ERATO 加藤核内複合体プロジェクト事後評価報告書

【研究総括】　加藤　茂明　（東京大学分子細胞生物学研究所／教授）

【評価委員】（あいうえお順）

石井　俊輔　（委員長：理化学研究所筑波研究所／主任研究員）
五十嵐　和彦（東北大学大学院医学研究科／教授）
水島　昇　　（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科／教授）
諸橋　憲一郎（九州大学大学院医学研究院／教授）

評価の概要

ERATO 加藤核内複合体プロジェクト（2004 年 10 月発足）は、核内複合体を情報処理・管理の場として捉える独自の切り口から、核内複合体による遺伝情報管理ネットワークの全貌解明を目指し、活発に研究に取り組んだ。加藤総括のリーダーシップのもと、理学、農学、医学など多彩なバックグラウンドを持つ若手研究者を集結させて、従来のタンパク質精製を基本とする生化学的手法に、マウスやショウジョウバエを用いた遺伝学的手法、複合体ソーターの開発など、様々な手法を有機的に組合せることにより、複合体研究の基礎の確立し、複合体研究を飛躍的に進展させた。

Nature、Cell をはじめとするトップジャーナルで数々の成果が発表されるなど、５年間の研究期間では極めて水準の高い研究が行われ、成果の質と量において稀に見る成功例と評価されるに至った。本研究により明らかになった骨粗鬆症などヒト疾患の発症メカニズムやダイオキシンのような環境汚染物質の作用メカニズムは、疾患等の予防や治療、そして創薬への発展が大いに期待できる成果であり、基礎研究が医療に貢献することを示す好例であるといえよう。

また、プロジェクトからは５年間で十分に力を蓄えた多くの若手研究者が輩出され、結果として ERATO で切り拓かれた核内複合体の研究領域を担う次世代研究者の育成という点においても成功をおさめている。本プロジェクトは研究成果および人材育成の両面から卓越した水準にあるといえる。

本プロジェクトでは、戦略目標「個人の遺伝情報に基づく副作用のないテーラーメイド医療実現のためのゲノム情報活用基盤技術の確立」に資する十分な成果が得られたと評価される。

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

本プロジェクトでは、研究総括である加藤茂明博士がこれまでの自身の研究で得た知見から、核内に存在する巨大タンパク複合体群が、選択的な DNA の構造調節や機能制御等の中心的役割を担うとする新たな認識に基づき、細胞内でのグローバルな遺伝情報管理ネットワーク（核内情報）の全貌解明を目指している。核内複合体の転写因子機能を中心とした核内複合体と情報伝達因子との関係の多角的な検証に取り組むことで､協調的かつ厳格に制御される機能統御を明らかにしようとする研究である。

本プロジェクトの基本構想は、生化学、分子遺伝学、発生工学的手法を融合した独特のアプローチにより、転写調節に関与するタンパク質複合体を単離し、生命現象と転写をつなぐ新たな分子メカニズムを明らかにしようとするものである。複合体の解析的で強力な新手法開発のため、新規複合体単離用ソーター開発などの挑戦的な課題にも取り組んだ。本プロジェクトで得られた基礎的な研究成果は、ゲノム情報活用基盤技術の確立に大きく貢献するものであり、本研究領域は戦略目標「個人の遺伝情報に基づく副作用のないテーラーメイド医療実現のためのゲノム情報活用基盤技術の確立」に資するプロジェクトであったといえる。

