

さがけ「生体における動的恒常性維持・変容機構の解明と制御」

研究領域事後評価報告書

総合所見

近年、生命科学研究は大きな転機を迎えたと言え、生命科学と情報科学との融合、新たな計測技術の開発、遺伝子操作動物の効率的な作出、画像解析技術の革新へと展開している。これらの技術革新により原子・分子から細胞・臓器・個体に至る階層を超えた包括的解析が可能となってきている。このような状況のもとで、これまでに得られてきた個別の知見を統合し、生体・個体レベルの恒常性維持機構とその破綻により発症する病態・疾患の分子機構の解明を戦略目標とする本研究領域が設定されたことは、まさに時宜を得たものであったと言える。

本研究領域の戦略目標に従い、春日研究総括がリーダーシップを発揮し、研究対象臓器・対象疾患、使用動物、研究手法、研究者属性などの多様性を重視し、「臓器・疾患のクロストーク」を題材とする課題を積極的に採択した。採択された研究課題は細胞レベルの基礎生物学から疾患生物学、臨床医学を意識した個体レベルまでバランス良く多岐にわたっている。また、研究総括は、既に研究が進みつつある独創的な研究を加速するとともに新たな萌芽的研究の開始を支援した。同時に、新たなイノベーションを生むための異分野交流を推奨し、合宿形式の領域会議などを通じて「研究者間のクロストーク」を活性化させた。さらに、共同研究を開始する際には追加予算を与えることやサイトビジットによって研究のきめ細かな進捗管理と研究推進への助言を与えることで、ハード・ソフトの両面で研究者をサポートした。これに採択されたさがけ研究者が積極的に呼応し、研究領域内で 14 件の共同研究が生まれた。研究総括は、多様性に富んだ研究領域において多様な研究参加者を取りまとめ、長期的な視点に立って指導することによって、相互の強みを発揮してより高い成果を創出する風土の醸成に努めた。この方針は、多くの優れた研究成果、人材育成に結実しており、研究総括の卓越した研究マネジメントと惜しまぬ努力を高く評価する。

上記の取り組みは、32 件の特許出願、多数の著名ジャーナルへの論文掲載、60%以上のメンバーの昇進に繋がった。研究成果として、国際的にも既に高く評価されている研究や臨床応用を視野に入れた研究推進が認められる。一方、期待された成果を十分に示すことができなかった研究者も認められる。本研究領域の対象が複雑であり、また長期の時間経過を捉えることが必要な場合もあることから、成果獲得に時間を要することはやむをえない。各研究者は、本研究領域で構築した研究協力体制を継続・発展させるため「動的恒常性研究会」を自主的に発足させた。この研究会を通じて、萌芽研究の成果が新たな概念の提出に繋がり、さらに実用化へと展開することを期待する。

まとめとして、本研究領域は、的確な戦略目標の設定、斬新な課題の採択、研究総括・領域アドバイザーのきめ細かな進捗管理と研究推進への助言、高い成果を創出する風土の

醸成などにより大きな成果を得ている。

以上を総括し、本研究領域は総合的に優れていると評価できる。

1. 研究領域としての成果について

(1) 研究領域としての研究マネジメントの状況

① 戦略目標の達成に向けた研究課題の選考方針

研究領域設定に当たって掲げた 3 つの視点 ((i) 多臓器間の機能ネットワークを体系的に捉える、(ii) 恒常性維持機構の時間的变化を捉える、(iii) 疾患の原因としての恒常性維持機構の破綻を捉える) を選考基準として研究課題が選考された。選考は専門性の高い領域アドバイザー12名と外部評価者11名によって実施され、1件の提案に対し3名で査読することと査読での上位者のヒアリングにより公平に進められた。3年度全体で882件の応募から41件の採択であり、採択率は5%以下と非常に激しい競争であった。

