

ERATO 袖岡生細胞分子化学プロジェクト事後評価（最終評価）報告書

【研究総括】 袖岡 幹子（理化学研究所 袖岡有機合成化学研究室／主任研究員）

【評価委員】（敬称略、五十音順）

上杉 志成（京都大学 物質－細胞統合システム拠点／教授）

上村 大輔（委員長；神奈川大学 天然医薬リード探索研究所／所長・教授）

島本 啓子（公益財団法人サントリー生命科学財団 生物有機科学研究所／主幹研究員）

深瀬 浩一（大阪大学 大学院理学研究科／教授）

三好 荘介（アステラス製薬株式会社 研究本部トランスレーショナルサイエンス研究所
／バイオイメージング研究室長）

評価の概要

ERATO 袖岡生細胞分子化学プロジェクトは、多様で複雑な細胞死の細胞内情報伝達系のうち、酸化ストレスにより誘導されるネクローシスと、 γ -リノレン酸によってひきおこされるがん細胞に選択的な細胞死に的を絞って、細胞死制御分子の創製と、細胞死の情報伝達の分子機構の解明、さらにそれを可能にする新しい化学的な手法の開発を目指している。

本プロジェクトは、有機合成化学者である袖岡幹子研究総括（理化学研究所 主任研究員）がケミカルバイオロジーに軸足を置き、有機化学、遺伝子工学、生化学、物理学等の多様なバックグラウンドを持つ若手研究者が「細胞死制御グループ」「生細胞反応グループ」「生細胞解析グループ」の3グループに参画している。細胞死に係る生物学、有機化学の強みを活かしたツール化合物からの合成展開、ラマン分光法による細胞内分子の可視化、といった異分野の研究テーマ間で連携を取ることで、これまでの生物学的アプローチのみでは困難であった細胞死制御機構の解明に向け、優れた研究を展開している。

プロジェクト期間中、酸化ストレスにより誘導されるネクローシスの解明については順調な成果を挙げている。本プロジェクト開始以前に見出したネクローシス抑制剤 Indolylmaleimide-54 (IM-54) に加え、新規ネクローシス誘導剤 NecroTrigger-1 (NT-1) を開発しており、ネクローシスの抑制・誘導という両面からアプローチできるようになった意義は大きい。また、両方の化合物の標的がともにミトコンドリア膜上のチャネル分子であることを明らかにし、チャネル分子同士の相互作用や特性解析により、ネクローシス機構の解明の足がかりとなる知見を見出したことは、有機化学から細胞生理学に新たな知見をもたらしたものとして高く評価できる。今後、ネクローシスの分子機構の解明に迫ることで、より強固な抑制剤創製や、心筋梗塞や脳梗塞などの虚血性疾患に対する医薬リードとしての可能性に期待がかかる。また、新規な小分子タグと遷移金属の組み合わせによる生体分子濃縮法や新規蛍光プローブ導入法の開発等、ケミカルバイオロジー研究のためのツール開発は卓越したアイデアであり、分野の発展を支えるものである。更に、生細胞イメージングのためのラマ

顕微鏡の開発と高感度化、細胞内分子のラマンイメージングの実現、ラマン散乱分光とアルキンタグを利用した生物活性分子の標的タンパク質同定法の開発は、本プロジェクトの大きな成果である。今後、様々な生細胞のイメージングへの応用や、クリックケミストリーを凌駕する標的タンパク質解析法として適用範囲が広がることが期待され、関連分野への波及効果も大きいと考えられる。

以上を総合すると、本プロジェクトは卓越した研究水準を示し、戦略目標「代謝調節機構解析に基づく細胞機能制御に関する基盤技術の創出」の達成に資する秀逸な成果が得られたと評価する。