１－２．プロジェクトの枠組みや研究体制、および研究活動の状況

本プロジェクトの研究は、核内複合体グループ・核内シグナルクロストークグループ・高次機能グループの 3 つのグループにより推進されており、これらの研究体制は全て加藤総括の本務先である東京大学分子細胞生物学研究所内に設置された。分子生物学、生化学、細胞生物学、基礎医学、神経行動学などの多彩なバックグラウンドをもつ若手研究者が結集し、加藤研究総括の絶妙なマネジメントもと、核内ホルモン受容体複合体を切り口とした独創的かつハイレベルな研究が展開された。生化学・分子生物学・発生工学など多彩な手法を組み合わせた融合的研究により、新しい巨大核内複合体の精製・解析の手法を確立し、世界にインパクトを与える数々の成果の創出につなげた。また、核内複合体を介したエピジェネティック制御の分子メカニズムが明らかになるばかりでなく、糖修飾による転写制御、ダイオキシン受容体が新規機能を獲得する分子メカニズム、及び遺伝情報管理ネットワークにおける新たな概念を見出すなど、予想を遙かに超える大きな進展を見せ、評価委員を驚かせた。本プロジェクトの研究成果は独創性に富み、その多くは Nature、Cell、Science をはじめとする一流の国際学術雑誌に掲載され、国際的にも高い評価を獲得している。これらの知見は、今後の疾患の診断や治療法の開発において役立つものと大いに期待されている。

〔研究プロジェクトの設定および運営〕　a+　（特に優れて的確かつ効果的であった）
〔研究活動の状況〕　a+　（特筆して望ましい研究活動・展開を示した）

２．研究成果

２－１．核内複合体グループ

本グループでは、動物細胞の核内に局在する複合体の同定とその機能解析、ならびに新規な巨大複合体の単離・同定に焦点をあてて研究を進めた。緻密な生化学的アプローチを中心に様々な手法を有機的に組み合わせ、RARα の転写共役因子である MLL5 の単離やエストロゲン受容体と miRNA 産生の関係など、新規核内複合体の機能解析において顕著な成果をあげた。なかでも、レチノイン酸で誘導される顆粒球分化における核内の O-GlcNAc 修飾の発見は、核内の糖付加反応がエピジェネティック制御に関与することを示す初めての知見であり、その科学的意義は極めて大きい。

一般的に巨大複合体は核内の様々な反応が複合的かつ連続的に進む反応において一過的に形成される機能複合体であるため、従来の精製法では単離が困難とされている。本グループでは、'超巨大複合体'取得の試みとして、フローサイトメーターの原理を応用した工学的アプローチによるタンパク質複合体ソーターの開発を行った。1~10nm サイズの核内巨大複合体のソートに必要なスペックまで感度・精度を向上させるという挑戦的な試みであったが、試作機により 50nm の粒子の分離に成功し、実用化の目前までこぎ着けた。本装置は核内複合体の単離以外にも多くの応用の可能性があり、生化学的解析の前進に大きく寄与することが期待される。

２－２．核内シグナルクロストークグループ

本グループでは核内複合体と相互作用する各種調節因子群を同定し、複合体を介した細胞内シグナルのクロストーク機構の解明に焦点をあてて研究が進められた。特に、環境因子や内分泌因子と核内複合体との関連において注目すべき成果が多く得られているので、以下に詳細を述べる。

環境汚染物質のひとつダイオキシンは内分泌撹乱作用を有するが、分子的な作用経路は不明であった。本グループでは、ダイオキシン受容体がリガンド依存的に複合体を形成することで核内受容体のユビキチンリガーゼ活性を獲得し、エストロゲン受容体の分解を促進していることを発見した。これらの成果は内分泌攪乱物質の作用機序解明の大きな突破口であり、また動物界においては低分子化合物がタンパク質分解を直接制御する初めての報告として世界的に注目された。シグナル依存的な転写因子の分解制御に新分野を開くものとして高く評価できる。

また、ビタミン D の転写制御複合体の解析においては、副甲状腺ホルモンのシグナルがビタミン D 受容体と MBD4 を介した DNA 脱メチル化を誘導し、ビタミン D シグナルにより発現抑制されていた標的遺伝子の抑制解除を行うことを明らかにした。ビタミンDと副甲状腺ホルモンのシグナルクロストークによる標的遺伝子の発現調節を明確に示し、そこで複合体を介した DNA メチル化・脱メチル化制御が行なわれていることを示した本成果は、Nature に掲載され、エピジェネティックな制御機構の新たな局面を見いだすものとして世界中の注目を集めている。

