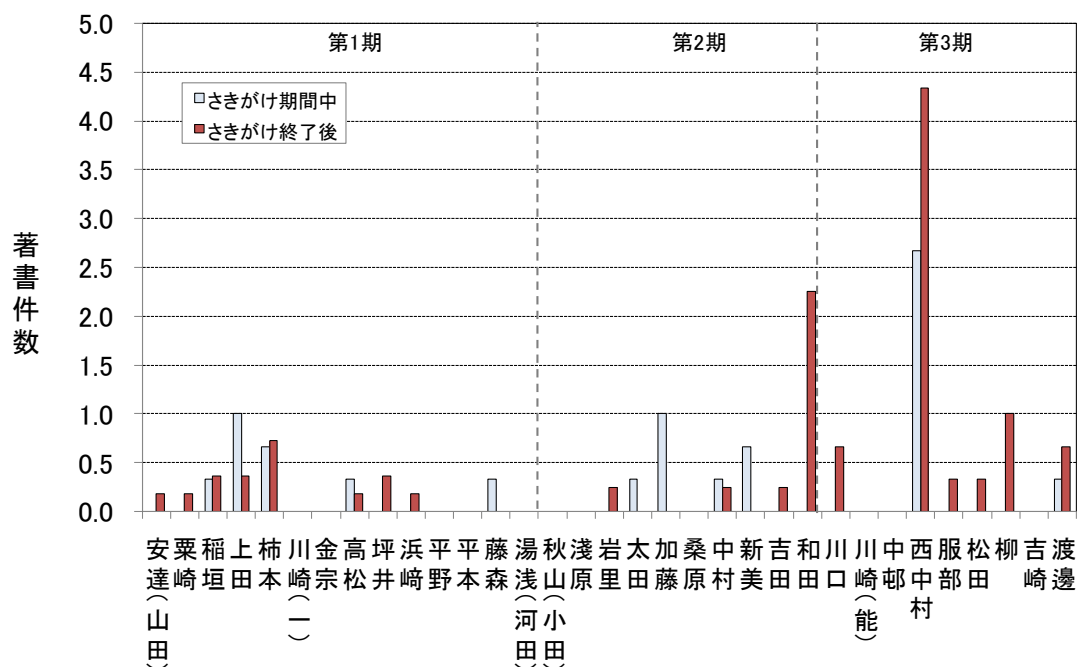


図 2-3 研究者の著書件数（年平均）

全般的に著書件数（年平均）は、論文発表件数（年平均）と比較して少ないが、西中村（4.3 冊／年）や和田（2.3 冊／年）はさきがけ終了後に著書を多く発表している。

2.2.4 特許出願件数の推移

特許出願件数は基礎研究から産業への貢献を分析する一つの指標であると考えられるため、さきがけ期間中と終了後の特許出願件数（年平均）の個人別推移を図 2-4 に示した。

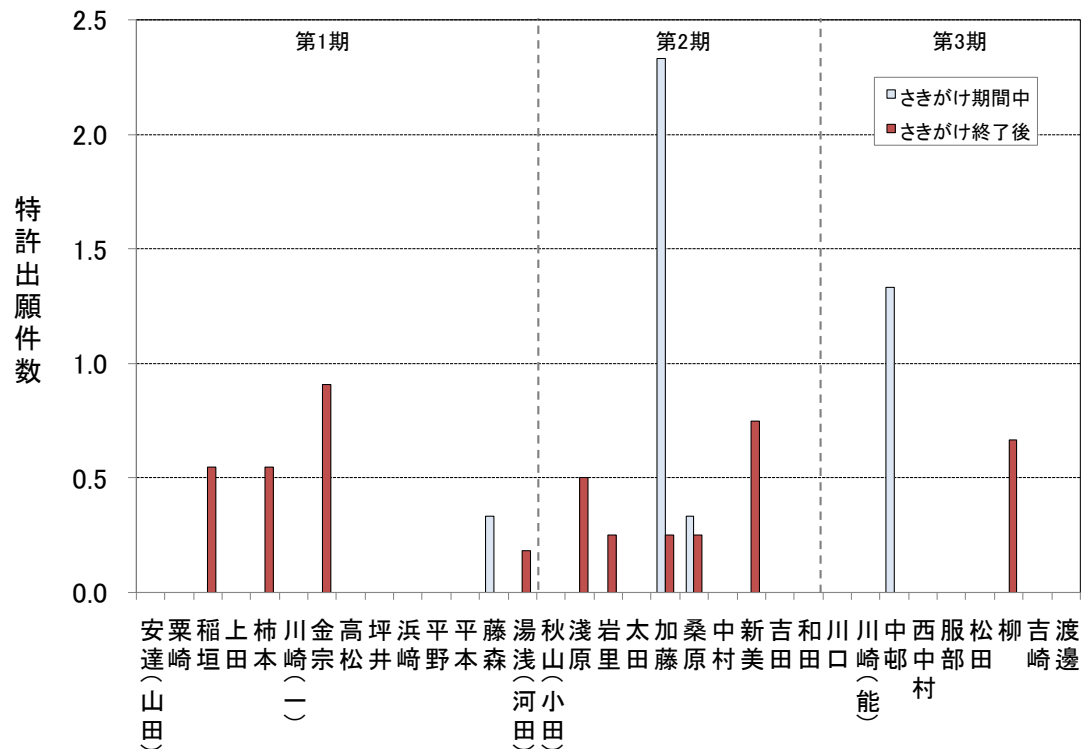


図 2-4 研究者の特許出願件数（年平均）

さきがけ期間中に特許を出願したのは 33 名中 4 名であったが、さきがけ終了後に特許を出願したのは 10 名となっており、特許が出願可能な研究フェーズに進展している研究者が増加していることが見て取れる。特に、金宗、新美、柳はそれぞれ、ハチの脳ニューロンと神経生理の解析、非モデル昆虫の遺伝子機能解析システムの開発、ミトコンドリアユビキチンリガーゼの同定と機能解析によって、終了後の特許出願件数（年平均）が増えたと考えられる。

2.2.5 招待講演件数の推移

招待講演件数は学界での認知の高さを分析する一つの指標であると考えられるため、さがけ期間中と終了後の招待講演件数（年平均）の個人別推移を図 2-5 に示した。さらに、図 2-5 のうち数として、さがけ期間中と終了後の国際会議での招待講演件数（年平均）を図 2-6 に示した。

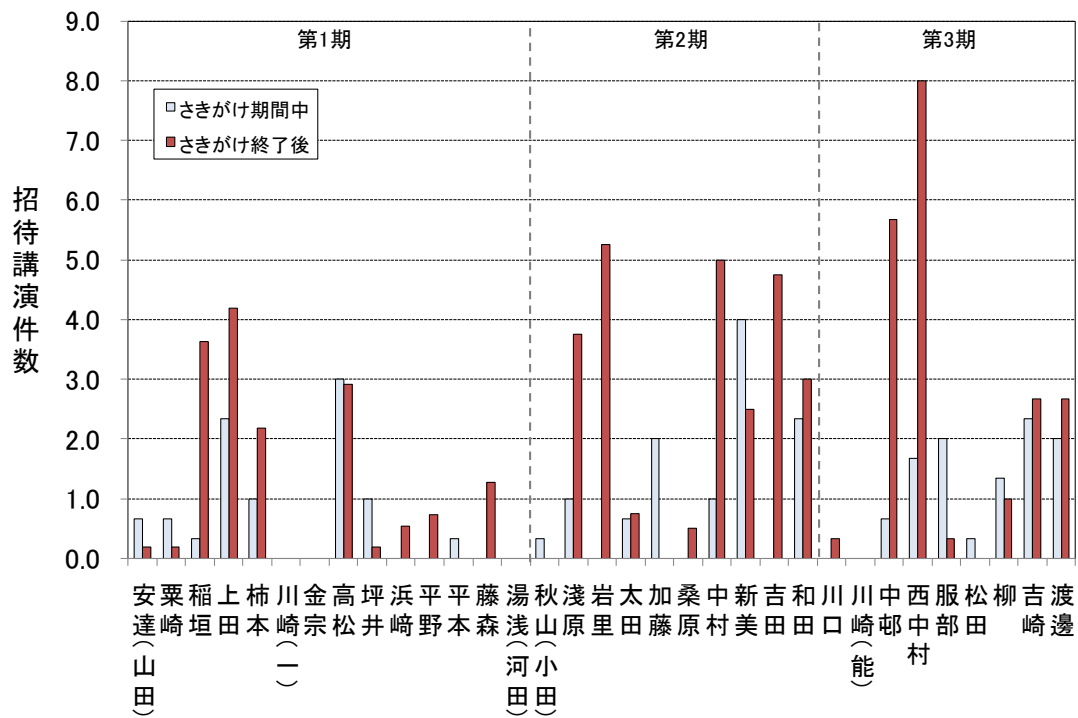


図 2-5 研究者の招待講演件数（年平均）

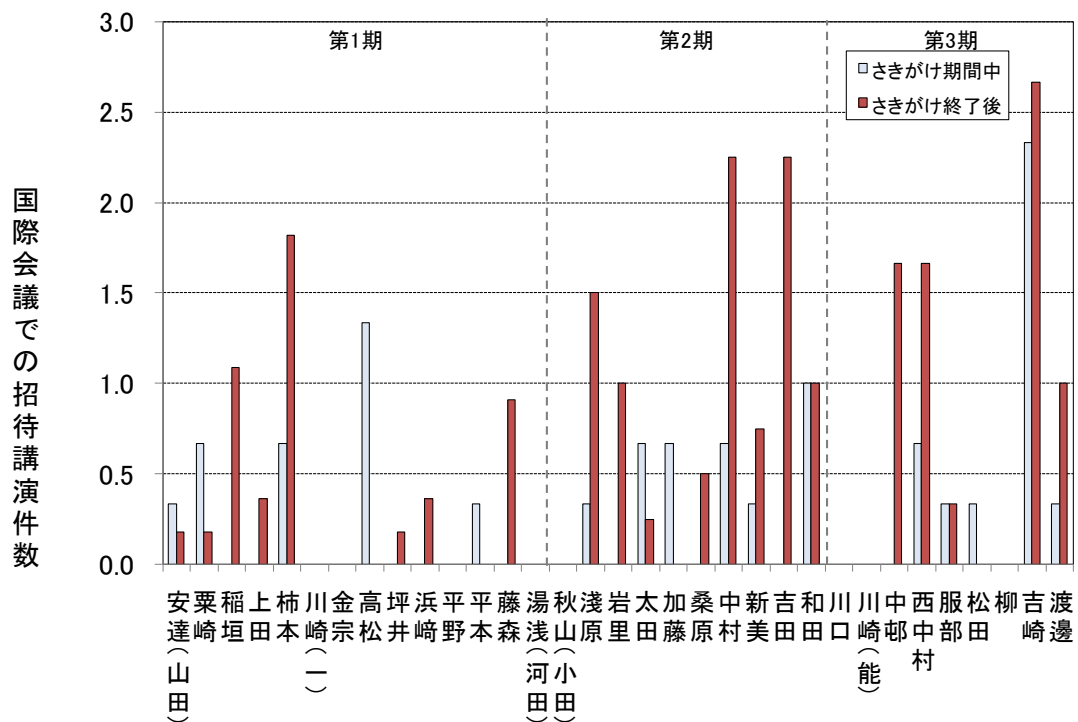


図 2-6 研究者の国際会議での招待講演件数（年平均）

さきがけ研究者 33 名の招待講演件数（年平均）を見てみると、さきがけ期間中には、年平均 0.9 回であった招待講演件数が、さきがけ終了後には、年平均 1.9 回と 2.0 倍に増加しており、さきがけ終了後の発展の状況を見て取ることができる。

特に、西中村（8.0 回／年）、中邨（5.7 回／年）、岩里（5.3 回／年）がさきがけ終了後に招待講演件数（年平均）が多くなっており、特に国際会議を見てみると、吉崎（2.7 回／年）、中村（2.3 回／年）、吉田（2.3 回／年）の招待講演件数（年平均）が多い。

2.2.6 研究者の受賞

各種機関からの受賞は、さきがけ研究者が外部からどの程度評価されているかの一つの証左であるため、さきがけ期間中と終了後の受賞について、表 2-2(a)と表 2-2(b)にそれぞれ示した。

複数の賞を受賞しているのは 5 名であり、受賞数の多い順に吉崎 (6)、浅原 (4)、加藤 (4)、柿本 (3)、松田 (3) である。また、渡邊は、第 1 回日本学術振興会賞を受賞している。

表 2-2 研究者の受賞状況

(a) さきがけ期間中

受賞者名	賞の名称	授与機関	受賞年
柿本 辰男	ゴールドメダル賞 「植物ホルモンであるサイトカイニンの合成酵素と受容体の発見と機能解析」	東京テクノ・フォーラム 21	2002
柿本 辰男	学術賞 「植物ホルモン、サイトカイニンの合成と受容機構の研究」	木原記念財団	2003
平本 正輝	Prize for Young Scientists 日本代表 「The Second Function of Receptors in Patterning: Receptors that Present Ligands and the Chemotropic Hypothesis」	Science 誌 Amersham Biosciences 社協賛	2001
浅原 弘嗣	Arthritis Investigator Award 「The role of transcription factor CREB and its co-activator CBP in pathogenesis of rheumatoid arthritis」	Arthritis Foundation (アメリカリュウマチ学会)	2002
浅原 弘嗣	Hulda Irene Duggan Arthritis Investigator Award 「The role of transcription factor CREB and its co-activator CBP in pathogenesis of rheumatoid arthritis」	Arthritis Foundation (アメリカリュウマチ学会)	2002

受賞者名	賞の名称	授与機関	受賞年
加藤 薫、古川 孔 基、吉田 史子、石川 良樹、山田 雅弘	ベストイメージング賞（ニコン賞） 「偏光と蛍光の組み合わせによる、 アクチンとアクチン関連タンパク質 のイメージング」	日本バイオイメ ージング学会	2003
加藤 薫、大瀧 達 朗、鈴木 基弘	光設計優秀賞 「アポディゼーショ ン位相差顕微鏡の生細胞への適用」	日本光学会	2004
川口 義弥	第 23 回奨励賞 「腹側膵－胆管の発 生における Notch Signal による分 化制御」	サイトプロテク ション研究会	2005
柳 茂	奨励賞 「神経回路形成における反 発因子セマホリンを介するシグナル 伝達機構の解析」	日本生化学会	2004
吉崎 悟朗	日本農学進歩賞 「魚類の始原生殖 細胞を利用した新たな発生工学技法 の展開」	（財）農学会	2002
吉崎 悟朗、 Surintorn Boonanuntanasarn、 Yutaka Takeuchi 、 Tetsuro Morita	マリンバイオテクノロジー学会論文 賞 「Gene Knock-down in Rainbow Trout Embryos Using Antisense Morpholino Phosphorodiamidate Oligonucleotides」	マリンバイ オテ クノロジー学会	2003
吉崎 悟朗	文部科学大臣表彰 若手科学者賞 「始原生殖細胞を用いた新たな魚類 発生工学技術の研究」	文部科学省	2005
吉崎 悟朗	マリンバイオテクノロジー学会岡見 賞 「魚類生殖細胞を利用した新た な発生工学技術の開発」	マリンバイ オテ クノロジー学会	2005
吉崎 悟朗	農林水産技術会議 若手研究者賞 「生殖細胞の異種間移植を利用した 魚類養殖法に関する研究」	農 林 水 産 技 術 会 議	2006
渡邊 直樹	第 1 回日本学術振興会賞 「細胞内 アクチン重合制御機構の分子動態の 研究」	日本学術振興会	2005

(b) さきがけ終了後

受賞者名	賞の名称	授与機関	受賞年
稲垣 直之	NAIST 学術賞 「神経細胞が極性を獲得するしくみの解析」	奈良先端科学技術大学院大学	2007
柿本 辰男	三菱化学奨励賞 「サイトカイニンの合成、受容、情報伝達」	日本分子生物学会	2004
秋山（小田） 康子	論文賞	日本動物学会	2005
浅原 弘嗣	奨励賞 「Transcriptional coactivator PGC-1 regulator chondrogenesis via association with Sox9」	日本リウマチ学会	2005
浅原 弘嗣	文部科学大臣表彰 若手科学者賞 「ゲノム・発生学分野における遺伝子発現機構解明の研究」	文部科学省	2006
太田 訓正	奨励賞 「BMP アンタゴニスト Tsukushi による眼の形態形成制御の解明」	熊本医学会	2005
加藤 薫、白川 彩弓、戸高 玲子、野住 素広、小澤 睦、五十嵐 道弘、加藤 薫	晝馬賞 「プロテオミクスの手法で同定された成長円錐のアクチン関連蛋白質の網羅的動態観察」	日本バイオイメーjing学会	2006
加藤 薫、金子 浩子、須田 吉久	関東支部大会 優秀ポスター賞 「カーボン素材のバイオ分野への応用研究」	日本化学会	2008
中邨 智之	ゴールドメダル賞 「弾性線維の形成と再生の分子機構の解明」	東京テクノ・フォーラム 21	2008
松田 勝	日本動物学会賞 「メダカの性決定に関する遺伝子・分子生物学的研究」	日本動物学会	2007
松田 勝	第7回日本農学進歩賞 「メダカにおける性決定遺伝子の同定と遺伝的性判別手法の開発」	日本農学会	2008
松田 勝	文部科学大臣表彰 若手科学者賞 「メダカ性決定遺伝子の同定による性判別システム構築の研究」	文部科学省	2008

