

1. 研究領域名：東アジア出版文化の研究

2. 研究期間：平成12年度～平成16年度

3. 領域代表者：磯部 彰（東北大学東北アジア研究センター・教授）

4. 領域代表者からの報告

（1）研究領域の目的及び意義

東アジアで開始された木版印刷とその出版事業は、知識の獲得と伝達、そして文化の構築に重大な役割を果たした。東アジア近世社会の形成は、印刷を核とする出版文化という基盤の上に樹立されたと言える。しかし、出版を基軸とする文化・社会の研究は皆無に等しく、学問領域として確立されるには到っていない。

本研究領域の目的は、東アジア世界の近世から近現代に至る1000年間の木版技術を主とする出版、及びそれを支える作家・作品や出版者、或は、為政者の言論統制などを一つの大きな文化—出版文化—として捉え、出版文化をその要素から細分化した7つの研究分野—A)出版機構、B)出版物、C)出版環境、D)出版文化論、E)出版政策、F)出版交流、G)出版情報・書目—によって分析を加え、東アジア地域における、近世から近現代に到る出版文化が、地域社会の形成や社会変革の歴史などといかに関係していたのか、将来、知識伝達システムと出版はどのような関係をたどっていくのかなどを解明することにある。そして、その成果に立脚して、世界をリードする我が国の新しい学問領域として東アジア書誌・出版文化学を確立することを目指し、他の分野とともにアジア研究のレベルアップに参画することを目標とする。併せて、文献学の若手育成という学術研究の基盤整備及び伝統的な活字文化の保全という意義も持つ。

（2）研究成果の概要

本領域では、東アジア出版文化学という新学問領域確立を目指し、まずその基盤整備のための個別研究と共同研究を並行して進めた。その結果、計画・公募及び協力研究により、出版文化に関する多様な論文・目録データベース250余件、資料集・図録などの単刊本30冊、情報交換を主とするニューズレター9冊を公表するに到った。また、国内外の研究者及び一般市民・学生との連携を拡大し、後継者育成も兼ねて、研究集会、国際学会、研究成果展覧会、市民フォーラムなどを企画し、多数の参加者を得、本領域への関心を掘り起こした。国際ネットワークとしては、70余名の招聘研究者を通し、東アジア出版研究に力を入れる10ヶ国以上の国々と情報交換するに到った。

一方、本研究領域の目的達成のため、共同研究を進める上でメンバーの意識を束ねる核として、具体的な数値目標4項目を立て、その達成度を研究の進行指標とした。その内、①学術上重視すべき未公開典籍の複製作成と保存、②日本国内及び外国所在未整理の和書漢籍調査と目録の作成の2点の数値目標は、アジア学研究に重要な資料を提供し、未整理和漢書のデータベース化によってほぼ達成した。残りの③東アジア出版文化学事典の編集、④東アジア善本典籍の選定と提要作成の2点はその体制作りを整えている。事典の編纂と善本の選定は一朝一夕には成るものではなく、難易度の高い事業を数値目標に取り入れた点などに反省点もあるが、その端緒を開いた点は達成度としては不十分ではあるものの、今後東アジア出版文化学確立に向けて基礎作業を行なったという点での意義を持つと考えられる。今後とも、その数値目標達成に努力する所存である。本領域をめぐる成果及び情報は、インターネットを通じて随時発信されている。

5. 審査部会における所見

B（期待したほどではなかったが一応の進展があった）

東アジアを対象として、従来の書誌学の枠を超えた多岐にわたる研究が着実に進められ、当該分野の個別研究において多くの有意義な成果が上げられた。しかしながら領域研究が目的とした東アジア文化学の創出という点では、研究全体を統括する方法論が不十分で、明確な成果を導くにはいたらなかった。ただし、将来に向けての基礎的な研究が整備され、光が当たりにくい領域における若手研究者の育成に貢献した点は評価できる。

1. 研究領域名：世代間の利害調整に関する研究

2. 研究期間：平成 12 年度～平成 16 年度

3. 領域代表者：高山 憲之（一橋大学経済研究所・教授）

4. 領域代表者からの報告

（1）研究領域の目的及び意義

本領域は「世代間の利害調整」という新しい切り口を前面に押しだしながら、日本をはじめとする世界の国々に今日直面している人口高齢化・少子化・地球温暖化などの諸問題を経済学および政治学の立場から研究してきた。そして、その研究結果をふまえ個々の問題に即した具体的提言をいくつか試みた。その研究目的は年金・医療・雇用について世代間利害の実態を解明し利害調整方法を具体的に提案すること、開発途上国や移行経済国における世代間利害の構造を明らかにすること、世代間衡平性について原理的考察を深めた上で適切な負担原則を提案すること、世代間利害を円滑に調整するために政治がいかに変わらなければならないかを示すこと、などであった。

上記の諸問題は地球的規模で発生しており、当該領域は社会的要請がきわめて高い研究となっている。研究の切り口が新しいこともあり、内外の注目度もかなり高い。上記の研究目的が達成されると、我が国における学術水準のいっそうの引き上げに大いに貢献することになる。さらに当該領域の研究成果を内外の研究機関へ提供すれば、双方向の情報ネットワークが形成され、国際的にみて遜色のない研究水準が確保される可能性が高くなる。この点において学術研究上、先導的意義が認められる。

（2）研究成果の概要

①日本における公的年金の現状をバランスシート・アプローチによって解明し、過去拋出にかかわる超過債務 600 兆円超をいつ、誰が、どのような形で、どこまで圧縮するのかについて具体案を示し、それと 2004 年の年金改正法との違いを明らかにした。

②国民健康保険のレセプトデータを利用して高齢者医療需要の価格弾力性を推計し、外来費については 0.4 程度、入院費 0.1 程度という結果を得た。

③日本の企業は 1990 年代に中高年従業員の増加に対する人件費抑制策として若年採用を減らしたという事実（中高年雇用による若年雇用の置換効果）を実証的に確認した。

④人口が減少する国の経済は生産や貿易の構造が変わり、質的に従来とは違った国になる可能性がある。また子育てにはネットワーク性があるので、子供の数が減ると子育て費用は高くなり、それが少子化をいっそう加速するおそれがある。

⑤所得税中心主義を維持しつづけた国では近年、税収の拡大が抑制される一方、1970 年以前に付加価値税を導入していた国では、その後も租税負担が拡大した。租税政策にはこのような経路依存性が認められる。

⑥日本の年金制度に対する信頼性には世代間で大きな格差が存在している。

当研究プロジェクトの研究成果はすでに英文の研究書 2 冊にまとめられ、また和文の研究書シリーズ 7 冊も平成 18 年度までにすべて刊行される予定である。

5. 審査部会における所見

A+（期待以上の研究の進展があった）

本研究領域では、5 年間に論文 635 点、最終的な成果を取りまとめた英文研究書 2 点等を刊行し、学界と実務に対して多大の貢献を実現した。世代間の衡平性に対して経済学および政治学的にアプローチし、世代間の利害調整を実態的、原理的、政策論的に解明するという所期の目的を十分に達成している。とくに評価すべき点は次のとおりである。第一に、医療・介護、年金、少子化等の焦眉の課題について、理論モデルの構築とシミュレーションとを行った上で有効かつ具体的な政策提言を導出している。第二に、世代間の衡平性を経済学、政治学、倫理、哲学の統合という側面から考察し、新たな研究領域を切り拓いた。第三に、国際的比較政策研究として有意義な研究成果が得られ、同時に、国際的なレベルからジャーナリズムに至るまで多様なメディアを通じて具体的な政策提言が発信され、社会的貢献が極めて大きい。他方で、次のような課題が残された。第一に、個別課題間の連関が不十分なため、包括的かつ一般論的な衡平性の原理の導出にまで至っていない。これは、「世代」が明確には限定されず、その定義が若干不十分であることに由来すると思われる。第二に、研究面の顕著な進展に比して、若手研究者養成等の教育面が若干弱く、その強化・充実がさらに図られるべきであった。

1. 研究領域名：チベットにおける高エネルギー宇宙線放射天体の研究

2. 研究期間：平成 11 年度～平成 16 年度

3. 領域代表者：湯田 利典 (神奈川大学工学部・特任教授)

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

チベットのヤンパーチン高原 (標高 4300m) に中国と共同で高感度の空気シャワー観測装置及び太陽中性子観測装置を設置し、活動的天体からの高エネルギーガンマ線、高エネルギー宇宙線及び太陽フレア (太陽表面での爆発現象) に伴って発生する高エネルギー中性子等宇宙由来の粒子を以前に比べて大きく向上した精度と統計量で観測し、宇宙線の発見以来未解決の高エネルギー宇宙線の起源、加速及び伝播の問題解決のための糸口を探る。また、11 年周期で変動する太陽活動は、本研究期間の間にほぼ極大に達する (サイクル 23)。この時期の太陽活動に伴う宇宙空間での宇宙線の変動や銀河宇宙線がつくる太陽の影の変動を観測し、高エネルギー宇宙線による太陽及び太陽磁気圏物理への新たな研究の展開を目指す。特に、本研究の基幹装置となる高精度空気シャワー観測装置は、300m x 300m の面積に約 800 台の検出器を 7.5m の等間隔に配置したもので、約 2TeV 以上の宇宙線シャワーを観測できる世界最大の広視野宇宙線望遠鏡である。全天から到来する膨大な TeV 領域の宇宙線をエネルギー、到来方向毎に高精度で連続観測するのは初めてであり、研究の新たな展開に繋がる貴重なデータが得られる。

(2) 研究成果の概要

高精度空気シャワー観測装置の増強とアップグレードは 99 年から漸次行なわれ、03 年秋に完成した。宇宙線シャワーは毎秒約 1700 イベントの高頻度で観測され、その到来方向を 1 度より小さい角度精度で計測できる。太陽中性子望遠鏡は 99 年秋に完成し、太陽フレアの常時監視を続けている。これまでの主な成果は、1) カニ星雲、活動銀河核 Mrk421 及び Mrk501 からのガンマ線の観測。これは空気シャワー装置によるガンマ線放射天体の世界最初の観測である、2) 銀河の宇宙線強度の大規模異方性のエネルギー依存性の最初の観測。Cygnus 領域に有意な異方性を観測、3) knee 領域の一次宇宙線の全粒子及び一次陽子成分のエネルギースペクトルを観測し、knee の主成分は陽子ではないことを明らかにした、4) サイクル 23 の太陽活動期間の太陽の影を観測し、極大期に特有の新たな変動を見出した、5) 硬 X 線強度 X3 クラスの太陽フレアに伴う中性子の観測に成功。10GeV を超える高エネルギー中性子が含まれ、電子とイオンの同時加速を示唆するイベントが観測された、などである。これらは、高エネルギー宇宙線の起源・加速問題、太陽・太陽磁気圏及び銀河系空間の磁場と宇宙線の結合問題に関連する重要な観測事実である。まだデータの解析中であり、今後も観測を継続することにより、新たな成果が期待できる。

5. 審査部会における所見

B (期待したほどではなかったが一応の進展があった)

チベットにおける空気シャワー観測装置、太陽中性子観測装置の増強が進み、他所にはない高エネルギーガンマ線、宇宙線及び中性子に関する様々な観測結果が得られている点は評価できる。しかしながら、その科学的成果に関しては、観測データの解釈や追究が不十分であり、新たな学術的知見の創出に至っていない。当初の目標とした高エネルギー宇宙線の起源、加速及び伝播の問題に関しても、その糸口が見出されたとは言い難く、研究目標の明確化や見直しが必要であったと考えられる。

1. 研究領域名：深海掘削および先端海底探査技術を駆使した海洋底ダイナミックスの研究

2. 研究期間：平成 11 年度～平成 16 年度

3. 領域代表者：徳山 英一（東京大学海洋研究所・教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

地球は固体地球圏、大気・海洋圏、生物圏、電離・磁気圏の4つのサブシステムから構成されている。これらのサブシステムの相互作用（ダイナミックス）によって、地球システムが変動し、その結果として地球の進化が起これ、さらに未来の地球の姿が決定される。地球システムのダイナミックスを駆動しているのは、地球内部および外部からの熱と物質の輸送である。

深海底は、地球内部とくにマントルからの熱と物質の放出過程を支配している。また、海洋は種々の物質の貯蔵庫であり、地球表層での物質の循環に深く関連している。地球内部のダイナミックスは地球表層の環境変遷と多様な時空のスケールで関連している。深海底には過去1億5千万年の地球システム変動の記録が地層に残されており、その記録の解釈は地球システム科学の発展のために極めて重要である。

深海底研究の推進のためには、海底を掘削して直接試料（コア）を採集し、その年代や諸特性を分析し、また掘削孔を用いた地殻の諸性質の測定（孔内計測）、さらに孔内長期観測ステーションによって地球内部の変動を観測することが必要となる。本研究の目的は国際深海掘削計画(Ocean Drilling Program、ODP)への参加をはじめとした先端技術を駆使した研究計画を実施し、その結果に基づき海洋底から見た地球システムのダイナミックスと進化（海洋底ダイナミックスと称する）を研究することを目的としている。

(2) 研究成果の概要

本領域研究の中核となる具体的な活動は、研究船白鳳丸・淡青丸、および他船舶による関連研究航海の実施と研究、掘削提案の作成、ジョイデスレゾリューションによる掘削航海の実施と研究、成果のまとめ、から構成されている。

本領域と関連してわが国から提案された ODP 掘削プロポーザル数は 23 である。また、平成 11 年から 16 年度に行われた主な関連研究航海の数は 47、さらに平成 11（4 月以降）-15 年度 9 月末日までに ODP 掘削航海が 26 航海（第 185 節から 210 節）行なわれ、計 7 名の共同首席研究員、54 名の研究者が乗船して活発な研究活動を行った

本領域研究の成果は下記の通りである。

- 1) メタンハイドレート形成・解離・濃集プロセスで、一つのシナリオが得られた。また、炭素サイクルの中で地球表層の天然炭素貯蔵庫であるメタンハイドレートの大量解離と、異常温暖地球/生物大量絶滅の関係を支持する多くの事実が得られた。
- 2) 地球深部の熱的揺らぎにより発生するマントルブルーム型海台火成活動と、異常温暖地球/生物大量絶滅の因果関係を支持する多くの事実が得られた。
- 3) 十万年単位から千年単位の環境変動が地球規模で存在することが確認された。また、変動の原因が地球外からの熱的、力学的インパクトによるものと考えられる事実が得られた。
- 4) 海洋プレートの形成と沈み込み/プレート間衝突と、地球表層変動の関連が明らかとなった。また、南海トラフの沈み込み様式&付加体中の間隙水移動メカニズムが明らかとなった。さらに、地震発生帯のイメージがある程度可能となった。
- 5) 地震観測ネットワークと持続的観測体制が構築された。
- 6) 地層内バクテリア生態系と地球表層物質循環で新たな進展が見られた。

5. 審査部会における所見

A (期待どおり研究が進展した)

本研究領域は、国際的なリーダーシップを取り、ODP において重要な役割を果たした。個々の研究においても、メタンハイドレートに関する新たなシナリオを得るなど、優れた成果が見られる。ただし、領域内の連携は弱く、また成果公表の努力は必ずしも十分とは言えない。今後は本研究領域で得られた成果について、さらなる公表に努めることが望ましい。

1. 研究領域名：陽子・陽子衝突による TeV 領域の素粒子物理

2. 研究期間：平成 11 年度～平成 16 年度

3. 領域代表者：近藤 敬比古（高エネルギー加速器研究機構素粒子原子核研究所・教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

CERN（欧州合同原子核研究機関）では全世界からの国際協力で LHC 加速器を 2007 年までに建設し、重心系エネルギー 14 TeV で高い輝度 ($10^{34} \text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$) の陽子・陽子衝突を実現する。この加速器を使って 1 TeV のエネルギー領域における新粒子の発見や素粒子反応の測定をめざす実験装置「アトラス」を国際協力で建設する。本研究領域では、アトラス検出器部分の設計・開発・プロトタイプ製作・製造・検査・運搬・据付・較正・試運転を行う。日本が分担する建設は、端部ミュオントリガーチェンバーとそのトリガー回路システム・ミュオン飛跡測定用時間測定集積回路・超伝導ソレノイド電磁石・シリコン半導体飛跡検出器である。またデータ収集技術と測定器シミュレーションの開発・整備を行う。LHC での物理の検討やシミュレーションを行いデータ解析の準備を行う。

標準模型は、クォークとレプトンおよびその間に働く強い力・電磁気力・弱い力を高い精度で説明する。しかしこの理論はヒッグズ場を必要とし、W/Z ボゾン・クォーク・レプトンの質量の起源も説明する。ヒッグズ場に伴うヒッグス粒子は最低 1 種存在するがまだ発見されていない。LHC では実験開始後数年以内に、ヒッグス粒子の存在を実験的に発見ないし否定できる。発見後はその性質を測定する。またフェルミオンとボゾンの対称性による超対称性粒子などを探索する。

(2) 研究成果の概要

本領域研究のもとでアトラス実験装置の建設を推進し、以下のような進展を得ることが出来た：

- アトラスの端部ミュオントリガー用の TGC チェンバーを量産するため、高エネルギー加速器研究機構で製造設備の建設を行い製造技術の開発に成功した。2001—2005 年に 1200 台の TGC チェンバーの製作を終了した。94～99%の良品率が得られた。
- 神戸大学に宇宙線検査ステーションを構築し、全ての TGC チェンバーの検査を行った。殆どは検出効率 98%以上を示した。検査に合格したチェンバーを CERN に輸送した。
- TGC チェンバー信号読出用の ASD チップとボードの製造・検査に成功した。トリガー回路システムの全体設計を行い 4 種類の集積回路の設計と生産を終了した。
- ミュオン飛跡検出器からの信号タイミングを測定する AMT チップの設計を完了し 40 万チャンネル分を量産した。
- アトラス超伝導ソレノイド電磁石を設計・製造・検査し CERN に送った。CERN でカロリメーターに組み入れ後励磁試験に成功した。2004 年に地下実験室に運搬された。
- 耐放射線性をもつシリコン半導体センサーの開発を行い、センサー 6000 枚の生産と検査を終了した。センサー 4 枚と読出回路を一体化するモジュールの設計・量産を行い 980 台のモジュールを完成した。モジュールをシリンダーに自動的に設置するロボットを設計・製造した。
- 素粒子の物質内の振舞いを詳細に記述するソフト Geant4 を構築し完成した。LHC 用計算機環境の開発・整備を進めた。LHC における陽子・陽子衝突の素粒子物理の検討を続けている。