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

生物が個体としての「生」を維持するために、個々の細胞の生死は厳密に制御されている。例えば、さまざまな傷害により必要な細胞が死んでしまう場合には「ネクローシス」（壊死）とよばれるタイプの細胞死が観察される一方で、不要な細胞は自ら死ぬしくみ、「アポトーシス」とよばれる細胞死により除去される。これらの細胞死のしくみに異常が生じると、がんや虚血性疾患、神経変性疾患等のさまざまな疾患をひき起こすことが知られており、細胞死の制御により新たな治療法、予防法を確立できることが期待される。そのためには、細胞死のしくみ、特にネクローシスのしくみを分子レベルで理解し、その全貌を明らかにすることが重要である。

本プロジェクトは、細胞死を制御する低分子化合物を開発し、細胞死に関連するたんぱく質を同定し、それらの相互作用を生細胞で検出可能にする新しい化学的手法の開発を行い、さらに同定したたんぱく質の働きを調べることにより細胞死のしくみを分子レベルで解明することを目指すものである。研究総括がこれまで培ってきた有機合成化学を基盤に、生体に対して鋭く機能する小分子を開発するとともに、それをを用いて、生物学的および応用物理的手法を駆使したケミカルバイオロジー研究を進めるプロジェクトとして、大いに期待できるものである。単なる全合成や触媒開発を離れ、小分子を起爆剤としたケミカルバイオロジー研究を中心に据えている点には、オリジナリティの高さが見てとれる。細胞の壊死であるネクローシスをプログラミングしている機構が存在することは、多くの研究者に驚きをもって迎えられるものと考えられる。

また、研究過程で開発された新しい細胞死制御分子や生細胞解析手法は、ケミカルバイオロジー研究の新たなツールとして、様々な生命現象の解明にも役立つとともに、細胞死の異常によりひき起こされる疾患の治療薬の創製に資するものであり、大きな波及効果が期待できる。

1-2. プロジェクトの運営

本プロジェクトでは、理化学研究所（埼玉県）に「細胞死制御グループ」と「生細胞反応

グループ」を、大阪大学に「生細胞解析グループ」を設置しているが、グループを越えた議論を頻繁に持つなど、3グループで十分な協力体制をとりつつ、新しい融合領域研究が実施されている。また、グループは若手を中心に構成されており、研究総括のもと、有機合成、生細胞解析、ラマンイメージングなど様々な分野の若手研究者が互いに切磋琢磨する環境が整っている。既にプロジェクトメンバーの中から、国内外の大学や研究機関に教員、研究員としてキャリアアップした研究者も数多く、研究総括は、比較的新しい研究分野であるケミカルバイオロジーの中心的研究者の責務として、人材育成や人材供給に大いに貢献していると判断できる。

〔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る）

2. 研究成果

2-1. 細胞死制御グループ

本グループは、①酸化ストレスによって誘導されるネクローシスの分子機構の解明、② γ -リノレン酸によるがん細胞選択的な細胞死の解明を目指している。

ネクローシスは一般に、アポトーシスのような精密に制御されたプログラム細胞死ではなく、受動的な細胞死であると考えられてきた。アポトーシスの制御機構は近年詳細に解析され、アポトーシス以外のプログラム細胞死であるオートファジー性細胞死やネクローシス型プログラム細胞死（ネクロプトーシス）についての理解も進んでいる一方、ネクローシスの機構解明は未開拓であった。

これに対して、本グループの研究成果から、ネクローシスは従来考えられてきたような単なる受動的な細胞死ではなく、生体内に炎症を起こすようにプログラムされた死であることが示されている。ネクローシスが酸化ストレスによって誘導されることと、酸化ストレスが感染症によって誘導されることを併せて考えると、ネクローシスは生体防御反応を反映しているものと考えられる。このことは、近年急速に理解が進みつつある自然炎症とも相関しており、本機構の解明は多方面にわたる波及効果があると高く評価できる。