受賞者名	賞の名称	授与機関	受賞年
吉崎 悟朗	日本学術振興会賞 「生殖細胞移植 による新たな魚類養殖技法の開発」	日本学術振興会	2007

2.2.7 研究者の研究助成金獲得状況

研究者の研究助成金獲得状況について、図 2-8 の下部に示した制度を対象として集計を行った。

さきがけ期間中と終了後の研究助成金獲得金額合計の分布を図 2-7 に、合計が 5000 万円以上の研究者の研究助成金獲得状況を図 2-8 に示した。

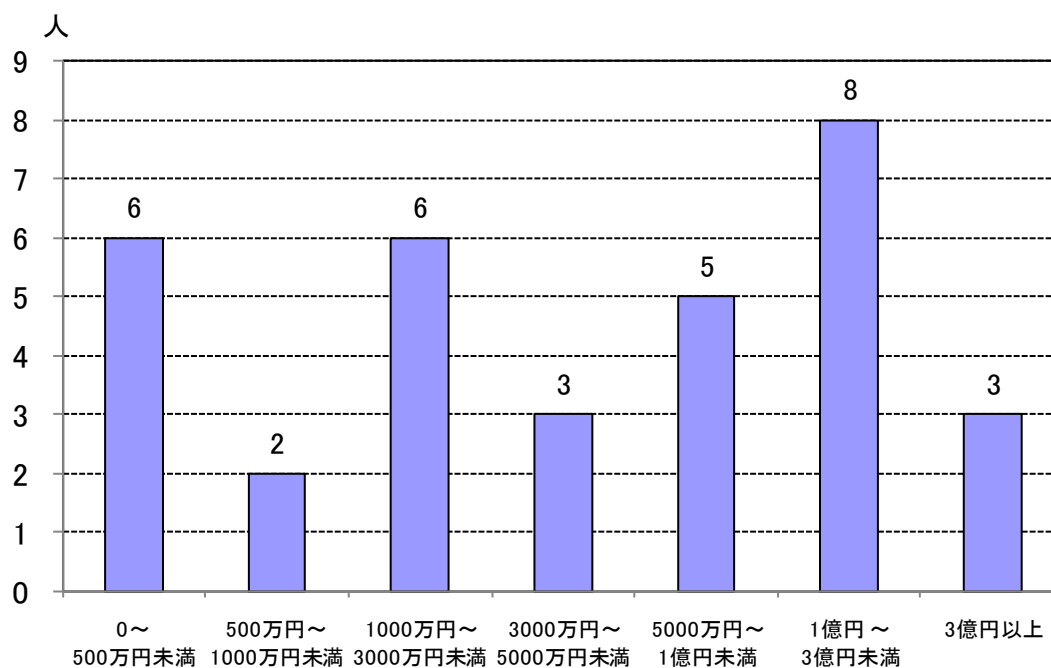
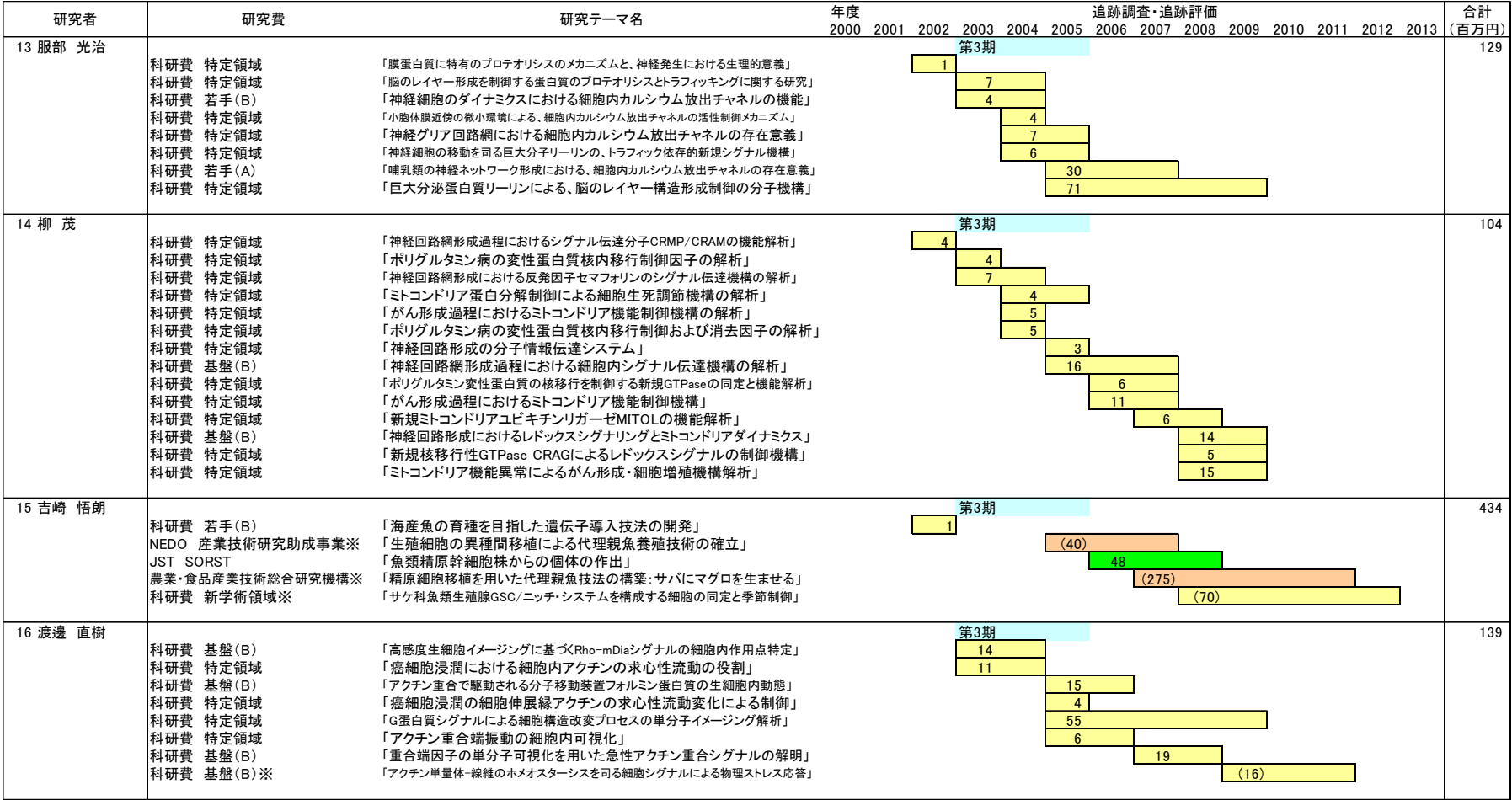


図 2-7 研究者の研究助成金獲得状況（さきがけ期間中・終了後合計）

金額の幅はあるものの、さきがけ期間中・終了後合わせた研究助成金獲得金額が 5000 万円を超える研究者は 33 名中 16 名と約半数おり、1 億円を超える研究者が 11 名と 3 分の 1 にあたる。これはコンスタントに研究助成金を獲得して、研究が進展していることの現れといえる。特に、上田、浅原、吉崎の 3 名はさきがけ期間中・終了後合わせた研究助成金の総額が 3 億円を超えていることが分かる。

研究者	研究費	研究テーマ名	年度 2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	合計 (百万円)
1 安達(山田) 卓	科研費 特定領域 科研費 若手(B) JST SORST※ 科研費 特定領域	「ショウジョウバエをモデルとしたTGF-β 情報伝達における新規抑制因子の解析」 「シグナル伝達因子p38MAPキナーゼを介した形態形成調節機構に関する研究」 「モルフォジェネティック・アポトーシスによる恒常性維持」 「二核細胞集団の増殖分化と存在意義」	第1期 4		2	(62)						6					74
2 稲垣 直之	科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 基盤(B) 科研費 基盤(B) 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 基盤(B)	「CRMP-2による神経軸索・樹状突起の運命決定機構の解明」 「神経細胞の極性形成を担う分子群の網羅的解析」 「神経細胞の軸索および樹状突起形成を担う分子群の解析」 「プロテオミクスを用いた神経極性形成分子群の同定と細胞内ネットワーク解析」 「神経極性形成過程で非対称性シグナルを生み出すShootin1の解析」 「細胞が非対称性を獲得する原理の分子レベルおよび数理・数式レベルでのモデル構築」 「神経細胞が過剰な軸索の形成を抑制する分子機構の解析」 「神経極性形成を引き起こす新規分子Shootin1の分子作用機構と脳内機能の解析」	第1期 10		23	7	15		17		16	17			12		116
3 上田 昌宏	JST CREST※	「細胞における確率的分子情報処理のゆらぎ解析」	第1期								(385)						385
4 柿本 辰男	科研費 特定領域 科研費 基盤(S) 科研費 特定領域 科研費 特定領域※	「サイトカニン情報伝達系におけるHis-Aspリン酸リレーの役割」 「既知および未知の細胞間シグナル分子による植物形態形成の調節」 「分泌ペプチドを介した細胞間シグナル伝達による細胞極性形成と分化調節の機構」 「情報分子によるメリステム構築の統御系」	第1期 33			106				6						(84)	229
5 坪井 昭夫	科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 特定領域	「嗅覚系における神経回路形成の分子機構-嗅神経細胞の標的特異的な軸索投射-」 「嗅覚系における神経回路網形成の分子基盤」 「嗅覚受容体の発現に依存した嗅覚神経回路形成の分子機構」 「嗅覚系における神経回路の形成と再生の分子基盤」 「嗅球に対する嗅神経細胞のトポグラフィックな軸索投射の分子機構」 「嗅球におけるトポグラフィックな匂い地図形成の分子基盤」 「嗅覚系における神経回路の形成と再生の分子機構」 「嗅球における匂い地図形成の分子基盤」 「嗅覚受容体多重遺伝子の発現制御機構からみた脊椎動物の進化」 「マウス嗅覚系におけるCO2センサーの新規作動機構の解明」	第1期 4 3	9	7	7	7	7	6	6							58
6 藤森 俊彦	科研費 若手(B) 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 基盤(B)※ 科研費 特定領域 科研費 新学術領域 科研費 新学術領域	「新規Znフィンガータンパク質Smucの筋分化における役割の解析」 「全細胞トレーシングによるマウス胚の軸形成機構の解析」 「マウスTE細胞の分化様式の解析から考える未分化性維持機構」 「ライブイメージングによるマウス体軸形成機構の解析」 「胚の形作りを制御する局所的細胞周期の調節」 「哺乳類初期発生細胞コミュニティー」 「初期胚細胞コミュニティーにおける遺伝子と細胞の挙動の解析」	第1期		4		6		4			(16)	6		5	56	98
7 浅原 弘嗣	JST SORST※ 文部科学省 グラムネットワークプロジェクト※ 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 基盤(B) 厚生労働科学研究費補助金 子ども家庭総合研究事業※ 厚生労働科学研究費補助金 政策創薬総合研究事業※ 厚生労働科学研究費補助金 政策創薬総合研究事業※	「軟骨に特異的な遺伝子機能による軟骨分化制御の解明」 「生命を形づくる遺伝子発現機構の網羅的解析」 「核内蛋白HMGB1の成長因子として骨分化におけるメカニズムの解明」 「ヒト骨髄由来間葉系幹細胞におけるmicroRNAによる分化制御の網羅的解析」 「核内蛋白質のクロマチン因子および成長因子としての内軟骨性骨化における役割の解明」 「ヒト軟骨細胞/ベンクの構築に基づく軟骨細胞遺伝子ネットワークの同定とその小児発育疾患、骨系統疾患治療への応用」 「軟骨発生におけるノンコーディングRNAの機能解析」 「成体幹細胞に起因する組織再生と自己再生メカニズムの解明とその小児がん治療、骨系疾患治療への応用」 「自己免疫疾患、アレルギー疾患の治療を目標としたヘルパーT細胞の分化に関わる因子の探索」	第2期				(37)	(160)	3	6	8	(45)		14	(74)	(14)	360
8 岩里 琢治	科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 基盤(B) 科研費 特定領域 科研費 新学術領域	「大脳皮質特異的遺伝子欠損システムを用いたバレル形成分子機構の研究」 「遺伝子改変マウスを用いた体性感覚野神経回路成熟の研究」 「αキメラ変異マウスを用いた中枢神経回路の形成と機能の研究」 「遺伝子変異マウスを用いた体性感覚系神経回路発達の研究」 「野生型および変異マウスにおけるバレル回路形成素過程の解析」	第2期 14				9				16	7	6				52
9 中村 輝	科研費 特定領域 科研費 特定領域 理化学研究所 戦略的研究展開事業※ 科研費 基盤(B) 科研費 新学術領域	「初期胚発生システムを支配する母性RNAの局在化・翻訳の時空的制御機構」 「初期胚発生システムを支配する母性RNAの局在・翻訳の時空的制御機構」 「ショウジョウバエにおけるmRNA局在と翻訳制御機構の解析」 「生殖質形成に関わる新規因子の解析」 「mRNA局在と翻訳制御における細胞質RNP顆粒動態」	第2期 3		7			(48)		19		35					111
10 吉田 松生	科研費 若手(B) 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 基盤(B) 科研費 若手(S) 科研費 新学術領域※ 科研費 新学術領域※	「マウス雄性生殖細胞の減数分裂期に発現する新規bHLH型転写因子の機能解析」 「マウス生殖細胞で機能する転写制御システムの系統的解析」 「マウス精子形成幹細胞で機能する遺伝子群の系統的探索」 「未分化型精原細胞の可視化による精子形成幹細胞システムの解析」 「ほ乳類精子形成幹細胞の可視化と運命追跡による自己複製機構の解明」 「ほ乳類精子形成を支える幹細胞ニッチの分子的小および細胞的実体の解析」 「生殖戦略の性分化を支えるほ乳類精細管の周期的機能変化のメカニズム」 「マウス精巣における精子形成幹・前駆細胞ニッチの分子的小実体の解明」 「マウス精子形成幹細胞システムを構成する細胞の実体とその機能の解明」 「ほ乳類の精子形成を支える幹細胞システムの細胞生物学的実体の解明」 「マウス精巣におけるGSC/ニッチ・システムの解明」 「配偶子幹細胞制御機構」	第2期 2 6		6		6		5	7	6	5	6	22	(100)	(14)	187
11 中邨 智之	JST 地域イノベーション創出総合支援事業※ 科研費 特定領域 厚生労働科学研究費 長寿科学総合研究事業※ 科研費 特定領域 JST 産学協同シーズイノベーション化事業※ 科研費 特定領域 科研費 基盤(B)※ JST 産学協同シーズイノベーション化事業※	「培養人工皮膚・人工血管における弾性線維の再生」 「マウス精子幹細胞を制御する細胞間シグナル分子の同定」 「弾性線維形成因子DANCEを標的とした老化関連疾患の予防・治療法開発の研究」 「弾性線維形成制御因子DANCEの作用機序」 「弾性線維形成タンパク質を標的とした疾患診断、治療薬の開発」 「弾性線維の形成と老化におけるDANCE/fibulin-5の役割の研究」 「弾性線維形成の分子機構の研究」 「弾性線維形成タンパク質を標的とした疾患診断・治療薬の開発」	第3期				(2)	4	(52)	7	(4)	8	(15)	(49)			141
12 西中村 隆一	科研費 特定領域 科研費 特定領域 科研費 特定領域 厚生労働科学研究費 再生医療等研究事業※ 科研費 特定領域 科研費 基盤(B) 科研費 基盤(B) 科研費 基盤(B)	「腎臓発生におけるSallの分子機構」 「Sallファミリーによる腎臓を中心とした臓器発生機構の解明」 「新規コロニーアッセイ法による腎臓前駆細胞の単離と誘導」 「ES細胞からの腎臓細胞誘導法の開発」 「新規遺伝子群による生殖細胞発生の制御機構」 「腎臓の細胞運命転換技術の開発」 「胚性幹細胞からの中間中胚葉及び腎臓前駆細胞の誘導と単離」	第3期 7		6		7	(38)	7	17		13					95



※一部未確認
研究助成金は、下記のみを対象とした。

科 研 費	特別推進		
	特定領域*		
	新学術領域		
	基盤 (S)	基盤 (A)	基盤 (B)
	若手 (S)	若手 (A)	若手 (B)
JST	さががけ		
	CREST		
	SORST		
	地域イノベーション創出総合支援事業		
	その他		
NEDOなど国の競争的資金制度に採択されたもの			

【凡例】

科 研 費

JST

そ の 他

*特定領域とつくものすべてが対象（特定領域 (A)、特定領域 (B)、特定領域 (C)）

（注） 各々の研究助成金の合計金額は四捨五入して百万円単位で表示しているため、個々の数値の和と合計が一致しない場合がある。

図 2-8 研究者の研究助成金獲得状況（合計 5000 万円以上の研究者）

2.2.8 参加研究者の研究成果と発展状況

図 2-9 に、参加研究者の発展状況についての回答分布図を示す。さがけ研究の進展、新規領域への展開、共同研究の実施、応用可能性の高まり、応用・実用化に向けた取組の 5 項目について分類した。なお、1 つの研究が複数の項目に該当する場合もある。