5. 審査部会における所見

A（期待どおり研究が進展した）

アトラス実験のために日本グループが担当する各検出器群（ミュオントリガー用チェンバーとその読み出し回路、ミュオン飛跡検出器用読み出し回路、シリコン半導体センサー、超伝導ソレノイド電磁石）の開発と建設、及びソフトウェアの整備に関して、当初の設定目標がほぼ達成され、日本の貢献が示されたと評価できる。ただし、科学的成果は実験開始後の課題である。今後のアトラス実験の推進においては、研究成果の周辺領域や一般社会への積極的な普及に努めることを期待する。

1. 研究領域名：北極域における気候・環境変動の研究

2. 研究期間：平成 11 年度～平成 16 年度

3. 領域代表者：藤井 理行 (情報・システム研究機構国立極地研究所北極圏環境研究センター・教授)

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

北極域は、地球規模の大気や海洋にとって冷源域であり、低緯度側熱源域との気温傾度に起因する大気大循環や深層水形成に因る海洋コンベアベルトの駆動を通じ、地球規模の気候や環境に深く関係している。また、北極域は地球温暖化や降水の酸性化など人為的な原因による大気環境変化が最も鋭敏に現れる地域でもある。近年の地球温暖化は、北極域で最も進行していると考えられ、本研究領域では、北極圏における環境変動の実態とその変動メカニズム、陸域生態系への影響解明を目的に設定し、国際共同観測を軸に大気、雪氷、海洋、陸域環境、超高層大気の5分野で現地観測を軸に研究を進めた。

北極における気候および環境変化を、学際的、国際的、さらには組織的に取り組んだのは、本研究がおそらく世界でも初めてのことであった。その結果、例えば、北極域における炭素循環に関して、下部成層圏での広範囲な分布、地上での長期変化傾向と季節変化成分、北極海での炭素吸収の季節変化、ポリニアと呼ばれる冬季でも結氷しにくい海域での基礎生産に伴う炭素吸収、温暖化が進行するツンドラ植生域が炭素吸収域であること、など多様な知見を得ることができた。

(2) 研究成果の概要

地球上で最も急速な温暖化が進行していると考えられる北極域であるが、研究例がほとんどない旧ソヴィエトの過去数十年の気候データの解析の結果、温暖化は冬季の最低気温の上昇として起こっていること、特に、中央シベリア南部ではその速度は $3^{\circ}\text{C}/10$ 年を超える速さであることが分かった。また、スバルバル諸島やグリーンランドで掘削したアイスコアからは、1910-20年頃の気温のジャンプを含む過去数百年スケールの気温変動とともに冬季の北極振動が検出でき、過去にさかのぼっての北極域の気候変動モードの復元ができた。また、北極振動が北極域での気候を支配していることも明らかとなった。

北極域における炭素循環についても、多くの新たな知見を得た。スバルバルの観測基地での長期にわたる温室効果ガスの観測から、 CO_2 濃度が赤道海域のエルニーニョ現象に密接に関連していること、 CO_2 濃度の季節変化成分は大気と陸上生物圏との間の CO_2 交換に強く依存していることなどが明らかとなった。また、高緯度北大西洋が CO_2 のシンク海域であること、温暖化の進行にも係わらずツンドラ植生域がシンク域になっているとの知見も得た。さらに、北極海域のポリニアと呼ばれる冬季でも結氷しにくい海域での調査は、ポリニアでの基礎生産が他の海域と比べ多く、生物ポンプが強く機能し、 CO_2 のシンク海域になっていることも明らかとなった。

また、春先に現れる「北極へイズ」の航空機観測から、汚染物質が北ヨーロッパやシベリア域の工業地帯から長距離輸送されることが示され、炭素成分を含むことから大気を暖める効果があることが分かった。アイスコアの研究は、こうした大気汚染が1950年代以降急速に進行していることも明らかになった。

5. 審査部会における所見

A (期待どおり研究が進展した)

北極圏の一連の観測により、多くの成果が得られた。特に、メタン、二酸化炭素の濃度の連続観測結果は、これらの温室効果ガスの変動原因を知る上で重要な手がかりとなる。一方、領域内の連携は不十分であり、領域全体としてのまとまった成果が得られたとは言い難い。今後は、例えば観測とモデリングとの統合を図るなどして本研究で得られた成果をさらに発展させることが望ましい。

1. 研究領域名：定常核融合炉の物理と工学の新展開
2. 研究期間：平成 11 年度～平成 16 年度
3. 領域代表者：本島 修（核融合科学研究所・所長）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

魅力的な核融合炉の実現のためには、プラズマの高性能化と定常化の同時達成が不可欠である。核融合科学研究所で進められている大型ヘリカル装置（LHD）に代表されるヘリカルシステムは定常化に最適な核融合炉概念であり、そのプラズマの物理の多様性は環状閉じ込め物理の幅広い解明にも寄与するものである。本研究計画では、世界の多様な磁場配位におけるヘリカルプラズマの物理解明を進め、炉工学開発をも進めてヘリカル型核融合炉の展望を開くことを目標においた。

特に国際事業の視点から発足当時の各研究課題を科学研究費研究に当て、研究内容の一部を取捨選択し、国際共同研究として重点化を図り、

- (i) LHDでの経常経費では不可能な国際協力研究による機器試作開発、共同実験
- (ii) 領域の研究課題は広範であるが、国際共同として特化した課題の推進

に力点をおいて計画を推進してきた。

本領域の研究計画は、①コアプラズマ閉じ込め、②周辺プラズマ制御、③プラズマ計測・加熱開発、④炉工学開発、の4分野に大きく分かれており、それぞれ2-4の研究課題から構成されている。そしてプラズマの閉じ込め物理に関する研究と、それを支えるプラズマ計測と加熱技術、さらに超伝導技術を中心とした炉工学技術の開発も平行して研究を行ってきた。核融合研究においては、プラズマ物理と炉工学の両面から研究を進めることは極めて重要な点であり、本計画の持つ意義は大きかったと考えられる。

(2) 研究成果の概要

コアプラズマの閉じ込めに関する研究においては、ドイツのマックスプランク物理研究所（IPP）と協力して、高速荷電交換分光システムを完成させた。IPPの有するヴェンデルスタイン VII-AS および、アスデックスアップグレードにて、イオン温度と電場を計測した。「高エネルギー粒子の振る舞い」については、米国プリンストン大学との研究協力により整備した電場磁場平行型中性粒子分析器、オークリッジ国立研究所との国際協力により設置した Si 半導体型 NPA、ロシアとの共同研究によるダイヤモンド型検出器を用いて、LHD における高エネルギー粒子を計測し、ヘリカル装置における高エネルギー粒子の閉じ込めを解明した。

周辺プラズマ制御では、ロシアのサンクトペテルブルグ通信国立大学と共同で、強力な排気が可能になるメンブレン排気の開発を進めた。

プラズマ計測・加熱の開発では、特定粒子の局所的供給を応用してプラズマ粒子の閉じ込め制御を試みるために、国立サンクトペテルス工科大学のグループとの共同研究を進め、高性能トレーサー内蔵極低温ペレット生成・射出の原理検証実験に成功した。

炉工学開発においては、ドイツ・カールスルーエ研究所(FZK)で開発された 20 kA 級高温超伝導体（HTS）電流リードの冷却通電実験を、NIFS の大型超伝導実験設備を用いて国際共同研究として行った。その結果定格通電に成功し、1時間以上に渡る通電実験を繰り返し行って、信頼性及び再現性を確認した。

5. 審査部会における所見

A（期待どおり研究が進展した）

定常核融合炉の物理と工学の連携のもと、国際協力が強力に進められ、研究領域の設定目的を達成している。期待された研究成果を上げており、その公開・普及も良く行われている。周辺分野を含めた国際ネットワークの構築が進んだ点が評価でき、今後の展開に期待が持たれる。

1. 研究領域名：局在量子構造に基づいた新しい材料機能創出技術の構築

2. 研究期間：平成12年度～平成16年度

3. 領域代表者：足立 裕彦（京都大学・名誉教授）

4. 領域代表者からの報告

（1）研究領域の目的及び意義

局在量子構造とは、結晶の表面、界面、点欠陥などの不連続点に局在した電子のつくる特異な場や電子状態を意味する新語である。すでに実用化されている機能材料や構造材料のほとんどが完全結晶での特性ではなく、局在量子構造のもつ特異性を利用している。したがって材料設計・開発のためには、局在量子構造の本質を的確に理解した上で、これを目的に応じて制御することが最も重要である。しかしこのような観点からの材料研究は、きわめて限定的であった。それは、局在量子構造の概念を実際の材料開発に応用するための方法論が確立していなかったためである。本領域は、この方法論を、新しい材料機能創出技術として構築し、社会に提示することを目的として計画された。

局在量子構造あるいは電子論の観点から見ると、構造材料と機能材料、金属とセラミックス、半導体など広範な材料を同じ土俵の上で議論できるので、旧来の学問体系の枠組みを越えた横断的な議論が可能となる。ここから新しい学問体系が生み出され、汎用的な材料機能創出技術が構築できる。本領域研究では、材料の電子論計算に長年携わってきた領域代表者のリーダーシップのもと、異なる学問基盤や研究手法の異なった実験と理論計算のエキスパートが、局在量子構造を共通言語として恰も融合した1つのグループであるかのごとく緊密な連携研究を進めた。その結果、多くの具体的な成果が得られ、これを積極的に国内外に向けて発信することで、社会還元に貢献した。

（2）研究成果の概要

領域研究の前半では、多岐におよぶ材料を対象に、旧来の学問分野で個別に議論されていた問題を局在量子構造のキーワードのもとで整理すること。そして新しい計算方法を開発し、材料解析支援技術を確立すること。さらに具体的な問題をコア研究テーマとして選択し、5つの班が融合した密接な連携研究を行うことを目標とした。連携研究の対象として選択したのは酸化亜鉛であり、①ドーパントと空孔の作る局在量子構造、②X線吸収スペクトル解析技術、③界面における局在量子構造の3つのテーマについて質の高い成果が得られた。

この成果に立脚して領域研究の後半に設定した目標は、確固たる連携研究体制をもとに、新しい材料機能創出技術を実証することであった。実際の材料開発を行うというだけでなく、材料評価技術の確立、新しい材料を系統的かつ的確に設計する技術の構築を強く意識した。その結果、第一原理計算法に基づいた超微量やサブナノ空間分解能でのドーパント解析技術や多電子計算に基づいた新しい電子相関評価技術を確立した。また材料設計のための有限温度物性の予測技術や単一粒界デバイスの設計技術を開発した。そしてチタン酸化物系の環境触媒や軽元素修飾による酸化亜鉛発光材料、耐高温クリープ特性に優れたアルミナセラミックスをはじめとする具体的な材料開発にも大きな成果をあげた。

以上述べたように、本領域研究を通じて局在量子構造のキーワードのもと、汎用的な材料機能創出技術を構築し、それを実証して社会に提示することに成功した。

5. 審査部会における所見

A（期待どおり研究が進展した）

「局在量子構造」というキーワードの下、理論グループと実験グループとが連携して微小領域の測定や機能の設計・発現がなされ、計算科学が材料設計に有効であることを実証できた。そこでは、広大な分野の中から上手くサブセットを切り出して領域が設定され、多岐に亘る成果を得て当初の目的を達成し、期待された成果を上げたものと評価できる。特に、横断的成果の下で関連分野を結びつけることのできた点に意義が認められる。

1. 研究領域名：磁場が誘起する磁性体の新量子現象

2. 研究期間：平成13年度～平成16年度

3. 領域代表者：田中 秀数（東京工業大学大学院理工学研究科・助教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

磁性体はこれまで「向きの自由度しかないスピンの集団」として捉えられてきた。しかし最近の新物質開拓と強磁場中で示す磁性の研究から、磁性体は「量子力学的粒子の集団」としての性質を強く示す場合があることが分かってきた。具体的には、磁化の量子化である磁化プラトーやマグノンのボース・アインシュタイン凝縮 (BEC) と捉えられるスピギャップ系での磁場誘起磁気秩序などがあげられる。磁化プラトーは3重項励起 (マグノン) のホッピングがパリティや幾何学的フラストレーションのために抑制され、粒子間に働く斥力のためにさまざまな配列パターンが生ずるために起こる現象と捉えることができる。これはマグノンの実空間での凝縮であり、ウィグナー結晶と考えることができる。これに対して、スピギャップ系での磁場誘起磁気秩序ではマグノンのホッピングが優先され、磁場誘起磁気秩序は斥力を弱く受けるマグノンの BEC として捉えることができる。これはマグノンの運動量空間での凝縮である。このように磁性体は、磁場中でこれまで見られなかった新量子現象を示す。これらの現象は、ただ磁性の範囲内に留まるだけでなく、相互作用をする量子力学的粒子集団の問題として、物理学に共通する普遍的で基本的な問題を含んでいる。

これらのことを踏まえて、本研究では磁性体が強磁場中で示す既成の概念では捉えることのできない現象を発見し、個々の機構を解明して新概念の構築を目的とする。

(2) 研究成果の概要

研究期間中、精力的に新物質開拓がなされた。また 50T 及び 70T ユーザーコイルが完成し、これと希釈冷凍機を組み合わせた極低温強磁場実験が可能となった。この技術と新しい切り口からの理論研究によって磁化の量子化現象である磁化プラトーの研究に大きな進展があった。まず本研究班員のグループが発見した2次元直交ダイマー系物質 $\text{SrCu}_2(\text{BO}_3)_2$ について詳細な強磁場磁化測定を行い、飽和磁化の $1/8$ 、 $1/4$ 、 $1/3$ に磁化プラトーをもつことを明瞭に示した。更に $1/8$ プラトー状態でのスピン構造を強磁場 NMR によって決定した。得られた磁気構造はマグノンが斥力によって周期的に配列する超格子構造を示しており、まさに結晶化という言葉が相応しいものである。このマグノンのウィグナー結晶は、本研究によっては初めて観測されたものである。この他にも分子磁性体であり $S=1$ の反強磁性スピン梯子でもある BIP-TENO、2次元三角格子反強磁性体 Cs_2CuBr_4 、ダイヤモンド鎖化合物 $\text{Cu}_3(\text{CO}_3)_2(\text{OH})_2$ を開拓し、量子力学に起因する磁化プラトーを発見した。磁化プラトーの他に重要な課題としてスピギャップ磁性体の磁場誘起反強磁性相転移の問題がある。本研究では TlCuCl_3 とその関連物質を中心に磁場誘起反強磁性相転移を種々の実験手段で詳しく調べ、これと理論解析から、これがマグノンの BEC であることを示した。スピギャップ磁性体の磁場誘起磁気秩序がマグノンの BEC であるということは、最近世界的に認識されてきており、種々の物質で実験がなされ、また理論的研究も活発に行われている。

5. 審査部会における所見

A (期待どおり研究が進展した)

新物質の開拓や精緻な物性評価により、マグノンがもたらす量子磁気現象に関して、多くの優れた実験結果が得られた。期間内に進展を遂げた極低温強磁場実験技術の活用や、マグノンと量子相転移に関する理論的研究の遂行など、領域内での研究者間の連携も効果的であった。磁化プラトーやスピギャップ磁性体の磁場誘起相転移等に関する物理を確実に進展させたと言える。

1. 研究領域名：情報洪水時代におけるアクティブマイニングの実現

2. 研究期間：平成13年度～平成16年度

3. 領域代表者：元田 浩（大阪大学産業科学研究所・教授）

4. 領域代表者からの報告

（1）研究領域の目的及び意義

データマイニングは、大量のデータからその中に埋め込まれている有用な知識を発掘し、問題解決に供することを目的とするネットワーク社会の根幹となる新しい技術でありその有用性が期待されている。しかし、情報洪水とも言える処理能力を越えた多量のデータに溺れ、1) 的確な情報監視・収集、2) 目的にあった知識の発掘、3) 状況変化に即応した知識の洗練への統合的な対応が出来ず、新しいパラダイムを発掘し、この状況を打破することが強く求められている。本領域研究では、アクティブマイニングという新しいデータマイニングの枠組みを提唱し、上記の3つの課題に対応し、1) 自律的に必要な情報源を探索し前処理を実施するアクティブ情報収集、2) 種々の構造を持つデータに適した柔軟なマイニングを実現するユーザ指向アクティブマイニング、3) 理解しやすい表示と結果に対するユーザの積極的なフィードバック環境を提供するアクティブユーザリアクションの研究を実施し、3つの連携機能を実現する環境を構築する。具体的な問題として、医療データと化学薬品データを共通データとして取り上げ、専門家をマイニングのループに組み込んだ、上記3つの機能を統合した「科学発見のスパイラルモデル」を実践・実証し、領域全体で連携してこれらの課題が解決できることを示す。

（2）研究成果の概要

専門家をループに組み込んだアクティブマイニングに必要な要素技術を開発し、肝炎データ、化学薬品データに適用し、有益な知識の発掘に成功した。1) アクティブ情報収集では、分散情報源からの効率的な情報収集、関連情報による発見知識のフィルタリング、前処理の自動化、メタ情報源の自動学習など、2) ユーザ指向アクティブマイニングでは、最適なマイニングアルゴリズムの自動構築、時系列データのクラスタリング・可視化・抽象化、時系列データの決定木学習、専門家が容易に関与し得る環境の構築、グラフ構造データマイニング、スパイラル的例外性発見など、3) アクティブユーザリアクションでは、知識の視覚化とクラスタリング、視覚化を通じた専門家の主観的発見プロセスのモデル化、専門医が直接マイニングに関与できるインターフェイス、データからのシナリオ生成など、の要素技術を開発し、ソフトウェアを公開した。それらを連携させ、肝炎データの解析では、前処理、マイニング、評価のサイクルを知識発見のスパイラルモデルに従って回し、約90%の精度で約30種類の血液検査データのみから肝臓の線維化度を予測可能であること、肝硬変でアミラーゼが異常高値を示すなど医者気づかなかった知識を発見した。化学薬品データ解析では、ドーパミン拮抗薬と類似化学構造を持つ高血圧治療剤を発見し、高血圧治療に伴う精神面への副作用の恐れを呈示できるなど、リスク警告が出来る知識を発見した。

5. 審査部会における所見

A（期待どおり研究が進展した）

本研究は、情報洪水時代に即した新しいデータマイニング技術として、アクティブマイニングを提唱、実証しようとするものである。二つの実例データを共通データとすることによって研究項目間の連携が図られるなど、領域内の有機的連携のもと、データマイニングの実用化の促進、グラフマイニングの研究潮流の創出といった具体的かつ有効な成果が得られている。また、ソフトウェアの公開を始め、成果の公開・普及も積極的に行われており、総括班のリーダーシップのもと、特定領域研究として期待される成果が十分に達成されたものと評価した。