袖岡研究総括等は、酸化ストレスにより誘導されるネクローシスを選択的に阻害する化合物として Indolylmaleimide (IM) 誘導體 (IM-54) を本プロジェクトの開始以前に見出している。本グループは、IM-54 を用いた細胞死制御機構の解析結果から、IM-54 の関わる細胞死はネクロプトーシスやアポトーシスとは異なる機構であること、および IM-54 はミトコンドリアの機能維持によりネクローシスを抑制することを見出した。さらに蛍光標識プローブを開発して IM-54 のミトコンドリアへの局在を示すとともに、IM-54 担持樹脂を用いて、IM-54 の標的分子としてミトコンドリア膜に存在するタンパク質を同定している。本タンパク質は、ミトコンドリア膜上で様々なタンパク質と複合体を形成して特定の基質を通すと考えられているチャネルであり、細胞死を制御することが推定されている。本タンパク質は、主にアポトーシスの観点から研究が実施されてきたものの、その実体は不明なままであった。今回、ネクローシス阻害に働く IM 誘導體のターゲット分子として本タンパク質を特定し、それを含

む複合体としてのチャネル分子が酸化ストレスによるミトコンドリア膜透過性亢進に関与する可能性を見出した。この成果は、ネクローシス研究だけでなく、アポトーシスを含む細胞死そのものの解明に寄与すると考えられる。これらの研究展開は見事であり、有機化学をベースにしたターゲット探索からターゲットの生理的役割の解明を目指す本グループでこそなし得たものである。

また、新たなネクローシス誘導剤として Necro Trigger-1 (NT-1) を見出している。蛍光標識プローブの開発や蛍光プローブを用いた標的タンパク質の同定は本グループの得意とするところであり、それらを駆使して、ここでも標的分子が IM-54 の場合と同一のタンパク質であることを見出している。ネクローシス阻害・誘導の両面から研究を進めて、ともに同一タンパク質に作用するという首尾一貫した結果を見出したことは、新規性が高く、説得力のある粘り強い研究であると評価できる。

今後、酸化ストレスにより本タンパク質が活性化する機構の解明や、本タンパク質と NT-1 や IM-54 との複合体の X 線結晶構造解析、NT-1 の *in vivo* 実験が求められる。こうした知見は、基礎研究として重要であるだけでなく、脳梗塞や心筋梗塞等にもともなう虚血再灌流傷害¹の予防薬や、薬剤耐性がんに対するネクローシス誘導を活用した新規抗がん剤の開発などに繋がることを期待される。

また本グループでは、 γ -リノレン酸 (GLA) ががん細胞に対して選択的に細胞死を誘導すると知られているものの、その作用機序が明らかになっていないことに着目し、その細胞死メカニズムの解明を目指した研究も展開している。これまでに、活性本体が代謝物 compound X であると仮説を立て、従来にない戦略で代謝物が活性に関与していることを示している。ここで詳細は記載できないが、これらは意欲的な成果とも言え、今後、活性代謝物の生成に重要な反応部位の決定、および代謝物 compound X の同定まで追跡することが期待される。

更に本グループでは、カビの一種 *Chaetomium minutum* の二次代謝産物として単離された天然物 Chaetocin (ケトシン) が、エピゲノム制御の鍵酵素であるヒストンメチル化酵素に対する阻害活性の他、細胞死誘導活性を有していることに興味を持ち、ケトシンの構造活性相関研究を目指して全合成を行った。その結果、単離から 40 年誰も達成できなかったケトシンの全合成に世界で初めて成功した。また、構造活性相関研究により、ケトシンの光学鏡像体がより強いアポトーシス誘導活性を持ち、そのアポトーシス誘導機構が既存の抗がん剤とは異なる作用機序であることも明らかにした。さらに、細胞死誘導活性を示さずに、ケトシンと同等のヒストンメチル化酵素阻害活性を有する誘導体を作出することにも成功している。これらのケトシン誘導体は、エピゲノム研究ならびに細胞死研究における有力なツールになると期待できる。しかしながら、ネクローシスの本質に迫るとまでは言えず、本プロジェクトの目的との統一性に欠けることから、優先度は低いように思われる。