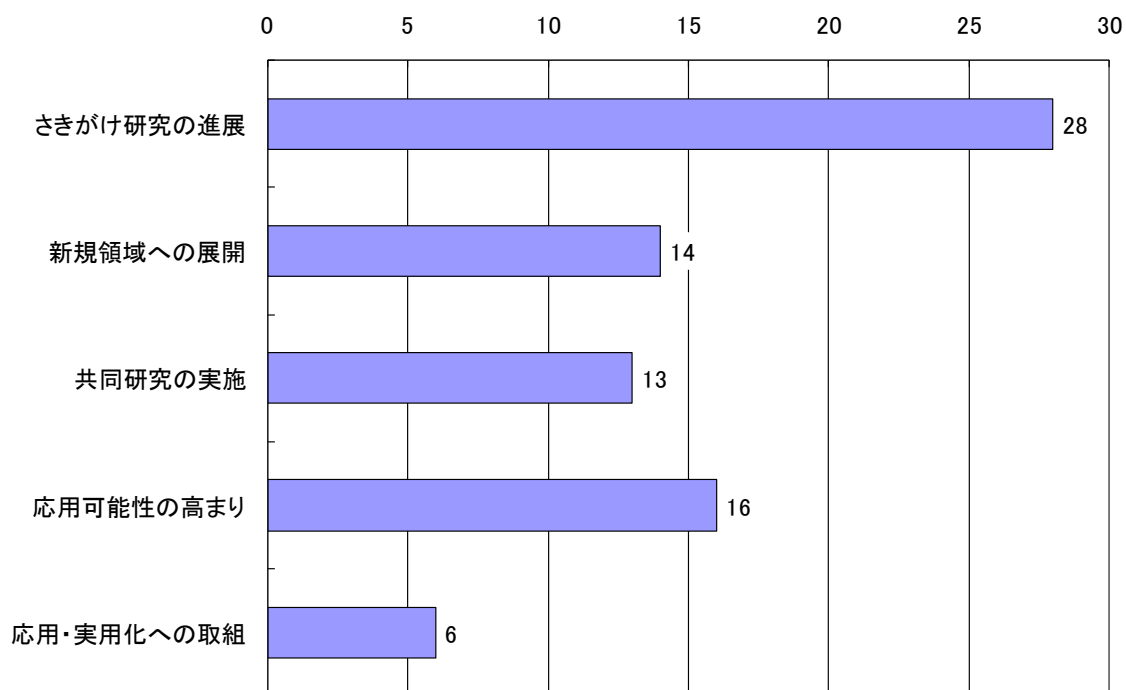


図 2-9 研究成果の発展状況（単位：人）

多くの研究者は、現在でもさがけにおける研究を進展させている一方、約半数は新規領域へ研究を展開させている。

半数弱の研究者は、他の研究機関や企業、病院との共同研究に至っている。

当初は、必ずしも応用分野が明確でなかった研究についても、16 人については具体的な応用可能性が高まっており、うち 5 人については具体的な応用・実用化への取組が実施されている。

以下に、参加研究者のさがけ期間中の研究成果とその発展状況を個別に示す。

I-1 安達（山田） 卓

(i) さがけ期間中の研究成果

動物の個体が多細胞体制を構築し維持する上で、不必要あるいは異常となった細胞を排除する現象に独創的に取り組んだ。異常細胞を排除するための非自律的細胞死を発見し、「morphogenetic apoptosis」と定義付け、その仕組みの概要を明らかにした。この成果

は研究の更なる発展を担保すると共に、傷害やがんの克服にも応用しうる新技術の開発にも結びつくものとして期待された。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ終了後直ちに JST 発展研究 SORST「モルフォジェネティック・アポトーシスによる恒常性維持」(2003～2005 年度)により研究を発展させ、「いかにして周辺の細胞との相互作用を増強あるいは減弱させるか?あるいは、どのような細胞間相互作用を新たに誘発すれば病的症状を緩和させられるのか?」といった応用研究にも目を向け、実用的用途の創出に取り組んでいる。

I-2 栗崎 健

(i) さきがけ期間中の研究成果

神経回路網の再編成を解明するために、ショウジョウバエの幼虫-成虫変態期を系として、幼虫キノコ体神経回路について、不要な軸索分岐がグリア細胞の貪食作用で除去されること発見すると共に、神経回路再編成の制御遺伝子解明の目的を達成するための基礎を築いた。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ研究をもとに、科研費 特定領域「変態期のショウジョウバエにおける神経回路崩壊を制御する遺伝的プログラム」(2003～2004 年度)及び科研費 若手 (B)「ショウジョウバエにおける細胞系譜依存的な脳神経回路の発生機構の解明」(2003～2004 年度)において研究を発展させ、生きている神経細胞の一部を特異的に認識して取り除く分子機構が存在することがはじめて明らかにした。本研究の成果は、神経変性疾患の治療等に应用されることが期待されている。

I-3 稲垣 直之

(i) さきがけ期間中の研究成果

神経細胞がどのようにして軸索と樹状突起を形成して極性を獲得するのかを分子レベルで解析するために、プロテオーム解析のための二次元電気泳動による目標タンパク質の探索に独自の方法的工夫をこらして、最終的には神経極性形成に関与する幾つかの興味深い標的タンパク質の検出分離に成功した。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

2001～2004 年度はさきがけ研究と並行して科研費 特定領域「神経細胞の極性形成を担う分子群の網羅的解析」や科研費 基盤 (B)「プロテオミクスを用いた神経極性形成分子群の同定と細胞内ネットワーク解析」で研究を発展させている。

2006～2007 年度は科研費 基盤 (B)「神経極性形成過程で非対称性シグナルを生み出す Shootin1 の解析」、科研費 特定領域 「細胞が非対称性を獲得する原理の分子レベルおよび数理・数式レベルでのモデル解析」において神経細胞の自発的対称性の破れを引き起こすメカニズムの解析に取り組んでいる。具体的には、ライブイメージングによる細胞内分子動態の定量的な解析と数理解析を組み合わせることでこれまでに類のない形態形成のモデルを構築し、ゆらぎや分子拡散やフィードバック機構が重要な役割を果たすことを示唆した。

また、2008 年度からは科研費 基盤 (B)「神経極性形成を引き起こす新規分子 Shootin1 の分子作用機構と脳内機能の解析」において、神経細胞が軸索を伸ばすメカニズムの解析し、さきがけ研究で同定したシューティンが「クラッチ仮説」における「クラッチタンパク質」として軸索を伸ばすことを世界に先駆けて証明した。現在、クラッチメカニズムの全容とその調節機構を解明するための研究を進めている。この研究は神経再生治療の基盤となる可能性があり、デンマークの Lundbeck 社から共同研究の問い合わせが来ている。

I-4 上田 昌宏

(i) さきがけ期間中の研究成果

細胞の走化性の情報伝達システムを明らかにするために、生細胞内において情報伝達因子 1 つ 1 つの反応をイメージングする細胞内 1 分子イメージング法を開発し、走化性研究のモデル生物として知られる細胞性粘菌の走化性受容体を研究対象として、情報伝達分子が細胞内のどこで、いつ、どのように機能しているのかを調査し、黎明期にある生細胞内での分子の 1 分子の可視化と計測の技術開発研究で先導的な役割を果たした。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ研究において開発した「細胞内 1 分子イメージング法」により、生体分子による確率的情報処理の理論構築と工学応用を目指した研究が可能となり、理論物理学や半導体産業の研究者との共同研究を展開している。

さらに 2007 年度より、JST CREST「細胞における確率的分子情報処理のゆらぎ解析」では、代表として研究を進展させている。具体的には、生体分子の確率性に着目した 1 分子レベルでの精密実験と、その結果に基づく理論研究を通して、ゆらぎ世界に適応してきた生物情報処理システムの特徴を明らかにすることを目指した研究を行っている。

工学応用としては、上記の生物の確率的情報処理に触発されたノイズロバストな情報演算手法を開発した。

I-5 柿本 辰男

(i) さきがけ期間中の研究成果

サイトカイニンによる植物体の形態形成の制御のしくみを明らかにするために、サイトカイニン合成酵素に着目して、合成系を明らかにするとともに、サイトカイニン合成酵素

遺伝子の発現解析と各遺伝子の破壊株の解析を実施した。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ終了後、科研費 基盤 (S)「既知および未知の細胞間シグナル分子による植物形態形成の調節」(2003～2007 年度)や科研費 特定領域「情報分子によるメリステム構築の統御系」(2007～2009 年度)等で研究を進展させている。

具体的には、さきがけ研究で作成したサイトカイニン合成酵素遺伝子の多重破壊株と野生型の接ぎ木実験により、トランスゼアチン型サイトカイニンは根から地上部へ、イソペンテニルアデニン型サイトカイニンは地上部から根へと輸送されることを明らかにするとともに、植物の形態形成調節に関与するペプチド性シグナル分子を発見している。

I-6 川崎 一郎

(i) さきがけ期間中の研究成果

発生生物学の古典的な重要課題のひとつである生殖顆粒の分子の実態を、その構成成分として知られていた PGL-1 に着目し解析を試みた。PGL-1 と相互作用するタンパク質や PGL 分子ファミリーに結合する RNA を複数発見した。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

線虫 *C. elegans* を用いて生殖系列の特異性に関与すると考えられる遺伝子 (PGL-1, 2, 3, IFE-1, IFF-1, ROG-1, ASB-1, CDC-25.1, etc.) の機能を遺伝学的に解析し続けており、10 個以上の遺伝子について論文発表を行っている。

I-7 金宗 潤

(i) さきがけ期間中の研究成果

「蜂は材料や巣をどのように認識しているのか？」という根本的な問いに答えることを目標として、蜂が行う巣の空間サイズの認識、材料加工における空間情報の置換という、一行動連鎖に着目して、巣作り行動を行動学的な手法で解析するとともに、超伝導磁気センサー (SQUID) を用いて巣や葉の空間認識にかかわる足の動作定量を試みた。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

ハキリバチは、造巣行動において、巣の内部形態を計測して認識し、それを部品形成に反映させることを明らかにした。また、人為的に内部形態を変化させた場合、その変化の内容に応じて、これを無視する場合と、逆にこれを応用して巣の形成を行う場合がある。これらより、ハチが自らの内部形態の型 (frame work) を巣形態の認識と形成のプロセスの中に持っていることを示唆した。

さらに、造巣行動における認識と形成の仕組みを解明するため、ハチの脳ニューロンと

神経生理の解析を検討している。

I-8 高松 敦子

(i) さきがけ期間中の研究成果

真正粘菌変形体を結合振動子系と捉え、生きた細胞形の構成、相互作用などのパラメータを人工的に制御することにより、これまでコンピュータシミュレーションなど机上の解析では得られなかったより複雑ではあるが系統的な結果を得たものの、生物体の形成や修復のしくみを解明する手法としての数理解析の有効性が示されるには至らなかった。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ終了後、科研費 特定領域「真正粘菌のネットワーク幾何と生物としての機能発現」(2005～2006 年度)や「真正粘菌変形体の環境依存の動的ネットワーク形成による適応行動と機能創発」(2008～2009 年度)により、研究を進展させている。

具体的には、真正粘菌変形体の動的な振る舞いについて、変形体を構成する管状構造のネットワークの形に着目し、ネットワーク幾何と生物の機能関係を調べ、トポロジーだけを考えた場合には変形体の管ネットワークはスケール・フリーやスモール・ワールドのような構造は持たず、2次元平面上を広がる「木」と「格子」ネットワークの間に位置し、環境に応じてそのどちらか寄りとなっていることが明らかとなった。

I-9 坪井 昭夫

(i) さきがけ期間中の研究成果

中枢神経系の嗅覚神経回路形成と再生の機構を「匂い地図の構築原理」といった視点から探究し、嗅上皮で区画化されていたゾーン構造は嗅覚受容体の発現に依存してサブゾーンに細分化され、当該サブゾーンが大略脳の嗅覚野の投射位置を規定していることを明らかにした。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ研究と並行して、また、さきがけ研究終了後に、嗅神経に関するテーマで多くの科研費を獲得し、研究を進展させている。具体的には、嗅覚受容体 (odorant receptor: OR) の魚類と相同性を有するクラス I と陸生生物に特有なクラス II についての研究を実施し、それぞれの匂い地図形成の分子機構を解明した。

I-10 浜崎 浩子

(i) さきがけ期間中の研究成果

ニワトリのヒヨコに親鳥の代わりに図形を覚えさせることで「刷り込み」行動を実験室で再現し、この記憶・学習行動を支える神経系の成り立ちについて、解剖学的・生理学的

に研究を実施し、哺乳類の大脳皮質視覚野に相当する領域から記憶貯蔵領域までの神経伝達回路を新たに発見し、この回路の可塑的变化を明らかにした。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ終了後、科研費 特定領域「脳細胞自立的に性分化と行動の解析」(2005～2007 年度)、「鳥類脳キメラを用いた性分化の解析」(2007～2008 年度)により、鳥類の脳を対象とした新たな研究分野へ展開している。

具体的には、鳥類では胚操作が可能なことを利用し、生殖腺の分化以前に雌雄間で脳を入れ替えることにより、脳とそれ以外の部分の「性」が異なる個体を作成して行動、生殖機能、内分泌、脳の形態などを解析し、雄の脳は雌の正常な生殖機能を維持できないことを明らかにするとともに、神経機能調節物質として摂食調節、体温調節、平滑筋収縮などの様々な生理機能に関わるボンベシン様ペプチド受容体の機能解析を実施し、脳の発生における細胞移動やストレス反応に関与すること、他のニューロペプチドと協調し、さらに脂肪酸のセンシングを通じた摂食調節を行っていることなどを新たに解明した。

I-11 平野 伸二

(i) さきがけ期間中の研究成果

神経系形成の鍵を握る分子として、一連のプロトカドヘリンの分子群の役割を明らかにすることを目的として、OLプロトカドヘリンを中心に、ゲノム構造のプロトカドヘリンの発現分布、細胞内局在、シグナル伝達系、ノックアウトマウスによる生体内での機能などを解析した。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ終了後、理化学研究所との共同研究や 2009 年度採択の科研費 基盤 (B)「大脳腹側部における新しい神経回路形成機構の解明」により研究を発展させている。これまで機能が未知であった OLプロトカドヘリンが、皮質脊髓路、皮質視床路、視床皮質路、線状体黒質路など、大脳腹側部の神経回路の形成に関わっていることを明らかにするとともに、これらの神経投射に線状体線維が重要な役割を果たしていることを初めて示した。

I-12 平本 正輝

(i) さきがけ期間中の研究成果

神経軸索誘導について、従来の「化学走性仮説」に変わり、軸策ガイダンスの仕組み (Capture/relocation system) が働いていることを見出し、分泌性の道しるべ分子によって精密な神経回路が形成されるという新規仮説を提唱した。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

分泌性分子による神経線維誘導メカニズムについて、長年受け入れられていた化学走性仮説に変わる新たなモデルを提案・証明し、発展させた。

軸索ガイダンス分子 **Unc5** の、大腸がんの治療に応用できる可能性のある新たな作用を発見した。

I-13 藤森 俊彦

(i) さきがけ期間中の研究成果

マウスの初期発生において、いつ、どこでどの様に胚の軸を方向づける現象が起こるかを探ることを目的として、胚の細胞を標識し、2細胞期から前後軸の明瞭な7日目胚までの連続する細胞系譜の詳細なマッピング及び解析を実施した。その結果、哺乳類では、受精直後はもとより、卵割初期過程では非常に融通性が高く体軸は決定されていないこと、また着床以降に胚体内でダイナミックな細胞の配置換えが起ることを実証した。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ終了後、科研費 特定領域「全細胞トレーシングによるマウス胚の軸形成機構の解析」(2004～2005 年度)、「マウス TE 細胞の分化様式の解析から考える未分化性維持機構」(2005～2006 年度)、「胚の形作りを制御する局所的細胞周期の調節」(2008～2009 年度)や科研費 基盤 (B)「ライブイメージングによるマウス体軸形成機構の解析」(2008～2009 年度)、科研費 新学術領域「初期胚細胞コミュニティにおける遺伝子と細胞の挙動の解析」(2009 年度)、「哺乳類初期発生の細胞コミュニティ」(2009 年度)で研究を発展させている。

Cre-loxP システムを応用した細胞系譜解析により、胚盤胞の軸形成は初期の細胞系譜に依存しないこと、受精卵の時期から胚盤胞まで透明帯の形が3次元的に歪んでおりそれが維持され、この形に沿うように胚盤胞の軸が形成されることを見いだした。

I-14 湯浅 (河田) 純一

(i) さきがけ期間中の研究成果

神経回路網が形成される際に、正しい神経結合の相手を見つける上で重要な役割を果たしている軸索先端部にある成長円錐の舵取りを行っていると想定される細胞内タンパク質 **CRMP** の機能解析を通して、軸索成長の基本的仕組みを解明することを目的とした。**CRMP** 全体としては発見していた新規バリエーションを既知分子との比較のもとに解析し、**CRMP** が細胞の極性制御に関与することを明らかにした。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ終了後、米国に留学し、研究を進展させてきた。具体的には、正中線交叉における軸索反応性の切替えを研究するのに有利な *in vitro* モデル系を確立し、交連軸索の正中線交叉の分子機構を解明することで、複雑な神経回路網の枠組みを構築／再構築するための基盤の理解を目指している。