1. 研究領域名：DNA/RNAの機能化を目指した化学的新展開
2. 研究期間：平成13年度～平成16年度
3. 領域代表者：小宮山 真（東京大学先端科学技術研究センター・教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

昨今の核酸化学の進展は極めて目覚しく、DNAやRNAの会合体や複合体の分子構造が次々と明らかにされ、それに基づいて、特異的諸特性が分子レベルで理解出来るようになってきております。化学的アプローチで得られた研究成果の中には生命科学に革新をもたらしたものも多く、天然に存在する核酸だけを対象としていた第1世代からの脱却を促し、これとは一味も二味も違う第2世代生命科学への道を切り開きました。

一方、このような趨勢の中で、我々は、“核酸には、生命科学以外にも別の使い方もありうるのではないか？”と考えました。すなわち、核酸を化学の立場で見ると、特異な立体構造、化学的性質、動的特性、特徴的な会合特性、ならびに、タンパクとの特異的相互作用をはじめとするさまざまな特筆すべき諸特性を持っております。言うまでもなく、これらの特性は、次世代材料として期待される分子機能材料の素材として必須の要因であります。また同時に、他の物質ではとても真似の出来ない核酸独特のものであります。したがって、材料素材としての核酸の特性を十分に使いこなす術さえ手に入れば、これまでには全く例のないような新規な高機能分子材料が構築できるはずで、私どもは、このような考えにたって“核酸を新たな機能材料の素材として活用する”ことを主眼とする本重点領域研究「DNA/RNAの機能化を目指した化学的新展開」を提案し、幸いにも採択していただきました。

(2) 研究成果の概要

本重点領域研究が発足した段階では、核酸に関する分子情報の大半は、遺伝子としての核酸に焦点を合わせたものであり、核酸材料を構築するのに必要な分子情報は極めて不十分でありました。そこで、本特定領域研究では、関係の諸先生方の貴重なご助言もあり、実用材料の開発だけを急ぐのではなく、むしろ、核酸分子材料化学の構築のために必要な基礎的知見を確立して将来の飛躍的発展のための礎を築くことを主たるテーマといたしました。特に重点を置いたのは、(1) 望みどおりの化学構造を持つ核酸素材を調製する手法の開発 と (2) 目的機能を発現する核酸集合体の分子設計と構築法の確立 であります。参加された研究者の皆様の努力と周囲の方々の暖かい励ましにより、これらの両面において大きな成果を上げることが出来ました。特に重要な成果は、(i) 天然核酸を望みの位置で切断して所定断片を調製する方法をほぼ確立できたこと、(ii) 核酸骨格中の所定位置に様々な機能性官能基を導入する方法が開発できたこと、(iii) 核酸骨格を通しての電気、イオン、ならびにエネルギーの移動に関して、物理化学的な基礎を確立できたこと、ならびに (iv) 核酸の2重らせんならびに3重らせんの形成を外部刺激で可逆的に制御することに成功したこと であります。近い将来に、このプロジェクトにおける基礎研究の成果に基づいて、核酸の特性を十二分に発揮した機能分子材料が誕生することを確信しております。

5. 審査部会における所見

A (期待どおり研究が進展した)

核酸を基盤とした機能性材料を構築するとの目標のもと、構造の揃った核酸素材の大量合成やDNAフィルムを用いたEL素子及び核酸の会合制御による新機能の開発に成功するなど、優れた成果が得られている。今後、応用面への展開が期待される。班間の共同研究にまでは到達しておらず、特定領域研究としての協力関係を生かした成果は得られていないなどの問題点もあるが、総合的には期待どおり研究が進展したと判断した。

1. 研究領域名：分子キャビティーの高度制御によるスマートメンブレンの創成

2. 研究期間：平成13年度～平成16年度

3. 領域代表者：辻田 義治（名古屋工業大学大学院工学研究科・教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

海水からの真水の生成等に代表される、高分子膜による物質分離技術は、省エネルギー・環境問題等の観点から、さらなる高効率化が期待されている。しかしながら従来の微細孔径分布を有する無定形高分子膜による分離は、高分子膜中の広い微細孔径分布に由来して、高度な分離性を発現できない状況である。本領域研究では、低分子物質の形状及びサイズをそのまま高分子膜中に保持した分子オーダーの微細孔あるいはある特定の低分子物質とだけ相互作用する空間場と定義される“分子キャビティー”の形状、サイズ、連結性および数量などを種々制御した高度に秩序度を有する高分子膜（スマートメンブレン）の創成と、その高度な選択透過・分離機構の解明を目的とする。スマートメンブレンの分子設計段階からの創成とそれが示す高度で高効率な分離機能の機構解明から、省エネルギー・環境問題に関わる種々の低分子物質の新規で高効率な膜分離技術を切り開くための指針を得ると同時に、高分子-低分子間相互作用の解明、高分子膜中における低分子物質の拡散・透過性、高分子膜中の分子キャビティーの構造制御に関する高分子物理化学の基礎研究の発展に対する多大な貢献も期待される。

(2) 研究成果の概要

本特定領域研究では、スマートメンブレンの「創成：A」、「キャラクターゼーション：B」、「シミュレーションによる分子設計と機能予測：C」、「分離性能と評価：D」の4班を設定し、互いに密接に連携を取りながら数多くの顕著な成果を挙げた。具体的には、生理活性物質の光学分割や血液からの血球分離を可能にする膜、シーケンシャル高分子薄膜や新規高プロトン伝導性膜、並びにC班でシミュレーション設計された新規環状イミドを合成し、これと高分子マトリックスとの複合膜、などの作製に成功した(A班)。本研究で開発した高磁場勾配NMR法を用いてプローブガス分子の拡散係数の高精度計測を行い、高延伸ポリエステルがスマートメンブレンとして優れた材料であることを証明した(B班)。分子動力学(MD)シミュレーションにより、剛直環状分子を用いたスマートメンブレンの分子設計と機能予測や、高分子結晶内の分子キャビティーと低分子との相互作用の予測を高精度で行えた(C班)。特異な結晶構造特性を有する高分子を利用したり、マイクロ相分離構造の制御や分子キャビティーとしての働きが期待される成分を導入したりして、分子キャビティーの形状・サイズ・連結性及び数量を制御したスマートメンブレンを創成し、これによる新規で高度な透過・分離機構を提案した(D班)。

5. 審査部会における所見

B（期待したほどではなかったが一応の進展があった）

本研究において、分子キャビティーの形状や大きさが揃った高分子が合成され、分離の選択性が確認された。しかし、従来の高分子との比較の議論が少ないために、どの程度まで分離機能が向上したのかという定量的な知見や構造に関する実験的な知見が不足している部分も見受けられる。シミュレーションと実験の連携は見られるものの、もう少し各班の連携を深める必要があったように思われる。本研究が基になった国際シンポジウムの開催がなく、成果公表にあたる努力が不足していたように見受けられる。以上の点より、特定領域研究としては、個々の研究進展があるものの、特段の成果や相乗効果があまり見受けられないと判断した。

1. 研究領域名：植物－病原微生物の分子応答機構の解明－耐病性植物の創出に向けて－

2. 研究期間：平成 11 年度～平成 16 年度

3. 領域代表者：上田 一郎（北海道大学大学院農学研究科・教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

病原体の攻撃に対して、植物が感染するか、あるいは抵抗性を発揮して、感染を阻止するかを決定づける分子機構を解明する。

種々の病原微生物の攻撃にさらされている植物は、様々な防御機構を備えている。植物の典型的な防御機構として、感染部位における過敏細胞死があげられる。感染した組織の周辺細胞では、非常に速い時期に、細胞膜部位での活性酸素が産生されて、過敏反応が始動する。同時に、一連の防御反応関連遺伝子（PRタンパク質、フェノールプロパノイド合成系遺伝子、キチナーゼ、グルカナーゼなど）が活性化される。このような反応は、植物が病原体を異物として認識し、シグナル伝達系を通じて防御機構を作動させた結果と理解されている。また過敏反応に限らず、病原微生物側の因子がどのように異物として認識されるか、あるいは感染が成立するために宿主因子がどのように関与しているのかを理解することが防御応答機構を解明するために重要である。そこで、具体的には 1) 植物が病原微生物を認識し、シグナル伝達系を通じて、種々の防御応答が発現する一連の分子機構の解明 2) 病原微生物が宿主因子と相互作用して発現させる病原性や宿主の抵抗性の分子機構の解明を目的とした。

来る 21 世紀に想定される人口増加に伴う食糧問題に備え、耐病性分子育種への指針を示すことが重要である。また、植物の耐病性を増強することは、農薬使用を軽減した環境保全型農業を目指す上で、欠くことが出来ない。

(2) 研究成果の概要

本研究によって、いくつかの耐病性の具体的な指針を示すことが出来た。ジャガイモ疫病菌において、植物が本来持っている防御応答関連遺伝子を利用して、これを構成的に発現させるのではなく、病原体感染が成立したときにのみ防御応答が発動するジャガイモを作成した。また、ウイルス抵抗性においては、いくつかの宿主抵抗性遺伝子を単離して、その抵抗性分子機構を明らかに出来た。

様々な病原体の病原性決定因子や宿主の感染応答遺伝子が単離された。植物が感染するか、あるいは抵抗性を発揮して、感染を阻止するかを決定づける分子機構として、植物細胞壁における情報伝達系と防御システムを司る、NTPase を単離した。さらに、宿主特異性に関する研究では、毒素感受性の分子機構の一つが明らかにされ、柑橘 brown spot 病菌の生産する ACR 毒素のターゲット分子を特定し、病原性の分子機構を解明した。

ウイルス感染に対する防御応答としてジーンサイレンシングを植物は働かせるが、ウイルスはこれに対抗してサイレンシングのサプレッサー活性を持っている。このサプレッサー活性に関して予想しない成果を得た。まず、ウイルスの病原性に、ジーンサイレンシングサプレッサーが深く関与することを証明した。さらに、全く新たなジーンサイレンシングサプレッサー作用機構を発見した。

以上、植物の防御応答と微生物の病原性に関する研究を大きく進展させた。

5. 審査部会における所見

B (期待したほどではなかったが一応の進展があった)

本研究領域は、植物とその病原となる微生物の相互作用メカニズムの解明を通じ、耐病性植物の創出を目指して設定された。植物への微生物の感染、加えてそれに対応する植物側の抵抗性の獲得に関しては未だ数多くの謎が残されており、その全体像解明に迫るこの研究領域は非常に意欲的かつチャレンジングである。その大きな謎に臨むべく、領域参画の研究グループは各々が得意とし且つ着手可能な側面からアプローチを試みた。したがって、領域全体としての取り組み方が自ら多面的とならざるを得ず、その結果、領域全体として具体的に統合された研究成果をまとめ上げるのが困難であったと見受けられる。また、研究グループごとに到達点が様々であり、領域全体としての総合的な評価水準をどのレベルに求めるか判断し難い。しかし、研究に参画したグループごとに一定の研究成果は得られており、中には早期応用が期待できるレベルの高い発見・成果が複数含まれている点は高く評価できる。

1. 研究領域名：神経回路の成熟と特異的機能発現のメカニズム

2. 研究期間：平成 11 年度～平成 16 年度

3. 領域代表者：大森 治紀（京都大学大学院医学研究科・教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

特定領域「神経回路の成熟と特異的機能発現のメカニズム」（略称 神経回路）は、平成 11 年度に総括班が発足し、実質的には平成 12 年度から 5 年間の研究を行った。神経回路は脳の働きを実現している機能単位である。従って、特定領域「神経回路」では神経回路の機能単位としての働きを具体的に理解する事を目的とした。すなわち、脳の働きを、独特の機能を発現する神経回路を構成単位とするシステムとして、始めに捉える。そして、個々の神経回路に特異的な「機能」を明らかにすること、および神経回路の特異的な機能を実現する「分子」の働きを明らかにすることを本研究領域全体の具体的な研究目標とした。

言うまでもなく、神経回路は様々な分子の機能発現の場でもあり、遺伝情報に基づき分子の働きによって形成される。そして、神経回路は個体の発達に伴い分化し機能的にも成熟し、特異性が実現され、特異的な機能を持つ多くの神経回路が統合される結果として、システムとしての脳の働きが実現されている。このことは、神経回路を研究の場あるいは研究領域とすることによって、分子的な領域の研究からはじまり、より生理学的な、システムとしての脳の高次機能の理解に至る研究が、連続した研究の流れとして実現出来る意義がある。

(2) 研究成果の概要

神経回路の形成および特異的な機能発現を実現する新しい多数の分子が発見され意義づけられた。また、神経回路の特異な働きが具体的なチャネル分子との関連でも明らかになった。A01「神経回路による特徴抽出のメカニズム」では神経回路の独特の働きが詳細に解析され、さらに、神経回路の特異的な機能は、チャネル分子の働きに加えて、神経終末の構造、シナプス伝達の機能発達などを含む、神経細胞機能の統合された結果であることも明らかになった。A02「シナプス可塑性による回路調節」では新しい脳機能イメージング法が確立された。また、海馬の記憶学習に関与する因子の発見、2光子励起によるケージドグルタミン酸の活性化によるシナプスの機能的・形態的可塑性の誘発、小脳プルキンエ細胞における過剰な登上線維の除去メカニズムやアストロサイトのグルタミン酸トランスポーターの神経細胞エネルギー補給に関する重要な役割も明らかになった。A03「神経回路網形成の分子基盤」では、ショウジョウバエから哺乳類に至る様々な実験系を用いて、神経回路形成の様々な段階に関与する分子の発見と機能解析がなされた。A04「学習と行動の分子メカニズム」では、霊長類大脳皮質領野特異的に発現する遺伝子の発見、Fyn 結合分子群として得られた CNR/プロトカドヘリンの神経回路形成での発現制御、シナプス長期増強(LTP)に果たす NMDA 受容体リン酸化の役割、線虫の連合学習に関わる分子の同定等、学習と行動の分子メカニズムの解析が進められた。

5. 審査部会における所見

A (期待どおり研究が進展した)

神経回路の機能と分子の探求という 2 大目標を掲げ、広範な研究領域におよぶ大型の組織によって強力に研究が推進された。個々の研究のレベルは高く、また成果の公表にも積極的であり、多くの優れた論文発表や特許申請が行われた。全体としては十分に目標を達成することができたと考えられる。また、若手の育成の観点から、次世代を担う研究者を数多く輩出することができた点は高く評価できる。今後は、各研究者が本研究領域での成果と経験を活かし、異なる研究者間の連携を深めて相乗的な効果を発揮することにより、我が国の脳研究の推進に寄与することを期待したい。

1. 研究領域名：スフィンゴ脂質による生体膜ドメイン形成と多機能シグナリング

2. 研究期間：平成12年度～平成16年度

3. 領域代表者：五十嵐 靖之（北海道大学大学院薬学研究科・教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

生物界に広く分布するスフィンゴ脂質は、細胞膜マイクロドメインの必須な構成分子として、あるいは細胞内外で働く新たな情報伝達分子として、細胞機能や生存に深く関わる重要な膜脂質であることが明らかにされつつある。本研究では、(1) 細胞の生存と死という生体ホメオスタシスに関わるスフィンゴ脂質の役割を、細胞変異株やトランスジェニック動物を使って細胞内輸送機構、膜ドメインの形成との関連で明らかにしていく。(2) セラミド、スフィンゴシン1-リン酸などのスフィンゴ脂質シグナリング機構の全体像をシグナリング分子の生成分解の調節機構の解明や特異的受容体の同定と機能解析などによって明らかにすることを目的とし、以下に掲げる課題を各班で連携しながら追求した。平林班：細胞の生存と死におけるスフィンゴ糖脂質の役割-トランスジェニック動物を使ったスフィンゴ糖脂質膜ドメインの形成と生物機能発現の調節機構 花田班：細胞内スフィンゴ脂質選別輸送の分子機構と生体膜ドメイン形成にはたす役割 小堤班：細胞質分裂に関与するスフィンゴ脂質シグナリング 伊東班：中性/アルカリ性セラミダーゼによるスフィンゴ脂質シグナリングの制御 岡崎班：セラミド・シグナル調節による細胞死誘導機構の解明とその臨床的意義 五十嵐班：スフィンゴシン1-リン酸とその受容体の情報伝達機構と生理機能の解析-その種々の病態との関わりと臨床応用可能性の追求

(2) 研究成果の概要

本領域研究の成果は、この5年間に317報の原著論文、66回の国際学会シンポジウムでの招待講演などに端的に示されている。又この期間に3回の100名規模の国内公開シンポジウム、平成16年度7月には世界中から40名近くの研究者を招いた200名規模のスフィンゴ脂質国際シンポジウムを札幌で開催成功させ、この成果は、英文モノグラフ『Development of Sphingolipid Biology』として出版される。今回の特定領域研究「スフィンゴ脂質」は、スフィンゴ脂質研究を新しい次元に押し上げたこと、国際的にもこれをリードできるようになったこと、更に若い研究者層を増やし研究領域の拡大を計るという点で大成功を納めたと確信している。各班のハイライトとなる大きな成果として、(平林班) スフィンゴ脂質合成の鍵を握る遺伝子、Sptlc2 の組織特異的ノックアウトマウス (T細胞、皮膚、プルキンエ細胞) (花田班) セラミドを ER からゴルジ体に運搬する遺伝子 CERT を初めて同定、その基質特異性や運搬機構の解析。(伊東班) 中性セラミダーゼの発見とそのムチンボックスの存在と役割の解明。(小堤班) サイコシンによる細胞質分裂異常の原因解明 (岡崎班) 動物細胞スフィンゴミエリン合成酵素のクローニングの成功。(五十嵐班) スフィンゴシン1-リン酸 (S1P) の動態と代謝に関わる多くの新規遺伝子のクローニング、同定とそれらの機能解析、マイクロドメイン形成制御とその病態の究明などがあげられよう。

5. 審査部会における所見

A (期待どおり研究が進展した)

セラミド輸送系の解明・代謝系に関わる酵素類の解明などは、質が高く着実に進展しており、設定目的の達成度は高い。膜輸送のメカニズムでは特に大きな進展があった。しかし、マイクロドメインからのシグナル伝達のメカニズムや病態との関わりにおいては成果が少なかった。また、より広い学問領域への貢献においては、やや欠ける面があった。国際的に広くスフィンゴ脂質の普及・発展に寄与した点は評価できる。

