

ERATO 東原化学感覚シグナルプロジェクト事後評価（最終評価）報告書

【研究総括】東原 和成（東京大学大学院 農学生命科学研究科／教授）

【評価委員】（敬称略、五十音順）

上田 実（東北大学大学院 理学研究科／教授）

小早川 令子（関西医科大学 附属生命医学研究所／学長特命教授）

阪井 康能（委員長；京都大学大学院 農学研究科／教授）

佐川 岳人（エスビー食品株式会社 開發生産グループ中央研究所 分析センター
／チーフエキスパート）

評価の概要

ERATO 東原化学感覚シグナルプロジェクトの全体構想は、匂い、フェロモン、味物質などの化学感覚シグナルの受容から、中枢神経系を介した情動・行動発現までを網羅的に解明しようとする挑戦的なものであり、得られた知見のヒトへの展開を視野に入れたスコープの広いものである。同定される化学感覚シグナルも、情動・行動発現に至る分子・神経機構の解明という基礎科学上重要な課題のみならず、動物行動制御やヒトの QOL（Quality of life）改善、診断・治療法確立への貢献までも期待される。

プロジェクトの運営体制については、研究グループ毎に極めて挑戦的な目標が設定され、その目標の達成に向けて、最適な方法論が選択されているとともに、グループ間が有機的に連携するよう工夫がなされている。特に、化学感覚シグナルの重要性和広がりに応じた、化学と生物学を同時に行うことのできる学際的な研究体制の構築により、効果的な共同研究と高い研究水準を実現している。若手研究者の積極的な登用と活躍を促進しており、人材育成の点でも優れたプロジェクト運営が行われている。また、女性研究者の多い環境を円滑に運営する多くの工夫が見られる点も特に評価できる。

また、本プロジェクトは化合物から始まる神経科学・行動科学を展開している点で先行性と独創性が際立ち、特に、鋤鼻（じょび）器官における嗅覚受容機構の解明に関しては本プロジェクトの貢献が大きい。予備評価時点で公表されている論文はそれほど多くはなかったものの、それ以降、現時点で 8 報論文化、その他複数の論文が査読中であり、量・質ともに、極めて優れた研究成果が発表された。特に鋤鼻嗅覚系の一連の研究は非常に独創性の高いものであり、プロジェクトの目標達成に向けた成果を順調に出している事から、全体として高く評価できる。一方で今後の成果の発展や応用を考えると、基礎生物学的知見を越えて人類に有用な社会的価値の創出には、主嗅覚系の化学感覚シグナル受容機構の解明に関するブレークスルーが不可欠であり、更なる研究の進展を期待する。

特にこれまで、その価値の多くが感覚的・経験的であった化学感覚シグナルを、信頼性の高いエビデンスベースのものに進化させようと試み、将来の社会・経済に貢献する基盤を作ったことは評価できる。社会・経済への貢献については、現時点では匂い化合物の市場規模は大きくないものの、本プロジェクトの成果が将来産業応用され、新たな市場を拓く可能性は十分高い。個人あるいは集団規模の嗜好に合わせたフレーバー開発など食品・化粧品業界への展開から、将来的には農業・医療分野における匂いの活用、さらには、日本らしい香りや匂いを考慮することで日本文化への貢献へと広く展開される可能性がある。研究総括は産業界との連携にも積極的であり、プロジェクト期間中から企業との連携を行うなど、様々なアプローチで産業へ働きかける姿勢も評価できる。さらに、本プロジェクトは一般社会へのアウトリーチに対しても積極的であり、「匂い」や嗅覚研究についての情報を広め、理解を深める努力は、大変高く評価できる。

以上を総合すると、本プロジェクトは全体的に順調に進行し、戦略目標「多様な疾病の新治療・予防法開発、食品安全性向上、環境改善等の産業利用に資する次世代構造生命科学による生命反応・相互作用分子機構の解明と予測をする技術の創出」の達成に資する十分な成果が得られたと評価できる。

1. 研究プロジェクトの設定および運営

1-1. プロジェクトの全体構想

研究総括である東京大学大学院農学生命科学研究科教授の東原和成氏は、匂い・フェロモン・味物質とそれらの受容体の解明に優れた業績を有し、当該分野を先導する研究者として知られている。本プロジェクトにおいては、同氏が同定し機能を解明した哺乳類の情動や行動の発現に影響を与える鍵となる独創性の高い化合物を中心に、末梢での化学感覚受容から、それがどのように中枢神経系へと伝達され、情動や行動の発現に至るのか、その全貌の解明を目指す挑戦的な構想である。

プロジェクトの構想を達成するため、(1)遺伝子バイオインフォマティクス解析グループ（新村芳人グループリーダー。以下、グループリーダーを「GL」と表記）、(2)生化学代謝物質解析グループ（白須未香GL）、(3)受容シグナル情報伝達解析グループ（伊原さよ子GL）、(4)動物行動解析グループ（研究総括がGLを兼務）、(5)高次脳神経回路解析グループ（宮道和成GL）、(6)脳イメージンググループ（岡本雅子GL）、(7)昆虫・植物化学感覚解析グループ（江島亜樹GL）、(8)化学感覚統合的解析グループ（吉原良浩GL）の8つのグループを組織している。このような学際的なグループ編成は、哺乳類のみならず、線虫、魚類、植物、昆虫と多様な生物種を対象とするとともに、化学による化合物の分離・精製から、進化学、ゲノム科学、分子生物学、生化学、脳イメージング、神経科学、生理学、心理学、行動学、植物科学など幅広く、独創的なアプローチを可能にし、本プロジェクト以外の研究グループと比較した場合、研究分野の幅広さと総括的観点に優位性が認められる。これにより化学感覚シグナルの受容という分子レベルの現象から、個体・個体間コミュニケーションまでを網羅的に解明することが可能な、非常に挑戦的な構想になっている。

