

【領域番号】 3002

【領域略称名】 ロジスティクス

【領域代表者（所属）】 吉森 保（大阪大学・生命機能研究科・教授）

学術的背景

真核細胞内部においては各種のオルガネラ間をタンパク質や脂質などが盛んに往来し、複合的な物流が形成されている。このとき物質は、膜構造のダイナミックな変化-分裂・伸縮・移動・融合等-を多数のタンパク質が巧みにコントロールするメンブレントラフィックと呼ばれる仕組みによって移動する。ゴルジ体の発見から約100年を経て、驚くべき精緻さを持った物流システムによってオルガネラがネットワーク化され、幾多の重要な生命機能を遂行している様子が垣間見え始めている（図1）。

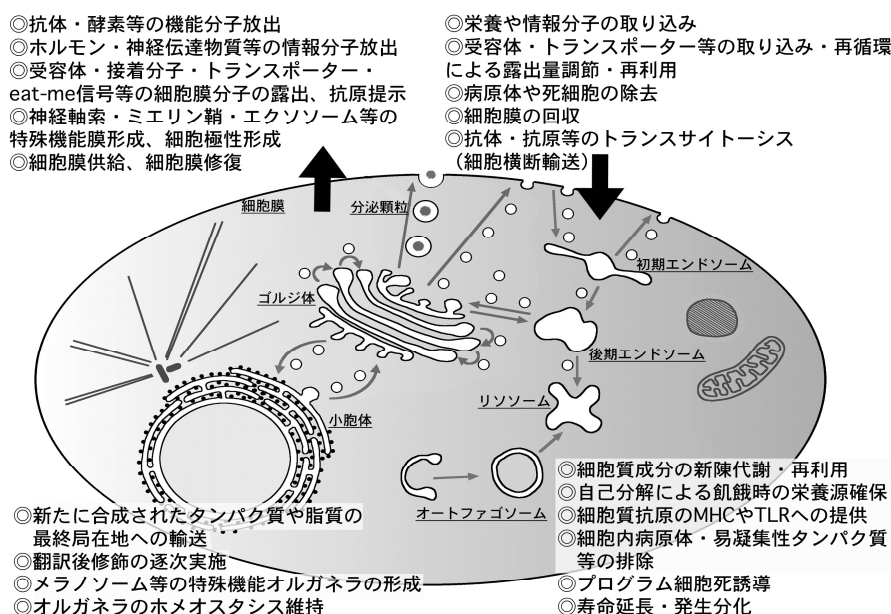


図1 細胞内物流システムが担う機能の例

最近の研究の進展とともに、この細胞内物流システムの実体が単なるA地点からB地点への物質運搬ではなく、細胞内で合成された分子や細胞内外から取り込まれた分子を、必要なとき必要な場所に必要なだけ効率的に運ぶという複雑な制御を行っている事実が浮かび上がってきた。つまり膨大な量の分子往来に対し、細胞、ひいては組織や個体全体を見渡した統括的な物流管理がなされ

ており、その様子はまさに経済用語のロジスティクス（Logistics）、すなわち「原材料の調達から製品消費までのものの流れの総合的なマネジメント」そのものである。人間がロジスティクスの必要性に気付く遙か以前から細胞はそれを実践していたと言えよう。

この物流システムは細胞膜とも接続し、外部からの物質や情報の取り込み、あるいは外部への物質放出や情報発信などにも直結する。すなわち細胞の対外活動において最前線となる細胞膜の後方支援機構（兵站＝Logisticsの原意。ゆえに細胞内物流システムは2重の意味でこの語が当て嵌まる）として機能しており、個々の細胞の生存のみならず神経、内分泌、免疫系に代表される多数の細胞を統合する高次生体機能をも担っている。したがって、ヒトをはじめ高等多細胞生物では高度に発達・複雑化した細胞内ロジスティクスへの依存度が高く、その障害や破綻は疾患の原因となる。主要な物流経路である分泌経路、エンドサイトーシス経路、オートファジー経路は各々多岐に亘る機能を持ち、また各経路・オルガネラが細胞種に特化した機能を持つ場合も多く、その異常による疾患も非常に多彩である。また細胞内物流システムは病原体の分解除去に働く一方、それを攪乱・利用して細胞内侵入、寄生、増殖を果たす「進化した」細菌・ウイルス・原虫も数多く知られていることから、その分子機構の理解は感染症制圧に不可欠である。

このように多岐に亘る生理的病理的意義を持つことから、欧米ではこの物流システムの研究は細胞生物学の根幹となっている（例えば世界のトップレベルにある米国Yale大学細胞生物学部門のファカルティの大部分はメンブレントラフィック研究者である）。翻って我が国では、比較的研究者人口が少ないものの質的には優れた研究が積み重ねられており国際的コミュニティに一定の地位を持つに至っている。海外の大波に