1. 研究領域名：心不全の戦略的研究－発生工学を用いた心不全の病態解明と遺伝子・細胞治療－

2. 研究期間：平成 12 年度～平成 16 年度

3. 領域代表者：小室 一成（千葉大学医学部・教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

我が国では現在年間 20 万人の新規心不全患者がいると推定されており、今後も高齢化や生活習慣の欧米化などによりこの数はさらに増加するものと予想される。重症心不全の生命予後は癌よりも不良であり、薬物療法による心不全の治療は以前に比べ着実に進歩したとはいえ重症の心不全には無効であることが多く、心臓移植以外に方法が残されていないのが実情である。我が国でも心臓移植が開始されたが、移植適応者に比べドナーの数は圧倒的に少なく、将来的にも広く普及する治療法とは考えにくい。したがって、心不全の病態を解明し予防・治療することは緊急の課題である。これまで心不全に関する研究は血行動態を中心とする生理学的なものが主であったため、分子レベルでの病態・機序の解明は十分におこなわれていなかった。そのため心不全に関する研究は他の研究領域に比べ非常に遅れをとっていると言わざるを得ない。本研究では心不全の病態を分子レベルで解明することと、心不全に対する新たな治療法を確立することの 2 点に重点を置き、これらを推進させる。心不全の病態解明のために、心不全のモデルとなるような種々の遺伝子改変マウスを作製して解析する。新たな治療法の確立のために、心筋細胞分化や血管新生の機序を解明し、幹細胞を効率的に心筋や血管に分化させる方法を検討する。

(2) 研究成果の概要

心機能の解析に必要な心臓カテーテル検査、心臓エコー検査、心電図検査、血圧測定などをおこなうために、全てマウス用の特殊な機械を開発しそれを操作するための技術を確立した。心不全の病態に関与すると考えられているナトリウム利尿ペプチド、アンジオテンシン II などの神経液性因子、サイトカインにより活性化される gp130-STAT3、三量体 G 蛋白質、ErbB ファミリー受容体チロシンキナーゼなどに着目し、心筋細胞内でそれぞれのシグナルを促進あるいは抑制する遺伝子改変マウスを作製して心機能の解析をおこなった。さらにこれらのマウスを用いて圧負荷心肥大モデル、心筋虚血再灌流モデル、心筋梗塞モデルなどを作製した際の心不全の発症・進展に対する影響も解析することにより、心不全研究に新しい概念と知見を与えた。また、心筋細胞内の Ca²⁺動態や収縮蛋白系に関連する機能分子（心筋 L 型 Ca²⁺チャンネルやタイチンなど）に焦点を当てた研究も遂行した。治療法に関しては、骨髄や末梢血液から分離・採取した血管内皮細胞や単核球細胞を用いて、虚血心筋に対する血管新生療法を開発し臨床研究を開始した。また骨髄に存在する幹細胞を用いて再生心筋細胞に分化する細胞を分離し、この細胞を心筋梗塞後の心臓に移植することにより心筋分化を誘導し心不全を治療する方法を開発した。心筋細胞分化に重要な細胞内シグナル伝達分子や転写制御因子を同定した。

5. 審査部会における所見

A（期待どおり研究が進展した）

心不全の病態解明を目的とし、その成果により臨床応用を図る研究である。遺伝子操作によるマウス心不全モデルの作成と各種病態因子の同定、心筋特異的遺伝子導入法などを確立した意義は大きい。マウスを用いた心不全研究の基盤を築いたことは評価に値する。しかし、あくまでマウスにおける心不全に関与する既知の分子を用いた研究であるため、ヒトにおける多様な原因で惹起される心不全のメカニズムにどこまで迫り、臨床応用を可能にするかが今後の課題と考えられる。

1. 研究領域名：ほ乳動物細胞のG1期制御因子から複製装置にいたるシグナル伝達ネットワークの解明

2. 研究期間：平成12年度～平成16年度

3. 領域代表者：正井 久雄（財）東京都医学研究機構東京都臨床医学総合研究所・副参事研究員

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

動物細胞は増殖因子、分化因子、他の細胞との接触あるいはDNA損傷要因などの外界の刺激に応答してその増殖が厳密に制御される。増殖因子刺激は受容体を介してチロシンキナーゼの活性化、RAS/MAPキナーゼ活性化、転写因子の活性化などのシグナルとして核内に伝達される。一方、細胞周期の研究から、CDK-サイクリン複合体が細胞周期の進行の主要なdriving forceとなっていることが明らかになった。特にG1期においてはCDK4-サイクリンD1-Rb-E2F経路によるG1期制御は最もよく理解されている。一方、細胞増殖のなめである染色体複製を司る複製複合体の構成因子についても酵母やカエルにおける遺伝学的、生化学的研究から明らかになってきた。しかしながら、G1期の細胞周期制御因子による染色体複製の開始と伸長の制御機構、あるいは他の細胞増殖のイベントとの厳密な共役機構については依然として未知の点が多い。また、ほ乳動物においては、増殖と分化は種々の細胞外シグナルのきわめて厳密かつ精緻な制御下にあり、それらのシグナルがいかんして染色体複製を制御するかについては大部分未解決である。本特定研究では、ほ乳動物細胞の関連する分野の専門家を一つの特定研究課題のもとに集合し、G1期制御から染色体複製開始と進行に至る制御の分子機構を解明すること、さらにそれらの解析から癌細胞における異常増殖や、幹細胞の自己増幅と分化の過程に特有なDNA複製制御などの分子基盤の解明を目的とする。これらの研究により、動物細胞の増殖制御の基盤の重要な側面が解明されるとともに、癌あるいはウイルス性疾患の新規治療標的の開発、幹細胞の増殖分化制御技術の開発とその細胞治療への応用などが期待される。

(2) 研究成果の概要

G1期のシグナルはCdk4-サイクリンの活性化を通じてE2F転写因子の活性化をもたらす。E2Fは、G1-S期移行に必須な因子のみならず、S期因子、チェックポイント因子、修復因子さらにG2-M期進行に必要な因子も誘導し、細胞を増殖サイクルへと導くとともに、複製進行や引き続く細胞分裂の過程の協調的運動に貢献する。E2Fにより発現誘導された、複製タンパク質は複製複合体の形成と活性化を促進する。ORC,Cdc6,Cdt1,MCMに依存して、鋳型上にpreRC(prereplicative complex:前複製複合体)が形成されるが、転写因子を介した核マトリックスと複製装置との密接な相互作用が複製装置の形成に重要な役割を果たしている可能性が示された。CdkとCdc7は、MCM2おとび4のN端領域を広範にリン酸化し、これにより複製複合体の成熟、ヘリカーゼの活性化をもたらすpreRCを活性化する。この過程でMCMヘリカーゼは特定の鋳型DNA構造により活性化される。複製フォークの進行時には、複数のクランプ・ローダーシステムが連動し、多様なDNA代謝酵素、DNA合成酵素が機能的に協調し複製から分配にいたる染色体動態の厳密な制御を可能にする。癌細胞や、全能性の幹細胞では、複製因子の多くあるいは特定のサブセットが過剰に発現しており、タンパク質機能ネットワークが異なる定常状態にあり、それぞれの細胞特有の細胞周期進行に関連している可能性がある。これらの過程に関与する因子の発現の脱制御は、ゲノムの不安定性を誘導すること、複製因子の発現抑制によりがん細胞特異的な細胞死が誘導されることも示され、複製因子が制癌の有効な標的となる可能性が示唆された。

5. 審査部会における所見

A (期待どおり研究が進展した)

本研究領域は細胞周期の進行におけるG1期制御から、複製開始、複製フォークの形成に至る過程の全体像を明らかにし、その制御機構を解明することが目的に設定されており、その目的は十分に達成された。比較的若い研究者により組織された小グループの領域であるが、一定の成果は上がっている。G1期からS期に関連する転写因子E2Fの制御に関し、その標的として複数の関連分子を同定した。また、複製開始機構に関する興味深いモデルを提供できる成果が出せる段階まで到達している。多数の転写関連複合分子の関連性を明らかにしており、高いレベルの成果を上げていることは評価に値する。参加した研究者はそれぞれレベルの高い研究を遂行しており、その研究成果は効果的にとりまとめられ、関連学問分野への貢献も高い。成果の公表に関しても積極的に行われた。

1. 研究領域名：His・Asp リン酸リレー型シグナル伝達ネットワークの普遍性と多様性

2. 研究期間：平成 12 年度～平成 16 年度

3. 領域代表者：水野 猛 (名古屋大学大学院生命農学研究科・教授)

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

生物が示す環境からのシグナルに応答した生体機能統御の基本は、細胞によるシグナル検知→シグナル伝達→応答的遺伝子発現制御に還元できる。これらの分子機構やシグナル伝達ネットワークを体系的に理解することは、分子生物学・細胞生物学分野の普遍的課題である。なかでも、タンパク質のリン酸化を介した細胞内情報伝達機構はその根幹をなしている。事実、タンパク質のリン酸化を介した情報伝達機構に関しては、人(哺乳類)からバクテリアに至るまで多様な生物を対象にした膨大な研究の蓄積がある。これと関連して、生物は進化の過程で「タンパク質(アミノ酸)のリン酸化を介したシグナル伝達に関して二種類の普遍モード」を確立したことは重要な事実である。一つは「Ser/Thr/Tyr リン酸化」であり、もう一つは「His/Asp リン酸化」である。前者は「真核生物型」であり、後者は「バクテリア型」とも言える。前者に関しては膨大な研究の蓄積があることは改めて強調する必要もない。しかし本特定領域研究の発足当時(2000年)において、後者に関する体系的研究は大きく遅れていた。これらを背景に、本特定領域研究ではバクテリアから高等植物にいたる多様な生物における「バクテリア型 His・Asp リン酸リレーシグナル伝達の普遍機構」に焦点を絞り、この分野における中心的若手研究者を結集して集中的研究を遂行することを目的とした。「少数の研究代表者6名」を有機的に組織化して、それぞれ当該特定領域に焦点を絞った独自の「研究課題」を設定して研究を推進した。

(2) 研究成果の概要

本特定領域研究では、「リン酸リレー情報伝達分子機構」に関して「バクテリアから高等植物まで」をキーワードとした統一的テーマを設定し、各研究代表者が独自でかつ相補的な研究を展開してきた。本特定領域研究期間内における成果の達成度は当初の目標を越えて200%近いと自負している。ここでは、目的の達成度を具体的に示すために、「特筆すべき成果10項目」に絞り簡潔に列挙する。(1) 大腸菌のリン酸リレー系ネットワークのフレームワークを掌握した。(2) 病原性大腸菌 O-157 及び黄色ブドウ球菌の全塩基配列を対象にリン酸リレー系の比較研究を完了した。(3) 大腸菌における糖応答や運動性制御におけるリン酸リレー系の生理的役割の分子基盤を解明した。(4) 分裂酵母のリン酸リレー制御系の全体像に関するモデルを提出した。(5) 高等植物シロイヌナズナのリン酸リレー系因子群の全体像をを把握した。(6) 植物成長ホルモン(サイトカイニン)受容体を発見した。(7) サイトカイニンに応答した情報伝達分子機能を解明した。(8) 高等植物のサイトカイニン合成酵素を発見した。(9) 有用植物トウモロコシにおけるリン酸リレー系因子の全体像をを把握した。(10) リン酸リレー系と高等植物の時計機構との関連を見だし、概日リズムを生む複数の新しい時計関連因子を発見した。以上、本特定領域研究が期間内に達成した成果の関連学問分野へ与えたインパクトは極めて高いと自負している。

5. 審査部会における所見

A+ (期待以上の研究の進展があった)

バクテリアから高等植物までの His・Asp リン酸リレー型シグナル伝達機構の解明という大きな課題に対して、少人数の構成員により効率的に研究を推進し、非常に多くの成果を上げたと高く評価できる。この研究の独創性は特筆に値するものである。特に、サイトカイニン受容体の発見や概日リズムを生み出す時計の中心振動体関連遺伝子群の発見は、植物科学研究の発展に大きな足跡を残した。研究全体の成果は今後、植物科学のみならず、他の関連分野にも貢献することが期待される。

1. 研究領域名：DNA 損傷による細胞死と DNA 修復ネットワーク
2. 研究期間：平成 12 年度～平成 16 年度
3. 領域代表者：田中 亀代次（大阪大学細胞生体工学センター・教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

遺伝情報を担う DNA は絶えず種々の損傷を受けている。これらの DNA 損傷は細胞死や突然変異、ひいては癌化、老化の原因となる。ヒトを始めとする哺乳動物は、これらの DNA 損傷や複製エラーを見つけて修復する多様な DNA 修復ネットワーク機構を持ち、遺伝情報の維持をはかっている。とりわけ、ヌクレオチド除去修復(NER)、塩基除去修復(BER)、損傷乗り越え複製(TLS)機構等は、遺伝情報を維持することにより、個体の癌化、老化や、遺伝子異常による広範な病気の発生の予防に重要な役割を担っている。本特定領域研究は、NER、BER、TLS 機構等における、修復間、修復と転写間、修復と複製間の蛋白質のクロストークに関わる DNA 修復ネットワークやその欠損の分子病態を解明することを主な研究目的とした。平成 12 年度から平成 16 年度までの 5 年間にわたり研究を実施し、その研究成果として、1) NER や TLS 機構の制御にユビキチン化が重要な役割を担うことを明らかにした。2) Pol eta や RAD18 ヒトホモログなど TLS に関わる重要な遺伝子を発見、機能解析し、その後の新規 TLS ポリメラーゼの爆発的な単離・同定の端緒となり、TLS 機構の解明に貢献した。3) *in situ* での修復プロセスを解明する手段を開発し、それを用いて、塩基損傷、DNA 一本鎖切断、二本鎖切断の修復機構解明を行った。4) 遺伝疾患の分子基礎の解明、モデルマウスの作成を行い、修復ネットワークの分子病態の解明に貢献した。以上のように、本特定領域研究は、ゲノム情報の維持機構とゲノム不安定性疾患の解明に重要な貢献をし、細胞核の構造と機能、転写、DNA 複製の機構、発ガン、老化、遺伝病の分子機構、など他の多くの研究領域の発展にも波及効果をもたらした。

(2) 研究成果の概要

RNA ポリメラーゼ II による転写をブロックし細胞死を誘発する転写鎖上の DNA 損傷は、「転写と共役した修復」(TCR)により修復される。遺伝的早老症コケイン症候群(CS)は TCR を選択的に欠損し、その原因遺伝子産物である CSA、CSB は TCR に必須であることが示唆される。本研究において、CSA は DDB1、Roc1、Cullin4A、CSN と複合体を形成し、RNA ポリメラーゼ II をユビキチン化する E3 活性をもつことを見つけた。色素性乾皮症 G 群(XPG)患者には CS を併発する場合がある。重篤度の異なる 4 種類の XPG 変異マウスを作製し、その C 末端領域の欠損が CS の発症に関与することを明らかにした。一方、「ゲノム全体の修復」(GGR)に関与する DDB2 は、CSA 同様に DDB1、Roc1、Cullin4A、CSN と複合体を形成しユビキチンリガーゼ活性をもつこと、そのターゲットが XPC や DDB2 自身であること、これらのユビキチン化が NER の促進に働くことを明らかにした。他方、ヒト細胞核にレンズを通してレーザーを照射し、局所的に種々の活性酸素による損傷を作る技術を開発し、塩基損傷や単鎖切断の修復蛋白がリアルタイムで集積、解離する *in situ* 修復プロセスを明らかにした。TLS に関与するヒト RAD18 ユビキチンリガーゼや色素性乾皮症バリエーション群の原因遺伝子産物である DNA ポリメラーゼエータ(Pol eta)を発見し、それらの TLS 機能を明らかにした。マウス RAD18 や Pol eta 欠損マウスを作成し、TLS 機能の個体レベルでの役割の解析に重要な手段を提供できるようにした。このように、DNA 修復や TLS に関与する重要な遺伝子や蛋白質の単離・同定、機能解析を進展させ、世界の当該領域研究をリードした。

5. 審査部会における所見

A (期待どおり研究が進展した)

DNA 修復に関する研究が広く深く展開し、設定目標はほぼ達成された。転写の場、複製の場、ゲノム全体での修復機構に絞って、重点的に取り組んだ結果、高いレベルの独創的な成果が上がったと評価する。特に DNA ポリメラーゼエータの発見、ユビキチン化による修復制御メカニズムの解明などは、本研究分野に大きなインパクトを与える成果である。個々の研究課題の成果をみれば若干のばらつきはあるものの、領域全体としては高く評価できる。成果の積極的な公表に努めて世界的にも高い評価を得ており、この分野への貢献は大きい。今後、ゲノム損傷に基づく疾患の治療法開発への発展による、がん、老化、免疫など医学分野への貢献が期待される。

1. 研究領域名：イオン・水・小分子のベクトル輸送の分子基盤とシグナル伝達に関する研究

2. 研究期間：平成 12 年度～平成 16 年度

3. 領域代表者：倉智 嘉久（大阪大学大学院医学系研究科・教授）

4. 領域代表者からの報告

（1）研究領域の目的及び意義

多細胞生物の体液における種々のイオンや水など小分子の組成は、恒常的にほぼ一定に保たれている。この体液の恒常性は個体の生命を維持するために必須である。各小分子は常に体外から体内へ吸収され、そして再び体外へ排出され、動的な平衡状態となっている。この動的平衡の維持には、種々の臓器において体外と体内の境目に位置する一層の細胞から構築される「上皮組織」が中心的役割を果たしている。上皮組織は個体内・外の間にはバリアーを形成し、体内環境を保護すると共に、イオン・水・小分子などを選択的に一方向へ輸送（“ベクトル輸送”）し、吸収や分泌を行っている。様々な臓器でのベクトル輸送は、多様なチャネルや輸送体などの機能蛋白質が上皮細胞の特定の膜ドメインに局在・集積し、機能的に共役することで成立する。領域発足時には、個々のベクトル輸送を担う機能分子の実体が部分的に同定され、その幾つかの遺伝子異常が一部の疾患の原因となることが明らかとなりつつあった。しかし、各分子と組織機能を有機的に結びつけ、その生理的意義を総合的に理解しようという研究は展開されていなかった。本特定領域研究は、多彩な臓器機能を担う上皮組織による「小分子ベクトル輸送」を様々な視点から統合的に検討し、生体の恒常性維持機構を分子実体的に理解すること、また、ベクトル輸送が関与する疾病の病因を解明し、新しい治療法の開発に繋がる研究成果を得ることを目的とした。

