

最先端研究開発支援プログラム（FIRST）平成22年度フォローアップに係るヒアリング
（心を生み出す神経基盤の遺伝学的解析の戦略的展開）

1. 日時 平成23年9月15日（木）15:00～15:35

2. 場所 中央合同庁舎4号館12階 共用1202会議室

3. 出席者

相澤 益男	総合科学技術会議議員
本庶 佑	総合科学技術会議議員
奥村 直樹	総合科学技術会議議員
青木 玲子	総合科学技術会議議員
今榮東洋子	総合科学技術会議議員
梶田 直揮	内閣府官房審議官（科学技術政策担当）
川本 憲一	政策統括官（科学技術政策・イノベーション担当）付参事官（最先端研究開発支援プログラム担当）

4. 説明者

岡野 栄之	慶應義塾大学医学部教授（中心研究者）
上野 健寿	理化学研究所脳科学総合研究センター研究支援コーディネーター （研究支援統括者）
小畔 敏彦	理化学研究所脳科学研究推進部長

5. 議事

【川本参事官】

それでは、これより研究課題、「心を生み出す神経基盤の遺伝学的解析の戦略的展開」の平成22年度フォローアップに係るヒアリングを始めさせていただきます。

本日の総合科学技術会議側の出席者についてはお手元に座席表でお配りさせていただいたとおりです。このヒアリングは非公開で行いますが、後日今後の研究発表あるいは知的財産権等に支障が生じないことを確認させていただいた上で、議事について概要ということで公開をさせていただきます。

説明時間につきましてはあらかじめご連絡いたしておりますように10分、その後質疑応答ということで20分、合計30分ということで予定しておりますが、時間厳守をお願いいたします。説明に当たりましては、終了3分前に予鈴、終了時間に本鈴を鳴らさせていただきます。質疑応答の時間を重視するというので、時間がきましたら途中であっても説明を終了していただければと思います。質疑応答に当たりましては、終了3分前に予鈴を鳴らさせていただきます。

それでは、説明のほうよろしくお願ひします。

【説明者】

それでは、中心研究者、岡野栄之、心を生み出す神経基盤の遺伝学的解析の戦略的展開、以下本プロジェクトと申し上げますが、この平成22年度の実績をご報告いたします。ご説明は理化学研究所、研究支援統括者、私、上野健寿が行います。よろしくお願いいたします。

本プロジェクトのサブテーマと研究分担をご説明いたします。本プロジェクトは10個のサブテーマに分かれ、研究分担におきましては慶應義塾大学、実験動物中央研究所、理化学研究所の3研究機関と3つの研究室により行われます。外部の雇用を取り入れるために、国立遺伝学研究所、五條堀孝先生及び総合研究大学院大学の長谷川真理子先生にアドバイザーをお願いしております。

本プロジェクトの概略でございます。神経の研究におきましては、動物に普遍的な機能を遺伝子工学操作に優れたマウスを用いて行う研究と、高次の脳機能を霊長類を用いて行う研究の間に乖離がありました。2009年に岡野と佐々木により世界初めての遺伝子改変マーモセットが開発されまして、我々はこれを用いて研究を行うことにより両者の融合を目指しております。

10個のサブテーマと研究推進体制です。遺伝子改変マーモセットを作成し、その脳機能を解析いたします。さらにマーモセットの場合はマウスと違ってノックアウト技術に長けておりませんので、基盤研究も行います。マウスにおきましては神経回路の研究が進んでおりますので、その知見もマーモセットに生かします。また、高次脳機能の研究にすぐれておりますマカク属のサルを用いた研究もマーモセットの研究に生かします。

これらすべての研究の進捗報告会は半年に一遍行っておりまして、先ほど申し上げましたアドバイザーの五條堀先生及び長谷川先生に参加いただいて、積極的に外部の意見を取り入れております。

また、中心でありますマーモセットの研究におきましては、2カ月に1回研究者を集めて進捗報告会も行っております。

このほか、これらの研究に必要な関連研究者を招聘し、セミナーや研究会も不定期に行っております。

研究の進捗状況をご説明いたします。マーモセットにおきましては、研究基盤に足りない部分もございます。例えばマカク属サルにおきましては、道具使用のプロトコルができておりますが、我々はそのマーモセット版を開発し論文にいたしました。さらには、脳の構造の研究を行うために、MRIを用いたマーモセットの3D脳アトラスを作成し、さらには脳の発達状態をあらわすと言われるミエリン形成の可視化を行い、世界標準とも言える成果を論文に出しましたし、ウェブでも公開いたしました。さらには、アトラスの出版も予定しております。