以上を踏まえると、本グループでの研究成果は、アポトーシス研究の影にあった「ネクローシス制御」という新しいバイオロジー研究領域の開拓に繋がる可能性があり、新規性が高

¹血流（酸素）供給が遮断されて虚血（低酸素）に陥った組織に、再度血流が灌流された際、局所だけでなく二次的に脳・肺・肝等全身の主要臓器に障害（多臓器不全）を引き起こし、致命的になる傷害。主な原因として、スーパーオキシドやヒドロキシルラジカル等の活性酸素（酸化ストレス）が挙げられている。

く独創的なものであると評価できる。化合物の標的決定から派生したメカニズム解析は粘り強く進められており、興味深い実験結果が得られている。特に、IM 化合物と NT 化合物の標的タンパク質がアポトーシスかネクロトーシスの方向を決めているという仮説や、NT 化合物が内因性脂質酸化物を模倣しているという仮説は、極めて魅力的である。残念ながら、標的タンパク質に関するこれらの多くの結果は論文発表に至っていない。今後、大きなインパクトを与える雑誌での成果公表を期待したい。また、国民の健康問題として一大関心事である「がん」にも関係する内容であるので、プレスリリースとして一般誌への科学記事掲載により成果を発信すると共に、*in vivo* 実験や臨床試験といった創薬開発を意識した研究を進めて、国民への成果還元をしていただくことが必要と考える。

2-2. 生細胞反応グループ

本グループでは、生細胞における低分子とタンパク質の相互作用を検出するための化学的な方法の開発を目指し、標的の膜タンパク質を効率よく同定するための新手法の開発を進めている。膜タンパク質はアフィニティー精製が容易ではないため、従来は、光アフィニティー標識を用いて標的の膜タンパク質にリガンドを共有結合させる方法が一般に用いられてきたが、標識化の効率はずしも高くない。

そこで本グループでは、タンパク質のアミノ基との反応により、タンパク質を蛍光標識する方法を考案している。アミノ基と反応性を有し、かつ反応生成物が蛍光を発する官能基にリガンド部位を導入することで、膜タンパク質受容体のリガンド認識部位近傍のアミノ基と反応して、膜タンパク質受容体の蛍光標識が可能であることを示した。また、もとの官能基は蛍光を発しないことから、リガンドが膜タンパク質に結合し反応した時にのみ、蛍光を発するスイッチオン型の蛍光標識法と言える。本グループは、まずモデルとして、ビオチンを用いて、アビジンの蛍光標識に成功した。また、IM 化合物の標的タンパク質に関連した膜タンパク質をモデルとした系でも、蛍光ラベリングに成功している。このスイッチオン型の蛍光標識法は、標識後に初めて蛍光を発するために、バックグラウンドを低く抑えることが可能である。今後は IM 誘導体や NT 化合物を用いて、標的膜タンパク質との相互作用解析への応用が期待される。同様の方法は、他の研究者によって先に報告されているものの、本方法は化合物デザインがシンプルであることが特徴で様々な系への展開が可能である。

一方、低分子化合物の結合タンパク質から結合部位を同定するためには、光アフィニティー標識により特定のタンパク質を標識した後に、標識化したタンパク質あるいはそれらを酵素消化した標識化ペプチド断片を濃縮あるいは単離して、質量分析等で解析して結合部位を同定する必要がある。従来は、標識されたタンパク質の蛍光標識基を指標に精製する、あるいはビオチンタグを用いてアビジンとのアフィニティー精製を行っていたが、これらの官能基を低分子リガンドに導入した際に活性が消失することがよくある。そこで活性に影響を与えない新たな標識（タグ）として「アルキンタグ」に着目し、本グループが得意とする金属錯体を用いて、アルキンタグを利用した生体分子濃縮法の開発を進めた。まず、アルキン-コバルト錯体の相互作用を利用したアルキン分子の濃縮法を検討し、ペプチドや低分子化合物を用いた方法論の概念実証実験に成功した。今後は、新たなアルキンの標識化法としての有