（2）研究成果の概要

本領域では、「小分子ベクトル輸送」という重要な生理機能を、素子から臓器レベルまで統合的に理解することを目標に、分子生物学・生化学・薬理学・生理学・画像解析・計算科学・発生工学という多分野の研究者が協力して研究に取り組んだ。その結果、数多くのベクトル輸送の分子実体（ K^+ ・ Cl^- ・TRP チャネルやアミノ酸輸送体）を新規に同定し、更にそれらの局在決定機構などを明らかにできた。PDZ ドメイン蛋白質などの足場蛋白質が輸送体の位置決定ばかりでなく機能制御にも重要であることや、細胞間輸送機構の維持が臓器機能に必須であることも明らかにした。2 光子励起法の確立により、今まで不可能であった精度でのベクトル輸送の時空間的な可視化を実現した。また、ベクトル輸送分子の遺伝子異常の解析により病因不明であった疾患の分子基盤を数多く解明した。遺伝子操作により数種類の疾患モデルマウスの作成にも成功し、臨床医学への貢献も果たし得た。期間の後半には、ベクトル輸送をより定量的に理解するため、コンピューターシミュレーションによるモデル化も試みた。このように、本領域研究は「小分子ベクトル輸送」の解明へ、従来なかった異分野融合研究を推進し成果をあげ、今後の生命科学へ一つの新しい研究方向を示し得たと考えている。今回の成果を基礎に、輸送蛋白質や関連蛋白質分子による輸送体複合装置「トランスポートソーム」の成立と機能制御の解明という次の重要課題を設定し、研究を継続する。

5. 審査部会における所見

A+（期待以上の研究の進展があった）

領域代表者を中心とした組織が領域全体を効果的にとりまとめ、輸送を担う新たな分子の同定から病態モデル動物の作製まで、広範な研究テーマを連携をはかりながら推進することによって着実な成果が上げられている。また、新しい実験系の開発や計算論的アプローチの推進など、関連領域における研究の今後の方向性を示した。さらに、個々の研究成果の中には突出したレベルの研究もあり、当初の研究領域の設定目的を十分に達成したと評価できる。分子ベクトル輸送の研究は、生体膜輸送複合体である「トランスポートソーム」研究という形での方向性を示唆した。本研究の成果は、今後、細胞生物学や医学などの幅広い関連分野に大きく貢献し、さらなる発展が期待される。

1. 研究領域名：分子時計が刻む脊椎動物の分節パターン

2. 研究期間：平成 12 年度～平成 16 年度

3. 領域代表者：高橋 淑子（奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科・教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

脊椎動物をもっとも特徴づけるものとして、からだの分節性がある。規則的かつ明瞭な繰り返し構造をとる分節構造は、我々の体の脊椎骨、肋骨、脊髄神経などに代表される。初期発生過程において、分節パターンは「体節」組織の中で確立される。そして体節分節は、中枢神経系の分節パターンをも規定する。つまり体節の分節過程が正常に進行しないと、筋骨格系が形成されないばかりか、高次神経系の機能までも重篤な影響を受ける。発生過程で分節化が進行する際、初めは一続きであった体節前駆体が、その前方から左右一対ずつ規則正しくくびれ切れる。本領域では、発生過程での中核をなす分節現象に特化し、それを支える細胞・分子機構を解明することを目的とした。特に注目した点は、未分節中胚葉内で確立される分節周期性の確立機構、分節境界位置の決定機構、そしてこの境界ラインに沿って繰り返される細胞のダイナミックな挙動のしくみである。分節周期性の解析には、コンピューターシミュレーションを用いた数理モデルと実験発生生物学との融合が有効と考えた。

(2) 研究成果の概要

体節分節に至る過程を、連続する4つの発生段階（1.体節前駆細胞の出現、2.分節時計の確立、3.分節位置の決定、4.形態分節と細胞挙動）に分け、各研究代表者によって得られる成果の位置づけとお互いの研究間の相互理解を図った。主な成果としては、ゼブラフィッシュなどの小型魚類を用いた大規模スクリーニングによって、体節中胚葉の幹細胞の動態や分節に関するさまざまなミュータントが得られ、新規の遺伝子やその役割が解明された。特に分節周期に関わる研究はコンピューターシミュレーションとの融合が極めて有効であった。またマウス遺伝学により、境界位置の決定に関わる転写因子 *MesP 2* と *Notch* シグナルとの相互作用が明らかになった。加えて主にニワトリ胚の顕微操作により、分節境界形成因子「セグメンター」が発見され、境界形成における細胞のダイナミックな挙動とそれを制御する因子が見出された。特筆すべきは、本特定領域の分節研究から得られた知見が、脳領域の区域化や、動物の体表縞模様形成機構など、発生における普遍現象の理解に大きく貢献したことである。本研究は、3年目の中間評価において、「A」という極めて高い評価を戴いている。

5. 審査部会における所見

A（期待どおり研究が進展した）

基本的なボディプランの1つである分節形成の解明という明確な設定目標に対して、優れた組織作りを活かし、想定した戦略に沿って、着実な展開と期待以上の独創的な優れた成果が上がり、当初の目的は十分に達成されている。分節に関する事象を4段階の現象に分け、発生におけるパターン形成のメカニズムをうまく分離して、個々がよく分担の任を果たし、分子から数学理論まで動員したシステムバイオロジーとしての成果が出ている。分子時計（分節時計）に対する新しい知見や、分節のカスケードを制御する分子とその機能解析が着実に進展し、興味深いシミュレーションモデルが提出されるなど、国際的にもインパクトのある業績が上げられた。また、領域代表者がリーダーシップを発揮し、領域を効果的にとりまとめ、研究推進に大きく貢献したことが伺われる。研究成果の積極的な公表にも努められており、公開・国際シンポジウムも国内外への発信という面で、大きな効果があったと思われる。分節という概念を定着させ、発生生物学分野における貢献は非常に大きく、さらに、異なる分野にも影響をもつ新しい生物学の展開をもたらした領域だったと思われる。今後、発生学全体、生命現象の理解への波及効果が期待される。

1. 研究領域名：骨格系の制御プログラムと疾患
2. 研究期間：平成 12 年度～平成 16 年度
3. 領域代表者：松本 俊夫（徳島大学医学部・教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

骨格系の形態や機能が維持されることは、生体が生命活動を維持する上で必須の要件である。骨格系の統合性は骨吸収を担う破骨細胞および骨新生・骨形成を担う軟骨細胞・骨芽細胞により維持されているが、近年、これらの細胞の機能・分化の調節因子が主に遺伝子導入マウスにおける *in vivo* の解析により次々と同定され、骨格系の制御プログラムに関する理解は飛躍的に進歩した。その反面、これらの発見は骨格系の制御プログラムの意外なほどの複雑性・多面性を露呈しつつあり、個々の因子の調節系や機能、あるいは骨格系の細胞ネットワークや情報伝達カスケードにおける位置づけは不明確なままであった。

そこでこの特定領域研究は、軟骨細胞、骨芽細胞、破骨細胞系におけるマスター転写因子やその調節に関与するサイトカインおよび細胞内シグナル分子の機能とその制御機構・相互作用を明らかにし、さらに細胞レベルでの相互作用をも明らかにすることにより骨格系の制御プログラムとその異常に基づく疾患の発症機序を解明し、治療に結びつけることを目的として行われた。

(2) 研究成果の概要

平成 12-16 年の 5 年間にわたる本領域研究においては、骨芽細胞、軟骨細胞、破骨細胞の各細胞系列の分化・機能制御を担う **key factor** の作用機序や発現調節機構などの解析を軸に、AP-1 や核内受容体ファミリーなどの転写因子群も含めた分子機能の解明を進めた。同時にこれらをもとに分子間クロストークによる分化・機能調節機構、細胞間相互作用や相互分化調節などに基づく骨細胞ネットワークの恒常性維持機構の解明に向けて研究を推進した結果、主に以下の成果が得られた。

1) 骨芽細胞・軟骨細胞系

- Runx2/Cbfa1 の作用機構と活性調節機序および軟骨細胞系における新たな役割の解明
- Smad シグナルの新たな調節機構の同定
- VDR, AR などの核内受容体の作用機序と骨局所における役割の解明

2) 破骨細胞系

- RANK シグナルの調節機序の解明
- 破骨細胞分化における c-Jun の役割の解明
- Src 活性の新たな調節機構

3) 骨新生・再生

- 骨新生・再生過程での血管新生における Runx2/Cbfa1 や VEGF/Flt-1 シグナルの役割の解明
- 骨再生治療への BMP の応用に必要な担体となる新規ポリマーの開発

4) 退行期骨粗鬆症の病態

- 骨芽細胞・脂肪細胞への分化振り分けの制御因子の同定とその作用機序の解明
- 骨代謝における IRS ファミリーの役割の解明

本特定領域研究によってもたらされた知見は、“骨の新分子同定”の混沌とした時代から、骨格系の制御プログラムとその異常に基づく疾患病態に対する我々の理解を飛躍的に高め、骨代謝領域に新たな展望を開いた。さらに核内受容体、Smad, Runx, AP-1 などの普遍的な転写因子ファミリーの新たな機能やクロストークの解析は、他の研究領域にも多大なインパクトをもたらしたと言える。

5. 審査部会における所見

A (期待どおり研究が進展した)

社会的にも大変関心の高い領域に設定された研究であり、開始時点で既に重要性が明らかになっていた分子ネットワークや転写因子などを中心に着実な成果が得られ、概ね目標は達成された。また日本がリードしている分野であり、関連領域にもそれなりの影響を与えたと考えられる。今後は、若手育成に力を注ぐとともに、再生治療をはじめとする臨床研究への貢献を期待したい。

1. 研究領域名：蛋白質分解—新しいモディファイアー—蛋白質による制御—

2. 研究期間：平成 12 年度～平成 16 年度

3. 領域代表者：木南 英紀（順天堂大学医学部・教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

細胞内の蛋白質分解システムは、非選択的なバルク蛋白質分解を担う膜構造のオートファゴソーム・リソソーム系と調節蛋白質群や不要・異常蛋白質群の選択的な蛋白質分解を担う可溶性のユビキチン・プロテアソーム系に大別できる。後者においては、選択的蛋白質分解を保障する機構が、ユビキチンによる翻訳後修飾を触媒する酵素群の分子多様性にあるが、前者のオートファジーでもユビキチンと類似の新しいモディファイアー分子 Atg (autophagy) による翻訳後修飾機構が発見され、標的識別の中心的な役割を担っていることが研究開始段階でわかってきた。すなわち、いずれの分解システムもモディファイアー蛋白質（ユビキチン, Ubl, Atg）とそれぞれ固有の蛋白質連結酵素群が、分解に向かう標的蛋白質を選別するために用意されていることになる。そこで本特定領域研究では、この二つの細胞内分解システムにおいて基質蛋白質の選別に働くモディファイアー分子（ユビキチン, Ubl, Apg）とそれぞれ固有の蛋白質連結酵素群の機能解析を種々の角度から行い、分解基質の正確な選別とその後の蛋白質分解による細胞機能や生体機能の精緻な制御機構と生理機能の解明を目的とした。本研究は蛋白質分解の制御破綻に基づくリソソーム病及びユビキチン関連疾患の解明と予防への波及効果が期待される。

(2) 研究成果の概要

新しく得られた成果を要約する。1) オートファゴソーム膜形成に関与する二つの Atg ユビキチン様修飾システムの分子機構の概要が酵母と共に哺乳類でも明らかになった。2) オートファジーを可視化できる細胞やトランスジェニックマウスを作成し、個体レベルで様々な臓器における絶食によるオートファジー促進を観察できた。3) オートファジー欠損マウスを用いて新生児の栄養飢餓におけるオートファジーの生理学的意義をはじめ明らかにした。また、肝特異的オートファジー欠損による著明な肝肥大を観察し、肝臓の恒常的オートファジーの重要性を明らかにした。4) 基質認識の鍵を握る多数の新規 E3 リガーゼの発見とそれらの基質同定、作用機構（細胞周期、シグナル伝達、がん、環境応答、品質管理など）ならびに基質の修飾、リガーゼの構成要素の修飾によるユビキチン化の制御機構を明らかにした。5) 新規同定したユビキチンリガーゼやプロテアソーム関連因子の欠損マウスの解析から分解による機能蛋白質の量的調節が多くの細胞機能に、また癌・免疫疾患・神経病などの各種難治疾病に深く関与していることを明らかにした。6) 受精過程で働く精子由来の新規ユビキチンシステムの同定と卵黄膜のユビキチン化を明らかにした。これらの成果は、蛋白質分解の「生体機能制御系」としての位置づけを明確化するとともに、代謝、病態生理、免疫学、癌などの関連分野に還元しうる多大な貢献となるものである。

5. 審査部会における所見

A（期待どおり研究が進展した）

オートファゴソーム・リソソーム系とユビキチン・プロテアソーム系による細胞内の蛋白質分解の分子メカニズムを解析し、それぞれの系において優れた成果が上がっている。この分野の研究は、現在、急速に進展しつつあり、本研究はその発展に大きく寄与したと評価できる。蛋白質分解は多様な生命現象を支える重要なシステムであり、本研究の成果により基礎研究のみならず、疾患の解明と予防を対象とした臨床研究まで、数多くの関連研究分野に貢献することが期待される。

1. 研究領域名：金属が関与するセンサーとスイッチのケミカルバイオロジー

2. 研究期間：平成12年度～平成16年度

3. 領域代表者：西野 武士（日本医科大学医学部・教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

金属が生体内でセンサー機能に関与し、情報伝達のスイッチとして機能している例が近年増加しつつあり、注目を集めている。金属と蛋白質の相互作用が、結果的に蛋白質の構造変化とそれに伴う機能変化（スイッチ）をもたらす現象である。蛋白質は遺伝子産物であるポリペプチドを構成するアミノ酸のみでは多様な反応性が発揮できず金属やビタミンなどの補欠分子族を用いて反応の多様性を発揮している。本領域ではこれら金属が関与するセンサー、スイッチ機能を有する蛋白質を中心に金属蛋白質の化学レベルの構造と機能の研究を行なう。本特定研究の主要な目的は、主に情報伝達系や遺伝子発現系に働く「金属蛋白質」を一つの切り口として、その分野に関連したそれぞれ異なる学問的背景と様々な実験手法をもつ研究者が協力して、「センサーやスイッチの詳しい分子機構の解明」、「新しいセンサーの探索」などに取り組み、この新しい分野の研究を格段に進展させ、同時に厚みのある学際的な研究者を養成することにある。金属蛋白質は、情報伝達における発生器やレセプター等であるが、情報発生や感知する部分に金属が関与するため、活性中心が厳密に特定できること、また利用しうる物理化学的な研究手段が他の一般の蛋白質に比べてより多様なため、様々な重要な情報が得やすく、そのため機構についての理解が進めやすい利点がある。

(2) 研究成果の概要

本特定研究では金属が関与する蛋白質においてリガンド結合などによりどのような機作でコンフォメーション変化が伝達され効果（機能変化や発現）が共通のテーマの一つである。本研究では生理的に重要な幾つかの蛋白質の立体構造解明を基に、金属による調節やリガンド結合による構造変化の機作が解明された。GTP cyclo-hydrolase I における亜鉛の役割、金属蛋白質による S-S 結合形成とキサンチン脱水素酵素から酸化酵素への変換、根粒菌酸素センサー蛋白質 FixL/FixJ システムなどがその例である。またヘムオキシゲナーゼ、キサンチン脱水素酵素など金属による反応の反応中間体の構造決定もなされ反応機構解明など分子化学的な進展がみられた。何れもそれぞれの研究史的に画期的な成果である。また CooA や HemAT などセンサー蛋白質においてリガンド結合とその仕方の分光学的解明や金属センサーの細胞生物学的検討もなされた。環境中の各種金属への応答に係る遺伝子群の転写包括制御の全体像の解明を目指して、金属応答を含め、環境変化に対応するゲノム転写パターンの変動は、転写装置の機能特異性の変化による転写対象遺伝子群の変化であることを明らかにされた。それらの膨大な解析結果を基に大腸菌の環境の金属変化への応答の遺伝子制御の全体像モデルも提案された。関連するいくつかの学会でシンポジウムを頻繁に開催すると共に公開シンポジウムも4回開催し、海外招待講演者含め多数の参加者を集め、専門家による討論とともに成果公開が行われた。

5. 審査部会における所見

A（期待どおり研究が進展した）

化学と生物分野を結びつけた新しい切り口の研究領域であり、設定目標を順調に達成した。“金属蛋白”という新しい融合的領域の足場を確立したと考えられる。異なる背景をもつ研究者が集う領域であるが、連携は良い。個々の研究はレベルが高く、金属の生理的役割の解明、反応中間体の構造解明などは特に高く評価できる。新しい視点で生物活性をみるヒントをもたらしている点で、今後関連分野へ貢献する可能性がある。成果は効果的に取りまとめられており、研究成果の普及にも努めている。

1. 研究領域名：アクアポリン水チャネルの生命維持機構とその破綻病態の解明

2. 研究期間：平成13年度～平成16年度

3. 領域代表者：佐々木 成（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

水は生命現象にとって必須の物質であり、体内ではみかけ以上にダイナミックな水輸送が行なわれ生命が維持されている。この水輸送を支える膜蛋白としてアクアポリンが見つけたされて僅か10余年である。全身のほぼ全ての臓器に存在し、多数のアイソフォーム（ヒトでは13種）が遺伝子ファミリーを形成している。機能も水だけではなくグリセリンや尿素のような小分子、ガス、イオンを通過させるものがある。細胞膜への発現がホルモンによって調節されているものもある。本特定領域研究ではこの多種多彩なアクアポリンの存在部位を詳細に調べ、各臓器でのアクアポリンの生理的・病理的役割を明らかにし、その調節機構を解明し、アクアポリン異常症の病態解明、さらには治療法の開発を目指し、アクアポリン研究の基礎を固め、次の飛躍の足場を作ること为目标に研究を4年間にわたり10名の研究者を中心に行ってきた。新しいアクアポリンファミリーメンバーの同定、存在部位の詳細な検討、ノックアウトマウスを中心とした機能解析、結合蛋白を中心とした調節系の解明などに優れた成果を挙げ、特に水チャネルに留まらないアクアポリンの機能の多様性、そして多彩な細胞内調節系の解明は、世界をリードするものであり、日本のアクアポリン研究の世界的競争力を確立することができた。