Ⅱ－１ 秋山（小田） 康子

(i) さきがけ期間中の研究成果

左右相称動物の共通祖先を明らかにするという最終目標に向けて、ショウジョウバエの情報を有効に活用できる節足動物・鋏角類のクモの初期胚発生を分子生物学的に解析した。RNAi 法を導入し、方法論としての遺伝子機能解析系を立ち上げてクモの初期発生の特徴的な様式を明らかにした。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ研究を進展させ、科研費 若手 (B)「オオヒメグモ初期胚発生に関わる細胞間シグナル系の網羅的探索」(2008～2009 年度)で研究を進展させている。系統的な位置づけ、発生様式、遺伝情報などから興味深い生き物であるオオヒメグモを、発生生物学の実験材料として開発した。体軸形成、胚葉形成、シグナル伝達に関して、時間的・空間的解像度の良い解析を進めている。

Ⅱ－２ 浅原 弘嗣

(i) さきがけ期間中の研究成果

軟骨形成をモデル系とし、研究成果の医療への活用を強く意識しつつ、発生を制御する新たなパラメーターとして DNA とヒストンの複合体であるクロマチンとその制御ファクターに注目し、軟骨に特異的な遺伝子発現の解明に取り組んだ。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ終了後直ちに JST 発展研究 SORST「軟骨に特異的な遺伝子機能による軟骨分化制御の解明」(2004～2007 年度)で研究を進展させるとともに、文部科学省 ゲノムネットワークプロジェクト「生命を形づくる遺伝子発現機構の網羅的解析」(2004～2008 年度)、科研費、厚生労働科学研究費補助金により研究を進展させている。

具体的には、さきがけ研究を進展させて、世界でも最大規模となる、胎児発生期の 1,600 個の転写遺伝子の発現パターンのデータベースを完成させ、世界中の研究者が同時に各々の専門性に基づいて観察ができる 3 次元的な撮影を可能とする実体顕微鏡を作成、これらによって、新しい発生・再生研究戦略を創出した。

さらに、これらの新しい複数の研究システムを機能的に構成することで、幹細胞から軟

骨細胞への分化における遺伝子ネットワークを解明するとともに、新しい遺伝子であるマイクロ RNA の組織維持における役割を発見した。これらの研究をもとに、小児を中心とした難病研究を病院と一体となって行っている。

Ⅱ－３ 岩里 琢治

(i) さきがけ期間中の研究成果

マウス体性感覚野の第４層に見られる“バレル構造”（ヒゲのパターン）の形成を主要なモデル系として、NMDA 型グルタミン酸受容体（NMDAR）と cAMP という神経可塑性の中心的分子が体性感覚経路のどこでどのように働いているのかを明らかにすることを目的として、条件的遺伝子ノックアウトの手法により研究を実施した。

従来の常識とは異なり、大脳皮質 NMDAR は末梢感覚器の傷害によって誘導される可塑性に大きく関与しないことを明示し公表した。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ終了後、科研費 特定領域「遺伝子改変マウスを用いた体性感覚野神経回路成熟の研究」（2005 年度及び 2006～2007 年度）、「遺伝子変異マウスを用いた体性感覚系神経回路発達の研究」（2008～2009 年度）や科研費 基盤（B）「 α キメリン変異マウスを用いた中枢神経回路の形成と機能の研究」等により研究を発展させている。

さきがけ研究で実施した、マウス体性感覚野の活動依存的発達に関する研究を発展させるとともに、ミッフィー変異マウスの解析を実施し、運動系神経の軸索誘導において α キメリンという想定外のシグナル伝達分子が重要な役割を担うことを、明らかにしている。さらに、哺乳類神経回路の発達とその機能を、 α キメリンを軸として総合的に理解することを目指している。

Ⅱ－４ 太田 訓正

(i) さきがけ期間中の研究成果

眼の形作りの分子メカニズムの解明を目指して、レンズ由来の新しい分泌型タンパク質 Clone 179 の機能解析を中心として、眼の形態形成時における分子間の機能的カスケードを研究した。眼に発現する分泌因子 Tsukushi が発生の初期過程でオーガナイザー領域等に発現することを見出し、このタンパク質が chordin との相互作用を通じて BMP 活性を阻害することで、オーガナイザー・インデューサーとして作用するという重要な発見に結びつけた。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ終了後、科研費 特定領域「BMP アンタゴニスト Tsukushi の網膜神経幹細胞における役割」（2005 年度）、「網膜神経幹細胞における BMP アンタゴニスト Tsukushi の

機能解析」(2005～2006 年度)、「Tsukushi による神経幹細胞の未分化性維持機構」(2008～2009 年度)、科研費 基盤 (B)「BMP アンタゴニスト Tsukushi による形づくりの制御」(2005～2007 年度)、「幹細胞に共通する未分化性維持の分子機構」(2008～2009 年度)で研究を進展させている。

Tsukushi が動物種を超えて網膜幹細胞が局在する領域(トリやカエルでは毛様体辺縁部、ヒトやマウスでは毛様体)に発現していることを明らかにし、ニワトリ胚を用いた実験や生化学的解析から、Tsukushi が Wnt 受容体である Frizzled に細胞外で直接結合して、Wnt が持つ細胞増殖活性を阻害し、網膜幹細胞の細胞増殖を抑えることを明らかにした。また、Tsukushi KO マウスでは、毛様体が大きくなっていることや sphere の大きさや数が増加することから、Tsukushi が網膜幹細胞の未分化性維持に関与していることが明らかになりつつある。

II-5 加藤 薫

(i) さきがけ期間中の研究成果

成長円錐の運動機構を解明することを目的とし、光学顕微鏡を用いて神経細胞を生きたまま観察した。GFP-アクチン関連タンパク質を neuroblastoma の成長円錐に発現させ、それを標識として成長円錐の運動を解析した。その過程で企業(ニコン)との共同研究によってアポディゼーション位相差顕微鏡を開発試作し、成長円錐内部の微細なアクチン繊維の網目構造を可視化することに成功した。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ研究でも開発してきた、偏光顕微鏡や位相差顕微鏡をさらに発展させており、米国細胞生物学会より教科書用の画像の提供依頼を受けたり、ニコンより、アポダイズド位相差対物レンズや対物外位相差ユニットが市販されている。

さらに、直径 10 ミクロンの特殊なカーボンの繊維に、単一の心筋細胞を吸着させて保持し、心筋細胞一個の収縮力や長さを計測する装置を作製し、アメリカで、筋ジストロフィーの遺伝子治療の評価に使われるなど、カーボン素材のバイオ分野への応用研究にも取り組んでいる。

II-6 桑原 一彦

(i) さきがけ期間中の研究成果

胎児形成期における DNA 複製に関与すると想定した GANP の機能を、大脳皮質の形成に注目して解析した。遺伝子改変マウスを作成してその解析を進め、分裂増殖から分化にかけての盛んな DNA 複製に GANP が深く関わっていることを明らかにした。さらに、この分子が DNA 組換えの制御をも担っていることを明らかにした。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ終了後、科研費 特定領域「ゲノム不安定を誘導する中心体複製制御因子の機能解析」(2005 年度)、「ゲノム不安定性誘導における哺乳動物 Sac3 相同分子の機能」(2006 ~2007 年度)や JST 地域イノベーション創出総合支援事業などで研究を発展させている。

GANP トランスジェニックマウスは通常マウスと比較して高親和性抗体産生を誘導できるため、さきがけ期間終了後に種々の感染症 (SARS、鶏インフルエンザ、HIV) や癌 (胆管癌、肺癌) などに対するモノクローナル抗体を作成し、感染症及び癌の診断・治療といった臨床応用を目指している。

II-7 中村 輝

(i) さきがけ期間中の研究成果

ショウジョウバエの生殖質形成において母性 RNA の局在化と翻訳とを連携させている母性 RNP 複合体を形成するタンパク質に焦点を当て、一連の過程を連携させる分子機構の解明を目指して、新規タンパク質の単離同定とそれらの分子機能の解析を行った。結果として、Cup タンパク質が母性 RNA の翻訳抑制因子として機能することを明らかにした。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ終了後、(独) 理化学研究所の理事長裁量経費である戦略的研究展開事業「ショウジョウバエにおける mRNA 局在と翻訳制御機構の解析」(2005 年~2007 年度)を実施するとともに、科研費 基盤 (B)「生殖質形成に関わる新規因子の解析」(2007~2008 年度)、科研費 新学術領域「mRNA 局在と翻訳制御における細胞質 RNP 顆粒動態」で研究を進展させている。

具体的には、卵母細胞内の母性 RNP 顆粒の構成蛋白質が動物種を超えて良く保存されていること、母性 RNP 顆粒、体細胞 P ボディ、神経細胞 RNA 顆粒との間にも、構成因子・機能上の相同性があることを見いだした。

また、遺伝学的アプローチから生殖質形成に関与する新規因子の単離・同定を行い、エンドソーム蛋白質をコードする *rabenosyn5* の突然変異において生殖質因子の係留が異常となっていることを見いだした。さらに、Osk が局所的なエンドソーム経路の活性化を介して F アクチン系を制御し、生殖質因子の係留に関わっていることを明らかにした。

また、生殖細胞分化時における転写抑制の分子機構を明らかにするとともに、生殖細胞の維持と移動に関する全く新しいモデルを提唱した。

II-8 新美 輝幸

(i) さきがけ期間中の研究成果

テントウムシの斑紋パターンの形成機構を分子レベルで明らかにすることを目的として、

斑紋の形成過程を明らかにし、遺伝子機能解析を行うことにより、斑紋のパターン形成に関与する遺伝子を 2 種類同定した。研究実施に当たり、汎用性の高い遺伝子機能解析系を確立すると共に、今後の研究の展開に有用なトランスジェニック・テントウムシの作出にも成功し、斑紋形成機構の一端を明らかにした。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ終了後、科研費 特定領域「比較ゲノム解析による擬態斑紋の進化プロセスの解明」(2006～2007 年度及び 2008～2009 年度)、科研費 基盤 (B)「翅形成マスター遺伝子を用いた翅獲得メカニズムの解明とその応用」(2007～2009 年度)で研究を進展させている。

「昆虫特異的な適応形態の発生と進化」として、さきがけ研究でも実施してきたテントウムシの斑紋形成と擬態斑紋の進化の研究や非モデル昆虫の遺伝子機能解析システムの開発に加え、昆虫翅の起源と多様化に関する研究や鞘翅目昆虫の性決定と性的二型形成に関する研究を実施している。

II-9 吉田 松生

(i) さきがけ期間中の研究成果

哺乳類 (マウス) について、精子形成幹細胞の究明を目的として、未分化型精原細胞を特異的に標識し、マウスの精巣を直接に生体連続観察しうる未踏の実験系を確立した。この系を活用して、これまで広く信じられてきた As モデルが必ずしも正しくなく、実際には精原細胞がいろいろな段階で可逆的なプールを作っている (clone fragmentation モデル) という知見を得た。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ終了後、科研費 特定領域「ほ乳類精子形成幹細胞の可視化と運命追跡による自己複製機構の解明」(2006～2007 年度)、「ほ乳類精子形成を支える幹細胞ニッチの分子のおよび細胞的実体の解析」(2006～2007 年度)、「マウス精巣における精子形成幹・前駆細胞ニッチの分子の実体の解明」(2007 年度)や科研費 若手 (S)「ほ乳類の精子形成を支える幹細胞システムの細胞生物学的実体の解明」(2008 年度)、科研費 新学術領域「マウス精巣における GSC/ニッチ・システムの解明」(2008～2009 年度)等で研究を進展させてきた。

具体的には、マウス精子形成幹細胞システムが、実際に自己複製する actual stem cell と、幹細胞のポテンシャルをもつが自己複製せず分化する potential stem cells による階層構造を持つことを、世界に先駆けて実験的に示すとともに、マウス精子形成の幹/前駆細胞である細胞の精巣組織内でのふるまいを、独自に開発したタイムラプス連続撮影や 3 次元立体再構成により検討し、血管や男性ホルモン産生細胞 (ライディッヒ細胞) に近い領域が、

今まで謎に包まれていた精子形成幹・前駆細胞のニッチであることを明らかにした。

Ⅱ－１０ 和田 洋

(i) さきがけ期間中の研究成果

脊椎動物の進化生物学的起源を遺伝子レベルで解明することを目的に、脊椎動物を特徴付ける脊椎骨の進化に焦点を絞り、どのようなシスエレメントの進化が関わってきたかを明らかにした。結果として **Pax9** の第 2 咽頭嚢での新しい発現と鰓蓋の進化に関する成果及び **Sox9** について遺伝子のコーディング領域の進化に関して成果が得られた。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ終了後、科研費 特定領域「**Sox** 遺伝子によるタイプ 2 コラーゲンの発現制御の進化と軟骨の進化」(2004～2005 年度)や科研費 基盤 (B)「後口動物における新規形態進化の背景にある分子進化に関する研究」(2009 年度)で研究を進展させている。

具体的には、脊椎動物の軟骨形成の進化にドメインシャッフリングが重要な役割を果たしていることを示した。さらに比較ゲノム解析で、ドメインシャッフリングによって生み出された遺伝子を網羅的に探索し、新規の形態進化にドメインシャッフリングが必須であったことを明らかにした。

また、ヤツメウナギやナメクジウオを対象に、軟骨形成の遺伝子ネットワークがくみ上げられていった過程を明らかにした。

Ⅲ－１ 川口 義弥

(i) さきがけ期間中の研究成果

個体の発生過程で膵臓がいかにして形成され、それに如何なる遺伝子が関与しているかを論理的に考察し、腸管から膵組織を誘導形成させることによって、膵臓障害を克服するための再生医療技術の確立を最終目標として、**ptf1** 遺伝子の導入による異所性膵組織の誘導形成に取り組み、異所的な膵組織分化には、**ptf1** 遺伝子と **pdx1** 遺伝子の発現量とそれらの量比が重要であることを実証した。この成果を踏まえ、人工的に形成された膵組織を糖尿病モデルマウスに移植し、その有効性を確認することに成功した。さらに、マウス胎児を用いて異所性膵組織を誘導形成させ得ることも明らかにした。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ終了後、科研費 基盤 (B)「転写因子発現量による膵内分泌－外分泌細胞の分化制御」(2006～2007 年度)、「転写因子ソックス 9 を指標とした成体肝・膵・腸管幹細胞同定の試み」(2009 年度)で研究を進展させている。

具体的には、**Notch** シグナリングが転写因子 **ptf1a** 発現を制御し、胎生期膵臓形成の位置を規定すること、さらに **Notch** をはじめとする上位制御機構の結果として発現する **ptf1a**

の量による膵形成の影響を Cre loxP を用いた genetic lineage tracing による細胞の運命追跡を利用することにより詳細に解析することで、膵臓形成における転写因子 *ptf1a* 発現量の働きを研究しており、最終的には糖尿病治療への応用を目指している。

Ⅲ－２ 川崎 能彦

(i) さきがけ期間中の研究成果

マウス嗅球－終脳神経回路をモデルとして、神経軸索側枝の形成機構を明らかにすることを目的として、光染色法を活用した嗅覚器からの神経軸索の成長を生体観察し得る脳の器官培養系を確立した。また、この実験系によって各種のノックアウトマウスについて嗅球神経軸索の側枝形成について多くの観察結果を得るとともに、嗅球神経細胞のサブタイプごとに異なる軸索伸長制御機構が存在することが明らかとなった。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ終了後、科研費 若手 (B) 「嗅覚 2 次ニューロンの多様性に基づいた軸索伸長制御機構」(2005～2006 年度)、「主嗅球と副嗅球の軸索投射を制御する分子機構」(2007～2008 年度)、「セマフォリンシグナルによる嗅球の軸索投射制御機構」(2009 年度) で研究を進展させている。

嗅球軸索ガイドポスト細胞の移動制御機構に関する研究を進展させているとともに、さきがけ研究で研究を行っていた嗅球への軸索投射 (嗅覚 1 次神経回路) の機構から、より中枢の嗅覚 2 次神経回路の形成機構に関する研究への展開を予定している。

Ⅲ－３ 中邨 智之

(i) さきがけ期間中の研究成果

従来あまり取り上げられなかった組織の柔軟性の維持に不可欠な弾性線維の重要性に着目し、肺気腫、動脈硬化症等の高齢者疾患の克服のための臨床応用を目指して、自身が発見した弾性線維の形成に不可欠な分泌タンパク質 DANCE の結合タンパク質と結合ドメインを同定することから研究を進め、無血清細胞培養系に DANCE タンパク質を添加することで、弾性線維の形成が可能であることを見出した。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ期間中に厚生労働科学研究費 長寿科学総合研究事業「弾性線維形成因子 DANCE を標的とした老化関連疾患の予防・治療法開発の研究」(2005～2006 年度) を獲得するとともに、さきがけ終了後、科研費 特定領域「弾性線維形成制御因子 DANCE の作用機序」(2006～2007 年度)、「弾性線維の形成と老化における DANCE/fibulin-5 の役割の研究」(2008～2009 年度)、科研費 基盤 (B) 「弾性線維形成の分子機構の研究」(2008～2009 年度) で、DANCE に弾性線維再生活性があること、老化組織では DANCE が切断

を受けて不活性型になっていることを見出すとともに、機能未知であった **LTBP2** という分泌タンパクが **DANCE** のはたらきを調節していることを見出すなど、研究を進展させてきた。

さらに、2007 年度には JST 産学協同シーズイノベーション化事業顕在化ステージ「弾性線維形成タンパク質を標的とした疾患診断、治療薬の開発」で株式会社エヌビー健康研究所との共同研究により高評価を得て、2008 年度から同事業の育成ステージ「弾性線維形成タンパク質を標的とした疾患診断、治療薬の開発」にも採択され、新たな診断法開発への応用に取り組んでいる。