用性を、アジドとのクリック反応と比較して示すことが期待される。また第二のアプローチとして、パラジウムエノラート錯体を用いてジケトン修飾分子の精製を行い、蛍光団等の導入と同時にアフィニティービーズからタンパク質やペプチドを溶出するという、精製と標識化を同時に行う新規アフィニティー精製法の開発を検討している。その結果、ポリマー上に担持したパラジウム錯体によるエノラート形成を利用する“捕捉”が可能であることを確認している。また、カテプシン B の阻害剤を利用して、化合物によって修飾されたカテプシン B ペプチドを精製・同定にも成功している。今後は、様々な生物活性化合物の結合部位同定に活用されることが期待される。

更に、ネクロシス阻害剤として IM 誘導体を医薬品開発研究への展開を考慮したとき、代謝安定性の問題を解決するため、IM 誘導体のインドール部位にトリフルオロメチル基を導入することを計画した。トリフルオロメチル基が代謝安定性や脂溶性向上を目的として、医薬、農薬等の様々な有用分子に導入されており、近年最も着目されている官能基の一つである。先に超原子価ヨウ素トリフルオロメチル化剤を利用したトリフルオロメチル化は Togni らによって報告されていたが、本プロジェクトでは CuOAc が触媒として優れていることを見出し、インドール誘導体、アリルシラン類、スチレン類などのトリフルオロメチル化に成功した。本プロジェクトの趣旨からは少々外れているものの、インドール誘導体のみならず、種々の生物活性分子合成への展開が期待される。

2-3. 生細胞解析グループ

本グループでは、ラマン散乱を利用した生細胞内の特定の分子のイメージング技術の開発、および生物活性分子の標的タンパク質の同定を行うための基盤技術の開発を目指している。

細胞の観察に従来から用いられてきた蛍光等の標識技術では、細胞内での分子の働きを正しく観察できないことがある。これは、標識に使用される蛍光団等の比較的大きなタグが、観察対象の分子の働きを制限してしまうためである。従って、従来の標識技術にとらわれない分子イメージング技術が必要とされている。本グループは、蛍光等の染色をせずに生体内の分子を検出できるラマン散乱を用いて、生体試料のイメージングを行える顕微鏡の開発と、その高感度化に取り組んだ。その結果、世界トップの高感度化を達成するだけでなく、観測時間の短縮化（約 1/130）、光学系の高精度化（2~3 倍）を実現している。これは、ラマン散乱を利用した細胞分析の新しい解析方法の開発を目指した意欲的な研究であると評価できる。

また、ミトコンドリアにおける ATP の産生やアポトーシスの進行に重要な役割を果たし、アポトーシス誘導によりミトコンドリアから細胞質に放出されてカスパーゼを活性化する cytochrome c (チトクローム C) について、細胞内のチトクローム C が強いラマン散乱を生じることを利用し、ラマン散乱顕微鏡を用いてその空間分布の変化を無標識で観測することに成功した。このように、高感度ラマン散乱顕微鏡の開発により、従来のイメージングでは観察できなかったような生命現象を観察可能なことが示されたことは、大きな成果であると言える。チトクローム C の酸化還元状態を無標識で観察可能になれば、生細胞でのミトコンドリアの活性化がリアルタイムで評価可能となり、従来の蛍光標識技術が多様な研究へ応用