(2) 研究成果の概要

1. ラットのアクアポリンに対する特異性の高い抗体を作りアクアポリンマップ(臓器分布)を作成。
2. 新規アクアポリンのAQP10,11,12をクローニング。
3. AQP7, 8, 11, 12ノックアウトマウスは出生。AQP9のノックアウトはESクローンの選択の段階。AQP11ノックアウトマウスはのう胞腎で腎不全で死亡。優性遺伝のヒトAQP2尿崩症変異導入ノックインマウスは尿崩症になった。
4. 優性遺伝の腎性尿崩症家系のAQP2はC末の延長で正常AQP2のトラフィック異常。
5. AQP2のC末に結合するPDZ1ドメインをもつタンパク（SPA-1）を同定し、そのノックアウトマウスは尿濃縮力障害。さらに免疫アフィニティークロマトグラフィーでAQP2に付着する蛋白16種（アクチンなど）同定。
6. AQP5のアセチルコリンによる唾液腺管腔膜への動員が老齢ラットで減少し、新規コリン作動薬で改善され治療薬として有望。
7. シェーグレン症候群患者唾液腺には健常人にはないAQP5のC末に結合する17kDaのタンパクがある。
8. グリセリンはAQP7を介して脂肪細胞から出てAQP9を介して肝細胞に取り込まれ糖新生に使われる。ヒトとマウスでAQP7欠損によるグリセリン代謝異常、またAQP7ノックアウトマウスは内臓肥満。
9. ヒトAQP7発現のない精子が不妊症の患者の一部に見られた。AQP9は腸管胚細胞に発現。
10. 昆虫Sf9細胞に大量発現させたAQP4の2次元結晶化の立体構造解析で分子同士の結合に関与。

5. 審査部会における所見

B（期待したほどではなかったが一応の進展があった）

アクアポリンという比較的新しい領域であるためか、研究領域全体としての方向性、統一性が明確でなく、目的を十分に達成したとは言えない。新しく同定されたファミリーの局在解析とノックアウトマウスの解析が主体で、個別のチャンネル機能を充分理解することは今後の課題として残された。個々には興味深い成果を上げているが、相互の連携が十分であったとは見受けられない。研究者個別の成果の中には十分とは言えないものが認められるが、領域全体としては一定の成果が得られており、研究成果の取りまとめや公表はきちんと遂行されている。水チャネルの異常研究は広く生物学分野に影響を持ち、他分野への貢献はあったと判断できる。

1. 研究領域名：頭部形成

2. 研究期間：平成13年度～平成16年度

3. 領域代表者：相沢 慎一（独立行政法人理化学研究所ポディプラン研究グループ・グループディレクター）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

脊椎動物の頭部は脳（終脳、間脳、中脳）と神経堤細胞が作る構造（頭蓋骨、脳神経）によって特徴づけられる。すべての動いて餌を求めた後生動物は頭から形成され、体の最吻側の構造である頭部の形成は前後軸形成に始まる。しかし、菱脳・咽頭弓部並びに体幹部形成の分子機構解明が Hox 群遺伝子などを得て進んだのに対し、頭部形成の分子機構は発生学を中心課題でありながら永らく未知の領域として残された。頭部形成に働く遺伝子が点として解析された時代に引き続いて、平成13年度に発足した本特定領域研究では、頭部形成に働く遺伝子間のネットワーク、上流・下流の遺伝子カスケード解明へと研究を展開することを目指した。

脊椎動物は顎を持たない魚として生まれ、川に逃れ顎を得て繁栄、劇的に進化の道を歩み、両棲類で四肢を獲得＝陸へ進出、爬虫類で羊膜を獲得＝陸を制覇、鳥類で空へ進出、そして哺乳類で卵黄を捨て、生物体最高の所産である新皮質を獲得した。終脳、耳小骨にみるよう頭部は脊椎動物の進化の過程で最も劇的に変化した構造である。脊椎動物は進化の過程で、後に獲得された構造を、発生の後期過程のみならず嚢胚形成以前の発生初期過程を改変することによって作りだした。このため、各脊椎動物の間で保たれた前後軸形成、頭部誘導の基本機構と各綱脊椎動物形成のためのデフォルメの機構はわかりにくい。本特定領域研究はまた、4年間の研究によって、各綱脊椎動物での頭部形成の分子発生学的研究から、脊椎動物各綱での頭部形成の多様化、綱レベルの頭部進化の研究へと道を拓くことを期した。

(2) 研究成果の概要

魚類軸形成に関わる分子機構として、 β catenin 経路の制御に関わる *tkk* 遺伝子座を同定、またこの下流にあって *bozozok* は腹側特異的転写因子の発現を抑制することで背側化に働くこと、腹側化表現型変異体 *ogon* は *sizzled* をコードし、*chordin* 依存性に BMP シグナルを阻害することを明らかにした。また、マウス胚原始内胚で *Otx2* は *mdkk1* などを抑制し、Wnt シグナルを抑制することによって前後軸形成に働き、その上流にはフォークヘッドファミリーの転写因子が働くことを明らかにした。神経形成領域のパターンを決める新たな転写因子として *her3*, *her9* を同定した。神経外胚葉の前後パターンニングには Wnt3a/Wnt8a 及び Fgf が後方化シグナルとして働き、その下流で働く *cdx1a*, *cdx4*, *pnx* を同定した。これら後方化シグナルの阻害に働く因子として *shisa*, *sfrp* などを同定し、*Lim1-Ldb1* を活性化して脊索前板形成に働く *Ssdp1* を同定した。*Shisa* は ER で Wnt 及び FGF レセプターの成熟を制御することによって両シグナルを抑制し頭部形成に働く新たな因子として注目される。誘導された吻側神経外胚葉で *Otx2* は後方化シグナルを抑制して、その維持に働く。この下で同外胚葉の初期領域化における *Six3/Irx3*, *Emx2/Pax6/Otx2*, *Fez/Fez-like* などの転写因子の役割、FGF/Wnt シグナルの役割、新規細胞膜因子 *pgn* の役割を明らかにした。新皮質、皮質下を生む吻側前脳は7体節期迄に *Otx2* 発現の消失する最吻側領域として形成される。脳の領域化と対応してその境界に各パイオニア軸索が形成されるが、その機構として、中脳/後脳境界では *Otx2/Gbx2* 作用のもと *Sema3F*, *neuropilin2* が発現し滑車神経軸索路の決定されることを明らかにした。また、各新皮質、脳の各神経核の形成には特異的な細胞移動が必要で、特に皮質から最初に起こる嗅索道票細胞の移動、*cortical hem* からの Cajal Retzuis 細胞の移動、皮質での放射状移動、間脳神経核形成の移動、小脳顆粒細胞の移動を解析し、*Emx1/Emx2* などの領域化転写因子の役割、SHH シグナルの役割、細胞外環境としての DNER、細胞内での *Cdk5/p53* などの役割を明らかにした。

5. 審査部会における所見

A（期待どおり研究が進展した）

設定した目標はほぼ達成されている。最小の研究単位で十分な成果を上げたと評価できる。頭部形成の理解という目標において頭部オーガナイザーの分子的理解と前後軸形成に関しては期待以上の達成度であるが、神経堤の成立などの面ではやや足りない。この領域とはほぼ並行して進められていた発生に関わる領域と比較すると独創性が見出しにくい。領域内の研究者の大部分が理化学研究所に集中してしまったのは予想外であったとはいえ、研究組織としては全国的広がりや失うという問題を生じた。発生物学にシグナル研究を導入し進展した点では世界的に大きな貢献をしたと言える。今後の展開、他の発生学分野への貢献も期待される。

1. 研究領域名：植物の青色光受容体PHOTの光受容とその作用機作
2. 研究期間：平成13年度～平成16年度
3. 領域代表者：和田 正三（自然科学研究機構基礎生物学研究所・特任教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

フォトリポピンは種子植物において、光合成の効率化に関与する光屈性、葉緑体光定位運動、気孔開口、葉の伸展などの生理現象を制御する青色光受容タンパク質である。青色光はN末端側の2つのLOVドメインに結合するフラビン(FMN)によって吸収され、C末端側にあるキナーゼドメインのタンパク質リン酸化活性が制御される。本研究では各生理現象の解析にもっとも適した植物材料を用いてフォトリポピンの作用機作を解析し、得られた知見をシロイヌナズナに集約することによって、初期光反応から生理作用発現までの信号伝達の全体像を一貫して理解することを目的とした。

フォトリポピンの作用機作を解明し、植物の環境応答メカニズムの一端を明らかにすることは、未だに不明な点が多い植物科学分野の発展への大きな貢献になる。一方、応用面においては、フォトリポピンの作用機作が光合成効率化と密接に関係することから、植物の生産性増強の対策に役立つ知識と助言を与えることになる。

(2) 研究成果の概要

本研究目的「フォトリポピンの作用機構」に関する主な成果：本研究期間中に、シダ、コケの葉緑体運動、ソラマメの気孔開口、イネの光屈性、における光受容体がフォトリポピンまたはその関連光受容体であること、単細胞緑藻クラミドモナスにもフォトリポピンが存在し、種子植物内で機能しうること、緑藻ヒザオリにはシダ同様のキメラ光受容体がありシダ内で機能すること、などを証明した。光吸収直後の初期反応としては、タンパク質内の変化を物理化学的に詳細に解析するとともに、フォトリポピンの自己リン酸化に伴う14-3-3タンパク質の結合、ゴルジ体を介した機能発現の可能性を明らかにした。個々の生理現象の発現機構に関しては、葉緑体運動については、葉緑体直下で消長する微細なアクチン繊維の発見、その重合に関与するCHUP1遺伝子の同定、気孔開口に関しては、フォトリポピン結合タンパク質の同定、タイプ1フォスファターゼの関与、光屈性に関しては、シロイヌナズナの信号伝達系との類似性が示された。

応用面に資する発見：弱光条件下ではフォトリポピンが光の捕集効率を高め光合成を増大させ、植物の成長を促進すること、また葉緑体逃避運動が植物の生存に必須であることを証明した。

5. 審査部会における所見

A+（期待以上の研究の進展があった）

本研究領域は、小さい研究班だが研究は着実に進み、期待以上の成果が得られた。光合成の効率化において重要な役割を果たしている青色光受容体、フォトリポピンの作用機序の解明について対象を絞り、グループ間の連携や共同研究を進めながら、成果の統合に成功している。そして、採択当時からオリジナリティの高かった研究内容をさらに高め、研究期間中も世界のトップレベルを維持し続けた。新しい知見をレベルの高い雑誌に相当数報告をし、また招待講演も多く、成果の公開および普及に努めたことも評価できる。今後、当該分野の研究者の育成および成果の他分野への貢献を期待する。

1. 研究領域名：がん研究の総合的推進に関する研究

2. 研究期間：平成 11 年度～平成 16 年度

3. 領域代表者：鶴尾 隆（東京大学分子細胞生物学研究所・教授）

4. 領域代表者からの報告

（1）研究領域の目的及び意義

特定領域研究がんでは、「発がんと発がん防御の基礎的研究」「がんの生物学的特性に関する研究」「がんの診断と治療」「がんの疫学」「がんの戦略的先端研究」の 5 つの領域を設定し研究を重点的に推進するが、「がん研究の総合的推進に関する研究（総合がん）」はこれらがん研究全体を有機的に組織化し推進することを目的とする。

この目的を達成するために、総合がんには総括班、研究支援委員会、研究推進委員会を組織する。総括班はがん研究全体の企画・調整・研究成果発表・社会への情報開示などを行う。また研究支援委員会として（ア）がん研究に要する研究資材の開発と保存のための委員会、（イ）新しい戦略による抗癌剤のスクリーニングのための委員会、（ウ）国際学術研究交流委員会、（エ）若手研究者の育成と研究支援のための委員会、を設立しがん研究全体のための研究支援を行う。さらに国際的に急速に進展している研究を将来的視点に立ち推進するために、（オ）がんゲノム研究推進委員会、（カ）遺伝子操作動物の開発・維持と応用研究推進委員会、（キ）分子標的治療確立のための総合的研究推進委員会、を設立し重点的な研究推進を図っている。

（2）研究成果の概要

総括班：研究期間内の毎年 2 回のがん特定領域 6 領域合同での研究代表者会議、夏、冬のシンポジウムを行った。また、がん、ゲノム、脳のマレミアム 3 領域合同でのシンポジウム、トランスレーショナルリサーチワークショップ、がん特定国際シンポジウムを開催した。総括班会議を開催し各領域の研究調整及び推進を行った。研究資材委員会：総分与数 9300 に達する腫瘍細胞株の供給を行ってきた。DNA バンクを設立し発足させる準備が進んでいる。スクリーニング委員会：9 種の異なるスクリーニング系からなる抗がん活性評価系によって、これまでに約 1500 個の化合物を評価した結果、様々な特徴を持つ新規抗がん剤候補物質を見出した。研究交流委員会：290 件の派遣を行い、日独、日仏、日韓、日中のワークショップを開催した。若手支援委員会：若手研究者ワークショップを開催し、延べ 542 名の参加者を得、18 件の共同研究を採択した。がんゲノム委員会：臨床がん検体 988 症例、ヌードマウス移植腫瘍 85 検体（9 臓器由来）、がん細胞株 39 株について遺伝子の発現情報解析を終了し、データベース化を行っている。腫瘍バンクについては、合計 8000 症例近い腫瘍組織と DNA が収集されて、平成 14 年度より研究者に配付している。動物委員会：未分化リンパ球 NKT 細胞の核を用いてのクローンマウスの作製に成功した。また、新しい遺伝子トラップベクターを開発した。分子標的治療委員会：耐性克服の研究を進めるとともに、イマチニブ、ゲフィチニブについては、その臨床効果と遺伝子発現パターンについての研究が進展し、臨床効果予測に有効な遺伝子群の同定に成功した。

5. 審査部会における所見

A（期待どおり研究が進展した）

がん研究の全体のとりまとめと進め方を中心的に調整する機能を十分に果たしている。当該研究領域の基盤を担う領域を網羅的にカバーしており、初期の目的を達成した。特に支援班を中心とした支援体制はよく機能したと判断される。個々の設定項目ごとの達成度、成果についてはより明確に数値化する努力は必要である。共同研究の成果も期待されたとおりに上がっている。

若手研究者については、若手に研究機会を当てる枠組みの構築など今後の当該研究領域の進展に重要な事項についても十分配慮されている。若手支援委員会の活動はきわめて評価される成果を上げた。全体としてがん 6 領域という大きな研究領域をうまく進展させるという重要な調整機能を十分に果たしており、当該研究領域のみならず関連学問領域への貢献も十分に寄与したと評価される。

1. 研究領域名：発がんおよびがん防御の基礎的研究
2. 研究期間：平成 11 年度～平成 16 年度
3. 領域代表者：笹月 健彦（国立国際医療センター・総長）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

本領域は、発がんの分子機構の解明を第一の目標とし、第二に細胞のがん化防御およびがん化した細胞の排除機構の解明を目指し、併せてがん研究の最終目標であるがん克服のための道を拓くことを目的とした。発がんの分子機能の解明のために、研究対象を分子・細胞レベル(A01)、臓器個体レベル(A02)、家系・集団レベル(A03)にそれぞれ設定し、遺伝子および染色体の構造の安定性と機能発現のダイナミクスに関する恒常性維持機構、内的外的発がん要因によるこれらのゲノム維持機構の破綻と細胞のがん化の関連、新しい発がん関連遺伝子の同定および既知遺伝子も含めたこれら遺伝子群の変異に引き続く多段階発がんの分子細胞生物学的機構、を解明することを目指した。一方、発がん防御の分子機構の解明に当たっては、生体が備え持つ数々の恒常性維持機構によるがん化の防御(A04)、免疫系によるがん細胞の排除機構を分子レベルで解明すること(A05)を目指した。これらの成果は癌の予防と治療法の開発につながる事が期待された。

(2) 研究成果の概要

A01 分野では発がん過程の理解と発がん防御のための基礎知見について大きな成果を挙げた。酸化傷害は従来考えられてきたよりも多様な局面において発がん過程に関わっていることや DNA 二本鎖切断によるチェックポイントの活性化、二本鎖切断の相同組換え機構と、それらの破綻がいかに発がんに貢献するかが解明された。また、発がんに関わるエピジェネティックな変化は、多くの種類のさまざまな遺伝子の発現に関与していることが明らかとなった。ヘリコバクター・ピロリ菌と胃がんとの関係が確立され、そのがん化機構の鍵となる分子が発見された。

A02 分野では、動物個体を用いてのがん関連遺伝子の機能解析により、Wnt シグナル、Shh シグナル、あるいは PI3-Akt 経路といったシグナル伝達系が生体内の各種組織・細胞において果たしている役割と発がんにおけるこれらの活性化の重要性が明らかにされた。また、膵がん発生に関与するがん抑制遺伝子候補の同定や肺がんの転移に関与する遺伝子群の同定がなされた。

A03 分野では胃がんを対象とした全ゲノムスクリーニングが行われ、胃がん発症に関与する遺伝子の候補領域が絞られ、21 番染色体候補領域の網羅的な SNP 解析によって胃がん感受性遺伝子が同定された。

A04 分野においては、CYP2A6 遺伝子多型と肺がんの関連が明らかにされた。

A05 分野で同定された癌関連抗原やエピトープは、上皮性癌においては、世界的に発表されている抗原やエピトープの 3 割—5 割以上を占めるに至った。更に、NK 細胞活性制御に関与する分子同定の分野や T ヘルパー細胞の癌排除における役割、NK 細胞やマクロファージなどの自然免疫系の特異免疫誘導における役割の分子レベルの解明においても世界をリードする研究成果を得、基礎研究成果の臨床応用のための探索的臨床研究の進展がみられた。

5. 審査部会における所見

A (期待どおり研究が進展した)

発がん、遺伝、免疫など広い分野を包括し、効果的に運営した。それぞれの分野で数多くの優れた研究の成果が見られ、よく目的を達成している。関連他分野へのインパクト、貢献度も高い。一方、集団の遺伝解析の面では、まだ進めなければならない点も多い。

1. 研究領域名：がんの生物学的特性に関する研究
2. 研究期間：平成 11 年度～平成 16 年度
3. 領域代表者：高井 義美（大阪大学大学院医学系研究科・教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