高次脳機能を調べるために、疾患モデルマーモセットとヒト特有の遺伝子マーモセットの開発を行っております。疾患モデルマーモセットにおきましては、先行してパーキンソン病のモデルマーモセットが開発されておりますが、パーキンソン病におきましては運動失調でありますので、高次脳機能に影響があるようなアルツハイマー病、統合失調症、自閉症モデルマーモセットの作成を行っております。特に自閉症モデルマーモセットにおきましては、先ほど申しましたように、マウスのような遺伝子ノックアウト技術が発達しておりませんので、ジンクフィンガーヌクレアーゼ技術の違いというテクニックを用いてそれを行っております。これは世界でも初の試みだと思えます。

また、ヒト特有の遺伝子を導入するマーマセットにおきましては、大脳皮質の拡大の可能性を追求するためにヒトの小頭症の原因遺伝子でありますASPM遺伝子を導入したマーマセットの作成を計画いたしておりますが、前段階といたしまして、マウスにヒトのASPM遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを作成し解析しております。

さらに、マーマセットの大脳皮質形成メカニズムの解析といたしましては、国際シンポジウムに招聘いたしましたマックスプランク研究所のハットナー先生との共同研究を行っておりまして、成果も出つつあります。

マーマセットにおきます基盤研究であります。先ほどマウスのように遺伝子ノックアウトは行えないと言いましたけれども、この技術は我々にとって非常に必要な技術でありますので、ES細胞の開発あるいはiPS細胞の樹立、さらにはマーマセットの精子幹細胞の樹立、このような種々の方法によってノックイン、ノックアウトマウスの作成を目指しております。これだけの技術を集めて行っている研究室は世界でも稀有と思われれます。

また、マーマセットの脳の大領域間相互作用の解析は非常に重要な手法であります。この分野で先行しておりますマカク属のサルを用いて相互作用を解析し、順調にデータが出ております。

マーマセットの神経回路の研究も重要な研究であります。この分野においては先行しておりますマウスを用いて研究が進んでおります。

また、さらに限定した領域の神経回路を取り扱うために、領域特異的な転写ユニットの開発も行っております。それに関しても結果が出つつあります。

マカク、マーマセット、げっ歯類に共通する高次脳機能の解析を行っております。マカクで先行しております作業記憶の課題学習をマーマセットにおいても検討中であります。また、先ほど申し上げましたマーマセットでの道具使用の訓練過程もプロトコルがまとまりまして論文にいたしました。その復元過程における大脳皮質の変化あるいは遺伝子発現の変化というものを解析しております。また、マーマセットの行動心理学的な観察法の開発を進め、一部は論文投稿しております。

研究支援体制を説明いたします。中心研究者、岡野を中心に3つの機関、5つの研究所・研究室により研究を行っております。特に慶應と理研の連携を強くするために、理化学研究所内に理研-慶大連携チームをつくりまして、理研の豊富な研究インフラを生かし、強力に研究を邁進しております。また、これら3つの機関は強力な連携体制を結び、さらには知財、研究成果の取扱いの明確化もしております。また、支援機関に関しましては、月に1回事務担当者が集まりまして、会合を持って情報を共有するとともに、迅速かつ精緻な支援の実施を行っております。また、私は和光の理化学研究所の常勤であります。最低1週間に1回は岡野教授と直接会って情報共有し、緻密な研究支援を目指しております。さらには、私はFIRSTのほかのプロジェクトの研究支援者とも情報共有し、まだ始めたばかりではございますが、大阪大学の2つのプロジェクト、川合プロジェクトと審良プロジェクトの研究支援担当者との情報共有を開始しております。このことはまたさらに続けていきたいというふうに考えております。

公開活動と成果の発表でございます。平成22年度におきましては、強化費補助金をいただきまして、心の生物学という国際シンポジウムを開き好評いただきました。特筆すべきことは、先ほど申し上げましたが、マックスプランクのハットナー先生との研究が進み、成果が出ていること

