

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  
（高次精神活動の分子基盤解明とその制御法の開発）

1. 日時 平成23年9月15日（木）14：30～15：00

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

齋藤 浩 筑波大学分子行動科学研究コアサポートチーム（研究支援統括者）

船戸 弘正 筑波大学分子行動科学研究コア客員准教授

5. 議事

【川本参事官】

それでは、これより研究課題、「高次精神活動の分子基盤解明とその制御法の開発」についての平成22年度フォローアップに係るヒアリングを始めたいと思います。

本日の総合科学技術会議側の出席についてはお手元の座席表にお配りしているとおりであります。このヒアリングにつきまして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。

時間配分についてはあらかじめご連絡しておりますが、研究課題側からの説明を10分でお願いいたします。その後質疑応答20分ということで、合計30分ですが、時間厳守ということでよろしくをお願いいたします。説明に当たりましては、終了3分前に予鈴を鳴らさせていただきます。また、終了時間に本鈴を鳴らさせていただきます。時間がきましたら質疑応答の時間を十分とるということで、説明が途中であってもそこで終了をお願いしたいと思います。質疑応答につきましては、終了3分前に予鈴を鳴らさせていただきます。

それでは、説明のほうをよろしく申し上げます。

#### 【説明者】

客員准教授の船戸と申します。まず、フォローアップ補足資料の様式1の1ページ目から4ページ目まで担当させていただきます。

22年度の研究進捗状況ですけれども、ここに項目を挙げましたけれども、大きく3つのプロジェクトの柱が22年度には走っております。まず1つ目の柱としまして、ENU、エチルニトロソウレアを用いたマウスのランダム変異体を用いまして、睡眠覚醒行動障害のスクリーニングをし、その睡眠覚醒行動に関わっている重要な分子を新たに見つけようというプロジェクトであります。

まず、こういったスクリーニングを行うために大規模測定系を確立する必要があるまして、筑波大学の中にスペースを確保し、人員を集め、新たな人員に手術の手技をトレーニングし、測定機器の使い方、脳波の解析の仕方などをトレーニングしました。現在週60、少なくとも週60のペースで安定的にマウスを搬入し手術をし、解析をするということが、そういった測定系が順調に動いております。

昨年からまずコントロールといたしまして、野生型のマウスを導入し測定を開始しまして、10月から実際のミュータントENUを用いて遺伝子にミューテーションが入ったマウスのその次の世代になりますけれども、週に60のペースでのスクリーニングを始め、現在まで続けて、今後も続けていく予定であります。

現在まで見つけてきた睡眠行動の異常としましては、覚醒時間が大変長い、もしくは睡眠、特にレム睡眠もしくはノンレム睡眠のどちらかが特異的に長いもしくは短い、睡眠は、睡眠を奪いますとそれを取り戻そうというメカニズムがありますけれども、そういった睡眠遮断をしてもそういった反応が全くないようなマウス、こういったものが見つけてきております。

現在はスクリーニングを継続すると同時に、そのように見つけてきたマウスのその次の世

代を作成いたしましたして、こういったフェノタイプが遺伝するものかどうかを確認している段階です。遺伝性が確認されますと、その次のステップといたしまして、その原因遺伝子を同定するために次の段階が進んでいくということになります。

2つ目の柱になりますけれども、今申し上げたものが新たに睡眠に関わる重要なものを見つけようというプロジェクトになりますけれども、2つ目は既に睡眠に重要であることがわかっている、柳沢研究室で見つけられたオレキシンという分子に注目した研究になります。

さまざまな遺伝子改変マウスを用いまして、もしくは新たに作りまして、オレキシンもしくはその受容体の遺伝子の機能を変える、もしくはそこに特定の分子を組み込むようなマウスを作成しております。

1つの現在動いているプロジェクトといたしましては、オレキシン神経特異的にカルシウム、神経細胞の中のカルシウムの濃度変化を可視化するようなシステムを立ち上げておりまして、こういったことによって自由行動下で特定の神経細胞集団がどのように睡眠覚醒行動を制御するのかということを見てやろうというプロジェクトであります。