本領域では、がんの生物学的特性を明らかにすることにより、がんの予防、診断、治療に貢献することを目的とした。無限に増殖し、浸潤・転移に至るがん細胞の特性は、正常細胞において、がん遺伝子あるいはがん抑制遺伝子に変異が生じると発現するが、これらの変異がどのような機序でこのがん細胞の特性を発現させるのかは不明であり、また、細胞分化やアポトーシスの異常とがん化の関連や、がんと血管新生との関連、がん細胞と周辺組織との相互作用も十分明らかではなかった。これらの未解決の課題に対して、本研究領域では、5つの研究項目を設定し研究を推進した。研究項目 A01 においては、細胞増殖因子とその受容体以降の核に至るまでの細胞内シグナル伝達機構を解析し、その異常とがん化の関連を検討した。A02 では、個体発生における細胞分化の機構とアポトーシスをはじめとする細胞死のシグナル伝達を解析し、細胞分化の停止と細胞死阻害のがん化への関連を検討した。A03 では、細胞周期の制御機構とがん細胞における異常を中心に解析した。A04 では、がんの浸潤・転移の機構につき、細胞外基質との関連や、細胞接着・運動にかかわる接着分子や細胞内シグナル分子につき検討した。A05 では、腫瘍の形成、維持と血管新生との関連や、がん細胞と間葉細胞、細胞間マトリックスとの相互作用などを中心に研究を進めた。

(2) 研究成果の概要

「がんの生物学的特性」に関して本研究領域は国際的にも競争の激しい分野であるが、5つの分野で着実にその研究成果が得られ当初の最終目的をほぼ達成し、国際的にいずれも高い評価を受け、がんの診断と治療に進歩に貢献できたと判断した。その主な成果としては、研究項目 A01 においては、高井（阪大）は、細胞の接着・運動・増殖のシグナリング機構の解析を行い、接着分子ネクチンが、アフアディンとアクチン細胞骨格を介して、アドヘレンスジャンクション(AJ)とタイトジャンクション(TJ)の構成因子を接着部位にリクルートして AJ と TJ を形成することを明らかにした。また、ネクチンによる Rho ファミリー低分子量 G 蛋白質 Cdc42 と Rac の活性化には、c-Src、低分子量 G 蛋白質 Rap1、GDP/GTP 交換因子 FRG、Vav2 が関与し、活性化された Cdc42 と Rac は細胞間接着の形成の速度を促進することを見出した。一方、ネクチン様分子 Necl-5 はインテグリンおよび増殖因子受容体と協調的に作用して細胞の運動・増殖を促進すること、細胞膜表面の Necl-5 は細胞が接触して他の細胞のネクチンと結合するとダウンレギュレーションされその結果細胞の運動・増殖が低下すること、細胞ががん化すると Necl-5 はアップレギュレーションされ細胞が接触しても細胞膜表面の Necl-5 は減少せず細胞の運動・増殖は低下しないことを明らかにした。以上の結果から、ネクチンとネクチン様分子は、細胞の運動・増殖の接触阻害やがん化によるその破壊の分子機構に関与していることが示された。研究項目 A02 においては、金倉（阪大）は、サイトカインで誘導される抗アポトーシス分子 Anamorsin(AM)を同定し、AMの抗アポトーシス機構の解析を進めてきた。そして AM+/+マウスでは肝臓、脾臓の造血組織が萎縮し、著明な貧血を呈し胎生致死であること、ならびに、AM+/+胎児肝では造血幹前駆細胞の絶対数は減少していないが、赤芽球のアポトーシスが認められ、AM欠損により二次造血が障害され造血不全をきたすことを明らかにした。さらに、造血器腫瘍細胞の一部では AM の高発現例が認められ、AM が造血細胞の腫瘍化に何らかの役割を果たしている可能性が示唆された。研究項目 A03 においては、秋山（東大）は、新規因子 Asef を見出し、Asef ががん抑制遺伝子 APC によって活性化される Rac 特異的 GDP/GTP 交換因子であること、大腸がん細胞で発現している変異 APC 断片と結合して運動能の異常な亢進を引き起こすこと、APC-Asef が肝細胞増殖因子(HGF)の下流で機能し、HGF による細胞運動亢進に関与していることを明らかにした。また、TGF-β の擬受容体 BAMBI が Wnt シグナルの標的遺伝子であり、大腸がんでは過剰発現していることが見出された。研究項目 A04 においては、清木（東大）は、膜型マトリックスメタロプロテアーゼ (MT1-MMP) ががんの浸潤に中心的役割を果たすことを明らかにした。そして、MT1-MMP の細胞運動および浸潤促進活性が、細胞内ドメインに結合する新規蛋白質 MTCBP-1 によって負に制御されることを明らかにした。MTCBP-1 は正常線維芽細胞で発現しているが、約 20 種類の調べた限りの腫瘍細胞株で発現が低下していることから、MTCBP-1 が浸潤抑制因子である可能性を示した。研究項目 A05 においては、渋谷（東大）は、VEGF 受容体-1(VEGFR-1/Flt-1)を発見して VEGF 系のシグナル伝達機構を進めてきて、従来不明であった血管透過性と VEGF 受容体の関係についてハブ毒中新規 VEGF を手がかりに解析し、VEGFR-1 の強い活性化と VEGFR-2 の弱い活性化状態が、血管透過性亢進に最も片寄ったシグナルを出すこと、すなわち 2 種の受容体活性化のバランスが血管新生と透過性亢進のシグナルの程度を決めていることを明らかにした。

5. 審査部会における所見

A (期待どおり研究が進展した)

優れた研究成果が得られた。研究成果と共に、先端がんとの連携や、公募研究と計画研究間の流動性などの確保に努めたところは高く評価できる。中心テーマであるシグナルの研究は細かい点に入りがちであるため、がんという大きな目標を欠失がないよう努力が必要であるし、そのように努力がなされた。かなりの数の新規遺伝子とそのシグナルが明らかにされた。個々の研究成果、貢献度は優れているが、もう少し統合的に見る必要があったのではないかと。今後、他の研究によりこれらの細胞・個体・がんにおける意義が明らかにされるよう期待する。適切な外部評価委員を依頼して、適切な進展と外部意見の取り入れも図られたと評価した。

1. 研究領域名：がんの診断と治療
2. 研究期間：平成 11 年度～平成 16 年度
3. 領域代表者：中村 祐輔（東京大学医科学研究所・教授）

4. 領域代表者からの報告

（1）研究領域の目的及び意義

がんの診断と治療に関する基礎的・基盤的な研究の推進を目的とする。診断については、それぞれの患者の「個性」を診断して最小限の副作用で最大限の効果が期待できる治療指針を提供することを目指す。治療については、がん化の分子機構やがん免疫の仕組みが明らかになってきていることなどを踏まえ、これまでの免疫療法・化学療法・放射線療法・分子標的治療・遺伝子治療の 5 分野の基礎研究をさらに発展させる。遺伝子治療については、ウイルスベクターや遺伝子導入法の開発などを重点的に推進する。また、がんの免疫療法や分子標的療法などについては、臨床応用の期待できる研究が報告されており、臨床研究へと展開できる仕組みを構築することも重要な課題である。これらの研究の成果は、個人個人にとって最適な治療を提供することのできるオーダーメイド診療の確立やこれまで治療不能であったがんに対する画期的な治療法の開発へとつながるものと期待される。

（2）研究成果の概要

がん細胞に生じた遺伝子増幅を種々のゲノム・遺伝子解析手法を利用して調べた結果、抗がん薬耐性などを規定する「がんの個性診断」の基礎研究が進んだ。また、遺伝子発現情報を利用した抗がん剤感受性予測法なども成果が上がり、実用化を視野に入れた臨床研究を実施している。免疫分野では、抗原提示能の高い樹状細胞を誘導する研究などが進んだことや、それらを利用したがん免疫療法の基盤研究が急速に進展し、すでに臨床応用へ向けた展開が急速に進みつつある。がん治療のための分子標的研究に関しては、幅広い範囲での分子の同定が進みつつあり、これらを利用した治療法やこれらを標的とする治療薬の開発が行われている。新規抗がん剤の探索に関しても有望な物質が見いだされ、臨床試験に入っているものもある。遺伝子治療分野では細胞特異的に高発現する機能や細胞特異的に感染する機構を持つアデノウイルスベクターの改良が進みつつある。さらに、遺伝子の発現を抑える新しい技術なども開発されてきている。放射線治療についても、感受性を規定する遺伝子に関する研究が進み、それらの情報が放射線治療の効率を高める治療法への応用につながりつつある。

5. 審査部会における所見

A（期待どおり研究が進展した）

当該研究領域の課題である実用化への目標設定は我が国の一般的研究としては難しい面があるが、計画的に進められ期待した進展が認められた。基礎的な研究が着実に臨床へ結びつきつつあり、今後の発展が期待される。

研究領域の目的に沿って計画的に進められ、臨床応用も視野に入れた当該領域は期待された成果を上げている。免疫治療の新しい試みが臨研究の第 I 相試験まで進展したことは特筆に値する。新しいワクチン療法の開発、アノイキスを誘導する薬剤の開発等さらなる進展が期待される。優れた研究成果は共同研究へ進展しており、当該研究領域のみならず関連学問領域への貢献も十分に寄与したと評価される。

1. 研究領域名：ヒトがンの環境・宿主要因に関する疫学的研究
2. 研究期間：平成 11 年度～平成 16 年度
3. 領域代表者：田島 和雄（愛知県がんセンター研究所疫学予防部・部長）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

疫学研究は人間集団の生活事象としての疾病流行状況を観察・分析することにより、がんの流行に影響する危険・防御要因を解明し、予防対策に資することを目的とする。本領域の総括班には大規模コーホート運営委員会、分子疫学生体材料利用委員会、ATL 研究推進委員会などを設置して多施設共同による生活習慣情報や生体試料の収集、解析などを支援する。領域全体を機能的に 4 研究分野（民族疫学、分析疫学、分子疫学、臨床疫学）で構成し、生活習慣の特性群別にがんの要因を前向きに探索するコーホート研究、がん・非がん者群間で過去の生活様式の差を比較分析する症例・対照研究など分析疫学研究などの手法を用い、世界のがんの流行変動と背景要因を巨視的に観察する民族疫学研究、個体特性から環境要因の暴露影響を評価する分子疫学研究、臨床・病理学的知見に基づくがんの進展・予後因子を探る臨床疫学研究など、全国から疫学、および関連学問分野の研究者が集結し、人間集団を対象とした包括的な疫学・予防研究を展開する。

(2) 研究成果の概要

本領域総括班は昭和 63 年に開始された大規模コーホート研究の支援に総力を挙げ、日本人の主要部位のがんの要因をまとめた研究成果を学術雑誌に報告し、同時にホームページでも一般に公表した。一方では、多施設共同による分子疫学コーホート設立を推進するため、人間集団の調査資・試料を用いることの社会倫理問題に対応できる標準的な研究実施マニュアルを完成した。民族疫学分野は国際協力を基盤とした研究を展開し、アジア諸国の住民やブラジル日系移民などを対象とした比較疫学研究により、各地域に特化した食生活習慣とがんの関連性を明らかにした。分析疫学分野は、日本で増加する大腸、乳房、前立腺などがんに焦点を絞り、生活環境要因を解明すると同時に、予防的介入研究による成果を得た。分子疫学分野は、主要臓器のがん発症に関連する環境要因と遺伝的素因の交互作用の解明に努め、各種生活習慣要因の暴露量に依存する発がんリスクの易感受性遺伝子型に関する知見を集約できた。臨床疫学分野は消化器を中心にがんの進展と予後を決定する諸因子を検索し、がんの進展予防の指標となる多くの知見を得た。本領域の研究成果を包括的情報として「がん予防の最前線」二巻にまとめ、国民のがん予防に役立てる啓発書として公表した。

5. 審査部会における所見

A（期待どおり研究が進展した）

発がんの危険・防御因子の解明とがん予防対策に向けて、がん疫学の大規模コーホート研究と分子疫学研究が推進された。これまでの長期にわたる疫学研究が着実に進展しており、領域の設定目標はある程度達成されている。また、一般公開シンポジウム、がん予防啓発のためのホームページの開設・運営などを介して、研究成果の公表、普及も充分に行われた。大規模コーホート研究は、長期のフォローアップが必要なので、今後もがん領域において研究を継続して、信頼性の高い優れた成果が得られることを期待したい。

1. 研究領域名：がんの戦略的先端研究
2. 研究期間：平成 11 年度～平成 16 年度
3. 領域代表者：谷口 維紹（東京大学大学院医学系研究科・教授）

4. 領域代表者からの報告

（1）研究領域の目的及び意義

がん研究は、諸外国においても最も重要な課題の一つとして位置づけられており、同時に現在の生命科学の大きな一翼をになっている。本領域においては「がんの本体解明とその克服」を基本テーマとし、がん化とその制御に関する基本メカニズムの解明に向け先端的基礎研究を推進し、がんの診断・治療・予防法の開発に向けての新しいブレークスルーを見いだすことを目的として推進した。がん化の過程は極めて複雑性・多様性に富み、本体解明には未だにほど遠い。本領域は国内がん研究の総合的推進に寄与するために、他の「がん特定領域」と協調しながら、同時に他のがん研究体制との連携を図り、がんの本態解明とがん克服を目指した先端的基礎研究を推進した。実際には6つの研究項目（柱）に分けながらも、お互いに緊密な連携をとりながら総合的に研究を推進し、細胞の増殖、がん化、分化、死といった多様な応答を調節するシグナル系とそのエフェクター分子群の機能について集中的に解析した。更に、細胞の接着、極性、転移・浸潤といった、がん細胞のダイナミズムの解明を目指した研究、免疫系と発がんにかかわる生体防御機構の研究を推進しながら、新しい技術の導入によってがん化に関与する分子の細胞内動態・時空間制御の仕組みについても解析を行った。いずれの研究も国際的に競争の激しい分野であるが、がんを巡る「生命体の複雑性」の理解に向けて新しいパラダイムを求めながら、がんの克服に向けた新しい原理・技術の開拓を目指して研究を推進した。

（2）研究成果の概要

がんの発生とがん細胞の転移、それらの防御機構の解析において国際的にも極めて高い成果を挙げることが出来た。細胞増殖制御因子、ステロイドホルモン受容体、TGF- β 受容体シグナル制御分子などの研究が著しく進展し、がん化のシグナル機構を可視化するなどの新展開も見られた。またがん化の誘導・促進及びその防御に関するモデル動物の解析が大きく進展した。そしてクローデイン、WAVE, 分子をはじめ、がんの転移・浸潤のメカニズムに関する研究も大きな成果が挙げられた。がん抑制因子 p53 遺伝子発現制御に関する研究、及び p53 と Rb の機能解析が新しい進展をみせており、新しいがん治療法に繋がる可能性もあることから国際的に注目を浴びている。また、がんと免疫を繋ぐシグナルネットワークの解析やアポトーシスと免疫との関係についても画期的な展開があった。特に最終年度には、HB-EGF が卵巣癌治療のターゲットとして有望であることを明らかにし、既にかんのがんのトランスレーショナルリサーチプロジェクトへと発展している。発表論文も数千に及び、Nature をはじめ国際的に注目を浴びるものが多く発表された。また、その成果に基づいた民間との連携も進められており、特許も多数申請されているので、今後本領域の成果が更にがんの診断・予防・治療へと大きく展開することが期待される。

5. 審査部会における所見

A（期待どおり研究が進展した）

日本を代表する成果をあげ続け、多数の国際的一流誌への研究成果発表がなされた。がんの生物学、さらに生物学一般へ与えるインパクトは大きい。基礎的研究が多いが、その中には直ちにがんの診断・治療に結び付けられる研究成果も多々認められた。今後がん領域において厚生労働省のがん研究との交流はさらに活発に行う必要がある。

1. 研究領域名：生命システムの解明に向けた統合的ゲノム研究

2. 研究期間：平成12年度～平成16年度

3. 領域代表者：小原 雄治（情報・システム研究機構国立遺伝学研究所・所長）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

ヒトにいたる生命の遺伝子システムの解明をめざす。これを通して発生・再生メカニズムの解明、進化・多様化機構の解明、システム生物学への展開が期待される。このために、特定「ゲノム」4領域の要として、スモールサイエンスのクオリティとゲノム研究の俯瞰的なアプローチの両立をめざすべく、大学研究室連合ともいえる特定領域の特色を最大限活かした形で以下を中心に研究を進める。

1) ヒトにいたる進化の重要な段階の生物種のゲノム解析と機能比較をおこなう。

・脊椎動物ゲノムの原型としての線虫、ショウジョウバエなどのゲノムの徹底的な発現・機能解析をおこない遺伝子ネットワークの抽出をおこなう。この結果に基づき発生・分化の計算機モデル化を試みる。

・脊椎動物の前夜としての脊索動物ホヤのゲノム、脊椎動物の始まりである小型魚類のメダカゲノムの構造や発現パターンを明らかにし、脊椎動物進化メカニズム解明をめざす。

・ヒトの直前である霊長類について比較配列研究をおこない、ヒトへの進化機構の解明をめざす。

2) シーケンシングセンターなど研究支援体制を総括班に設置し、機動的・効率的な支援を行う。

3) ゲノム研究の適切な波及のために、人文系・理工系などにおける生命研究への新展開を促進する。

(2) 研究成果の概要

■遺伝子システム解明の基盤作りの達成：線虫研究では遺伝子構造、発現、機能を一体としたデータベース構築や高効率の欠失変異体収集技術開発などにより世界のセンターとして機能した。ショウジョウバエ研究では異所発現システムと RNAi システムの世界最大のコレクションを構築し、多数の遺伝子機能を解明した。

■コンピューターシミュレーションの推進：2次元パターンの利点を活かして体表模様形成などで反応拡散系によるモデル化・シミュレーションに成功し、そこに働く遺伝子クローニングにも成功した。

■Evo,Devo ゲノム研究の推進：脊椎動物前夜としてのホヤの大規模 EST 解析及びドラフトゲノム配列決定をおこない、脊索・脊椎動物の起源と進化のゲノム側面を明らかにした。脊椎動物の始まりとしてメダカゲノム高精度ドラフト配列をほぼ決定し、フグ等との比較からサカナゲノムの進化多様化を明らかにした。この際シーケンスアセンブラ、ゲノムブラウザーも独自に開発した。最下等の脳としてプラナリア神経系のトランスクリプトーム解析から脳形成に関わる遺伝子を発見した。

■種分化機構への挑戦：短期間に爆発的な種分化を遂げたカワズズメ科魚類（通称シクリッド）のトランスクリプトーム解析から形態の多様化に関わる遺伝子候補を見出した。高次形質が異なるマウス亜種由来の二つのマウス系統（C57BL/6J と MSM/Ms）の間で染色体を1本ずつ置換したコンソミックシステムを構築し、様々な高次表現型を制御する体質関連遺伝子のマップ・同定系を開発した。

■ヒトと霊長類のゲノム比較：チンパンジー22番染色体配列決定国際共同研究を分担し、ヒトゲノムとの1%の塩基配列の違い以外に多数の欠失・逆位を見出した。血液型遺伝子など特定領域の霊長類間の配列比較を進め、霊長類におけるゲノムの変遷を明らかにした。