であります。

また、今年度に関しましては、我々プロジェクトの技術的な側面に光を当てた幹細胞から見た神経発生という国際シンポジウムを英国大使館との共催で予定しております。これも前評判では評価いただいております。

成果の発表といたしましては、全米科学振興協会の年次総会でポスターを発表いたしました。また、アウトリーチといたしましては、これは今年度末の予定でございますが、高校生を対象としたふくいサイエンスフェスタに参加予定でございます。

さらには情報発信としまして、ホームページを作成しております、リピーターを確保するために定期的な連載等を準備中でございます。

スライドにはいたしませんでしたが、我々は加速強化費をいただいております、設備の拡充をしております。例えば、マーモセットの自動解析装置を設計、開発いたしましたし、免疫不全マーモセット飼育のための飼育施設の拡充もいたしております。

以上です。ありがとうございました。

【川本参事官】

どうもありがとうございました。

それでは、質疑応答のほうに移りたいと思います。これからの進行につきましては本席先生のほうでよろしく願いいたします。

【本席議員】

岡野先生、きょうは別の形でお会いしますけれども、この進捗状況で拝見しますと、プロジェクトの数が非常に多いんですね。全部で幾つになってますか、10。ただし、これ概念的にいうと、大きなテーマとそのサブテーマという形に分類されるほうがよりわかりやすい。例えば、(3)のヒト疾患モデルマーモセットの開発というのがかなり上位の概念ですよね。そのためのテクノロジー開発というのが幾つかのテーマになっておると。だから、それを同じレベルで語るのはいちよとなかなか全体像をつかみにくくするので、その辺を整理いただいたほうがいいんじゃないかと。ひょっとするとそれぞれに対して研究者が張り付いてるので平等に扱わないといかんというふうにお考えかもしれませんが、やはりプロジェクトのプレゼンとしては上位概念を示して、その中にサブテーマというか、そういう形でご説明いただいたほうがわかりやすい。

【説明者】

はい。

【本席議員】

それで、それぞれのところで中間段階ですが成果を出しておられるということは間違いのないと思うんですが、きのうも議論になりましたけれども、このマーモセットで本当に病気が客観的に診断可能なそういう神経疾患というものができるといふように先生は信じておられると思うんですけれども、それは具体的に例えばどういうふうなことで、ネズミでは非常に困難だけれども、

マーモセットでははるかにやりやすいというその根拠というかあるいは中間段階の、何かそういうものをお聞かせいただけたら。

【説明者】

やはりマーモセットとマウスを比較いたしますと、大脳皮質が格段に発達しております。特にマウスでは大脳皮質は感覚を受ける知覚野と、それから運動を制御する運動野でありまして、それを統括する連合野というものがほとんどございません。しかしながら、いろいろな情報を統括するこの連合野という機能が破綻しているいわゆる心の病というのはかなりヒトに特異的な疾患としてあろうかと思えます。幸いサルはその連合野がかなり発達しておりますので、その連合野の機能を中心に、それが破綻した疾患。我々きょうお示ししましたような統合失調症、さらには自閉症を仮想しております。昨日も出ましたが、やはりアルツハイマー病、認知症に関しましてマウスでは中隔核から脳弓、海馬という回路についてアルツハイマー病のモデルになろうかと思えますが、一方大脳皮質の前頭前野等々の認知機能に関しましてはマウスでは難しいと思えます。そこで、マーモセットのアルツハイマー病モデルをつくることによってブレークスルーができると考えております。

また、それぞれが破綻したときどんな行動の異常が示すかといったことに関しまして、まさにこの行動心理のプロフェッショナルであります理研の入来チームとタイトにコラボレーションすることによってそういったようなモデリングが初めて可能になると考えております。今そのトランスジェニック・マーモセットの種をつくりつつあるということと、ビヘイビア（行動学的解析）のシステムをつくっているというところであります。

更に、遺伝子改変ではないですけれども、ウイルスで特定の神経回路を壊すとか、あるいは薬剤で精神疾患様の病態を誘導するという、まずはポジティブコントロールの実験を始めているという状況でございます。