これらの構想のもと、本プロジェクトでは、化学感覚シグナルの同定から始まり、その受容体の解明、神経系へのインプットと信号伝達経路、という一連の流れをトレースすることに成功し、ニューロンの機能をトレースするためのツールとしてフェロモン分子を利用する、という研究コンセプトを確立している。全ての研究課題が初期目標を達成できたわけではないが、本研究プロジェクトでは、発足当時に大きな困難が予想された化学感覚シグナルの受容という分子レベルの現象から、個体・個体間コミュニケーションまでを網羅的に解明する研究内容に挑戦し、一定の成果と今後の課題が示された。

以上から、本プロジェクトの全体構想は、末梢での化学感覚受容という分子レベルの現象から、それがどのように中枢神経系へ伝達され、情動や行動を引き起こすのか、その全貌解明を目指す挑戦的な目標のもとに学際的な8つのグループを組織しており、極めて適切であったと結論できる。

1-2. プロジェクトの目標・計画

本プロジェクトでは、化学感覚シグナルの基本原理と意義の解明を目標として、化学・分子生物学・神経科学・心理学・行動学・バイオインフォマティクスなどの幅広い研究領域を包含する大型プロジェクトとして計画されており、動物の社会行動発現につながるフェロモン分子やヒト疾患特異的な匂い分子、ストレスや不安・安心感につながる匂い分子など、生物学的に有用な化学感覚シグナルの探索・同定を進めることにより、受容、中枢神経回路での情報処理、情動・行動発現に至る分子・神経機構の全貌と、ヒト体臭の生理的意義の解明につなげている。

同定される化学感覚シグナルは、動物やヒトの特異的行動を惹起する分子・神経機構の解明の点で基礎科学上の独自性、重要性が高いだけではない。動物の行動発現制御、特にヒトの代謝化合物が人間社会でのコミュニケーションに寄与する可能性から、ストレス・不安軽減などのヒトのQOL改善や疾患診断のためのバイオマーカーなど、診断・治療法確立に貢献する可能性があり、産

業化の点でも評価できる。

以上より、全体構想に基づいて挑戦的な目標を設定し、その目標達成のためにプロジェクトの研究計画が順調に進捗したと言える。

1-3. プロジェクトの運営

本プロジェクトでは、ERATO としては前例のない 8 つと多数の研究グループを擁したプロジェクトとしてスタートしたが、研究総括のリーダーシップのもと、極めて円滑に運営された。各研究グループがそれぞれに極めて挑戦的な目標を有し、その達成のために最適な方法論を選択し、研究を進めている。グループ数が多いにも関わらず、お互いのグループが連携する事で有機的な共同研究体制が構築できたことは ERATO プロジェクトの予算規模を生かした体制で、通常ではタイアップすることが難しい研究分野間の連携が上手く取れている。広範な研究分野の中には、上手く結果に繋がったものも、そうでないものもあるが、全体として各個の研究課題を掘り深めるだけでは得られない、総合科学的かつユニークな成果が得られており、化学感覚シグナルによる行動・情動発現の制御機構とその意義の解明、それによる化合物ベースの神経科学という新たな科学の潮流を生み出すことに貢献している。

特に、フェロモンなど活性をもつ匂い成分や受容体の同定から、神経回路解析、心理学的解析やヒト脳波解析など、幅広い研究を推進するために複数グループを設置したことは妥当であり、専門分野の異なる若手の GL を置いて、グループ間での自由闊達な連携による、学際的な研究体制を構築した点は評価できる。GL の専門性と自律性に任せることで、若手リーダーのモチベーション維持を実現した運営も高く評価でき、長谷川香料や理化学研究所との共同研究など積極的に外部機関と共同研究を実施することで、真に学際的なプロジェクト運営と高い研究水準の達成に貢献している。

さらに、導入した大型機器については、微量化合物の同定・構造決定や機能解析、さらには生理活性物質のアッセイ系開発などの技術開発のためにどれも必要なものであり、実際に稼働率も極めて高く、適正な導入と判断できる。成果の一部は企業との共同開発に発展しており、国内外の研究者や産業界等とも効果的な連携がなされていると評価できる。ただし、産業化の観点で重要な、ヒト主嗅覚系における化学感覚シグナルに関する研究に関しては、今後の展開に期待する。

人材育成という観点においては、結集した若手研究者がその能力を十分に発揮しており、優れたプロジェクト運営がなされていると評価できる。若手研究員を多数採用したが、プロジェクト終盤には、6 名が国内外アカデミア・研究所・企業に栄転・異動、8 名が研究総括を代表とする JST の未来社会創造事業、科研費により引き続いて雇用され関連研究を継続させている。特筆すべきは、プロジェクト在籍スタッフ延べ 28 人中 9 名のスタッフが女性 GL・研究員と女性研究者の比率が極めて高いことである。通常の ERATO プロジェクトでは研究総括補佐は 1 名であるが、本プロジェクトでは 2 名の女性研究者に研究総括補佐の役割を分担することで、ライフワークバランスの充実を図るなど、女性の多い研究環境を円滑に運営する工夫が多く見られる。また JST の出産・育児・介護支援制度を活用した経済的援助のみならず、研究室の雰囲気作りなどを通して、育児支援の在り方を、学生を含む研究室内外に示せたことも評価できる。一方で、海外の優秀な研究員を結集して研究分野の国際化を進めるという点や、国際シンポジウム主催などにより研究プロジェクト内の分野連携・学際的活動を波及させるといった点については、やや消極的であったと思われる。

〔研究プロジェクトの全体構想〕〔研究プロジェクトの目標・計画〕〔研究プロジェクトの運営〕
a+（十分に的確かつ効果的である）

2. 研究の達成状況および得られた研究成果

2-1. 遺伝子バイオインフォマティクスグループ

本グループは、比較ゲノムや分子進化の視点に基づき、フェロモン遺伝子や受容体遺伝子の予測

や進化解析を行っている。具体的には、機能遺伝子と偽遺伝子の区別や重複・欠失の多い受容体遺伝子の共通祖先を同定するためのオーソログ遺伝子グループの探索など、化学感覚シグナル受容機能に関する遺伝子進化を考察するというユニークな研究を実施している。