採択された研究課題の研究者41名のうち、7名が女性、7名が海外研究者であり、また、研究対象疾患/臓器、出身大学・学部、使用動物(マウス、ハムスター、ハエ、ハチ、ハダカデバネズミ)、研究手法(細胞・臓器・個体レベルの解析、ウェアラブル、イメージング、数理生物学・システム生物学など)は多岐にわたり、まさに多様性を考慮した人選となった。また、研究領域設定に当たって掲げた3つの視点を踏まえ研究課題がバランスよく選考されており、対象とする疾患の内訳も、内分泌系、神経系、免疫系/腸内細菌、骨・筋肉系、がんなど、多岐にわたっており、「疾患/臓器のクロストーク」を題材とする課題を積極的に採択したことが伺える。さらに、「理論・計算科学」に関する課題を2期目に2件、3期目に1件採択し、研究領域内の共同研究を活発化する仕掛けを行った。その結果、例えば第1期、第2期のメンバーが研究期間終了後も領域会議に参加するなどの活発な交流が実現し、本研究領域内で14件、その他に企業との共同研究も含めると総計で24件の共同研究が実施された。「研究者間のクロストーク」を進める上でも、適切な仕掛け・選考がなされたといえる。

全体として、研究対象、研究手法、研究者属性等のいずれの観点からも多様性に富んだ研究集団になっており、生体の恒常性維持機構と破綻病態に関する基礎・臨床研究者が3年間にわたって適切に選考されたと判断する。

② 領域アドバイザーの構成

本研究領域においては、「多臓器間の機能ネットワーク」に関する研究を主に取り扱うため、対象となる生命現象、疾患は多岐にわたることから、開始当初より、内分泌系、神経系、免疫系/腸内細菌、骨・筋肉系、がんなどの領域の基礎研究、臨床研究においても豊富な実績を有する有識者を中心に領域アドバイザーが構成された。また、「恒常性の維持」の視点で、基礎科学として重要なオートファジー研究の第一人者と「数理生物学」のエキスパートも開始当初より領域アドバイザーとして参加しており、民間企業出身者も含め領域

アドバイザーの構成は適切であったと判断する。

③研究領域のマネジメント

研究総括は、以下のコミュニケーションを通じて研究の推進に尽力した。

(i) 国内の研究者 36 名とは、サイトビジットを通してきめ細かな進捗管理と研究推進への助言を行うと共に研究環境の整備に配慮した。また、独立前のさきがけ研究者に関しては、その指導者とも面談し、該当者の育成のための協力を要請した。

(ii) 海外の研究者とは、帰国時に個別にヒアリングを行い、研究の方向性を確認した。

(iii) 年 2 回の領域会議（合計 10 回、合宿形式）を通じて研究の進捗状況を把握し、指導に活かした。さらに、研究者の個々の状況（研究進捗、異動・昇進、ライフイベントなど）に応じて、柔軟なマネジメントや予算配分を行うなど、研究者に親身に接することで、研究者の成果を最大限に引き出す指導を行った。

(iv) 領域アドバイザーには、研究者との個別相談に積極的に応じるよう依頼を行った。

(v) 新たなイノベーションを生むための異分野交流を推奨するために、研究領域内の新たな共同研究に 100 万円程度の追加支援を行った。

これらの取り組みの成果は、多数の著名ジャーナルへの論文掲載、国際学会への招待講演、32 件の特許出願に結びつき、61%の参加研究者の昇進を実現した（10 名の教授昇進を含む）。また、異分野交流の推進により、前述のように多数の共同研究が実施され、これらの共同研究の中から大きなイノベーションが生まれる事が期待されている。

また、梶村が日本学術振興会賞、PECASE Award（ホワイトハウスでアメリカ大統領から授与）を受賞、複数の研究者が文部科学大臣表彰若手科学者賞を受賞したことなどを初め、日本学士院学術奨励賞、日本学術振興会賞などの受賞が 24 件となったことも特記すべきことである

これだけ大きな成果を生み出した重要な要因として、卓越した研究遂行能力を有する 41 名（採択率 4.6%）を選考したこと、研究総括、領域アドバイザーが成果創出のために優れた指導力、リーダーシップを発揮したことを指摘したい。研究総括、領域アドバイザーの献身的な取り組み、優れたマネジメントを高く評価する。