【本席議員】

ありがとうございました。

そして、理研のほうでこの進行管理をされていると、それで岡野先生は主として慶應大学におられると。これのメリット、デメリットあるかと思うんですが、その理研を、言いにくいかもしれませんが、選ばれてよかったと。つまり、先生中心研究者ですからね、そのメリットは何でしょうか。

【説明者】

3つほどございまして、まず1つは、慶應にもトランスジェニックマウスのファシリティがございますが、余りそれほどパワフルでございませぬし、飼育のハードウェアの面で余り優れているとは言えません。非常に多くの教授がいるもので、割り当てが非常に制限がございます。その部分、理研がスペースが潤沢でございます。

特にマーモセットでこのトランスジェニック動物をつくろうという場合、もしそれが誤った戦略だったら本当に5年、10年平気で吹き飛びますので、まずこれがマウスで働くかどうかとバリ

デートしなければなりません。そこはこのコンストラクトをワークするかどうかというのはすべて糸原先生にお願いしまして、きっちりマウスでもちゃんとトランスジーンが発現する、フィノタイプがそれなりに出ているといったことを確認して次に進める計画であります。これは非常に大きいところでございます。

それからもう1つは、やはり先ほど言ったマーモセットのビヘイビアは、我々には、なかなかわかりません。実際精神科医から来た大学院生がマーモセットの行動解析を担当していますけれども、やはりヒトの患者さんの症状とこのサル（マウス）のビヘイビア、この違いに適応するのはかなり時間がかかりますので、やはりそこは入来研究室で試行していただきまして、サルの行動学というものをきっちり理解した上で、じゃあその統合失調症というものがこのサルであられるとどのようになるか？といったことを非常にタイトにディスカッションしながらお互い教え習いつつ進めることができたということでもあります。

それ以外にもイメージングのテクニック、それから多くの脳科学に対しますノウハウというものがいろいろな形で理研にありますので、そこら辺は非常に私にとって大きな今回の恩恵になっていると考えております。

【本席議員】

どうですか。

【相澤議員】

思い出しますと、岡野先生のあのヒアリングをしたときに、非常に危機感を持っていらしたと。つまり、マーモセット、この今この時期に立ち上げなければというその危機感、非常に私も感じてよく覚えておるんですが。それで、きょうのご説明で、国際標準という言葉が出てまいりましたけれども、そのレベルになってきたということで、そのところは当初考えておられたようなストラテジックな展開でそこまできていて、そういうことを言われているのか。それからもう1つは、そうあってもマーモセットではできないものがあるんだよという話もきょうありましたが、その辺のところではマーモセットをどのレベルまでジェネライズする、汎用性のあるものという、そのこととあわせてちょっとまずお伺いしたい。

【説明者】

はい、まず国際的にリードして標準化できるかということと、マーモセットがどれだけ役に立つか、両方についてお答したいと思います。まず、トランスジェニックのマーモセットがまずできるというのは今のところ我々のグループだけでございますが、フランスのグループあるいは北京大学、アトランタ大学のグループが確かに興味持って始めようとしています。こちら辺は、やはりある意味優位に立ちつつ技術供与はしていかなきゃいけないと思っていまして、シンポジウムなどにおいて意見交換その他を進めて来ているつもりであります。

一方、非常にいいマウスモデルはつくったけれども、いま一つヒトに似てないという知見をフランスのグループやハーバードのグループが持っていまして、ぜひマーモセットで共同研究をしたいという提案は、積極的に受け入れています。実際、このような依頼が、どんどん来ていまし

て、本当に優先順位をつけなきゃいけないぐらい、コラボレーション殺到しています。このような実績から、私達は、かなり世界のヘゲモニーを握っているものと思っております。

一方、これがニューロサイエンスとしてどれだけ役に立つかということに関しまして、やはりマカクで遺伝子改変が極めて難しいことを考えますと、遺伝子改変をしていくといったことについて初めてわかる機能というのはマーモセットでわかると思います。