アフリカゾウの嗅覚受容体数が他の動物種と比較して突出して多いことを見いだした成果は、2018年10月時点で92回の引用があり、メディアにも大きく取り上げられている。予備評価以降、これに関する進化的起源についての考察とゲノム解析の成果についても論文化し、メディアから再び注目された。また、相同性の少ない嗅覚受容体遺伝子を進化の観点から分類することにより、霊長目の進化の過程で起こった、嗅覚受容体遺伝子の消失と嗅覚・視覚のトレードオフの関係、さらには進化の過程におけるマウス鋤鼻受容体リガンド ESP (マウス性フェロモン的一种: Exocrine gland-secreting peptide) 出現と鋤鼻受容体遺伝子数の変化との関連についても明らかにしている。いずれも多様な生物種における化学感覚受容機構を考察した進化・系統分類学上の重要な発見であり、化学感覚受容機構という観点から見た新しい生物の進化像を提示しており、今後進化的起源の考察とゲノム解析の成果が期待される。

哺乳類ゲノムに基づく嗅覚受容体 OR (olfactory receptor)、V1R/V2R (共に鋤鼻受容体的一种)、ESP の分子進化の網羅的解析と同時に、他グループへの情報学的サポートを含む情報交換、情報提供も円滑に行われ、プロジェクト全体の方向性を決めるにあたり、重要な役割を果たしている。また、真獣類間で進化的に高度に保存された少数の嗅覚受容体や、バイオインフォマティクスより明らかにした特徴的受容体やフェロモンリガンドを、今後他グループとの連携により機能解析に発展させることが期待される。リガンドと受容体の関係、神経科学的なメカニズム解明による捕食者・被食者の化学信号の共進化の解明も必要と考えられ、複合化学信号系の解明に関しては、本プロジェクトは優位なポジションにある。

本グループの成果は、単にリガンドと受容体、さらには中枢神経系に至る信号伝達といった分子生物学・神経生理学の側面だけにとどまらず、より広い視野で生物学への貢献を果たす極めて重要な位置づけにあると高く評価する。予備評価後も引き続き多様な哺乳類の嗅覚受容体に関する解析を行い、生物の進化と嗅覚受容体の関連性の解析に関して、一定の成果が得られ、成果の論文化も順調に進んだ。今後は得られた膨大な情報のデータベース化についても検討することを期待する。

2-2. 生化学代謝物質解析グループ

本グループは、本プロジェクトで最も中核をなし、生物由来の体臭を化学感覚シグナルと捉え、疾患など生理状態の変化に伴う体臭成分の同定と、匂いのコミュニケーションなどにおける生物学的意義の解明を目指している。嗅覚を中心とする化学感覚シグナルの多くの研究グループは、主に分子生物学・神経科学をバックグラウンドとするため、生化学や化学のバックグラウンドを生かした化学感覚シグナルの同定が可能という点で、本グループは本プロジェクトの国際的優位性向上に大きく貢献しているものと評価できる。ただし、研究総括は本プロジェクト開始以前に生物間コミュニケーションに関わる化学シグナルを同定し、シグナル因子の同定手法を既に確立していたことから、本グループによるフェロモン分子同定については研究総括の既存研究の拡張という印象も残る。

本プロジェクト開始前より、乳幼児・母親間の個体識別における匂いを利用したコミュニケーションについて報告されていたが、本グループでは、乳幼児期に特有の匂い成分がある可能性を初めて示唆した。生殖、乳がん、精神疾患に関連する体臭成分の解析についても、新規の興味深い知見が得られつつあり、がん浸潤時における常在微生物代謝の関与の解明、さらには精神疾患患者由来の体臭成分の同定から、個体レベルに至る総合的解析を行い、着実に高い成果を出しつつある点について、その独創性が高く評価できる。

予備評価以降、特に乳がんに関連する匂いの同定やその原因を明らかにした。本成果は、疾患を匂いで診断・分析できる可能性を示した点が評価できるものの、すぐにこの成果を医療現場、もしくは予防に結び付けられるかについてはまだ具体的に明確なイメージは得られておらず、今後は疾患の診断などにつながる具体的な成果が得られることを期待する。

また応用的な観点から、主嗅覚系に作用する化学感覚シグナルの同定や疾患診断や治療に役立つ

可能性のある癌・精神疾患特異的な化学感覚シグナルの解析に重点的に取り組むことが今後は期待される。同時に、化学感覚シグナルの活用による優位性を意識し、予防・治療への展開に向けた具体的な出口戦略をもって進めることが重要である。

さらにムスコン受容体の同定については、本プロジェクト全体の中でも独創性が高く、今後の発展を期待させる大きな成果である。予備評価以降、新たな研究成果の他、受容体応答性を評価指標とした香料スクリーニング技術について国内外特許出願とともに、企業との共同研究も進められ、新規ムスク香料の開発に向けた研究が進行している点は、その市場規模はそれほど大きくはないものの十分に評価でき、将来の実用化に期待ができる。この成果はムスコン系香料の開発のみならず、他の香料・受容体研究にも展開出来ると考えられ、香料開発の有用なツールなど産業応用としての可能性がある。

その他、研究期間内では完結までたどり着かなかったものの、霊長類初のフェロモン候補物質となるワオキツネザル体臭成分の候補分子の同定など、いくつか萌芽的成果を上げた点も評価できる。それらの嗅覚受容体と神経信号伝達、フェロモンとその作用機構の進化と保存などは将来に期待できる成果であり、今後の研究展開が望まれる。