以上により、本研究領域の研究マネジメントは特に優れていたと評価できる。

(2) 研究領域としての戦略目標の達成状況

①研究成果の国際的水準や科学技術的なインパクト

前述した本研究領域の 3 つの視点を踏まえて、以下に示す独創的な成果が得られた。

特記すべき成果は、「多臓器間の機能ネットワークの解明」では骨格筋と褐色脂肪組織の臓器間クロストーク（梶村）、骨を起点とした多臓器間ネットワーク（片山）、冬眠における多臓器間ネットワーク（山口（良文））、心臓マクロファージと臓器連関（藤生）、皮膚恒常性とアレルギークロストーク（椋島）、lncRNA が翻訳するスモールタンパク質（松本）に関する研究、「恒常性維持機構の時間的変化の解明」では老化予防機構（三浦）、メラノプシ

ンと概日時計（羽鳥）に関する研究、「恒常性維持の破綻機構の解明」では腸管 IgA 抗体による腸内細菌制御機構（新蔵）、アディポネクチン受容体と生活習慣病（岩部）、ミクログリアと神経回路恒常性（和氣）、ミトコンドリア恒常性とパーキンソン病（松田）に関する研究などである。

また、生体内の状況を非侵襲的に可視化する技術として、血管、血液細胞、リンパ管のイメージング（西村、特許 5 件）、従来機種に比べて 1/10 のコストで解析することを可能とした ^{13}C 標識体を用いた代謝イメージング（松元）、全身組織の ATP の動態イメージング（山本）などの斬新なイメージング技術が開発された。また、ウェアラブル機器を用いて神経変性疾患の患者を判別する方法が見出された（中村(亨)）。これら非侵襲的な解析技術は、恒常性を維持するための生体反応が「いつ、どこで、どのくらい」起きているかをリアルタイムで解析する手法であり、デジタル化技術と融合することによって、産業上、より有益な技術として発展することが期待される。

上記の成果の多くは論文化されている。研究者 41 名で 194 件（うち 32 件は梶島）の論文発表があり、著名な国際雑誌にも多数の論文が掲載されている。また、海外の招待講演が 29 件に上り、本研究領域の成果が、海外からも高く評価されていると言える。しかしながら、期待された成果を十分に示すことができなかつた研究者も認められる。本研究領域の対象が複雑であり、また長期の時間経過を捉えることが必要な場合もあることから、成果獲得に時間を要することはやむをえない。事後評価用資料には、いずれの研究者も基礎的な研究データを出しつつあり、近く論文化されるとあるので、研究領域終了後も着実なフォローを望みたい。

特許は、国内外を含め 32 件が出願されており、既に企業との共同研究（臨床開発も含む）を開始している例もあり、早期の実用化が期待される。一方、重要と思われる知見でありながら特許化していない例があるように思われるので、大学の知財管理部門と連携し対応することを推奨する。

②科学技術イノベーションへの萌芽や波及効果

本研究領域は、生体の動的恒常性維持機構の理解を目標に掲げていることから、採択課題は、いずれも非常に複雑な内容を研究対象としていた。そのような中であっても、研究者および研究者が所属するグループから科学的に非常に優れた成果が公表されている。計算科学の研究者が参加したことにより本研究領域の研究の幅をより広げることにも貢献した。また、基礎研究だけでなく臨床応用を意識した研究を行っている研究者も多く、本研究領域で得られた成果が新しい治療・診断へとつながることが期待される。

三浦はハダカデバネズミ (NMR) の繁殖に成功し、NMR 特異的な「老化細胞死」を見出し、機序解析を進めている。山口（良文）はシリアンハムスターの冬眠誘導系を確立し、その遺伝子発現データベースを構築した。これら萌芽研究では、それぞれ「老化耐性」「寝たきり耐性」といった独特な動物の表現型に着目し、それらの動物の飼育を地道に進めることを通じて、非常に独自性の高いデータを取得することに成功している。これらの研究を発