あと1つ非常に大きな誤解として、マーモセットがマカクになって、そして人間へと進化していくわけではございませんで、4100万年前ぐらいに世界じゅうに散らばった霊長類がそれぞれのニッチで生きていますと理解されております。ある点を、注目を見ますと、家族構成とか音声コミュニケーションはむしろチンパンジーとヒトよりマーモセットと人間のほうが近いところもございまして、非常に人間の特性にあわせた形でマーモセットといういいモデリングができるのではないかと考えていまして。そういう意味においてはこの自閉症、統合失調症モデルマーモセットというのはかなりいい線いくのではないかと考えております。

【相澤議員】

そうですか。それと、マーモセットがここまでできたということで、これは本席先生が最初に指摘されたことと同じ視点なんですけれども、このプロジェクトフォーメーションで最終的にねらっていくところにこれをどうやって戦略的に展開していくかという構図がちょっと見にくいと思われまので、それをチームフォーメーションということに限らず、こういう段階に今きたということから、次の展開というところではどんなふうにお考えですか。

【説明者】

これはむしろ非常に2009年12月から4月までかなり計画書しっかりしたものを書こうということでかなりディーテールのやつで10項目に分けてきょうやりましたので、それぞれについて進捗をお話ししないと失礼かと思いきょうやりましたけれども。やはりわかりやすいスキームとしましては、最初のヒアリングのときに言いました3つのことございまして、遺伝子改変、霊長類を用いた脳機能研究が1番、そして遺伝子改変動物を用いた種間の脳機能のいかに進化していくかということ。さらに3番目がそれらを統合して心の神経生物学理解に挑む統合的理解ということでありまして。1番に関しましては非常に今力を入れて、いろいろな疾患モデル動物をつくり始めていますと同時に、ES細胞あるいは精子幹細胞を使いましたより第2世代の遺伝子改変技術を今つくろうということで、かなりいいところまできているというところで、何とかこのFIRSTの終了までには、これが終了しますと次のステップへ明らかに進めるというところに行きたいと思っております。

それから、心の理解に挑む統合的解析に関しましては、これはもう既にマーモセットのような行動学解析、あるいは薬剤誘導の疾患モデルの解析をして、これも並行して進んでいて、遺伝子改変といきますと5年後ぐらいにこれが一気にいける。それを使ってというのはまた次のプロジェクトとして展開できるような状況には達していることができると我々は確信しております。

【本席議員】

どうぞ。

【奥村議員】

少し知財のことをお伺いしたいんですよね。研究されている内容は極めてある意味では基礎研究なんですが、その基礎研究であるがゆえに、とりようによっては有力な特許をつくり得る可能性があるのではないかと思っているんですよね。そういう面から見て、現在支援機関は理研が中心のようですけれども、そういう面できちっと特許取得ということを後押しするように何か支援されているのであれば教えていただきたいというのが1つと。

それから、この紙面でご回答いただいているのは、特許に関わる機関として理研、慶應、それから実験動物中央研究所ですか、3機関で何か協定を結ばれておられると、これは大変外形的には整っていると思うんですが。逆にいいますと、こういうのを結ぶということは3機関それぞれ特許の取扱いの規定が違うと、もともとのところはですね。ですから、このFIRSTのために何か合意できるものを新たにつくられたと、そういう理解をこの文面から私はしてるんですけれども。

特にここにちょっと記載のない点で1点お伺いしたいのは、その取扱い規定によると、外国企業に、仮にですよ、将来ライセンスするケース、そのときにはどういう規定がここに盛り込まれているのかということを知りたい。

以上、2点。

【説明者】

まず研究者サイドとしてお答えできるところまでいきたいと思います。まず、これが知財になるかどうかということではありますが、もう既にこのFIRSTが始まる前にこれと関連しました疾患モデルマーマセット、あるいはトランスジェニック技術、疾患モデルに関しましてはもう既に日本、それからアメリカで特許が成立してしまっていて、実際の治験においても使われているということで、ライセンス収入にもつながりつつございます。それから、トランスジェニック技術に関しましては、1年半ほど前にお願いたしまして、これは間違いなく通るものと思っております。

一方これをさらに今回FIRSTのプログラムで出てきたやつを今度新たに知財ということになりまして、3機関の協定は結んでおりますけれども、やはりだれがどれぐらいコントリビューションしたかというこのエフォートといひましようかコントリビューション、それによりまして大体の比率でクレジットがくるように、我々は考えているところでございます。