Ⅲ－４ 西中村 隆一

(i) さきがけ期間中の研究成果

究極的には腎臓の再生医療を視野に入れ、腎臓の発生に深く関わる遺伝子群である **Sall** ファミリー遺伝子を対象に、ノックアウトマウスによる遺伝子機能解析とマイクロアレイを利用して、腎形成に直接関与する遺伝子の分離に成功し、それらの機能解析を進め、**Wnt** 遺伝子発現細胞をフィーダーとして活用することで、腎細胞の分化を成立させる実験系を確立した。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ期間中に厚生労働科学研究費 再生医療等研究事業「ES 細胞からの腎臓細胞誘導法の開発」（2005～2007 年度）を獲得するとともに、科研費 特定領域「新規遺伝子群による生殖細胞発生の制御機構」（2006～2007 年度）、科研費 基盤（B）「腎臓の細胞運命転換技術の開発」（2006～2007 年度）、「胚性幹細胞からの中間中胚葉及び腎臓前駆細胞の誘導と単離」（2008～2009 年度）で研究を進展させてきた。

具体的には、**Sall1** を中心として腎臓発生の分子機構の解明及び前駆細胞で働く他の遺伝子群の同定を行うとともに、ES 細胞が未分化性を維持したまま増殖、つまり自己複製する際に、核内因子 **Sall4** が必須の役割をもつこと及びその分子機構を解明した。

Ⅲ－５ 服部 光治

(i) さきがけ期間中の研究成果

神経ネットワークの形成は多種多様な細胞外因子によって制御されているが、これらの情報を統合する機構として細胞内カルシウム放出に注目し、神経ネットワーク形成を制御する情報伝達機構の解明を目的として、神経細胞の細胞内情報伝達系に関与する **IP₃** 受容体を介しての細胞内カルシウム放出チャネルの解析を中心に、カルシウムイメージング化に成功するとともに、**RNAi** 法等を活用して、細胞生物学的解析を進展させた。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ期間中に科研費 若手 (A)「哺乳類の神経ネットワーク形成における、細胞内カルシウム放出チャネルの存在意義」(2005～2007 年度) 及び科研費 特定領域「巨大分泌蛋白質リーリンによる、脳のレイヤー構造形成制御の分子機構」(2005～2009 年度) を獲得し、研究を進展させてきた。

多くの脳疾患に関与することが近年明らかになっており脳の層構造形成を司る分泌蛋白質リーリンについて、その分泌機構や情報伝達機構及び立体構造を解明した。さらに、分子量が非常に大きいことなどからほとんど行われてこなかった生化学的解析の結果、古くから提唱されたモデルのいくつかが誤りであることを発見した。

Ⅲ－6 松田 勝

(i) さきがけ期間中の研究成果

魚類における精巣及び卵巣の形成機構を解明することを目的に、哺乳類の **SRY/Sry** に相同する性決定遺伝子 **DMY** を対象として、トランスジェニックメダカによる解析や機能阻害実験などから、**DMY** の生殖細胞の分化における役割を解析し、その一端を明らかにした。細胞を特異的に分離し得る **LMD** 法とマイクロアレイ解析法を駆使し、候補分子の分離に成功した。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ終了後、2009 年度に **JST** 地域イノベーション創出総合支援事業「遺伝子導入系統樹立を効率化するためのトレーサー遺伝子カセット開発」を獲得し、研究を進展させている。

候補遺伝子であった **DMY** がメダカの性決定遺伝子であることを決定的に証明した。このことにより、メダカは哺乳類以外の脊椎動物で唯一野生個体の遺伝的な性別を判定できる種となり、自然環境下で起こっている水棲生物の性転換の様子をアッセイできるよいモデル生物となった。

Ⅲ－7 柳 茂

(i) さきがけ期間中の研究成果

神経回路網形成を制御する分子情報の伝達機構を明らかにすることを最終的な目標とし、**CRMP** 遺伝子に焦点を絞って解析を進め、**CRMP** ファミリー分子である **CRAM** が成長円錐の形成に関与していることが明らかになった。また、**CRAM** と複合体を形成する分子群の同定と機能解析より、神経軸索ガイダンス機構が活性酸素をセカンドメッセンジャーとするストレス応答シグナルである可能性を示唆することができた。さらに、ポリグルタミン病との関連するタンパク質やミトコンドリア機能に関連するタンパク質を同定した。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ終了後、科研費 特定領域「ポリグルタミン変性蛋白質の核移行を制御する新規 GTPase の同定と機能解析」(2006～2007 年度)、「がん形成過程におけるミトコンドリア機能制御機構」(2006～2007 年度)、「新規ミトコンドリアユビキチンリガーゼ MITOL の機能解析」(2007～2008 年度)、「新規核移行性 GTPase CRAG によるレドックスシグナルの制御機構」(2008～2009 年度)、「ミトコンドリア機能異常によるがん形成・細胞増殖機構解析」(2008～2009 年度)、科研費 基盤 (B)「神経回路形成におけるレドックスシグナリングとミトコンドリアダイナミクス」(2008～2009 年度) で研究を進展させている。

さきがけ研究で同定したポリグルタミン病に関連するタンパク質 CRAG がポリグルタミン病の原因タンパク質を分解して細胞毒性を消失させる活性を見いだした。さらに、ポリグルタミン病モデルマウスに CRAG 遺伝子を導入することにより小脳失調症状が劇的に改善された。世界で初めてのポリグルタミン病モデルマウスにおける遺伝子治療の成功例として認知された。今後サルによる研究を検討中であり、ヒトへの応用を目指している。

また、世界で初めてミトコンドリア外膜に貫通するユビキチンリガーゼ MITOL を同定し、MITOL がミトコンドリアの融合と分裂を調節している可能性を示唆した。

Ⅲ－８ 吉崎 悟朗

(i) さきがけ期間中の研究成果

水産資源の維持と食料としての魚類の有効かつ持続的な養殖技術の確立を目標として、魚類個体の始原生殖細胞や精原細胞を異種魚類の宿主に移植し、そのドナー由来の精子または卵を得て個体にまで成育する系を確立した。精巣内に大量に存在する精原細胞が、宿主へ移植後、始原生殖細胞と同様の挙動を示すことが明らかとなるとともに、基本的な培養条件や種々の成長因子の効果が明らかとなった。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ期間中に、NEDO 産業技術研究助成事業「生殖細胞の異種間移植による代理親魚養殖技術の確立」(2005～2007 年度) を獲得するとともに、さきがけ終了後には、JST SORST「魚類精原幹細胞株からの個体の作出」(2006～2008 年度)、農業・食品産業技術総合研究機構「精原細胞移植を用いた代理親魚技法の構築: サバにマグロを生ませる」(2007～2011 年度)、科研費 新学術領域「サケ科魚類生殖腺 GSC/ニッチ・システムを構成する細胞の同定と季節制御」(2008～2009 年度) を獲得し、生殖細胞の異種間移植による代理親魚養殖技術の開発や液体窒素の中で凍結保存した生殖細胞を宿主に移植することで、凍結細胞に由来する卵や精子を生産する技術の開発、生殖細胞を試験管内で無限に増殖させる技術の開発等を行っている。

Ⅲ－９ 渡邊 直樹

(i) さきがけ期間中の研究成果

細胞運動のための重要な起動力の 1 つであるアクチン線維の重合・脱重合に注目して、蛍光アクチンを生細胞内で 1 分子ごとに可視化し、細胞内アクチンとの共重合を捉える「蛍光単分子スペckル法」を開発し、生細胞のアクチン線維の形成過程におけるアクチン分子の重合・脱重合（解離）の過程を解明した。

(ii) さきがけ終了後の発展状況

さきがけ期間中に科研費 基盤 (B) 「アクチン重合で駆動される分子移動装置フォルミン蛋白質の生細胞内動態」(2005～2006 年度) や科研費 特定領域「G 蛋白質シグナルによる細胞構造改変プロセスの単分子イメージング解析」(2005～2009 年度) 等を獲得するとともに、さきがけ終了後に科研費 基盤 (B) 「重合端因子の単分子可視化を用いた急性アクチン重合シグナルの解明」(2007～2008 年度)、「アクチン単量体・線維のホメオスタシスを司る細胞シグナルによる物理ストレス応答」(2009 年度) で研究を進展させている。

さきがけ研究で実施した細胞内アクチン重合・脱重合制御の分子キネティクスと種々の機構解明に関する研究を進展させるとともに、アクチン重合促進因子フォルミンファミリーによる連続的アクチン伸長作用の解明に関する研究、分子標的作用薬の新規作動原理の分子イメージングからの解明に関する研究を進展させている。

特に、分子標的作用薬の新規作動原理の分子イメージングからの解明に関する研究では、分子のコンフォメーションへのキナーゼ阻害薬の直接作用を解明しており、新たな薬剤作動様式に基づく癌関連キナーゼの阻害薬開発に向けての展開が期待される。

2.2.9 さきがけ研究の意義

(1) アンケート回答のまとめ

アンケート回答から、本研究領域の参加研究者にとって、さきがけ研究がどのように意義があったのか意見をまとめ、図 2-10 に示した。本研究領域では、33 名全員からアンケートを回収しているが、そのうちさきがけ制度に対して肯定的意見のみを有する研究者は、22 名、肯定的意見と改善要望の両論を併記していた研究者が 7 名、否定的意見のみを有する研究者が 1 名であり、何らかの評価をしている回答者 30 名のうち 29 名は自身の研究に役に立ったと考えていることが窺える。

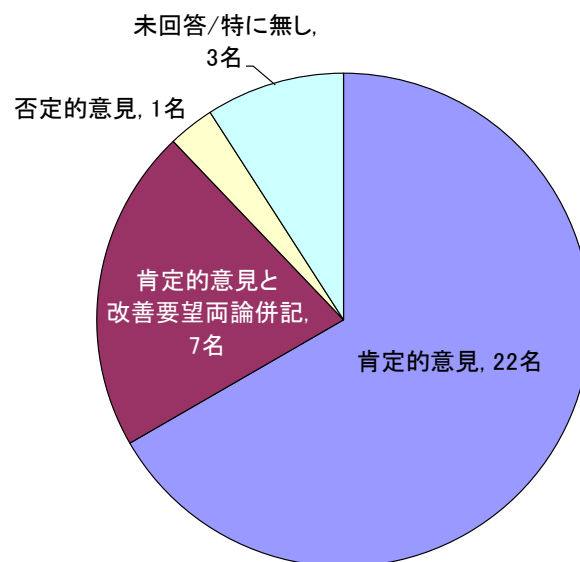


図 2-10 さきがけ研究の意義に対する意見

(2) さきがけ研究の意義に関する肯定的意見の内容

さきがけ研究の意義に関する肯定的意見の内容を図 2-11 に示した。

回答者 29 名中 21 名が「研究者間の人的ネットワークの形成」を挙げており、さきがけ期間中に相談に乗ってもらったり、手伝ってもらったりしたことが有意義であったという意見や、さきがけ終了後も定期的に会合を開くなど刺激を与え合っている様子が窺える。

次に多く挙げられていたのが、「研究基盤の確立」であり、若く実績もない時点で、非常に大きな自由度と責任を与えてその後の研究の足がかりとなる基礎研究を行うことができたという意見が 13 名から挙げられた。

さらに、研究総括や領域アドバイザーの指導や年 2 回の領域会議等での研究者同士の切磋琢磨の場の提供が有意義であったとする意見もみられた。

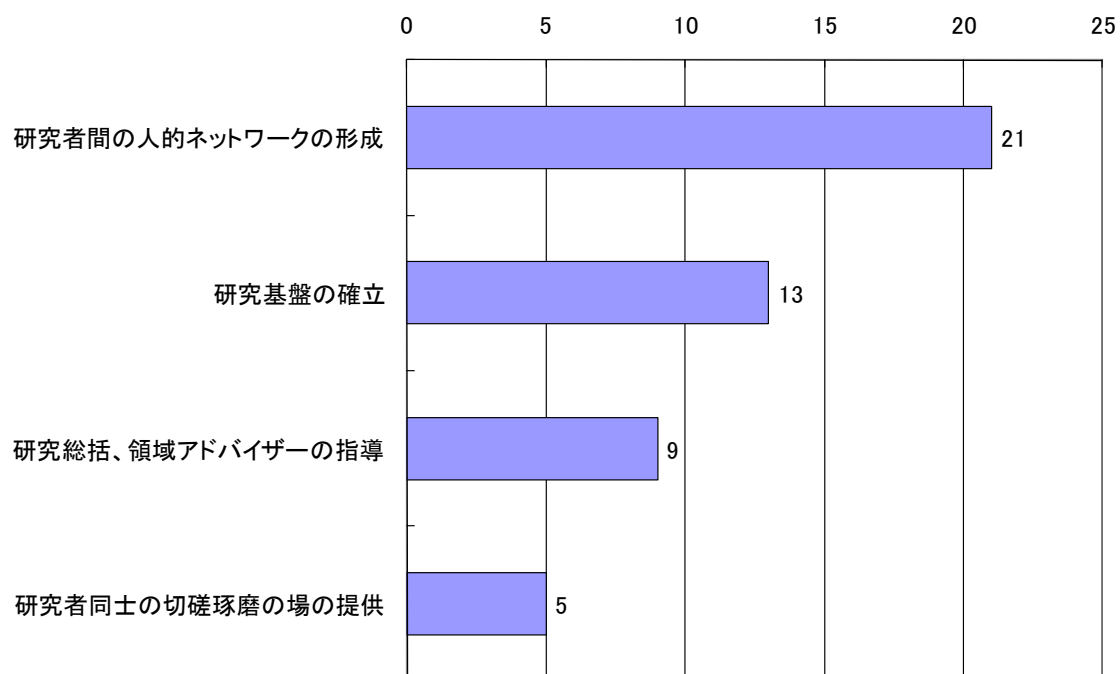


図 2-11 さきがけ研究の意義に対する肯定的意見（単位：人）

(3) さきがけ研究に対する改善要望の内容

さきがけ研究に対する改善要望の内容をみると、研究期間に関する要望が 7 件、事務手続き・JST のサポートに対する要望が 4 件、その他が 1 件であった。

研究期間に関する意見については、3 年では研究期間として十分でなく、継続的な評価と合わせて 5 年程度に延長して欲しいとする意見が多くみられた。

事務手続き・JST のサポートに対する要望については、事務手続きの簡素化、研究費の使い勝手の改善、領域終了後のフォローに対する意見がみられた。

その他としては、「1 期生、2 期生というように、あまり生徒のように扱って欲しくはなかった」という意見がみられた。

2.3 第2章のまとめ

さきがけ期間中、及び終了後から追跡調査時点までの、職位、論文発表件数、特許出願件数、研究助成金獲得額などを比較し、さきがけ期間中に比して、さきがけ終了後に研究活動が向上していることが確認された。

職位については、追跡調査時点で教授となった研究者は 14 名いるほか、少なくとも 23 名は上位の職に就いている。論文発表件数では、さきがけ期間中の平均 1.6 報／人・年からさきがけ終了後には平均 2.7 報／人・年と 1.7 倍に増加しており、招待講演件数でも、さきがけ期間中の平均 0.9 回／人・年からさきがけ終了後には年平均 1.9 回／人・年と 2.0 倍に増加しており、さきがけ終了後の発展の状況を見て取ることができる。

研究助成金に関しては、さきがけ期間中・終了後合わせて、5000 万円以上研究助成金を獲得した研究者が 16 名、1 億円以上が 11 名（うち 3 億円以上が 3 名）みられた。

また、さきがけ研究の意義に対する意見は、回答のあった 30 名中 29 名が自身の研究に役立ったと考えており、8 名が何らかの制度・運営に関する改善等の意見を持つという結果になった。具体的には、若手研究者に対して非常に大きな自由度と責任を与えてその後の研究の足がかりとなる基礎研究を行うことを可能にしたこと、他の研究者との交流やネットワークの形成がさきがけ期間中及び終了後も引き続き、非常に有意義であったこと等の利点についての意見があった。一方で、さきがけ研究の課題としてはプロジェクト期間の短さ、事務手続き簡素化、JST のサポートの改善などの意見が寄せられた。

第3章 研究成果から生み出された科学技術的、社会的及び経済的な波及効果

3.1 詳細調査の内容

アンケート調査結果および研究総括のご意見を参考にして、詳細調査対象となる代表的事例の研究者4名を抽出した。2010年2月に、それら4名の研究者に対して、インタビューによる詳細調査を実施した。インタビューでは主として以下の項目について把握した。

- ① 研究成果の発展状況や活動状況に関して
- ② 研究成果から生み出された科学技術的、社会的及び経済的な波及効果
- ③ その他

3.2 代表事例の発展状況

3.2.1 サイトカイニン合成酵素による植物形態形成の制御（柿本 辰男 第1期）

(1) 研究成果の発展状況や活動状況に関して

サイトカイニンとは、植物ホルモンの一種であり、活性面では「オーキシンのとともに与えた時に細胞分裂とシュート（芽）形成を引き起こす物質」と定義され、1955年にプリン骨格をもつ構造が決定された。