3つ目ですけれども、オレキシンの受容体、受容体は2つあるんですけれども、それに選択的に作動するような物質をスクリーニングし、薬の開発につながるようなことを目指しております。製薬会社ではアンタゴニスト（拮抗薬）は関わっているプロジェクトありますけれども、作動薬を見つけようというプロジェクトについては我々の知る限りほかに同じようなプロジェクトはありません。

具体的には、北里大学の長瀬研究室から化合物を合成していただきまして、それを筑波大学に送りスクリーニングを進めています。現在幾つかポジティブなもの、シードもしくはリードになるものを見つけたりしておりまして、現在そういったものの構造を変えることによって、より安定でより強い化合物を見つけようと努力している段階であります。

このように、我々のプロジェクトはFIRSTに採択されたことによって、全く何もないところから筑波大学に立ち上げてきた、実質22年度が1年目に相当するのですが、このように計画書どおりにさまざまな研究が立ち上がってきて順調に進み、幾つかポジティブなものが出てきているという段階になります。

続きまして、4ページ目の研究推進体制になりますけれども、こういった研究体制は中心研究者である柳沢をトップとした形で図に示したような構成によって管理、運営されております。柳沢はアメリカにもラボを持っておりますけれども、月のうちの半分は日本におりますし、例えば3月に地震があったときにはほぼ2カ月近く日本にありまして、地震からの早急な復旧を

目指して先頭に立って指揮をしておりました。また、アメリカ滞在中にもスカイプなどインターネットを用いまして週に2回はミーティングを行っておりますし、メール等を用いまして個々の研究者、個々のプロジェクトに関して仔細に打ち合わせを行い、綿密な情報の管理のもとに各プロジェクトが進んでいる段階です。

#### 【説明者】

続いて事務のほうからご説明します。研究体制は、筑波大学でメインとして研究しております、そこでは研究員、核たる柳沢先生を含めて11名の研究員、それから4名の技術員、それから学生13名、合計28名が筑波大学で研究を進めております。

さらに、研究委託の形で理化学研究所、金沢大学、新潟大学、北里研究所等で研究しております、ほとんどの研究といいますか全部の研究が日本国内で行われるというふうになっております。

それに対する支援体制としましては、昨年は4名でこの分子行動科学研究コアの支援チームというものを組んでサポートしてまいりましたが、4名だけでは足りませんものですから、当然大学の本部と連携しながらしっかりやっているつもりです。

大学のほうでは副学長を筆頭とする産学連携本部というものが知財等を含めた支援を強力にするということで、大学を挙げての支援体制を組んでおりますし、そのほかに医学研究科とか関連するセンター等が大学は全面的にバックアップするという体制を敷いておりますが、しかし、支援組織が多ければいいというものではなくて、ちょっと気の緩みがあったのか、まずい点もあったので、今年から改めようと思っておりますが。

その1つは、このFIRSTの研究プロジェクトの30の中では唯一中心研究者が外国籍というのがありまして、この点をちょっと少し緩く見ていた感じがありまして、本来ならば研究開発のスタートの前にアグリーメントその他できちっとやっておくべきところがかなり遅れてしまったという面がありまして、今そのフォローアップを一生懸命やっている最中でございます。

我々のほうとしては、この問題につきましてはできるだけ研究そのものも日本で行われておりますし、研究のスタッフ、施設等に限らず、研究資金の大部分が日本国政府から出ているわけですから、なるべくその成果は日本国に見合っただけ帰属するようにしようということで、協定の交渉等もそういった方向で一生懸命進めているところです。非常に遅くなりましたけれども、間もなくそういった方向で協定が締結されるというところにきまして、ちょっとほっとしているところでございます。

そのほか、研究開発の加速・強化のための経費については、これは22年度はございませんで、23年度、本年度に検討を進めているところでございます。

以上です。

**【川本参事官】**

どうもありがとうございました。

それでは、これから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申し上げます。

**【本席議員】**

最初に説明された方は研究の中身のことにに関して質問できるということですね。

**【説明者】**

はい、できます。

**【本席議員】**

まず、最も重要なENUのミュータントマウスの解析ですが、これは私採択のときにも柳沢先生に質問したのですが、いまだに明らかではありません。この記載によれば、ENUミュータントを600匹解析されたと。そして、5匹について異常を認めたと、そういう記述があります。この突然変異の導入は、要するに変異原を飲ませるわけですから、基本的にロスオブファンクションです。しかも、ヘテロです。それでこの5匹が600匹のうちの5匹という確率でそういう変異が期待されるという遺伝学的な背景はどのようにお考えですか。