されるようになったのと同様に、その利用価値は飛躍的に拡大していくように思われる。

また、先に述べた通り、低分子リガンドの細胞内局在を調べる方法としては、蛍光標識化合物の利用が一般的である。しかしながら、蛍光団が低分子リガンドに比べて大きいため、低分子リガンドの活性が消失したり、細胞膜透過性に大きな影響を与えることがよくある。また蛍光団がリガンドの細胞内局在性に大きな影響を与えることがある。これに対して本グループでは、蛍光標識化合物をできるだけ小さくすることが望ましいと考え、細胞の分子のサイレント領域（ $1800\sim 2800\text{ cm}^{-1}$ ）で強いラマン散乱を示し、細胞内安定性が高いと知られている「アルキン（アセチレン結合）」を用いたラマンタグを開発した。また、アルキンを含んだ核酸塩基である DNA 合成検出プローブ EdU を HeLa 細胞に取り込ませ、細胞核への時間的局在化のイメージングに成功したほか、同様にユビキノン誘導体をアルキン修飾して細胞内動向を観測する方法も開発した。これらの結果は学際的なグループ形成が効果的に機能したからこそなし得た産物であり、期待以上の成果である。

さらに、低分子化合物の標的生体分子や結合部位の特定は、タンパク質等の生体物質の機能解析や、それらに作用する新しい薬理物質の創出に有効な基盤技術となることが期待されるが、小分子に蛍光団やアフィニティータグを導入する手法は、修飾した部位が小分子よりも大きくなってしまいうケースが多く、タンパク質との本来の結合反応を阻害してしまう問題が指摘されてきた。しかし本グループでは、アルキンタグを利用したタンパク質の標識部位の同定にラマン散乱分光が有効であることを示した。この方法は、クリックケミストリーを凌駕する分析システムとして適用範囲が広がることが期待される。実際に、適用範囲の拡大を意図して、計測感度の向上を図り、表面増強ラマン散乱（SERS）を利用する方法も提案している。原理の証明を行い、高速化にも着手している。これらの成果は、商品化、一般化、汎用化、適用例の拡大へと繋がる可能性があり、高く評価できる。なお、ERATO で試作された計測装置は、CREST「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」における基盤技術として、引き続き開発される。今後は薬剤や代謝産物の標的タンパク質の解析に応用されることが望まれる。

以上に基づき研究成果を俯瞰すると、本プロジェクトは「酸化ストレスにより誘導されるネクローシス」に焦点をあて、その分子機構の解明に順調な成果を挙げてきたと評価できる。様々な分野から研究員が参画し、3つのグループが密接に連携することにより、生物活性化合物を用いた細胞生理の解析、生細胞のラマンイメージングなど融合領域におけるユニークな業績が得られており、今後この分野のお手本となる研究事例となるであろう。研究活動は活発で、既存の研究の延長ではなく、学際的でオリジナリティも高く、ERATO としての研究内容を十分に満足している。

次に成果の科学技術的側面については、ケミカルバイオロジーの研究分野において、ネクローシスを調節する2種の低分子化合物（IM 化合物、NT 化合物）を実際のツールとして、結合タンパク質の同定とそれに関連する作用機序の解明に取り組み、ミトコンドリアの膜タンパク質周辺が関与することを明らかにしたことは、今後の道筋をつけた点で優れた成果であり、有機化学から細胞生理学に新たな知見をもたらしたものとして高く評価できる。また、

新規のアフィニティー精製法や蛍光標識法の開発等、ケミカルバイオロジー研究のためのツール開発は、この分野の発展を基礎から支えるものであり、関連分野への水平展開が期待できるものである。今後は、実際のタンパク質や細胞系への展開が望まれる。また、バイオイメージングにラマン散乱という新しい手法を持ち込み、非常に綺麗な成果を挙げていることは好感が持て、革新的な方法論として拡大する可能性がある。ラマンイメージングについては既にいくつか成果を報告して、世界に向けて発信しているが、なお一層のインパクトが期待される。