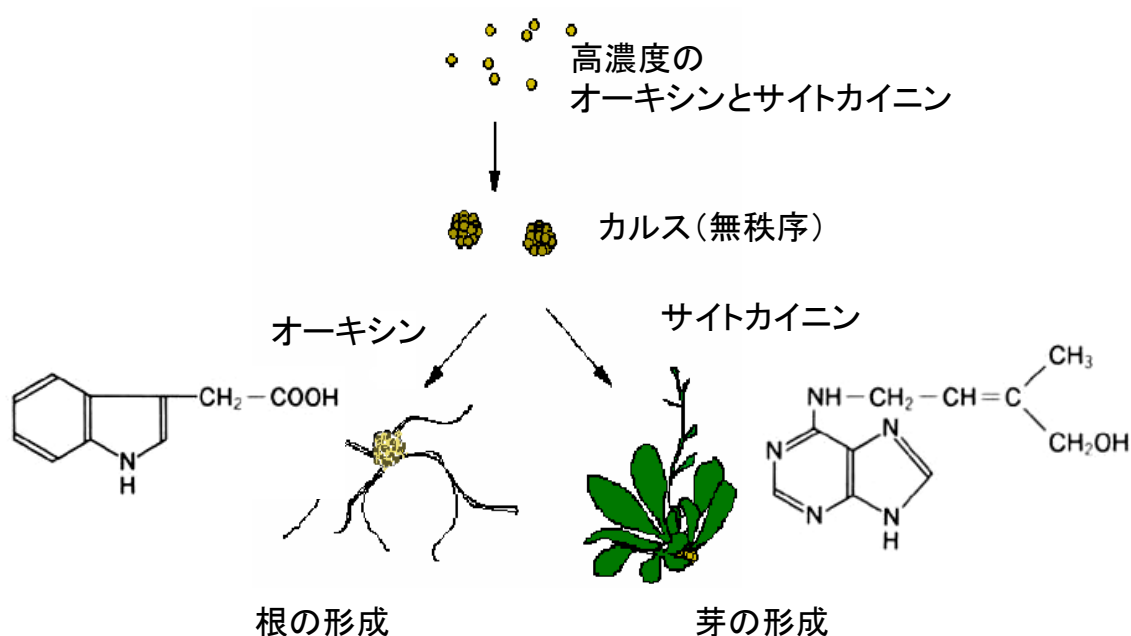


図 3-1 サイトカイニンの作用（柿本提供）

さきがけ研究の採択時は、植物ホルモンを投与すると植物がどうなるか¹という研究はなされていたが、植物の中でどのようなことが起きているのか、どう作られるのか、という点は分かっていなかった。

2000年にはシロイヌナズナの全ゲノムが解読され、公開されたことが追い風となって、柿本はさきがけ以前の研究でサイトカイニン合成酵素の候補遺伝子を見出していたことから、さきがけ研究で組み換えタンパク質合成により、サイトカイニン合成酵素を同定し、サイトカイニン合成ルートを解明した。

さらに、シロイヌナズナに9つあるイソペンテル基転移酵素（AtIPTs）の複数を破壊した株（多重破壊株）を観察することにより、同酵素が主要サイトカイニンであるイソペンテルアデニンとトランスゼアニンに必須であることを明らかにした。

イソペンテル基転移酵素（AtIPTs）のうち、AtIPT2とAtIPT9はtRNAイソペンテニル基転移酵素で、AtIPT1, AtIPT3, AtIPT4, AtIPT5, AtIPT6, AtIPT7, AtIPT8はサイトカイニン合成酵素であるが、このうち、AtIPT3, AtIPT5, AtIPT7が特に重要であることを明らかにしている。

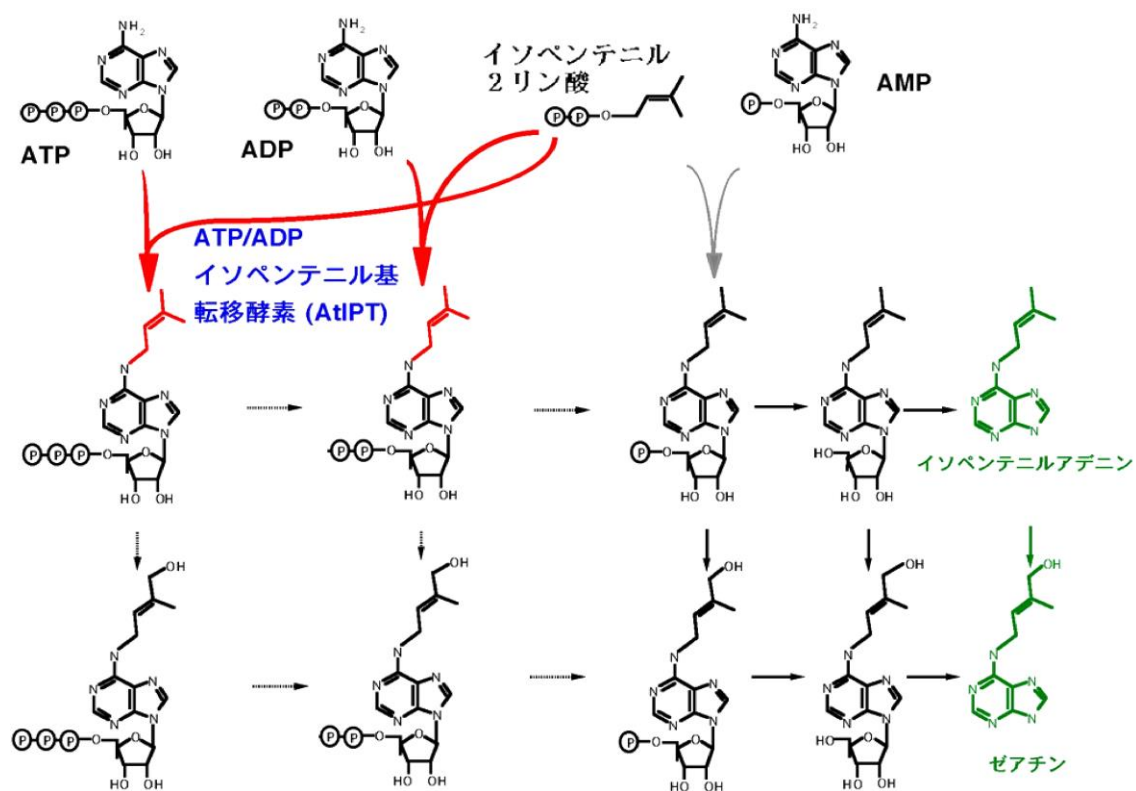


図 3-2 植物のサイトカイニンの合成経路（柿本提供）

¹ 例えば、腋芽の休眠解除、シンク強度の増加、老化抑制などの作用を持つことが明らかになっている。

また、植物が環境要因に応答して肥厚生長を調節するメカニズムとして、サイトカイニンにより形成層の分裂（肥厚生長）を制御していることも明らかにしている²。

さらに、サイトカイニン合成酵素遺伝子の多重破壊株と野生型の接木実験により、トランスゼアチン型サイトカイニンは根から地上部へ、イソペンテニルアデニン型サイトカイニンは地上部から根へと輸送されることを明らかにするとともに、突然変異体の分析により、植物の表皮細胞密度を決定する細胞間シグナル分子や気孔の配置を制御するシグナル分子を発見するほか、新規のシグナル分子候補を発見している。

(2) 研究成果から生み出された科学技術的、社会的及び経済的な波及効果

1) 研究成果から生み出された科学技術の進歩に関して

柿本は植物の環境応答に関してサイトカイニンがどのように形態形成に機能するのか、サイトカイニンはどのように合成されるのか、サイトカイニンは移動するのかといった観点から、植物ホルモンの研究を分子レベルで大きく進展させた。このことは、一言で言えば、「植物におけるサイトカイニンの知識体系の構築」といえる。

「緑の革命」で導入された多収量品種では、サイトカイニンとジベルリンの変異が原因であったことが明らかになっており、今後の品種改良において、「サイトカイニンの多い多収量品種を作成する」というコンセプトが得られ、遺伝子操作の方向性が明確になりつつある。また、柿本による気孔密度調節因子の発見は、「乾燥に強い品種を作るために気孔の数を調整する」ことも可能とした。

柿本が、さがけ期間以降（2001 年以降）に発表した論文の被引用件数の推移（Web of Science を用いて調査）を図 3-3 エラー! 参照元が見つかりません。に示す。被引用件数は伸びており、柿本による研究成果が着実にインパクトをもたらしているとともに、関連研究が進展していることが窺える。特に 2001 年に PLANT CELL PHYSIOL 誌に掲載された「Identification of plant cytokinin biosynthetic enzymes as dimethylallyl diphosphate:ATP/ADP isopentenyltransferases」及び 2004 年に PLANT J 誌に掲載された「Expression of cytokinin biosynthetic isopentenyltransferase genes in Arabidopsis: tissue specificity and regulation by auxin, cytokinin, and nitrate.」は数多く引用されており、2010 年 2 月 15 日までの累積被引用数が 100 件を超えている。

柿本が研究で作成した破壊株に関する問い合わせも多く、これまでに国内ばかりでなく、欧米、中国、韓国など数百人の研究者に破壊株の種子を送るなど、関連研究の発展にも貢献している。

² “Cytokinins are central regulators of cambial activity.”, PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA (2008)

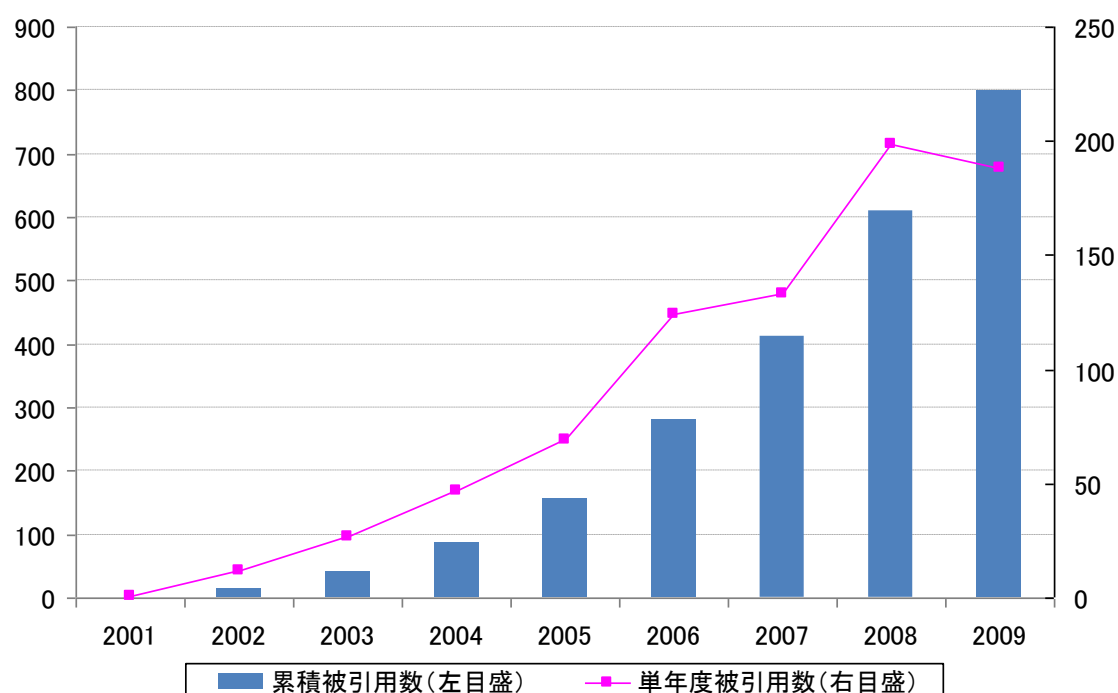


図 3-3 柿本の論文被引用数推移

2) 研究成果から生み出された社会的及び経済的な効果・効用

サイトカイニンの農業への一般的な応用例として、以下の4つ³があげられるが、柿本の「サイトカイニンの知識体系の構築基礎」は、近い将来にこれらの応用への更なる展開をもたらすものと期待される。

①組織培養における利用

イチゴでは、成長を阻害するウイルスのない株をつくるために茎頂培養を行っており、ランなどでも優良株のクローン植物を増殖するための組織培養が一般的な増殖方法となっている。組織培養における成長調整物質としてオーキシンとサイトカイニンは非常に重要である。

②側枝の生長促進

リンゴなどは、ある程度枝の数が多い方が収量上がる。サイトカイニンは頂芽優勢の解除を引き起こすもっとも一般的な薬物であり、ベンジルアデニンなどは枝の数を増やす目的で利用されている。

③着果促進作用、果粒肥大作用

ベンジルアデニンやフェニル尿素系のサイトカイニンは、スイカやメロンの開花当日に花の付け根に塗布すると、着果率が上昇する。また、フェニル尿素系のサイトカイニンには、ブドウ、キウイの果粒肥大作用もある。

³ 小柴・神谷編「新しい植物ホルモンの科学」、講談社、2002年

④老化の抑制作用と促進作用

サイトカイニンは一般に老化を抑制する。ベンジルアデニン、ベンジルアデニンは、水稻の苗の葉の老化を防止し、優良な苗を作る目的で使用されている。一方、サイトカイニンによりエチレンの合成が誘導され、その結果、二次的に老化を促進する場合もある。ワタの収穫の前にフェニル尿素系サイトカイニンのチジアズロンを塗布すると、葉だけが落ち、残った綿実だけを機械で収穫することが可能となる。

(3) その他特記事項

- ① 研究助成金の多くのプログラムで、出口を明確にした研究課題に、特に技術や応用に絞る傾向にあるが、必ずしも研究にとって良いことではない。国内には様々な独創的研究者が居るので、そのような研究者の研究も広く支援する事が、長い目で見て日本のためであり、サイエンスそのものにとって重要となる。すぐに出口が見える研究に支援しなくては国民の理解が得られないというのは間違いで、サイエンスや芸術の大切さを国民が理解できるように、重要な研究については研究者も国も国民に対して、説明する責任がある。
- ② さきがけの本研究領域に参加することで、多様な研究者から、いろいろな刺激を受けたこと、人的ネットワークが得られたことは大きなメリットであった。一方で、本領域は相対的には動物の発生の研究者が多いために、多くのメンバーには当然のことも理解しづらいこともあった。もっと広範な分野の研究者を受け入れて、異分野の交流が積極的に図れたらさらに勉強になったと考えられる。

3.2.2 細胞系譜マッピングによる哺乳類の胚軸形成機構の解析（藤森 俊彦 第1期）

(1) 研究成果の発展状況や活動状況に関して

さきがけ研究の採択時、カエルや線虫では、卵細胞が大きく *in vitro* で扱えることから、胚の軸形成機構は明らかになっていたが、哺乳類では、卵細胞が微小でしかも胚発生は卵管及び子宮の中で進むため、前後軸がどのように決められていくのかは、研究手段が乏しかった。キメラマウスを用いた実験は行われていたが、必ずしも本来の姿を追跡できない危険性があるため、藤森は、できるだけ正常な発生に近い状態で、胚の軸がどのように決められていくかを明らかにすることをさきがけ研究の目的とした。

マウス胚は、受精後 3.5 日後に着床するが、それまでの期間、胚は透明帯と呼ばれる膜に包まれ、母親の卵管、子宮の中で発生が進む。着床前の胚は、胚盤胞と呼ばれる、からだ自身になる ICM（内部細胞塊）と将来胎盤などの胚体以外の組織になる TE（栄養外胚葉）の 2 種類が見られる（図 3-4 エラー! 参照元が見つかりません。参照）。ICM 細胞は胚盤胞の中で偏って存在しており、胚盤胞には E（胚）側、Ab（非胚）側の軸を見いだすことができる。

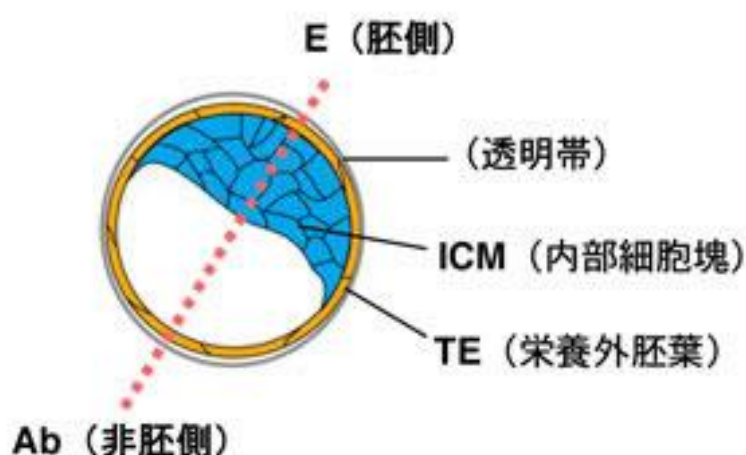


図 3-4 マウスの胚盤胞の模式図

（藤森「マウス胚における初期の軸形成」、細胞工学 Vol.26, No.9, 2007）

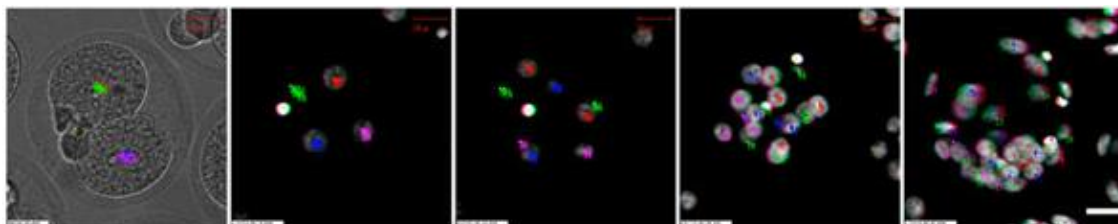
この軸の形成機構を明らかにするため、大きく、①2 日目胚に標識した細胞が 8.5 日目胚にどのように存在するかを解析する Cre-loxP システムを応用した細胞系譜分析と②2 日目胚から 3.5 日目胚（胚盤胞）にいたる顕微鏡を駆使したライブイメージングによる研究を実施した。