2-3. 受容シグナル情報伝達解析グループ

本グループは、化学感覚シグナルの受容機構の解明を目指し、フェロモン受容体の同定とそのリガンド探索に向けた方法論の構築、同定された受容体の機能に関する研究を行っており、線虫の耐性幼虫化や雄誘因に関わる線虫フェロモンである C6、C9、C3 などを対象に、ゲノム上の GPCR（G protein-coupled receptor : G タンパク質共役型受容体）候補から受容体の特定に取り組んでいる。具体的には、受容体候補遺伝子をヒト培養細胞 HEK293T 細胞に導入し、リガンド依存的な cAMP（cyclic adenosine monophosphate）の減少とカルシウムイオンの上昇を指標とするフェロモン受容体活性を検出する系を構築し、忌避フェロモン C9 の受容体の同定に成功したほか、C3 については Gi ファミリーGPA の同定に成功するなど、GPCR と共役する三量体 G タンパク質を明らかにしつつある。また、鋤鼻受容体 V2R については、各神経細胞が単一種の受容体を発現することから、V2R プローブと神経活動マーカーの hybridization により、リガンドと受容体を対応づける系を構築し、その系を用いることで雄マウス尿中因子の受容体を同定している。このように本グループは本プロジェクトにおいて最も基盤となる技術開発を達成した点で高く評価できる。

線虫については、遺伝学的手法を用いた受容体の活性解析が比較的容易であるため、フェロモン受容体をヒト培養細胞に再構成し、解析する意義はやや不明確である。今後の展開に必要な知見は得られつつあるが、一方で、まとまった成果を得るまでには至っていない。

また、鋤鼻受容体 V1R や V2R の解析については、本グループによる貢献が大きく独創性も高いが、活性解析の系の構築が難しいことから、既に確立した最初期遺伝子 c-fos との double ISH（in situ hybridization）を用いた系を活用したところ、いくつかの新たな受容体の同定に成功した点は評価できる。今後は、新規分子の同定や情報伝達機構の解明につなげることを目標に、基礎研究としての展開に期待する。

2-4. 動物行動解析グループ

本グループは、マウスの養育行動と仔殺し行動はそれぞれ主嗅覚系と鋤鼻嗅覚系によって制御されることから、それぞれの行動を制御する化学感覚シグナルや受容体の解明を目指した研究を行っている。主嗅覚系を介した行動は複数の匂い分子の混合物により制御を受けるが、行動を誘発する化合物は同定されておらず、養育行動を制御する化合物の同定はプロジェクトの大きな課題といえる。

養育行動に関しては、独自の行動解析系や、仔特異的匂い分子を捕集する系など、特異的な活性成分を同定するシステムを構築したことは評価できる。捕集した匂い分子をガスクロマトグラフィーにかけることで、仔の匂いに含まれる 210 個の分子を特定し、そのうち弱い養育活性を示す分子

をいくつか同定できたものの、これらの行動を誘発する化学物質の実体およびその受容体の機能解析にまでは至っておらず、今後明らかにされることを期待する。

仔殺し行動に関しては、最初期遺伝子の発現を指標に、攻撃行動時に活性化した鋤鼻受容体として、2 個の V1R と 1 個の V2R を同定している。予備評価以降、さらに詳細な受容体探索をおこない、受容体候補として Vmn1r9/10 と vmn2r65 を同定した。また vmn2r65 に結合するリガンドについては、それが仔および雌の唾液腺に含まれていることを明らかにしたものの、分子の同定には至っておらず、こちらも今後の展開に期待する。

また、雄マウス涙腺由来の ESP1 が雌の生殖行動に加え、雄マウスでは攻撃行動を惹起すること、さらに自らの攻撃性を亢進させることを見いだしたことは特筆に値する。同じ化合物が雌雄の違いにより異なる行動を惹起することは、大変興味深い成果である。

2-5. 高次脳神経回路解析グループ

本グループでは、化学感覚シグナル受容を介した情動・行動発現の変化がどのような神経回路を介しているかの解明を目指している。

行動発現に雌雄差が見られる ESP1 については、単純ヘルペスウイルス変異体を用いた順行性トレーシングや DREADD (designer receptors exclusively activated by designer drug) 法、catFISH (cellular compartment analysis of temporal activity by fluorescent in situ hybridization) 法、Arc-CreER を用いた神経回路の機能解析法などの最新の解析方法から、雌雄特異的な神経回路を明らかにした。具体的には、ESP1 受容体を発現する細胞の情報が、雌雄を問わずに扁桃体内側核 (MeA) と後内側扁桃皮質核 (PMCo) に伝えられ、さらに、腹内側核 (VMH) と内側視索前野 (MPA) に伝えられることを示した。雌マウスの性行動は、PMCo を抑制しても影響は受けないが、MeA を抑制すると消失した。さらに、MeA から投射される雌の VMH の神経は ESP1 で興奮することや VMH を破壊すると受け入れ率が低下することから、ESP1 による性行動の発現は、MeA から VMH に至る経路が関与していることを明らかにした。化学感覚受容から情動・行動発現に至る神経回路の全貌を明らかにすることは非常に困難であり、ESP1 の受容からの一連の神経回路の解明は国際的にも高い水準の研究成果といえる。予備評価以降、これらの成果を Neuron 誌 (2017) に発表しており、当初の計画通りに順調に研究が進展したと評価できる。

2-6. 脳イメージンググループ

本グループは、脳波計や fNIRS (functional near-infrared spectroscopy) を用いた匂いの中樞神経系への影響をヒトで解析するとともに、悪臭や育児における乳幼児由来の体臭などの影響の解明を目的としている。方法論を心理学にまで拡張し、脳イメージングと合わせた独創的な研究を展開し、特に自閉症における嗅覚特性の評価や、育児における乳幼児由来の体臭の役割解明など、興味深い成果が得られつつある。予備評価以降、脳波データからの嗅覚へのデコーディングという挑戦的なテーマにも着手し、まだ論文発表には至っていないが、新たな研究成果が得られつつある。ただし、現時点では予備的な段階のものも多く、今後の研究の進展に期待する。