成果の産業社会的側面については、現時点ではモデル系（培養細胞）での研究なので、今後はこの知見を組織、個体へと発展させる必要があると考える。今後、医学系研究者との共同研究により、病態との関連まで解明してほしい。本プロジェクトで開発したケミカルバイオロジーの手法は、間接的に産業へ貢献することが見込まれ、すぐに水平展開可能な良好な成果を得ていると評価できる。特に、ラマン顕微鏡は世界をリードする技術レベルを有した研究内容であり、様々な生細胞のイメージングへの応用はもちろん、様々な分野への利用が期待される。この成果の出口の一つとして、ラマン分光を用いたタンパク質分析システムの市販化（商品化）を目指しており、その実現に期待したい。社会に向けての啓蒙活動では、研究実施場所である理化学研究所の一般公開を通して貢献をする他、プレスリリースを介して、日経バイオテック、化学工業日報など、着実に広報活動を実施している。

〔研究活動の状況〕 a+（特筆して望ましい研究展開を示している）

〔研究成果（科学技術的側面）〕 a+（成果として秀逸である）

〔研究成果（産業・社会的側面）〕 a（成果として良好である）

3. 総合評価

本プロジェクトでは、虚血性疾患やがんに関係する細胞死を選択的に抑制または誘導しうる低分子量の細胞死制御分子を開発するとともに、開発した細胞死制御分子の利用と遺伝子工学や生化学等生物学的アプローチを融合することにより、これまでの生物学的アプローチのみでは未解明であった細胞死の制御機構を明らかにすることを目指している。

細胞死制御分子に関する研究として、プロジェクト開始前に発見していたネクローシス抑制剤 IM-54 の作用機序について検討し、IM-54 が酸化ストレス特異的なネクローシス抑制剤であることを証明するとともに、細胞死に影響するミトコンドリア透過性亢進の分子機構がカルシウム負荷によるものと異なることを発見するなど、優れた研究成果を挙げている。また、IM-54 の作用機序に関して得られた知見を応用して、新たな細胞機能制御分子としてネクローシス誘導機能を持つ NT 化合物を開発したことは、阻害・誘起という両面からネクローシスの研究を可能とした点においても高く評価できる。さらに IM 化合物、NT 化合物の標的タンパク質としてミトコンドリア膜状に存在するタンパク質を同定するなど、今後、2 つの化合物を活用することによりネクローシスの分子機構の解明に迫ることが期待され、将来的に、虚血再灌流傷害やがんなどの治療薬の開発に資する成果が得られている。

また、標的タンパク質の特定や結合部位同定のための新しいアフィニティー精製法を開発し、ラマン分光のケミカルバイオロジー研究への本格的な展開を可能にするなど、ここでも代謝調節機構解析のための基盤技術の開発に貢献している。今後は、標的未知の生物活性分子への利用が期待される。

γ -リノレン酸のがん細胞特異的な細胞死誘導作用については、代謝抵抗性の重水素化 γ -リノレン酸を用いることで、代謝物が真の活性種であることを見出している。このアプローチにメタボローム解析的な方法を組み合わせることで、活性種を同定することが期待される。

本プロジェクトは、袖岡幹子研究総括の強力なリーダーシップの下で、細胞死制御グループ、生細胞反応グループ、生細胞解析グループの3グループの連携により、新しい融合領域研究が実施されている。それぞれのグループの成果を他のグループの研究の展開に用いることが計画されており、今後はより有機的な連携が可能と考えられる。JST、理化学研究所のバックアップ体制も十分であり、細胞死制御機構の解明という目標に向けて効果的な運営がなされている。今後は、特許取得などの知的財産面でのサポート、企業との共同研究のサポートが望まれる。

以上を総合的に判断すると、本プロジェクトは優れた研究水準を示したと認められ、戦略目標「代謝調節機構解析に基づく細胞機能制御に関する基盤技術の創出」の達成に資する秀逸な成果が得られたと評価する。

〔総合評価〕 A+（十分な成果が得られた）

以上