外国企業に関しましては、もちろんこれは既にアルツハイマー病に関しまして外国企業ではないのんですけれども、ある製薬企業、名前は言いませんけれども、某社とだけ言っておきますけれども、某社から既に相談はきておまして、実際知財担当者がどのように対処するかというのを議論しているところでございます。

外国企業から来た場合もやはりこれは同じスキームでやっていかざるを得ないなと思っておりますが、そこは外国企業とのインターフェースに関しましてはより経験のある理化学研究所の、それこそ支援機関として理化学研究所等お願いしていますが、理化学研究所の非常に経験のあるところで外国企業との接点をどうするかといったことに関しましてはノウハウをいただきつつ、進

めて行きたいと思います。

ただ、その知財の配分というものに関しましてはやはりエフォート、それからどれだけコントロールレビューしたのか？を基に決めていく方針をとっております。

あとそれ以外はちょっと小畔のほうから追加させていただきます。

【説明者】

知財の取り決めはそれぞれ先生おっしゃったように、3つの機関がそれぞれの歴史を持ってますので、そこはやはり違うところがあります。ただ、これは岡野さんを中心に一緒にやっていくプロジェクトだということで、とりあえず精神規定の面でうまくやってみようということをお約束しています。だから、(出願案件が)出てくるたびにそこは岡野先生を中心に検討して、どのように処理していくかということを決めていこうと思っております。

特許の取扱いに関して理研の例を言えば、それがライセンスするのが日本企業であるか外国企業であるかということに関しての差は特にございませぬ。基本的にはそこは関係ないんですが、いろいろな事情の中で何を選んでいくかというのはそのときどきのいろいろな状況がありますから、それを加味して選んでいくつもりでおります。

それから、我々中心研究機関になっておりますので、岡野先生を中心としたこのプロジェクトを全面的に支えていっております。その意味では理研の中にはかなり強力な知財の部門がありますので、案件が出てくれば彼らの力を精いっぱい借りて、一番いい形で特許化し、ライセンス化しということをやっていくつもりでおります。

【奥村議員】

ちょっとすみません、細かいこと聞くんですが。ライセンスを日本企業でも外国企業でも差はないということなんですが、ライセンスを与えるときの条件あるいは供与するかどうかの判断は、3者がすべて合意しないとイケないのか。

【説明者】

基本的にはそうですね。

【奥村議員】

基本的にはそういう取り決めにしてある。

【説明者】

そのように考えております。というか、まず私の判断ですね。基本的に私のポリシーとしまして、このような公的資金による知財は多くの人に使っていただきたいということがありますので、ノンエクスクルーシブ（非独占的）に企業に出したいと思っております。そういう意味においては外国企業も日本企業も同じ条件でと思っております、それにのりつた形で運営しております。この会社だけには出したいくないとかいう場合は、めったに出ないと思いますが、それは私が判断で、それで3者のやはり知財チームが納得した上で進めたいと思っております。

【本庶議員】

もう1つちょっとさまつなことなんですがね、岡野先生が脳プロの研究課題、遺伝子改変マーマセットによるヒト神経疾患モデルの開発と、2,300万でFIRSTに比べるとはるかに少ない額ですが、ちょっとこれはきょうの説明をお伺いすると、中身での重複というのはかなりあるような感じなんですが、そこのお金をもらっていけないと言っているわけじゃないんですよ。けれども、どっちの成果なのかという仕分けがもうちょっとはっきりしないと、さっきの成果報告の中ではどっちからきたのかややわかりにくいのがあったようなので、ちょっとそこは注意していただきたいなと思います。

【説明者】

ありがとうございます。この問題は、あちら(脳プロ)のPDの中西先生も厳しく言われておりまして、脳プロのほうは特に心の問題というよりはパーキンソン病など神経変性疾患に限局したプロジェクトで、FIRSTでは統合失調症や自閉症などの心の問題を取り扱います。そういう切り分けをきっちりしろと言われていまして、それは厳守しているつもりでございます。私が向こう(脳プロ)に残れるかどうか厳しい査定がございまして、脳プロの研究課題とFIRSTの研究課題を明瞭に切り分けたということは、一応皆様にお認めいただいております。

【川本参事官】

それでは、これをもちましてヒアリングを終了させていただきたいと思います。
どうもありがとうございました。