**【説明者】**

まず、ENUミュータントにつきましては、過去の研究等からも必ずしもロスオブファンクションではなくて、ゲインオブファンクションの場合もあるというふうなことがわかっているようです。また、若菜先生、理研と共同でやっておりますけれども、この600のうち5というのはパラメータを幾つ設定するか等によって変わってきますけれども、少なくともとても少ないわけではないというふうに聞いております。

**【本席議員】**

私はね、非常識に多すぎると思います。だって、ゲノムのサイズから考えて、ランダムミュータジェネシスをして600匹に1匹というふうなことが、ヘテロの状態でしょう、ヘテロというかホモ化してないわけでしょう。だから、ドミナントなフェノタイプが600分の1に起こるような遺伝的変異というのはどういうふうな変異なのか、通常の遺伝学では考えられない。

**【説明者】**

おっしゃるとおりでして、この5匹が見つかったからといってそれが本当に1つの遺伝子によるフェノタイプであるという確率はとても少ないと考えております。ですので、次の世代を検討し、その世代でも遺伝的にフェノタイプが繰返し認められた場合に初めてその5匹なりが本当に1つのドミナントな変異によって起きたものだということが逆に戻って見る事ができる段階だと思います。

ほとんどは弱いフェノタイプの重なりによって出ている、さまざまな遺伝子の1つ1つは弱い変化が重なって出ている可能性もあります。必ずしも睡眠覚醒は脳だけではなく、例えば肝臓がおかしくなっても腎臓がおかしくなっても起きてきますので、そういったいろいろな可能性が含まれておりますので、その次の世代までいって、そこでポジティブで初めてものが言えるというふうに考えております。

**【本席議員】**

いや、もし今の説明だとすると、まるでヒットだと、そうするとこれ交配していくと分散しますからわからなくなるわけです。拡散して行って、永遠につかまえられなくなると。ですから、そういうストラテジーでこれが成功する確率はどのぐらいなのかということです。

**【説明者】**

成功の確率はわからないんですけども、確かに拡散してってしまうものについてはつかまりません。1つのミューテーションで1つのこういったフェノタイプが出ている場合だけつかまることができるということで、そのこと自体はマウスでもハエでも同じことだと考えております。

**【本席議員】**

ハエではどのぐらいの確率でできてるんですか。

**【説明者】**

ハエにつきましては、ハエでも睡眠のフェノタイプを見つけるようなENUミュータントがありますけれども、数千のうちの1匹といった確率です。

**【本席議員】**

そのところは正直言って非常に原理的な、根本的にこういうストラテジーが成り立つかどうかというところですから、柳沢先生に僕は一遍言ってます。だけれども、再度注意を喚起しておきますので、十分にご検討いただきたい。

それから、先ほど知財に関して調整中であるということと、もう1つここにコメントがあって、11ページに日本企業であるか外国企業であるかに関わりなく平等に取り扱うこととしている。以上のことは常識的原則であり、文書による取扱方針や規定等はないということなのですが。要するに何も決まりがないと、すべてに関して。片方も調整中でありというの、これは採択のときにたしか私の理解では委員からご指摘がありました。柳沢先生に、ハワードヒューズ雇用するお立場で、知財に関して大丈夫ですかとお尋ねしました。そうしたら、筑波大学からは大丈夫であるというお返事をいただいたので採択にしました。にもかかわらず今までまだ調整中というのは、やや、かなり問題があるというふうに考えていますので、これは早急に何とかしていただきたいと思います。

それから、企業のほうに関しても、つまり常識的にはこれはややちょっとどうかなと思います。これは管理体制としてそんなことで対処はできないのではないのでしょうか。やはり書いたものをきちんとしていただきたいと思います。

**【説明者】**

その点については実は遅れておりましたのは、アメリカ側との調整で意見の違いがあって対立して結論が先延ばしになっているのではなくて、支援する側のほうの意識がちょっとお粗末だったものですから、スタートが遅かったということです。