このように多岐に亘る生理的病理的意義を持つことから、欧米ではこの物流システムの研究は細胞生物学の根幹となっている（例えば世界のトップレベルにある米国Yale大学細胞生物学部門のファカルティの大部分はメンブレントラフィック研究者である）。翻って我が国では、比較的研究者人口が少ないものの質的には優れた研究が積み重ねられており国際的コミュニティに一定の地位を持つに至っている。海外の大波に

翻弄されずに確乎とした地歩を固める上で、この約10年間に2度に亘って実施された関連特定領域研究の貢献度は大きい。人口の少なさをカバーし効率的に全体の嵩上げを図ろうとするときグループグラントは大きな威力を発揮する。公募研究（倍率が高く関心の高さが窺える）による新規参入者や若手への支援を通して、国内コミュニティの育成にも寄与してきた。

本領域の目的

過去の特定期間研究の成功によりいわば足場が組まれたので、本分野が更なる高みに達するために、これまでの蓄積を基に的を絞り先鋭化した強力なアプローチを行う先頭集団が分野を牽引する必要があると考えた。そこで本新学術領域研究では、病態の理解という他分野や社会への波及効果の大きい目標に特化し、既に疾患に関わる研究を展開しておりかつ優れた業績を持つ者を前特定領域研究から選抜した（うち複数名は、中間評価で特段の高評価を受けている）。さらに世界から一歩抜きで進めるために、従来型研究手法に留まらず情報科学・工学（デジタル画像解析）及びケミカルバイオロジーとの融合研究を、単に計画研究に異分野研究者を加えただけではない真の連携により展開することを目指した。本融合研究の目標には、汎用性のあるテクノロジーの開発も含まれる。また総括班に研究協力企業を配置し、融合研究の側面からの支援を図った。

数多くの生理機能の後方支援（ロジスティクス）を行う細胞内物流システムは、広範な分野の横糸ないし地下水脈的存在であり、ある分野を縦に掘り下げたところこのシステムに行き当たった例は枚挙にいとまがない。すなわち、潜在的な研究者人口は相当数に上ると考えられ、公募研究によってそのような中から重要な発見が期待される研究をピックアップし、我々が蓄積しているノウハウや情報の提供、あるいは共同研究により強力に支援することで、ここからもブレイクスルーが生まれるよう尽力することを目指した。また総括班の広報（ホームページ、ニュースレター）やシンポジウム開催などの諸活動を通して、細胞内物流システムに関わりが生じた本領域研究外の研究者に対してもソフト面（場合によってはハード面も）での支援を積極的に行うこととした。

本領域では、5年間の研究期間に次の各目標の達成を期した。1) 各研究で扱う物流システムについて、免疫疾患・神経疾患・感染症・がん・内分泌代謝性疾患・リソソーム関連疾患等の病態に関わるメカニズムの核心部分に到達する。2) その目的達成に当たっては、融合研究を活用し新しいタイプのアプローチのモデルケースとする。3) 分野内外で有用なテクノロジー（画像デジタル解析技術等）を開発・公開する。4) 公募研究により次世代をリードする細胞内ロジスティクス研究者を見出し育てる。5) 融合研究により、疾患の予防・治療に役立つ可能性のある化合物を最低3種同定する。6) 細胞内ロジスティクス概念の啓蒙・普及に務め、他分野を巻き込んだ学問領域の確立を図る。

本領域は、公募要領にあげられた5つの研究対象のうち2, 3, 4番に該当すると考えた。まず、細胞生物学系研究者と情報科学・工学（デジタル画像解析）、ケミカルバイオロジーの専門家が共同研究を行う異分野連携である（対象2）。次に5名の細胞生物学系研究者も専門は、神経、免疫、内分泌、色素細胞、分解機構と多様で、細胞内ロジスティクスという新視点と異分野連携による新手法によって新たな展開を目指している（対象3）。多様で複雑な細胞内物流に対し、ロジスティクスという元来産業界で用いられる概念を持ち込むことで問題点の明確化、モデルの確立、新たな切り口の発見（例えば、異なる物流間のクロストークの可能性）等が容易になるであろう。そして多くの分野と関わる細胞機能であるため他の研究領域の発展に大きな波及効果をもたらすと考えられる（対象4）。

細胞内ロジスティクスは非常に多くの現象に密接にリンクしており、その理解の促進は生命科学のほぼ全域の水準向上につながる。細胞内物流システムは多様性を特徴とするが、細胞内ロジスティクスというより広範高次元な観点からの分野の確立と成熟は他分野の発展を促す大きな原動力となろう。またポストゲノム、ポストタンパク質構造、さらにはポストタンパク質間相互作用を考える上で、システムとしてより上位の階層にあって細胞の営みの根幹をなす細胞内ロジスティクスは生命科学における次の中心課題のひとつであると確信している。