脳波計および fNIRS を用いた脳イメージングにおいて、嗅覚に関する体系的な評価法が確立できれば香料等の評価法の開発に繋がり、食品の味や匂い、質感と美味しさの関係などに関する食品開発の重要な評価法になりうる。また乳幼児由来の体臭に関するアンケート調査を用いた心理統計学研究では、乳幼児の部位別体臭の差や父母の反応の差などが見られ、父母は衛生と愛着の双方の理由で我が子の体臭を嗅いでいることを明らかにした点は画期的であり、今後更なる新知見が期待出来る。これらの成果は、医薬分野以外における匂い成分の有用性を示すことが期待される。乳幼児の体臭、特に頭部由来の体臭に対する母親の愛着に関しては、乳児の頭部に特異的に含まれる匂いの成分の絞り込みには成功したが、どの成分が愛着につながるのかの同定にまではいたっておらず、今後の進展に期待したい。

本グループは医療や産業界への応用を視野に入れた研究を実施しており、匂いと言葉の一致を指標とする官能検査と匂いの意味記憶を示したこと、自閉症スペクトラム障害における嗅覚特性を評

価するなど、極めて挑戦的な課題に取り組んでいることは高く評価できる。

2-7. 昆虫・植物化学感覚解析グループ

昆虫の様々な行動発現を規定・制御するフェロモン、あるいは植物傷害における揮発性化合物による個体間コミュニケーションなどは、古くから研究が進められているが、近年においても重要な研究課題である。多くの研究グループが昆虫嗅覚系やフェロモン受容機構に関する研究に取り組むが、本プロジェクトの優位性は新規リガンドの探索にある。

ショウジョウバエ嗅覚系に関する現在までの解析から、嗅覚受容体 OR とヘテロ複合体を形成する共役因子 ORCO (OR co-receptor) の N 末端領域が機能に重要な役割をもつ新規ドメインであること、ショウジョウバエ雄由来の求愛意欲抑制フェロモンに対する馴化作用には GABA (Gamma-aminobutyric acid) が関わること、雄を誘引する雌フェロモンの作用に関与する嗅覚受容体を明らかにしている。またカイコ味覚受容については、桑抽出物中の複数の物質が摂食促進因子として働くことを明らかにするとともに、そのうちの一つであるフルクトースに応答する味覚受容体 BmGr9 (Bombyx mori gustatory receptor-9) の応答特性を明らかにした。さらに食害時に植物が放出し、防御応答遺伝子 Osmotin の発現を誘導する化合物としてカリオフィレン化合物群を同定している。そしてその受容機構を明らかにするため、カリオフィレン固定化ビーズを作製してプルダウンアッセイを行い、化学受容体候補因子を同定している。カイコにおいて、桑が誘引し、クヌギが忌避される分子基盤や、摂食を制御する成分の同定、さらに、植物が低濃度の揮発性化合物をどのように受容しているのかについて、成果が得られつつあり、その分子機構が明らかになれば農業への応用が期待される。また、昆虫・植物における化学感覚受容の分子機構で、生物種を越えた共通性やシグナル伝達に関する新規分子システムを提唱できれば独創性は高い。その意味で植物の化学受容体の同定は興味深い。

ただし実際の農業応用に向けて、環境における安全性など克服すべき問題点の提示も含めて、より具体的な出口戦略が必要である。生化学物質代謝グループとの連携により、新たな機能リガンドを同定し、受容後の分子・神経機構を明らかにすることを期待する。

また、昆虫における順応機構や受容体電位整流特性は、脊椎動物とは異なる嗅覚特性を示すこと、また植物は神経系を持たず、情動・行動発現を化学感覚受容のアウトプットとして扱うことが出来ないことから、拡張した概念の提唱などにより、本プロジェクトにおける位置づけを明確にすることが望まれる。

2-8. 化学感覚統合的解析グループ

本グループは、主にゼブラフィッシュを用いた匂い分子と嗅覚神経系の関係解明を目指しており、求愛行動を惹起するプロスタグランジン F2 α の受容体同定や哺乳動物の嗅繊毛形成に関わる遺伝子の同定、忌避行動と生殖行動を惹起する嗅覚由来の神経経路を明らかにするなど優れた成果をあげている。特にゼブラフィッシュ皮膚抽出物に特異的に応答する嗅球の 3 つの糸球体に注目したことで、忌避行動の発現が嗅覚依存的であること、皮膚抽出物中の 2 種類の候補化合物がそれぞれ異なる神経系を活性化し忌避行動発現を制御することを明らかにした点は評価できる。予備評価以降には、2 種類の化合物を同定し、この化合物によって活性化される糸球体を特定するなど、一定の成果が得られた。

また本成果は、化合物が拡散しやすい水中において、行動発現制御に関わる化合物を同定し、活性化する脳領域を特定した点は高く評価できる。

2-9. プロジェクト全体

匂いや味などの化学感覚は、数百～数千に及ぶ嗅覚受容体を通じた入力から、中枢神経系を経て感知されるが、これらは通常、複数の受容体による複合的な感覚として認識される。この分野における多くの研究は、多様な化合物への応答と多様な嗅覚受容体-神経回路の解析を目指しているのに対し、本プロジェクトでは、情動・行動発現を規定する化合物を絞って、生物活性分子の同定、分子の受容体への結合、神経生理学、動物行動までのインプットからアウトプットまでのプロセスを一括して解明しようと試み、神経科学・行動科学を展開している点で、本プロジェクトの先行性と独創性が際立つ。

匂いや味に関する化学感覚受容の包括的な理解を目指し、分子進化から心理学までを含めた分野横断的な研究組織の構築、それらのグループ間連携により、動物の情動・行動発現に関わるリガンドと受容体の同定から、疾患に伴う悪臭や乳幼児の体臭まで、人間生活に深く関わる匂いの成分の同定や、一部では香料開発につながる知的財産の確保など、幅広い成果が挙げられている。

具体的には特に鋤鼻嗅覚系を中心に、ESP1 を端緒に、ESP22/CRP1 などのリガンドや、さらに対応する受容体 V2Rp4、Vmn2r28 などの発見、情動・行動発現につながる神経回路の同定など、様々な生物学的現象にかかわる新規の化学感覚シグナルが同定され、さらに、これらに対応する受容体・神経メカニズムが明らかになりつつあるという点は評価できる。ただしいくつかの研究課題は、受容体は同定されたもののリガンドが不明のままであり、これらの化学シグナルを探索・同定するための方法論の確立を今後は期待する。