この常識的な線というのは、知財の配分あるいは利益の配分についても、世界的にきちんとした常識的な公平なフェアなやり方があるということで、このことが日本側からアメリカ側に申し出て、向こうから何の異論もなくオーケーであると来ておりますので、ここに書いたとお

りのことが実現すると思っております。遅れたこととこのことについて争いがあるということとは別な問題だと思っております。

【本庶議員】

ほかの委員の方、どうぞ。

【相澤議員】

最終的にはオレキシンの受容体に作動する物質をスクリーニングして、それが睡眠効果かどうかということをやろうとされているのですね。それはそれでよろしいのですか。

【説明者】

ええ、睡眠も含めてです。

【相澤議員】

そこでね、この機能解析に使われる方法論なのですけれどもね、脳波、筋電等のこの測定手段はミュータントをつくるために使われるだけなのか、最終段階のスクリーニングのところで機能解析として使われるのか、ちょっとそこが明快ではないのですが、どうでしょうか。

【説明者】

立ち上がっている解析のためのシステムそのものがスクリーニングに限らずいろいろなことに使えますので、例えば作動薬のスクリーニングが細胞レベルから動物レベルになった場合にそれを使うことができます。

【相澤議員】

だから、それを脳波等のこの電気系の測定系でできるということなのですか。

【説明者】

そうです。

【相澤議員】

その相関性は今までにきちっとした蓄積があるのでしょうか。

**【説明者】**

我々が記録して解析で結果の出ているパラメータと申しますものは、既にさまざまな研究室からマウスにおいて使われているパラメータと同じですので、それは薬の開発等においても全く問題なく信頼できるものです。

**【相澤議員】**

それはトータルとしてはそうなのだけれども、脳波といういろいろな現象を集約した形であらわれてくる現象ですね。それがオレキシンの受容体の作動部位に作動したところをとらえて、結果としてその脳波としてあらわれてくるという、こういう非常にギャップのあるところを機能解析の評価軸として使うことの根拠はしっかりしてるのでしょうか。

**【説明者】**

わかりました。脳波を測定しますのはあくまでその睡眠なり覚醒なりのパラメータを得るためであります。例えば睡眠障害なりをターゲットとして見る場合に、この測定を用いまして薬物のリードになるようなものを投与することによって睡眠時間が長くなる、短くなる、そういったことを検討することができます。

**【相澤議員】**

ドラッグのスクリーニング段階の直接の機能解析は何を使うんですか。

**【説明者】**

まず細胞で行っております。

**【相澤議員】**

細胞で、何をパラメータにドラッグのスクリーニングを行っているのですか。

**【説明者】**

細胞でその受容体を発現させまして、それで細胞内のシグナルの変動をイメージングするこ

とによって行っております。

【相澤議員】

それは結局脳波のレベルじゃないですね。そうすると、その場合のシグナルは何ですか。

【説明者】

その場合のシグナルは、1つにはカルシウムになります。あくまでそこで候補を見つけて、いい候補が見つかった場合にマウスの段階に進むことができるということになります。

【相澤議員】

そうですか。ちょっとその点が、ストラテジーとして見にくかったのでお伺いしたわけです。

【説明者】

はい、わかりました。

【奥村議員】

すみません、つまらないことを1つお伺いするのですが、柳沢先生は筑波大学では正式な名称は筑波大学教授となっているのですか。いわゆる客員教授ではないのですね。

【説明者】

はい、教授という名称を使っております。

【奥村議員】

それは雇用関係がない方に、客員教授じゃなくて教授というふうに称号を与えるケースというのは、以前にも筑波大学であるのでしょうか。

【説明者】

余り見たことはないとは思いますが、そのことについては筑波大学のほうでもかなり法的な問題も含めて検討し、文部科学省のほうとも相談をしながら決めたというふうに聞いております。

**【奥村議員】**

外から見ると非常にわかりにくいです。雇用、普通何々大学教授といえは当然その大学と雇用関係にある方だというふうに思いますし、雇用関係がなくてそこで教職を持つ場合は客員教授という別の言葉があるわけです。それをあえて使わずに、非常に誤解を招きやすいただの教授とされているというのは、非常に理解されにくい。筑波大学として、何か特別の理由がありになるのでしょうか。