本グループでは ERATO の研究体制を活かした多数の複合体を精製・解析により、ダイオキシン受容体が性ホルモン受容体の分解活性を獲得するメカニズムや、ビタミンDと副甲状腺ホルモンによるビタミンD生合成制御の分子メカニズムなどを明らかにするなど、レベルの高い成果が得られている。

２－３．高次機能グループ

本グループではマウスやショウジョウバエによる遺伝工学的アプローチを導入して、生化学的手法により明らかになった複合体の機能を、動物個体レベルでの研究へと発展させた。細胞組織特異的 Cre リコンビナーゼマウスを独自に開発し、前立腺、破骨細胞など、これまで解析ツールが欠如していた細胞や組織における個体を用いた解析系の基盤を確立するとともに、これらを用いて複合体構成因子の機能を個体レベルで解明した。

破骨細胞特異的なエストロゲン受容体（ERα）欠損マウスの作出・解析では、エストロゲンが Fas リガンドの発現抑制を介して、破骨細胞のアポトーシスを誘導する分子メカニズムを明らかにした。骨粗鬆症とエストロゲンの関係は従来知られていたものの、エストロゲンの作用機序は不明であった。本研究におけるエストロゲンによる骨代謝制御機構の解明は、骨粗鬆症の病因の理解および予防・治療法の開発において非常に重要な知見となるものである。また、本研究成果は Cell 誌に掲載され学術的に高く評価されるとともに新聞等にも取り上げられており、社会的インパクトという点においても特筆すべき成果であるといえる。

また、ショウジョウバエの分子遺伝学的解析では、難易度の高い遺伝学的スクリーニング系の構築を行い、染色体構造調節に関わる新規因子とその複合体の取得に成功をおさめている。これらの因子からはヒストンシャペロンである DEK がクロマチンリモデリング複合体と協調的にエクダイソン受容体の転写活性を制御することなどが明らかになっており、染色体構造調節の変化メカニズムを理解する上で貴重な知見となっている。

このように、3 つのグループでは基礎的に重要な数々の成果を上げているが、特に秀逸であるのはこれらの成果が基礎的な側面のみならず、ダイオキシンの作用メカニズムの解明や骨粗鬆症の発症メカニズムの解明などの重要な社会問題の解決に資するものとなっていることであり、社会的側面においても高い評価を得られていることである。本プロジェクトの成果を総合的に判断すれば、研究成果が科学的側面および産業・社会的側面の双方から秀逸であると評価できる。

〔研究成果（科学的側面）〕　a+（成果として秀逸である）
〔研究成果（産業・社会的側面）〕　a+（成果として秀逸である）

３．総合所見

本プロジェクトの核内に存在する巨大タンパク複合体群が、選択的な DNA の構造調節や機能制御等の中心的役割を担うとする新たな認識に基づき、細胞内でのグローバルな遺伝情報管理ネットワーク（核内情報）の全貌解明を目指して研究を推進した。加藤茂明研究総括の強力なリーダーシップの下、各分野の若手を結集して 5 年間の研究を精力的に推進し、新しい学問的な潮流を生み出し、世界をリードするに至った。また、これらの成果は疾患の発症メカニズムの数々を明らかにするものであり、医療などの社会的側面においても世界的な評価を得るに至っている。その一方で、多くの若手研究者の育成にも成功している。

本プロジェクトでは、戦略目標「個人の遺伝情報に基づく副作用のないテーラー

メイド医療実現のためのゲノム情報活用基盤技術の確立」に資する十分な成果が得られたと評価される。

〔総合評価〕　A+（戦略目標に資する十分な成果が得られた）

以上