一方で、鋤鼻器官で感知される化学シグナルであるフェロモンなどリガンドと受容体が 1 対 1 対応になっている実験系と比べて、リガンドと受容体が 1 対 1 関係に対応しないことが多い主嗅覚系の解析には、現行の方法論は不十分であるという技術的限界が明らかになった。また本プロジェクトでは、主としてヒト以外の実験系で匂い物質が関与する生物現象を研究対象としている。基礎生物学的知見を越えて人類に有用な社会的価値の創出には、ヒト嗅覚研究の更なる推進が必要であり、今後は研究の加速が求められる。

予備評価時点で公表されている論文はそれほど多くはなかったものの、現段階では、これまでに Nature (2013)、Nature Communications (2014, 2015a, 2015b, 2017, 2018) の他、Nature Neuroscience、Neuron、Current Biology など、分野におけるトップジャーナル 30 報、さらに現在、改訂中や準備中の論文が 18 報あり、量・質ともに極めて優れた研究成果が発表された。特に鋤鼻嗅覚系の一連の研究は非常に独創性の高いものであり、プロジェクトの目標達成に向けた成果を順調に出したことから、全体として高く評価できる。

〔研究の達成状況および得られた研究成果〕 a+（十分に高い水準にある）

3. 研究成果の科学技術、社会・経済への貢献

3-1. 科学技術への貢献

匂いや味に関する化学感覚受容は、健康、医療、快適さなど、人間生活に欠かせない機能の 1 つであるにも関わらず、その解析の困難さから不明な点が多く残されてきた。多くの研究グループは分子生物学や神経科学をバックグラウンドとするが、研究総括のグループは生化学や化学をバックグラウンドとし、生物学的に重要な化学感覚シグナルの同定手法の確立から、分子・神経機構の解明までを可能にした点で国際的に高い優位性を有している。

本プロジェクトは、フェロモンなどに基づく種々の行動について、様々な化学感覚シグナルの同定から、受容体同定、情動・行動発現に関与する神経回路の同定までを行い、その包括的理解を深めたことは、学術上極めて大きな貢献である。

特に鋤鼻嗅覚系に関しては ERATO 期間中に新たなリガンドや受容体の同定に成功しており、この成果は鋤鼻嗅覚系の化学感覚受容機構に関する知見を広げることに寄与する成果と言える。

ただし、これまで重点的に取り組んできた鋤鼻嗅覚系は生物学的に非常に興味深い系ではあるが、

ヒトには存在しないという面も持つ。リガンドと受容体の対応が1対1に近い関係で成り立つ鋤鼻嗅覚系と比較し、主嗅覚系はリガンドと受容体の対応が複数対複数で成り立つことが多い。また特異的行動を惹起する強力な化学感覚シグナルが自然界から同定された例はないという点でハードルが高い。

本プロジェクトでも主嗅覚系に関する様々な試みを行っている。ムスコ受容体の例に見られるように、単一の嗅覚受容体が匂い物質のセンシングに関与する場合には、*in vitro* 系アッセイによる匂い物質の探索が可能になった点は評価できるが、先行研究を踏襲する成果に止まっているように見受けられる。今後の発展や応用を考えると、これら既存の手法に研究総括独自の技術を盛り込むことで既存の研究を超えるコンセプトが得られることが期待できる。

研究手法については、超微量の匂い成分の分離・精製や構造解析、生化学、細胞、組織、個体レベルを縦横無尽に駆使した生理活性アッセイ系の構築など、いずれも匂い成分の同定において非常に独創性の高い技術を開発し、その成果を支えている。これらの高度な技術は、未解明な行動発現機構を解明する手がかりとなると同時に、香料開発にとどまらず、医療現場、神経科学など、多くの局面への展開が期待できる点でも、科学技術への貢献は大きいと評価できる。

3-2. 社会・経済への貢献

これまで研究総括のグループによる化学感覚シグナルの同定手法の確立が基礎研究の水準を高め、本プロジェクトでの極めて困難な課題に対する果敢な挑戦を通じ、香料・食品業界、個人あるいは集団規模の嗜好に合わせたフレーバー開発、農業・医療分野など社会・経済への貢献が期待される重要な研究成果が得られつつあり、将来のイノベーションへの期待もできる。特にこれまで、その価値の多くが感覚的・経験的であった化学感覚シグナルを、信頼性の高いエビデンスベースのものに進化させようと試み、将来の社会・経済に貢献する基盤を作ったことは評価できる。

また本プロジェクトからは、研究分野を先導する研究成果の創出に留まらず、「匂いの科学」の社会への発信、特に、メディアによる紹介なども増え、匂いへの認知度が高まってきている。「匂いの科学」の普及を通じた新産業創出というロングスパンの貢献もありうる。また、「日本(人)の香り・匂い」という文化的側面についても考慮することで、新しい文化を創出できる可能性もある。嗅覚や「匂い」に関する研究分野は、その属性から元来市場規模のそれほど大きなものではないものの、本プロジェクトの成果が将来産業応用される可能性は高く、十分な期待ができる。

研究総括は、香料会社など産業界との連携には積極的であり、本プロジェクト期間内も高校生への実験協力を通じて消臭剤開発に貢献するなど、様々なアプローチで産業へ働きかける姿勢も高く評価できる。個人、あるいは集団規模の嗜好にあわせたフレーバー開発など、食品企業との連携など具体的な戦略をもって進めることが重要である。

さらに、これまで試みがなされてこなかった匂いに関する脳イメージングの研究成果を発信したことは、現段階の成果が社会・経済に対して即時的に貢献するのは難しいものの、産業界が本研究分野に注目するための動機付けとしての意義は大きいと評価できる。