①については、色素でマウスの核を染めることができないため、遺伝子操作で特定の割球を標識し、その割球由来の細胞が、8.5 日目胚の中でどのような存在様式を示すか解析した結果、受精直後はもとより、2 細胞期および 4 細胞期といった卵割初期過程では非常に融

通性が高く体軸は決定されていないこと、また着床以降に胚体内でダイナミックな細胞の配置換えが起ることを実証した。

②については、全ての細胞の核を緑色の蛍光タンパク質で標識したトランスジェニックマウスを作製し、その胚の中の細胞すべてを顕微鏡下で連続的に観察できるライブイメージングシステムを開発した（図 3-5 エラー! 参照元が見つかりません。参照）。

この結果、胚盤胞の E-Ab 軸は初期の細胞系譜によらず決まることが明らかとなった。

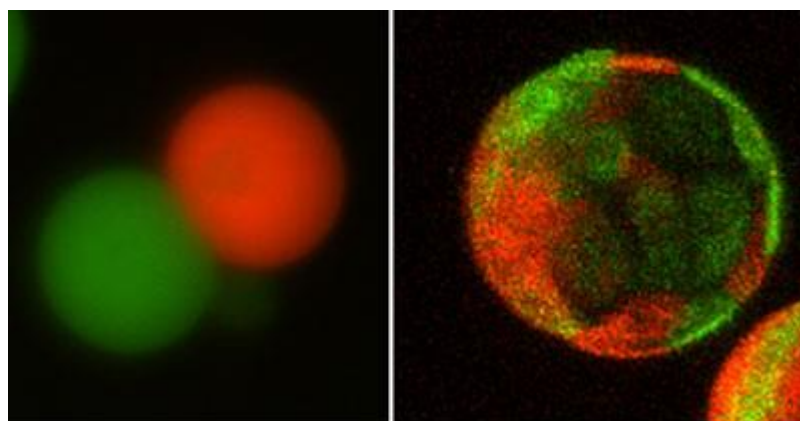


（注）左側から、2細胞期、4細胞期、8細胞期、桑実杯、胚盤胞

図 3-5 ライブイメージングによる細胞系譜分析

（Kurotaki Y, et al, “Blastocyst axis is specified independently of early cell lineage but aligns with the ZP shape” , Science Vol.316, 2007 より改変）

顕微鏡下だけではなく、生体内でも同じことが起こっているか調べるために、紫外線により色が変わるタンパク質を発現するトランスジェニックマウスを作製し、2細胞期の一方の割球を標識し（図 3-6 エラー! 参照元が見つかりません。左）、マウスの卵管内で発生した胚盤胞において、それぞれ赤と緑に標識された細胞の分布（図 3-6 エラー! 参照元が見つかりません。右）を解析した。その結果、生体内で発生した胚盤胞の軸も2細胞期の細胞系譜によらず決まることが明らかとなった。



（注）左は2細胞期の右側の割球を光転換によって標識した直後の像。右は子宮から回収した胚盤胞の一例

図 3-6 光転換を用いた細胞系譜分析

（藤森「マウス胚における初期の軸形成」、細胞工学 Vol.26, No.9, 2007）

さらに、詳細な観察および胚の動きを抑制した実験により、胚盤胞の軸形成は初期の細胞系譜に依存しないこと、受精卵の時期から胚盤胞まで透明帯の形が3次元的に歪んでおり、それが維持され、この形に沿うように胚盤胞の軸が形成されることを見いだした。

特に、ライブイメージングについては強みを有しており、科研費 新学術領域「哺乳類初期発生の細胞コミュニティー」(2009年度～)等でも、細胞の性質を決める因子群の挙動と機能の解析や胚の細胞内小器官を蛍光標識するマウスの作成等、哺乳類の初期発生を進める基本的な機構についての研究を進展させている。

(2) 研究成果から生み出された科学技術的、社会的及び経済的な波及効果

1) 研究成果から生み出された科学技術の進歩に関して

①新潮流の創出

藤森は、従来、哺乳類では十分に明らかにされていなかった軸形成機構について、ライブイメージング等の独創的な実験系を確立し、時間軸に沿った動的な分析に基づく知見を多数得たことで、従来の発生の研究に新たな潮流を生み出した。

このことは、藤森が、さきがけ期間以降(2002年以降)に発表した論文の被引用件数(Web of Scienceを用いて調査)の推移からも窺える。図 3-7 エラー! 参照元が見つかりません。に示したように、被引用件数は2007年のScience誌掲載を機に累積で約500報、単年度で約200報と急激な増大がみられ、藤森による研究成果が関連の研究者に対して、劇的なインパクトをもたらしていることの現れと推察できる。

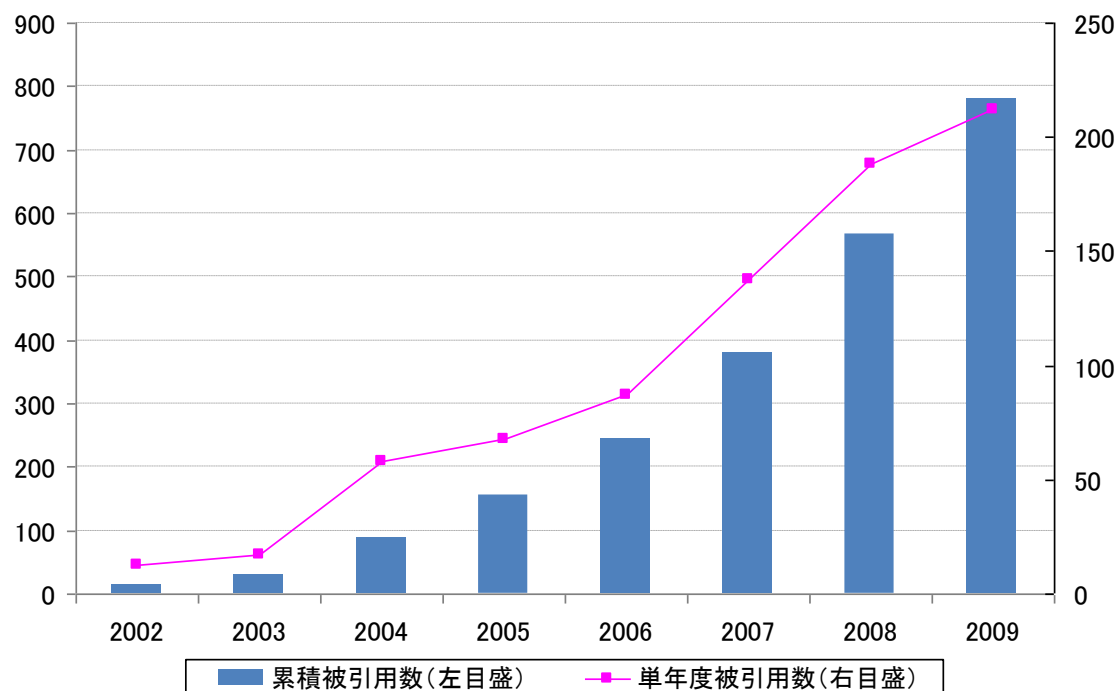


図 3-7 藤森の論文被引用数推移

②新学術領域の創成

これらの研究の進展は、上述の 2009 年の科研費 新学術領域「哺乳類初期発生の細胞コミュニティ」の採択へとつながり、藤森は領域代表として、発生生物学、細胞生物学、理論生物学などの様々な方向から、基本メカニズムの解明と新規解析法の開発に意欲的に取り組んでいる。

また、ライブイメージングのための画像データの蓄積に伴い、数値処理が必須であり、2009 年に定量的な解析から生命システムの定性的な性質を明らかにするという趣旨で発足した「定量生物学の会」(<http://q-bio.jp/>) のコアメンバーとしても活動している。

2) 研究成果から生み出された社会的及び経済的な効果・効用

①教育への貢献

現在までの研究成果の蓄積、例えばライブイメージングの映像（動画、立体視）を小中学生向けの講演会や、SSH（スーパーサイエンスハイスクール）での授業に活用し、科学の面白さを伝えることなどで、若手の教育に貢献している。

②再生医療への寄与

本研究は、すぐに産業や医療等の応用に結びつくものではないが、発生・分化の本質に迫る研究であるため、現在、再生医療の中心課題である E S 細胞や iPS 細胞等の幹細胞研究における理論的基盤の確立に寄与するものと期待されている。何故なら、幹細胞は、*in vitro* で培養して分化させるという人為的な変化に対しての反応を主体とするもので、試行

錯誤的な研究 (Engineering) が主流であるが、必ずしも思ったとおりに制御することができていない。それに対して、本研究は、なるべく自然の挙動に近い形で生命現象を観察した結果を構築するもので、どのような機構で何が決まっているかという理論 (Science) が確立できるからである。これらの理論から、幹細胞の制御ができるようになれば、将来的には、再生医療研究の展開にブレークスルーもたらすものと考えられる。

③技術の応用

本研究の過程で作製したトランスジェニックマウスならびにライブイメージングのための画像取得システムは藤森のオリジナルであるが、解析用タイムマシンなどの新規技術として、他の研究者や理科機器業者などへの展開を期待したい。

(3) その他特記事項

- ① さきがけに参加することにより、学会等では知り合うことのない領域の研究者を含め、同世代の研究者が研究に取り組む姿が刺激となり、研究が進展した。終了後もさきがけで培った人的ネットワークによって、セミナーなどで他の研究機関へ訪れる機会が得られた。さらに、本領域は研究総括の人望が厚く、毎年、領域の同窓会が開催され、その幹事も担っていた。
- ② さきがけが研究者として独立する時期と重なったため、科研費等の他の研究費ではサポートされない比較的高額の機器の購入などができたことは、経済的基盤のみならず、研究に独創性を確保するためにも重要であった。このような制度は資金を必要としている若手研究者の独立を促し、今後の日本の研究の礎を作る上でも効果絶大だと考える。
- ③ 自分を含め、多くの研究者の例を見ると、さきがけで開始したプロジェクトの本質的な成果が目に見える形となるのは 5 年後以降であるので、さきがけ研究が 3 年間で終了してしまう点はやや残念である。特にさきがけによって開始されたプロジェクトに関しては、もう少し長い目で見て、支援する事が望ましい。

3.2.3 腎臓発生の分子生物学的解析とその応用（西中村 隆一 第3期）

(1) 研究成果の発展状況や活動状況に関して

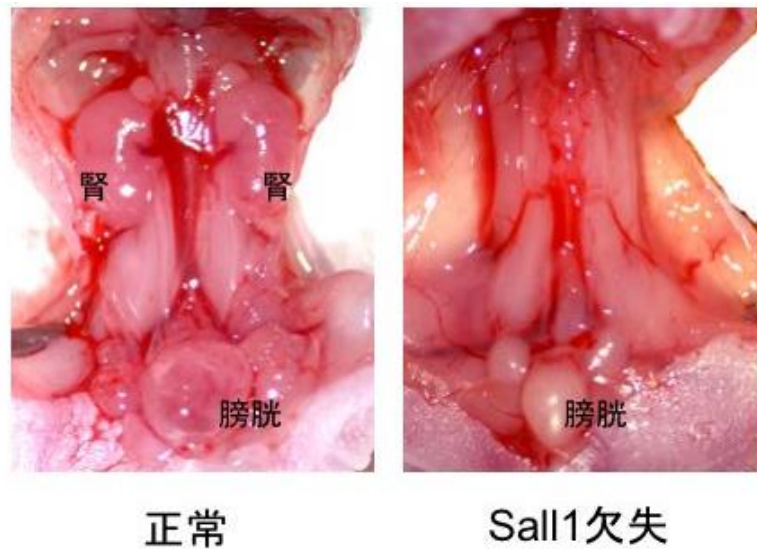
西中村はもともと腎臓内科の医師であり、究極的には腎臓の再生医療を視野に入れ、腎臓発生の分子機構解明を目的とした研究を実施した。

腎臓は、30 種類以上もの細胞からなっており、三次元の立体構造を持っているため、発生的には非常に困難な研究対象とみられていた。

さきがけ研究の採択時までには、西中村は、Sall1 遺伝子が腎臓発生に必須であることを明らかにしていたが、さきがけ研究において、Sall 遺伝子ファミリーのノックアウトマウスによる遺伝子機能解析と、マイクロアレイを利用した腎形成に直接関与する遺伝子群の探索を行った。その結果、腎発生開始シグナル～尿管芽の分岐～間葉の上皮化～糸球体形成の各段階の腎臓発生の分子機構の解明が進展し、前駆細胞で働く遺伝子群も同定された。さらに、Wnt 遺伝子発現細胞をフィーダーとして活用することで、腎細胞の分化を誘導させる実験系を確立した。これらの実験によって、腎臓が形成される際にはまず3～4種類の前駆細胞として存在し、それぞれの1種類の前駆細胞が多くの細胞に分化すること、その前駆細胞の維持に Sall1 が関与していることが明らかになった(図 3-8 エラー! 参照元が見つかりません。、図 3-9 エラー! 参照元が見つかりません。参照)。



図 3-8 腎臓発生プロセスと Sall1 の働き（西中村提供）



(注) 左が正常なマウス、右が Sall1 ノックアウトマウス

図 3-9 ノックアウトマウスによる腎臓欠損の様子 (西中村提供)

また、Sall ファミリーのメンバーである Sall 4 のノックアウトマウスを作成した実験で内部細胞塊の増殖が阻害されていたことから、ES 細胞で Sall4 を欠失させた実験を行い、Sall4 が ES 細胞に必須であることを明らかにしている。

厚生労働科学研究費 再生医療等研究事業「ES 細胞からの腎臓細胞誘導法の開発」(2005～2007 年度)では、発生期腎臓から前駆細胞を同定する系を基盤として、胚性幹 (ES) 細胞から腎臓前駆細胞を誘導することを目的とした研究を実施した。

腎臓で得た仮説を ES 細胞等を使うことによって、もしくはその逆に、ES 細胞等で得た仮説を腎臓に使うことによって、知識を深め、最終的には臓器の再生を目指した研究を進めている。

(2) 研究成果から生み出された科学技術的、社会的及び経済的な波及効果

1) 研究成果から生み出された科学技術の進歩

西中村は、当時困難と思われていた腎臓の発生研究に挑み、腎臓形成の分子メカニズムを解明してきた。

西中村が、さがけ期間以降 (2006 年以降) に発表した論文の被引用件数の推移 (Web of Science を用いて調査) を図 3-10 エラー! 参照元が見つかりません。に示す。被引用件数は経時的に着実に伸びており、西中村による研究成果が腎臓の研究にインパクトをもたらしているとともに、関連研究が進展していることが窺える。このことは、日本腎臓学会でも「腎臓発生」という分野が設定されるなどでも裏付けられている。

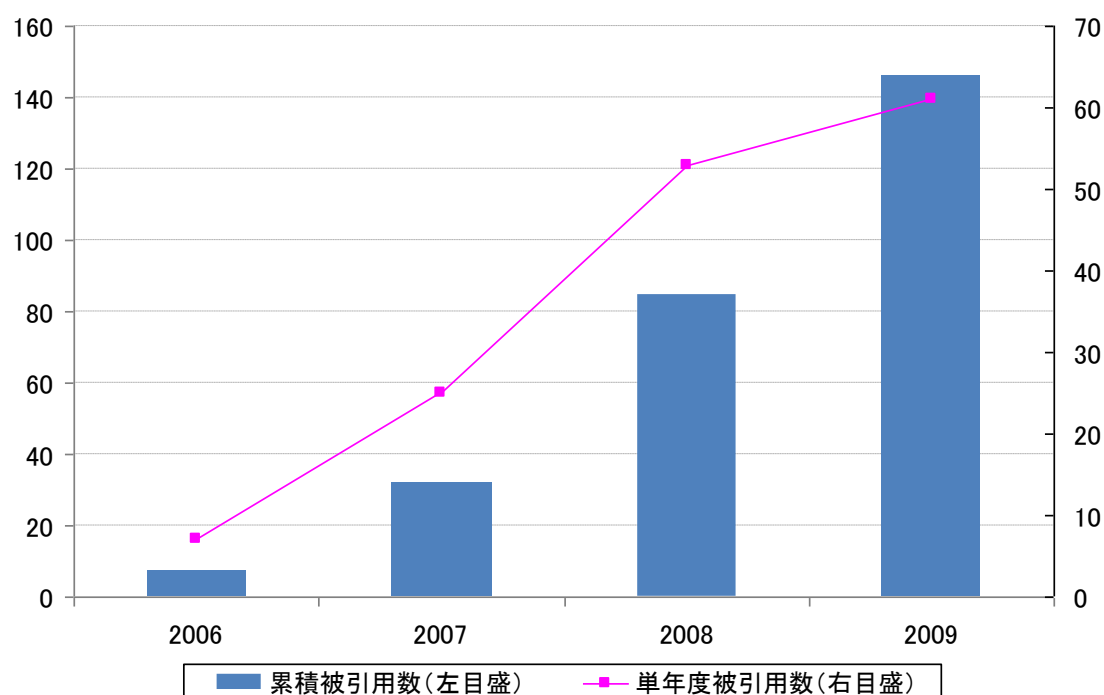


図 3-10 西中村の論文被引用数推移

また、本研究で構築した胎仔由来の前駆細胞のアッセイ系は、間葉から上皮への転換が観察できることを特徴としているため、間葉と性質が似ているがんの研究にも応用が考えられる。すなわち、間葉から上皮の転換のメカニズムを明らかにし、制御することができれば、逆にがんを正常の細胞に戻すということも可能となり、延いてはがん治療に新たな道が開けるものと期待される。