**【説明者】**

特別な理由というのは特に聞いておりませんが、客員ではちょっとよそさまの感じが強くなりすぎるし、教授というやはり雇用関係なしで大丈夫なのかということもあっていろいろ工夫した結果、教授にして、なおかつ委嘱をするという格好の手法をとって、筑波大学の教授に委嘱することにしました。雇用関係はなく、しかも職務権限もなく、ただ筑波大学におけるいろいろなファシリティその他のものをサービスを活用できる立場という新しい法的な立場をつくり出したようです。

**【本席議員】**

ちょっとそうするとね、雇用関係がないということは、服務規程もないわけですね、縛られない。そうすると、柳沢先生の発明は職務発明ではないですね。

**【説明者】**

違います。

**【本席議員】**

個人の発明になるわけですか。

**【説明者】**

はい。

**【本席議員】**

そうすると、これかなり問題になりませんか。

**【説明者】**

はい、そのことも含めて、HHMIの雇用者になっております。したがって、HHMIのほうから給与をもらう以外、ほかのどこからも受けてはならないというルールが既にあったものですから、どこからも給与を払えない、雇用関係を結ぶこともできないということで今のよう工夫をされたみたいです。したがって、知財が発生した場合には、柳沢先生に属する部分については、これはすべてHHMIのほうに帰属するということになっておりまして。

先ほども申し上げましたが、柳沢先生ほか10名の日本側の研究者がおります。ということで、今のところは発明が生じたとしても原則として頭割りでいくだろう、特別な事情がない限りは発明の帰属は、特許を受ける帰属は頭割りでいくだろうから、日本側の研究者のほうに多くくるはずであるというあたりでバランスをとろうというふうに考えております。

そのほかに、今特許を受ける権利の話をしましたけれども、そのほかに特許から生じる利益の配分については、研究の全部が日本で行われる、それからそのサポートも日本国政府のほうに圧倒的にというかほぼ全面的に日本国政府のほうということで、その辺のことはきちっと配慮するように、世界の常識に従ってきちっと考えていきましょうねというようなことを今回、まだできておりませんが、アグリーメントに盛り込んで、その点についてはアメリカ側のほうも異論がないというふうな回答を得ております。

**【相澤議員】**

そうすると、知財の管理はどういう関係になりますか。

**【説明者】**

柳沢先生の分はHHMIで知財管理をすることになります。それから、残りの研究者の知財は筑波大学のほうで管理することになります。筑波大学の分は従来からある知財本部というところで管理します。そこで具体的な発明が生じたときにはお互いに日本とアメリカが相談をしながら、特許にするのかしないのか、費用負担をどうするのか、その後のライセンスをどうするのかというのも含めて、このアグリーメントの下でもう一度個別の折衝を重ねて小さなアグリーメントを重ねていくという格好になっております。

**【相澤議員】**

ここが一番の問題ですね。

**【青木議員】**

先生ご自身の雇用契約というのは、このFIRSTのグラントをもらった時点でテキサス大学のほうとハワードヒューズ研究所と改定されたのですか。

**【説明者】**

当初は改定等も考えておったようですが、結果的には一切変えずに、ハワードヒューズの第1ラボがテキサス大学で、第2ラボが筑波大学というふうな位置付けになっておりまして、雇用関係はハワードヒューズとだけあるということです。テキサス大学ともありません。

**【本庶議員】**

ともかくちょっとこれ当初からの懸念が今もって解決されていないということに対しては、かなり支援体制として問題があるという我々認識を持っておりますので、早急にタックスペイヤーが納得できるような形で明確なアグリーメントを完成させていただきたいというふうに思っています。

**【川本参事官】**

では、よろしいでしょうか。

それでは、以上で本研究課題のヒアリングを終了させていただきます。

どうもありがとうございました。

**【注】**平成23年10月26日付けで、筑波大学、ハワードヒューズ医学研究所、テキサス大学との間で知的財産権に関する覚書（MOU：Memorandum of Understanding）が締結された。

—了—