ただし、農業や医療分野における匂いの活用については、本プロジェクトにより可能性は示されたものの実用化への道筋はまだ見えておらず、今後の研究展開に期待する。ヒト主嗅覚系の化学感覚シグナルやこれらを受容する分子・神経機構が明らかになれば、ヒトの行動発現を制御する機能的な香料の開発や、ヒト疾患を化学感覚シグナルから診断する系の開発など、様々な応用・発展が考えられ、今後の展開に期待したい。

〔科学技術への貢献〕〔社会・経済への貢献〕 a（貢献が期待できる）

4. その他特記すべき事項

4-1. 若手研究者支援

本プロジェクトは、バックグラウンドの異なる若手GLを多数抜擢し、彼らの密な連携により学際的研究システムを構築することができた。それぞれのバックグラウンドや専門性に合わせることで、若手研究者の活躍が際立ったことは、若手育成という観点から成功であり、高いレベルの研究者の裾野を広げるうえで特筆すべき成果である。また、研究総括を除くGL7人のうち4人に女性研究者を登用、プロジェクト在籍スタッフ延べ28人中9名のスタッフが女性GL・研究員であり、JSTの出産・育児・介護支援を活用した経済的援助のみならず、研究室の雰囲気作りなどを通して、育児支援の在り方を、学生を含む研究室内外に示せたことは、男女共同参画の研究社会実現に多大な寄与をしている。通常、研究総括補佐は1名であるが、本プロジェクトでは女性2人を指名してライフワークバランスの実現を図るなど、女性の多い研究環境を円滑に運営するための多くの工夫が見られる点は特に評価できる。

参画した若手研究者は、プロジェクト終盤にはそのうち6名が国内外アカデミア・研究所・企業に栄転・異動、8名が研究総括を代表とするJSTの他事業や科研費に引き続いて雇用されて関連研究を継続しており、この点も研究総括による効果的な若手研究者育成が行われたと評価できる。

4-2. アウトリーチ活動

本プロジェクトは「匂い科学」への注目度もあり、企業、マスコミなどからの取材もかなり多く、ERATOの中でも注目度が高い。研究総括は、一般社会へ向けて、本の執筆や、サイエンスアゴラ・JSTフェア・子ども未来館・日本科学未来館への出展、高校生/中学生見学の受け入れなど、積極的にアウトリーチ活動をおこなった。これらの活動を通して、「匂い」や嗅覚研究についての情報を広め、理解を深める努力は大変高く評価できる。

5. 総合評価

総合的な学術研究として国際的に見ても高い水準にあり、これまで研究総括が確立した業績に関連するテーマを確実にかつ飛躍的に発展させている。化学感覚シグナルの同定を可能とする研究グループは非常に少なく、本プロジェクトの優位性が認められるという点で評価は高い。様々な生物学的現象にかかわる化学感覚シグナルを同定しつつあり、また、これらの分子・神経機構に関しても多くの知見が得られつつある状況で、世界トップクラスの成果を含む、十分な成果が得られた。

5-1. このプロジェクトが達成した成果の素晴らしい点・特筆すべき点とその理由

生理活性物質の中には、フェロモンのように、生物に対して何らかの個体応答を引き起こすものがある。このような生理活性物質の探索は、古くから天然物有機化学という分野で行われてきた。しかし、物質の受容体への結合まではトレースできても、その先、特に脳神経系への信号入力過程とそれが生物応答を惹起する機構までは手が出ないのが現状であった。

このような背景のもと、本プロジェクトの大きな特徴と独創性は、個体の行動・情動にキーとなる最も重要な化合物を精製・構造決定により特定し、モノをベースに、受容体の特定から、神経伝達回路の解明、情動や行動の表出という、分子から行動までのレベルについて、心理学的アプローチをも含む幅広い技術で一貫して行う点にある。また、リガンド側と受容体側双方からの融合的な研究を行う道筋も本グループが切り開いた手法といえる。世界におけるこの分野での多くの研究が、多様で複数の化合物と多様な受容体神経回路の解明を追求しているのに対し、本研究においては、哺乳類を含む多様な生物種において、鋤鼻嗅覚系を中心に、行動や情動を規定する化合物を一つに絞り、それに始まる神経科学・行動科学を展開している点は、本プロジェクトの先行性と独創性を際立たせるもので、他の追随を許さない。具体的には、複数の研究グループ設定のもとに各々のグ

ループ間での情報共有をおこないながら、本グループが発見した ESP1 を端緒として、ESP22/ratCRP などのリガンド、さらにそれぞれに対応する受容体 V2Rp4, Vmn2r28 などの発見、感覚・行動につながる神経回路の同定、予備評価以降においては、ESP1 の雌マウス性行動を促進するためのフェロモンの同定、神経回路基盤の解析、齧歯類涙液にあるコミュニケーション物質の同定、嗅覚受容体遺伝子の進化・退化についての考察など、社会行動・嗜好性行動・忌避行動などの様々な行動を誘発する化学シグナルおよび受容体を数多く同定することに成功した。また、研究期間内では完結までたどり着かなかったものの、霊長類初のフェロモン候補物質となるワオキツネザル体臭成分の候補分子の同定など、いくつか萌芽的成果を上げた点も評価できる。それらの嗅覚受容体と神経信号伝達、フェロモンとその作用機構の進化と保存などは将来に期待できる成果であり、今後の研究展開が望まれる。

5-2. このプロジェクトの社会的・経済的インパクトとその理由

これまで、特にヒトは視覚や聴覚が優位なため、感覚研究の中で嗅覚系の研究はあまり重視されてこなかった経緯があるが、本プロジェクトの研究成果も示す通り、少なくとも齧歯類では様々な社会行動が化学シグナルで制御されている事例が積み重なってきている。マウスで得られた鋤鼻嗅覚系の動作原理がヒトにも当てはまるとすれば、ヒトの社会性行動などの行動を望ましく制御するなどの社会的インパクトが期待できる可能性がある。