2) 研究成果から生み出された社会的及び経済的な効果・効用

本邦では、人口透析を受ける患者の数は、年々増加しており、2000 年末に 20 万人を超え、その後も年 1 万人程度のペースで増加し続け、2008 年末には 28 万人に達している。ところが、一旦悪化した腎機能を改善させる画期的な治療法はない。西中村はこのような深刻な問題を基礎研究の立場から解決しようと高邁な理想の実現に向けて励んでいる。

本研究は腎臓疾患への応用という面では、現時点はまだ三〜四合目程度であるが、10 年後には、初期の腎臓病への応用も期待される。前述のように、腎臓は 30 種類以上の細胞からなる複雑な器官であるため、腎臓そのものを外部で作成して移植するという形ではなく、機能の衰えた部位への部分移植や、遺伝子を投入することで細胞を転換させるという方法をとるなどの可能性が考えられる。

(3) その他特記事項

① さきがけに参加して、多様な分野の最先端の研究者と知り合え、深く議論できたこと、

同じ年代の横のネットワークが広がったことは大きな財産であり、レベルの高い科学および議論に刺激を受け、自分も追いつこうと懸命になった。

- ② 研究費の面でも他の制度に比べ、非常に使い勝手がよかった。高額（500 万円）の組織染色自動化設備を導入することによって、ルーチンワークの効率と品質が向上し、本来の研究に専念できたことはさきがけならではの研究費運用の利点である。
- ③ さきがけに採択されなければ研究自体を継続できなかった可能性が高く、現在、研究室を主宰して後進を育てられているのはさきがけのお陰と深く感謝している。今後もさきがけ研究が短期的視野からの応用にとらわれることなく、若手の登竜門的存在であり続けてほしい。

3.2.4 培養系での魚類始原生殖細胞からの個体創生技術の確立（吉崎 悟朗 第3期）

(1) 研究成果の発展状況や活動状況に関して

さきがけ採択時まで、吉崎はニジマスの始原生殖細胞を可視化し（クラゲ由来の緑色蛍光タンパク質：GFP）、細胞を単離し、ニジマスに戻して、ニジマスの稚魚を得る技術を確認していた。

さきがけ研究では、シャーレ（*in vitro*）の中の細胞から生きた魚（生物個体）を作成することを目的とした。この成果により、さまざまな遺伝子改変技術・細胞工学的技術を個体レベルで利用することが可能となるとともに、細胞が個体を形成するための必要なファクターを解明するための強力な実験系になることが期待された。

まず、シャーレの中で細胞を無限に増やすことを目指した。当初 2 日程度で細胞が増殖しなくなったが、現在では 2 ヶ月程度まで伸びてきた。しかし、無限に増殖することは達成されていない

また、さきがけ研究の中で、始原生殖細胞でなく、精原細胞も性的両能性⁴（雄宿主では精子に、雌宿主では卵子に分化する）を有することが明らかとなった。始原生殖細胞が 1 匹の個体から数十のオーダーであったのに対し、精原細胞は数万～百万のオーダーであり、大きなブレークスルーである。さらに卵原細胞も性的両能性があることも明らかになっている。

さらに、ドナーに由来する次世代個体の効率のよい選抜法を開発する過程で、始原生殖細胞の異種間移植が可能であることを明らかにした。具体的には、ヤマメの孵化稚魚にニジマスの始原生殖細胞を移植した結果、ニジマス細胞はヤマメ宿主に拒絶されることなく、生殖腺に取り込まれ、増殖、分化した後、機能的な卵や精子が生産されること、及びこれらの配偶子から正常な次世代個体を作出できることが明らかとなった。（図 3-11 エラー! 参照元が見つかりません。参照）

さらに、始原生殖細胞および精原細胞を液体窒素で半永久的に凍結保存する技術を開発しており、研究における活用とともに絶滅危惧種等の遺伝資源の保存に活用されている。凍結保存した精原細胞の回復率は 4 割程度であるが、精原細胞は多くとれるため、まったく問題ない水準となっている。

その後、NEDO 産業技術研究助成事業「生殖細胞の異種間移植による代理親魚養殖技術の確立」（2005～2007 年度）において、3 倍体の（不妊の性質を持つ）ヤマメの稚魚に 2 倍体（通常）のニジマスの精原細胞を移植して、ニジマスしか産まないヤマメの作出に成功した。さらに GFP 遺伝子を遺伝子組み換え技術によって導入することは、食品としての安全性、商品性を損なう可能性があるとともに、放流によって生態系をかく乱する可能性があるため、精原細胞のみで産生されているタンパク質への免疫反応を通じた着色法を確立した。

⁴ 仮説としては精原幹細胞が含まれているためと考えられている。

また、JST SORST「魚類精原幹細胞株からの個体の作出」（2006～2008 年度）では、精原細胞の増殖に関して研究を進展させた。その後、本領域の同期生である吉田 松生氏とともに、2008 年度より科研費 新学術領域研究「配偶子幹細胞制御機構」を立ち上げ、研究を展開している。

さらに、農業・食品産業技術総合研究機構「精原細胞移植を用いた代理親魚技法の構築：サバにマグロを生ませる」（2007～2011 年度）では、サバにマグロを産ませることを目標として、サバやクロマグロの飼育法、クロマグロの精原細胞の濃縮及び増殖に関する研究を進展させている。

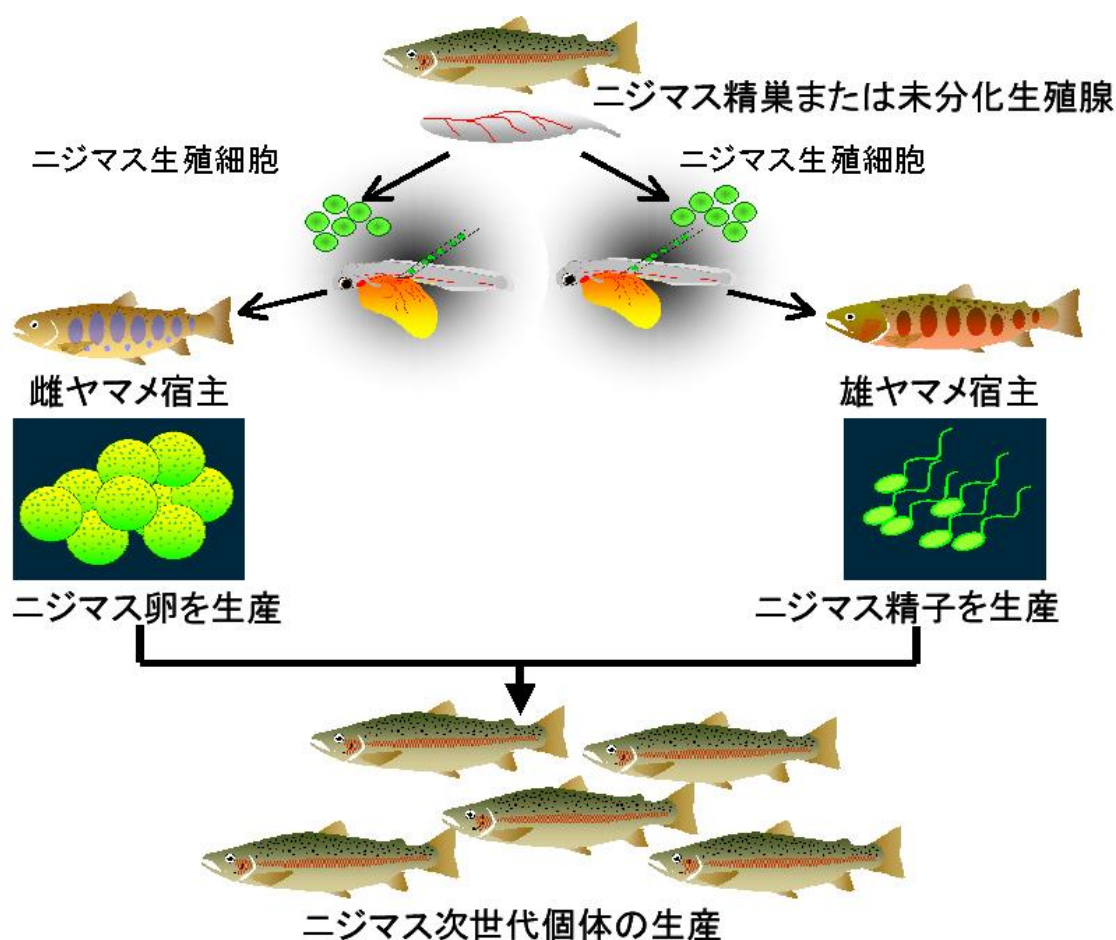


図 3-11 ヤマメにニジマスを生ませる（吉崎提供）

(2) 研究成果から生み出された科学技術的、社会的及び経済的な波及効果

1) 研究成果から生み出された科学技術の進歩に関して

吉崎の研究のポイントは、①卵から生まれた直後の免疫系が未熟な発生段階に移植する、②精原（始原生殖）細胞の移植場所は選ばない（勝手に精巣や卵巣に移動する）という点であり、これは無脊椎動物からヒトまで原理的には同様の考え方ができる。

これを具体的にヤマメやニジマスを用いて、ヤマメにニジマスを産ませたことで、技術としても実証している。液体窒素で細胞を保存する技術も発展させており、関連研究者からの問い合わせは多くなっている。

具体的には、吉崎の研究室でフランス、カナダ、ポルトガル、スペイン、台湾、オーストラリア、アメリカ、ノルウェー、インドネシア、韓国の大学や公的研究機関の研究者を受け入れ、2～3週間滞在する形で技術移転を行っている。

吉崎のさがけ期間以降（2003 年以降）に発表した論文の被引用件数の推移（Web of Science を用いて調査）を図 3-12 エラー! 参照元が見つかりません。に示す。被引用件数は多くはないが確実に伸びており、吉崎による研究成果がインパクトをもたらしているとともに、関連研究が進展していることが窺える。特に 2004 年に Nature 誌に掲載された「Surrogate broodstock produces salmonids」や 2006 年に P NATLACAD SCI USA に掲載された「Testicular germ cells can colonize sexually undifferentiated embryonic gonad and produce functional eggs in fish.」等により、被引用件数が増加している。

ただし、生物個体を対象とした研究であり、時間がかかるため、毎年の業績に追われる研究者が当該研究分野に対する新規参入のハードルは高い状況となっている。

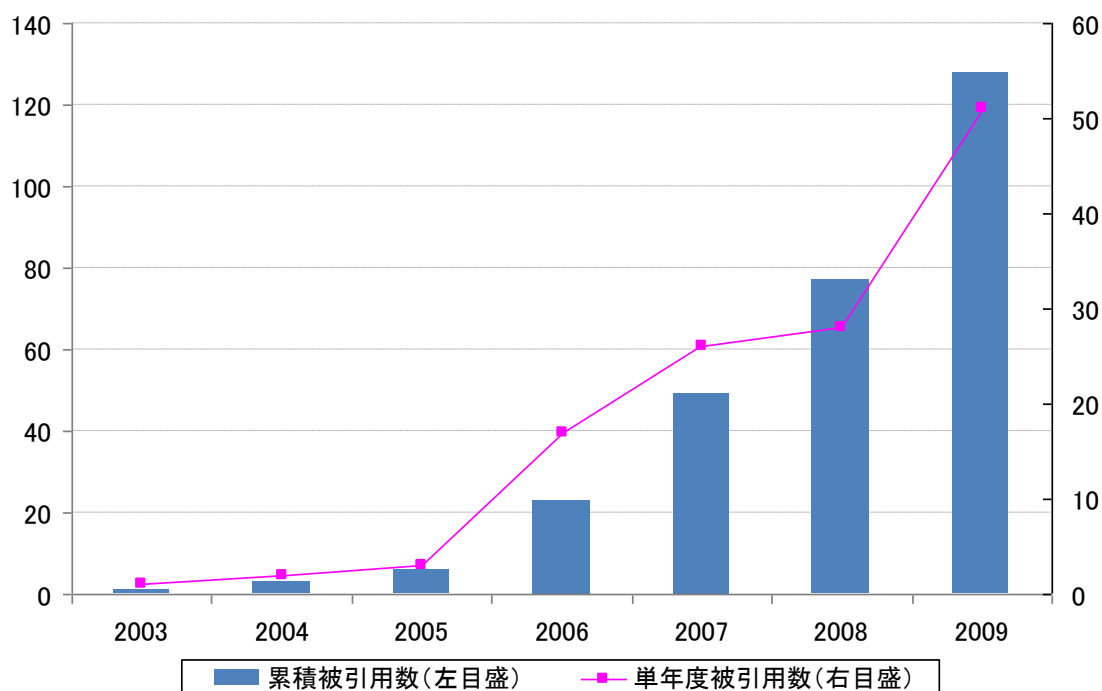


図 3-12 吉崎の論文被引用数推移

今後、シャーレ上で培養している細胞が ES 細胞並みに増殖させられるようになれば、ゼブラやメダカといった遺伝子ノックアウトのできない魚を遺伝子ノックアウトマウスのようなモデル系とすることが可能となるため、基礎生物学、基礎医学の研究基盤となること

が期待される。

2) 研究成果から生み出された社会・経済的な効果・効用

①養殖への応用

養殖への応用としては、クロマグロのような食用の魚と観賞魚が考えられる。実際、2004年に *Nature* 誌に論文が掲載されてから、水産会社からの奨学寄附金の受け入れや共同研究を実施している。観賞魚の会社からも研究員 1 名を受け入れて共同研究を実施している。水産会社や観賞魚の会社等と共同研究を実施している。

観賞魚の会社にとっては、経済的なインセンティブとともに、生態系の破壊の防止や CSR (Corporate Social Responsibility) という観点からもインセンティブがあることや、食用の魚よりも遺伝子組み換えに対するハードルも低いことから、研究が進めやすいと考えられる。

マグロの養殖に関しては、現状は、海洋で稚魚を採取して養殖するか、親魚から卵を採取して、卵を孵化させて稚魚を養殖する方法が取られている。しかし、マグロのような大型回遊魚の人工的な飼育は難しく、水槽での飼育も可能なサバのような小型魚を代理親として、卵を採取できれば、養殖の効率が大きく改善することが期待される。

②遺伝資源の保存

破壊されつつある自然生態系において、生態系との調和と野生資源の保全を考える上で、絶滅危惧種を保護あるいは養殖は欠かせない問題である。吉崎の確立した細胞の凍結保存技術により、植物における種子バンクのような精原細胞バンクを構築することが可能となった。環境に見合った遺伝的多様性を確保した品種改良に当たり、基礎資源として遺伝子改良されていない原種の保存に本技術の活用が期待される。

(3) その他特記事項

さがけに採択されたことにより、研究者のネットワーク、研究者としての考え方、研究の考え方など、様々の無形の財産が得られ、研究者としての人生が大きく変わった。そのお陰で、その後も他の外部資金等を獲得でき、応用へ向けての幅広い研究活動が展開している。

3.3 第3章のまとめ

研究総括へのヒアリング及び4名の研究者に対する詳細調査を通じて、さきがけ終了後の発展状況を把握した。いずれの研究者もさきがけ研究のテーマとして個体の発生や新規の実験系の確立といった、時間はかかるが本質を突き詰めるテーマを選択し、3年間という期間、じっくりと研究に取り組み、研究基盤を確立した上で、それをさらに現在まで大きく発展させていることが明らかとなった。

柿本は、植物の環境応答に関してサイトカイニンがどのように形態形成に機能するのか、サイトカイニンはどのように合成されるのか、サイトカイニンは移動するのかといった観点から研究を進展させ、植物のサイトカイニンに関する知識体系の構築が進んでおり、将来的には農業への応用も期待される。

藤森は、当時、哺乳類では十分に明らかにされていなかった軸形成機構について、ライブイメージング等の独創的な実験系を確立し、時間軸に沿った動的な分析に基づく知見を多数得ており、すぐに何らかの応用に結びつくわけではないが、幹細胞研究における理論的基盤構築が期待される。

西中村は、困難とみられていた腎臓の発生研究に挑み、Sallファミリー遺伝子をはじめとした腎臓形成の分子メカニズムを解明してきた。究極的な目標である腎臓疾患に対する再生治療という面ではまだ課題も多いが、研究面では、がん研究に応用可能なアッセイ系の活用が期待される。

吉崎は、始原生殖細胞や精原細胞の可視化、採取、移植及び個体産出といった一連の流れを具体的な魚を対象に実現し、さらには細胞の凍結保存技術や遺伝子組み換え手法を用いない可視化技術を発展させており、将来的に基礎生物学の研究基盤となりうる研究成果をあげるとともに、養殖等の産業応用面、遺伝資源の保存といった社会的な側面でもさまざまな応用が期待される。