展させることで、健康長寿を実現する画期的な方法論の開発につながることを期待する。

また、「安全で有効性の高い治療の実現」への展開が期待される研究としては、皮膚疾患ですでに臨床開発中の JAK 阻害剤、IL-31 抗体（梶島）に加えて、骨量維持、肥満に有効な Sema4D 抗体（篠原）、血糖低下作用を持つ selenoprotein P 抗体（御簾）、内臓脂肪組織炎症・線維化を抑制する isoliquiritigenin（長井）、腸内細菌制御により大腸炎症を抑制する経口 IgA 抗体（新蔵）、などの研究をあげることができ、今後の実用化に期待したい。

多くの研究者が研究期間内に研究室を主宰する立場へと異動したにも関わらず、遅滞なく研究成果を積み上げている。これは研究者の能力もさることながら、研究統括の的確な助言も重要であったと考える。若手研究者のプロモーションをスムーズにサポートしたことは、本研究領域の研究成果を伸ばすと同時に、わが国の若手研究者に対し多くのロールモデルを示す結果となった。

細胞内相互作用、細胞間相互作用、臓器間相互作用の各階層におけるネットワークのみならず各階層をつなぐネットワークの重要性が明確となった。本研究領域の今後の進むべき方向性に関する指針の設定、方向性の提案に活かされることを希望する。

以上により、本研究領域としての戦略目標の達成状況は高い水準にあると評価できる。

2. 研究領域の活動・成果を踏まえた今後の展開等についての提言

(1) 研究の継続について

細胞レベルの優れた知見は生命科学の素過程の解明につながる可能性が高い。大きくブレイクするまで継続的に支援する必要がある。一方、個体レベルの多くの知見は、組織・細胞特異的遺伝子操作マウスのような特殊なモデルを用いて得られたものが多い。これらの研究では、各研究者が独自のモデル、プロトコルを用いているため研究成果の再現性・普遍性の検証、生理的・病態生理的意義の適切な解釈には長期的・総合的な検証が必要である。いずれも一定の時間がかかるため、論文発表・知的財産取得のような形になった研究成果のみならず、研究進捗のプロセスや本研究領域の今後の展開における位置づけ・重要性、原則的・本質的な研究成果などを適切にピックアップして評価し、フォローアップすることが大切である。

(2) 研究のあり方について

生体の恒常性維持機構の全体像を解き明かすためには、分子、細胞、臓器・個体レベルの階層をまたぐ研究を進める必要がある。階層をまたぐ研究には、技術的にも乗り越えなければならないことが多く、相応の時間と研究者間の共同研究・共同作業が必要となることが多い。研究者自身が個別の研究課題を解決するという従来の研究体制のあり方を見直す作業、すなわち、研究組織、機関における研究環境の整備、共同利用、技術支援体制、異分野連携など、研究のあり方全体についての見直しも視野に入れて検討すべきではないかと考えられる。

(3) ヒトへの展開、応用への展開

マウス、ハエ、ハムスター、ミツバチを用いて見出された多くの知見を「実用化」につなげるには、モデル動物で見出された現象が「ヒトでも起こっていることを確認する」必要があり、ヒトでのデータは大きな **driving force** となる。よって、ヒト臨床サンプルを用いた検証が出来る仕組みの構築が求められる。なお、生体の恒常性維持機構、特に個体レベルの恒常性維持機構の変容は長期間の慢性的な変化をへて疾患として捉えられることが一般的である。このような領域の研究成果を産業化・実用化するには、客観的な指標・評価法の開発による客観性・普遍性の担保が重要である。

さきがけ研究の成果は HP を通じて発信されているが、研究成果を実用化にいち早くつなげるためにも、成果をタイムリーに発信し、異分野の専門家、産業界とのマッチングの機会が得られるように配慮することは重要である。

(4) キャリアパスの形成

本さきがけへの参加が、優れた研究成果を産み出すための研究室マネジメント法を学ぶ機会ともなったと多くの研究者が研究報告書に記載している。この事実は、本研究領域への参加が研究成果を生むだけでなく、研究者のキャリア形成に対して強いサポートになったことを示唆している。優れたメンター制度を構築・継続して日本の科学を牽引する優れた人材、PI の育成により一層取り組んで欲しい。