また、ムスコ受容体の例に見られるように、単一の嗅覚受容体が匂い物質のセンシングに関与する場合には、*in vitro* 系アッセイによる匂い物質の探索が可能になった。これは、熟練者を必要とし個人差の大きい、従来の官能試験に基づく香りのブレンドとは一線を画しており、経験に依存しない将来の匂い分子設計において重要な第一歩と位置づけられる。既に企業との共同研究も開始しているとのことであるが、新たな香料分子の発掘に期待したい。今後の産業利用の開拓については、個人・民族レベルでの多様性、個人にあわせたフレーバー開発など食品企業との連携による実現に向けた具体的イメージをもって進める必要があり、現在研究は継続中である。

これに対して、脳波データによる匂い応答マッピングと、これに基づく匂い物質のブレンドによる香りのチューニングは萌芽的ではあるものの、今後の研究展開が期待される。現状では、嗅覚受容体と 1 対 1 で対応するリガンドのコレクションが必要であり、1 対 1 対応していない主嗅覚系では今後集中的な検討が必要となる。

また本プロジェクトでは、先端的な科学技術に留まらず、文化を背景にもつ「匂いの科学」を社会に発信、浸透させることで、「新たな文化」を創出できるような芽も出てきていると思われる。今後は「日本（人）の香り・匂い」という文化的側面などについても考慮し、新しい文化の創出にも期待したい。

総合的には、本研究プロジェクトの社会的・経済的インパクトは大きいと考える。それぞれの研究成果が基礎的に高いレベルの知見であるため、産業界がこの分野の研究に対する投資の動機付けとして十分な役割を担うものである。本プロジェクトの成果は、個人あるいは集団規模の嗜好に合わせたフレーバー開発など食品・化粧品業界への展開から、将来的には農業・医療分野における匂いの活用、さらには、日本らしい香りや匂いを考慮することで日本文化への貢献へと広く展開される可能性がある。

5-3. このプロジェクトが達成できなかった点（今後に期待する点）とその理由

研究総括の研究の独創性は、ヒトが持っていない鋤鼻嗅覚系の解析が中心であり、高い成果を継続して挙げてきた。この分野では、研究総括が率いるグループは世界の最先端を走っており、本プロジェクトでも、これまでの技術や優位性を生かして新たなリガンドや受容体の同定を行うことに成功した。この成果は鋤鼻嗅覚系に関する知識を広げることに寄与するが、新たなリガンドや受容体を同定することによって、どのような新たなコンセプトを創出するのかという点も重要であり、今後の展開に期待する。

一方、本プロジェクトで行われたヒトが持つ主嗅覚系を対象とした実験系については化学物質を土台にしているものの、手法や応用的展開については限界があり、独創性はやや薄れる。本プロジェクトで取り組んだ主嗅覚系の研究は、嗅覚受容体と匂い分子の結合データとそのデータマイニング、ヒトの嗅覚受容体の遺伝子多型と感覚との相関やヒトのニューロイメーシングなどの試みなどがあるが、その研究内容は萌芽段階であり、先行研究からのパラダイムシフトやパラダイムシフトにつながる新たな概念の提出には至っていない。ムスコ受容体の解明など重要な成果もあるが、現状ではリガンドと受容体が1対1対応となる比較的解析しやすい系に限定されている。社会・経済的なインパクトを考えると、今後、鋤鼻嗅覚系の研究から見出された研究結果からヒトの化学感覚を理解するための共通原理を得るような研究、また主嗅覚系を介した化学感覚の動作原理を理解するためのブレークスルーを起こすような研究への展開が期待される。

また、幾つかの興味深い生物現象において、匂い物質が介在することやその受容体、関係する神経回路は解明できても、肝心の匂い物質の化学的実体が解明できない例が目立った。これは、分子生物学と神経科学の発展に比べて、化学物質の解明に関する分野が後れを取っていることを示している。匂い物質の化学実体の解明無くしては、その産業応用や科学的展開は難しいため、日本全体で天然物有機化学の方法論整備に取り組まねばならない状況が背景にはあると考えられる。

その他、「匂い」が重要な役割を持つ「食」における嗜好的な感覚についてのアプローチについても、今後さらなる発展を期待したい。ヒトの嗜好的な感覚は、心理学的な因子も加わり繊細な差異を認識するものである。難易度の高い項目ではあるが、このあたりを考慮した研究設計・成果が若干不足していたと考える。この部分に踏み込んだ、今後の継続的な研究に期待したい。また香料関連の産業界とは異なり、農業・医療分野における「匂い」の活用には、本プロジェクトにおいて大きな可能性は示されたものの実用化への道筋が見えたとは言えず、今後の展開に期待する。

5-4. 上記以外の全体所見（評価の視点の「4. その他特記すべき事項」を含む）

本プロジェクトでは、研究総括のリーダーシップが際立った。ERATO としては、前例のない8つという多数のグループを擁し、広範な研究分野を包含する大型プロジェクトでありながら、これら全ての研究ユニットがなければ成果は達成されなかったと思わせるほど見事な統合が実現された。またプロジェクト遂行を通じて多くの若手研究者や企業人材の育成に貢献した点も見逃せない。その他、ダイバーシティの観点に基づいたグループリーダーへの積極的な女性研究者の登用や、働き方改革などが実行されている。広範な研究内容を統合する経験を有する研究者を育成することは、高いレベルの研究者の裾野を広げるうえで不可欠なことであり、社会が強く望む「知識を使える人材」の育成に他ならない。

以上を総合すると、本プロジェクトは独創的な構想であり、挑戦的な目標達成に向けた学際的研究体制を構築し、高い研究水準に到達したと評価でき、ERATO 制度の特徴を最大限に発揮したものであると評価する。よって本プロジェクトは、戦略目標「多様な疾病の新治療・予防法開発、食品安全性向上、環境改善等の産業利用に資する次世代構造生命科学による生命反応・相互作用分子機構の解明と予測をする技術の創出」の達成に資する十分な成果が得られたと評価できる。

〔総合評価〕 A+（十分な成果が得られた）

以上