■理工系との連携推進：マイクロ工学により染色体 DNA 1本（分裂酵母）の完全長をファイバー化することに世界で初めて成功した。

■社会との接点研究推進：「ゲノムひろば」を実行。「研究者が街に出て、専門外の人々を対象に実物付き展示による研究発表を行う」という科学コミュニケーションのモデルを作った。

■総括班研究支援事業：DNA シーケンシングセンターでは原始紅藻（16Mb、完全解読、Nature 2004）、ホヤ（160Mb、ドラフト、Science 2002）、メダカ（800Mb、高精度ドラフト、論文準備中）、ゼニゴケ Y 染色体（10Mb、完全解読、論文投稿中）のゲノム配列決定を支援。18種の動植物の EST、9種のゲノムクローン配列決定の支援や、解析クロソンの配布（24カ国、6,173件、30,241クローン）を行った。

5. 審査部会における所見

A+（期待以上の研究の進展があった）

当該領域は、多方面の生物学研究にゲノム的アプローチを可能とする体制を提供し、異分野の研究者が協力し合う場とテーマを開拓しつつ、我が国の生物学におけるゲノム研究の基盤整備において（シーケンシングセンターの設立など）大いに成功した。研究対象とした生物種の選定に生物進化の観点を取り入れ、領域内に設定された個別研究は各々に魅力的で、独立した科学研究としても高く評価できる。いずれのテーマに於いてもシステムティックなゲノム解析を行うという目的設定が明確で、加えてその達成過程はまさにゲノム的方法論の実践であり、さらなる発展の可能性を物語る。目を転ずると、ゲノム研究と社会との接点を探る斬新な社会科学的試みにも取り組み、「ゲノムひろば」を実施したことは特筆に値する。以上、本領域は生物学全体の発展とゲノム研究の社会的認知向上に多大に貢献し、期待以上の達成度である。

1. 研究領域名：ヒト疾患における遺伝要因のゲノム解析と分子病態の解明

2. 研究期間：平成12年度～平成16年度

3. 領域代表者：菅野 純夫（東京大学大学院新領域創成科学研究科・教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

本特定領域研究は、急速に蓄積されつつあるヒト及びモデル生物のゲノム配列情報と遺伝子情報及びクローンなどの材料を活用した新しいアプローチによる医学研究を展開してこうとする研究者集団を形成し、ヒトゲノムプロジェクトの進行から期待される医学の新たな飛躍を先導していこうというものである。特に、高血圧、糖尿病、喘息・リウマチといった多因子疾患を対象に選び、疾患関連遺伝子を明らかにし、多因子疾患の分子レベルでの病態解明を目指す。

そのためには、従来からヒトゲノム研究の中核を担いゲノム研究・ゲノム医学研究に十分な実績を持つ研究者を計画研究として組織する一方、公募研究として、新しくゲノム医学研究を展開しようとする意欲のある研究者特に若手の研究者を組織することを目指し、以下の2つの研究課題を設定した。

A. ゲノム配列情報やSNP情報など、ヒトゲノムの構造と多様性情報を利用し、高血圧、糖尿病、喘息等の多因子疾患について、疾患関連遺伝子のマッピングとクローニングを目指す研究。

B. 現在蓄積されつつある多量の遺伝子及びクローン等のゲノム資源を活用した、新しい分子病態解析法の開発と多因子疾患へのその応用研究。

(2) 研究成果の概要

上記の2つの研究課題に対して、各年度、約30の計画研究、約70の公募研究、あわせて、約100の具体的な課題が設定され、以下のような研究成果が得られた。

A. 糖尿病、高血圧の患者サンプル各1500例を、診断基準を明確化した上で収集、理化学研究所・国立がんセンター等と共同研究を行い、全ゲノムSNPタイピングと全ゲノムMSタイピングを行い、高血圧では4つの、糖尿病では3つの疾患感受性候補遺伝子が見出された。喘息、関節リウマチ、SLE、橋本病、骨粗鬆症、精神分裂病等の多因子疾患について、sib-pairを用いたマイクロサテライトによる全ゲノム的な連鎖解析にて、感受性遺伝子存在染色体領域を同定した。さらに、同定した領域から10以上の有意な疾患感受性候補遺伝子を同定した。また、各疾患について候補遺伝子を用いた疾患との相関解析により、5個以上の疾患感受性候補遺伝子を同定した。

B. 遺伝子プロモーター領域の同定とSNPのマッピングを約14000遺伝子について行った。DNAチップ、SAGE法、マイクロアレイ及びiAFLP法を用いて、正常組織、虚血臓器、炎症性疾患、各種血球細胞、神経腫瘍及び白血病細胞における遺伝子発現プロファイルの取得を行なった。得られたデータのデータベース化及び知識データベースとの連携のための新手法を開発した。疾患データベースの充実をさらにすすめた。酸化障害タンパク質を質量分析機で検出するためのTOP法の開発に加え、ユビキチン化たんぱく質を同定する方法を開発し、量子ドットを用いた多色蛍光プローブを用いて、糖尿病モデル動物の肝臓におけるアクチンが酸化障害は受けているものの、ユビキチン化は受けていないことを見出した。さらに、5'UTR内の小ORFが実際にたんぱく質を作る事を見出した。

5. 審査部会における所見

A (期待どおり研究が進展した)

本領域は、高血圧、糖尿病、喘息をはじめとするヒトにおける普遍的多因子疾患のゲノム起源を明らかにすることを目標に掲げ、臨床系研究者を含む大学研究者を中心とするネットワークを新たに構築し、候補遺伝子を対象疾患に数個ずつ同定したことは大きな成果であると評価できる。この過程においてヒト多型タイピングセンターなど基盤が整備され、候補遺伝子発見後の病態解析についても、ゲノム解析における技術革新を行うチームが解析を行い、全体として支えあう体制が確立したことは評価に値する。研究成果のさらなる進展は、疾患の予防、診断、治療に大きく貢献することが期待できる。臨床系の研究者の参加、解析方法の確立、基盤整備の点から本領域はゲノム医学の成熟に大きく寄与したものと評価できる。

1. 研究領域名：細胞システム解明に向けたゲノム生物学の新展開

2. 研究期間：平成12年度～平成16年度

3. 領域代表者：小笠原 直毅（奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科・教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

生命現象の統合的理解とは、生命のプログラムであるゲノムの全構造の解明と、そこに存在する遺伝子のネットワークの解明とが必要である。本領域は、(1) 蛋白質-DNA相互作用、蛋白質-蛋白質相互作用、プロテオーム、メタボローム等、新たな方法論の開発を含めた、細胞レベルでのゲノム機能の体系的な解析、(2) 枯草菌・大腸菌という生物研究のモデル微生物についての、一つの細胞をシステムとして理解することを目指した、遺伝子発現制御や蛋白質相互作用等の機能ネットワークのシステムティックな研究、(3) シアノバクテリア、病原細菌、原始紅藻、細胞性粘菌等、高等生物を含めた多様な生物についての、様々な細胞機能を司る遺伝子システムやゲノム構造に関する実験的及び情報学的な研究を進めることを目的として発足し、多くの成果を挙げてきた。そうした、前半3年間の研究の到達点と問題点を踏まえ、遺伝子と蛋白質のネットワークの解明にもとづく細胞という階層のシステムとしての理解という目標に焦点をあて、後半2年間の研究を実験的・情報学的研究グループの共同研究として推進するために、平成15年度より研究組織の再編成を行い、研究項目を、「C01 細胞システム解明に向けた微生物ゲノム機能の包括的研究と比較ゲノム研究」と「C02 細胞システムの情報学的構築に向けた研究」に再編成した。そして、研究項目 C01 では、枯草菌・大腸菌・シアノバクテリアを中心としたモデル細菌のゲノム全遺伝子の機能の比較研究、病原細菌の比較ゲノム研究による病原性の分子基盤の解明、細胞性粘菌を含むモデル微生物の分化システムのゲノム生物学、そして、様々な種特異的遺伝子システムのゲノム科学の立場からの解明を行うこととした。研究項目 C02 では、C01 からの成果も加え、統合ゲノムデータベースの構築、DNA 配列情報からの蛋白質立体構造と機能の予測、DNA アレー解析情報等を利用した遺伝子ネットワークの解析、細胞機能のシミュレーション技術などの情報学的研究を進めることにした。本研究により、生命の基本単位である細胞がどのように働いているのか、ゲノムからの理解が期待される。また、細菌から酵母等の真核微生物への進化、単細胞生物から多細胞生物への進化、動物と植物への分化等、ヒトへ至る生物の進化を知る上でも本研究は基盤となる意義を持っている。

(2) 研究成果の概要

平成12-16年度の5年間の研究により、以下のような成果を得た。(1) 枯草菌・大腸菌という機軸モデル微生物について必須遺伝子セットを明らかにし、細胞機能の根幹を担う遺伝子の普遍性と多様性の理解が進んだ。発現制御ネットワークの全体像の解明が進み、特に、遺伝子発現の環境応答を担う2成分制御系の全体像が明らかになり、それらの機能ネットワークという新しい姿が浮かび上がってきた。代謝システムの協調的制御に関しても、その一端を明らかにした。(2) エネルギー代謝、アミノ酸合成の代謝中間体など約1000代謝中間体の定量が可能である、最先端のメタボローム解析技術を世界に先駆けて開発し、枯草菌・大腸菌のメタボロームプロファイルの解析により、その代謝システムのシステム的理解への展望を示した。(3) 光合成機能の制御や乾燥・活性酸素などのストレス応答のためのシグナル伝達・遺伝子発現制御システムを中心に、シアノバクテリアの生命現象の分子的理解について、従来型の個別研究を大きく超える成果を得ることができた。(4) 病原性細菌のゲノム配列情報に基づく、新規病原遺伝子群の発見やその解析により、病原性メカニズムや病原菌のゲノム特性に関する理解を大きく前進させた。そして、病原菌の進化にダイナミックな遺伝子の水平伝達が深く関与していることを明確に示した。(5) 極限環境に生息する単細胞の原始紅藻であり、真核生物の起源に最も近い生物である原始紅藻のゲノム配列を、真核生物としては世界で始めて完全に決定した。(6) 細胞アメーバとして分裂増殖する一方、集合して細胞分化を伴う多細胞体を形成するという独特な生活環を持つ細胞性粘菌について、大規模なcDNA解析と遺伝子発現プロファイル解析を行い、国際的な細胞性粘菌のゲノムプロジェクトに貢献した。(7) ゲノム配列情報の比較解析、タンパク質の高次構造と機能予測、アレー実験からのネットワーク解析、細胞機能のシミュレーション等の研究を推進すると共に、枯草菌・シアノバクテリアのゲノム構造・機能に関する、世界標準となるデータベースを構築した。(8) 真核生物を含む様々な生物の、諸細胞機能を担う遺伝子システムの研究、遺伝子ファミリーのシステムティックな研究、遺伝子とゲノムの進化・多様化に関する研究を公募研究で推進し、我国のゲノム生物学研究の視野を大きく広げた。

5. 審査部会における所見

A (期待どおり研究が進展した)

本領域では細胞レベルの生命活動をシステムとして理解するという目標に相応の進歩がみられた。重要モデル微生物をターゲットとしてゲノムレベルでの網羅的解析を進め、期待される成果を得ることができた。特に枯草菌と大腸菌の比較でコアとなる必須遺伝子群の同定とその制御、普遍性と多様性が明らかになりシステム間のクロストークがみえてきたことは大きな成果である。また、単なる微生物ゲノム研究の集合体を超えて工学、理学、農学との学問分野を超えた領域形成ができたことは評価に値する。個々の研究成果は非常に高く評価されるものが多く、比較ゲノム研究によって初めて可能となる新しい発見を導くことにも成功した。また、モデル微生物の枠にとどまらず、病原細菌や環境微生物などの実利的機能解明をめざす研究の連携と融合を促進した。このように対象とする微生物を広げた解析を今後もゲノム領域において継続し、ゲノムから機能解析を導くことによって将来的に広い分野に貢献することが可能であろう。

1. 研究領域名：ゲノム情報科学の新展開

2. 研究期間：平成 12 年度～平成 16 年度

3. 領域代表者：高木 利久（東京大学大学院新領域創成科学研究科・教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

ゲノム情報科学は、もともとゲノム計画から生み出される膨大なゲノム情報を計算機で効率よく処理するためのデータベースやソフトウェアツールを開発する必要性から生まれた研究分野であるが、近年では扱う対象も、従来のゲノム配列データやタンパク質立体構造データから、遺伝子発現データ、分子間相互作用データ、SNP データなどにまで急速に多様化してきている。また、ゲノムや生命に内在する情動的・数理的構造を捉える際の理論的側面での役割も大きくなってきている。これらのことより、研究支援の道具としても理論的基盤としても、ゲノム研究にとってゲノム情報科学はいまやなくてはならない存在になってきた。

このゲノム情報科学をさらに発展させるために、本領域では、平成 12 年度から 14 年度まで以下の研究課題テーマに取り組んできた。

- A. 高度データベースの構築と高次生物知識の体系化
- B. ゲノムデータベースからの知識発見
- C. タンパク質高次構造に基づくゲノム情報科学
- D. 遺伝子ネットワークのモデル化とシミュレーション

平成 15 年度からは、ゲノム情報科学を取り巻く急激な研究状況の変化に対応して、未だ情報解析技術が確立していない以下の 2 つのテーマに焦点を絞って取り組んできた。

- E. 生命を構成する部品間の相互作用の予測に向けた情報技術と理論研究
 - F. パスウェイ・ネットワークの意味付けとシミュレーションに関する研究
- また、これらの研究と並行して、この分野の人材育成にも努めてきた。

(2) 研究成果の概要

上記の研究テーマに対して、毎年 45 から 50 程度の具体的な研究課題（うち計画研究は 13 課題）を設定し、研究に取り組んできた。その結果、文献からの知識抽出技術の開発とそれを応用した相互作用データベースや機能用語辞書の構築、高速高精度ホールゲノムショットガンアセンブラの開発とメダカゲノム配列決定などへの応用、全ゲノム立体構造データベースの構築と公開、遺伝子ネットワーク推定手法の開発、遺伝子発現データのクラスタリング手法の開発、遺伝子阻害による表現型解析のための RNA 配列設計法の開発、シナプス可塑性などにかかわるシグナル伝達のシミュレーション、などに関して多くの成果を得ることができた。

これらをまとめると、領域全体で、5 年間で約 500 報の論文が出ている。また、33 件の特許が出願されている。さらに、研究の成果の一部はデータベースや解析ソフトウェアの形でインターネットを通じて公開されている。そのサイト数は約 80 にのぼり、ゲノムブラウザや siRNA 配列設計などのいくつかのサイトは世界中から日々多くのアクセスがある。

また、本領域のもう一つの目的であったバイオインフォマティクスの人材養成に関しても所期の目標を達成することが出来た。これにより、実験系との多くの共同研究を実現することができ、多くの成果を得た。

5. 審査部会における所見

A (期待どおり研究が進展した)

当該領域は、生物情報科学に携わる人材の育成、技術開発などを主眼として推移し、パスウェイ解析など新しい分野を切り拓いた点で大いに評価され、加えて実験系と情報系の融合を目指す活発な展開を試みたことも注目値する。特に、本領域が組織された時期は、ゲノム、トランスクリプトーム、タンパク質構造などの生物情報が爆発的に産出されるようになった時期に一致する。そのような多量の情報は、従来個々に活動する傾向にあった生物物理の専門家やシステム工学の専門家が連携して取り組むべき格好の素材を提供した。この意味でも本領域は適時的に組織され、異分野連携の場として機能を果たしたと言えよう。そして、個々の研究テーマについての着実な成果も目覚ましい。ゲノム情報の分野の進展は、種々の解析ソフトウェアやデータベースという資産を残し、またシステム生物学的計算理論アプローチは、我が国のこの研究分野を先導することに成功した。以上、本領域の果たした期待通りの貢献を評価すると共に、当該研究分野の総体としての発展に期待する。

1. 研究領域名：脳科学の先端的研究
2. 研究期間：平成 12 年度～平成 16 年度
3. 領域代表者：井原 康夫（東京大学大学院医学系研究科・教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

「先端脳」はミレニアム予算でつくられたこれまでになく規模の大きな班で、「来たるべき 21 世紀の人類が安心して暮らせる豊かな長寿社会を実現することを見据えて、戦略的に目標を立てた研究を推進する」という観点から「脳の老化の問題と大脳高次機能の問題とを集中的に扱う研究グループ」として設けられた。次に掲げたように、ニューロサイエンスのほとんどの分野を取り込んだ研究体制を組織し、同時に班員としてわが国の代表的なニューロサイエンティストを網羅した。

研究項目A 脳の発生・発達・老化の研究

- A01：脳の発生における分子生物学的研究
- A02：脳の発達生理機能の研究
- A03：脳の老化及び病態に関する研究
- A04：脳細胞の編成に関する研究

研究項目B 記憶・学習・思考の研究

- B01：記憶・学習・思考の分子生物学的研究
- B02：システム回路形成およびその機能の研究
- B03：モデル脳による記憶・学習・思考の研究

(2) 研究成果の概要

「先端脳」の 5 年間で振り返ると、インパクトの大きい優れた業績が多数出版された。特に、A01 における中福雅人（東大・医学系研究科）による脳虚血後の neuronal progenitor cell 刺激による神経細胞再生の試み (brain repair と称されている)、同員淵弘三（名大・医学系研究科）によるガイドランス分子の機能同定、A03 の西道隆臣（理研）による A β 分解酵素としてのネプリライシンの発見、A04 の祖父江 元（名大・医学系研究科）による X-linked spinobulbar muscular atrophy (SBMA) の chemical castration による治療法の開発および臨床応用、は際だったものである。また B02 の丹治 順（玉川大学・学術研究所）によるサルをモデルとした高次機能解明は、「先端脳」を代表する成果である。

5. 審査部会における所見

A (期待どおり研究が進展した)

神経発生から神経疾患に至る広範な領域におよぶ研究組織によって、当初設定された目的は概ね達成され、わが国の脳科学の進展に大きな貢献を果たした。特に神経発生や神経難病の治療法に関連する成果をはじめとする数々の優れた研究成果は、わが国の脳科学研究の水準の高さを国際的に印象づけたものと高く評価される。今後、本領域の成果を継承発展しつつ、研究者間あるいは研究領域間の有機的な相互連携と、脳研究以外の異分野との融合研究を積極的に推進し、わが国の脳科学研究がさらに発展することを期待したい。