

## 研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：オルガネラ形成の遺伝子システムと細胞機能制御
2. 研究代表者名：藤木 幸夫（九州大学大学院理学研究院生物科学部門 教授）
3. 研究概要：本課題解明のため、ペルオキシソームをモデルオルガネラ系としてその形成機構および種々の病態をもたらす障害機構の全容を明らかにすることに取り組んできた。我々独自に分離した13相補性群に分類されるペルオキシソーム形成異常 Chinese hamster ovary (CHO) 変異細胞に対する相補 PEX 遺伝子の単離、同一相補性群ペルオキシソーム欠損症患者細胞からの病因遺伝子のクローニングと変異解析により、12相補性群の全病因遺伝子解明に先駆的に成功した。さらに、14種の PEX 遺伝子産物（ペルオキシシン）のうち、マトリックスタンパク質輸送に関わる PTS1 レセプター、Pex5p や PTS2 レセプター、Pex7p ならびに Pex14p, Pex13p から構成される膜ドッキング装置を介した基本輸送経路を明らかにした。

### 4. 中間評価結果

#### 4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

ペルオキシソーム形成因子、欠損症の病因、オルガネラ形成過程等いずれの研究計画も順調に進んでおり、達成度も評価できる。とくに長年不明であった相補性群 A 群の相補遺伝子 PEX26 のクローニングは評価される。形成因子間の相互作用を解明することはオルガネラ形成過程を知る上で重要であり、この方向に新たな展開が見られる。PPAR $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  などと脂質代謝制御は、当初のペルオキシソーム形成の諸機構とは異なる方向へ行き、他の多くの研究グループで発展をとげている。特に実験的生活習慣病のモデルとなっている。

ペルオキシソームに関するこのグループの視点からの研究は国内外に例を見ない。一般的にオルガネラの形成を解明するという意味からも極めて重要な研究である。論文発表状況も評価できる。研究の質の高さは十分に認められ、ペルオキシソームの分野ではトップグループの1つである。

ポスドク、大学院生等をかなり育てつつ研究を遂行しており、実質的な若い研究者の集団としてよくまとまっている。希望する学生の多い研究室とは思いますが、学生を厳選し、教育にあまり時間を取られることなくじっくりと研究を進めるべきであろうという意見もあった。研究費の使い方に対しては、研究費の額に十分見合った結果を出しているし、研究目的にほぼ合致している。

研究の今後の進め方については、核タンパク質の細胞質/核間輸送の分子機構の解明をプロジェクトの一つにしているが、このプロジェクトよりもペルオキシソームそのものの研究をさらに進展させるべきであろう。オルガネラ形成のための受容体、膜透過、ターゲットシグナルなどについてペルオキシソームだけでなくミトコンドリア等でも解明されて来ているので、「プロテインキネシス」の解明にさらに飛躍的な知見を得る方法が欲しい。

#### 4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

現状での成果は十分出ていると思われる。ペルオキシソームの構造と機能、疾患との関係を解明しつつある。RING Peroxin など膜の形成の dynamics に新しい因子が見出され、またユビキチンの役割と pex5 も新しい。とくに新規ペルオキシシン PEX26 遺伝子

のクローニングは評価できる。論文数は多いとは言えないが、結果は一流の学術誌に発表されており、問題はない。

科学的インパクトは大きい、技術的インパクトは普通である。PPAR $\alpha$  とリガンド (eicosanoid, thiazolidiones) との関連が、創薬や予防で注目されるが、形成との関係、共通点が今一つ明らかでない。

研究に新しい方向が出されており、発表準備中の成果も多く、今後大きな成果が上がると考える。それぞれのペルオキシンの機能解析はむつかしそうだが、期待したい。

特記事項；このペルオキシソーム研究は Zellweger 病の病因遺伝子の探求と高脂血症治療薬という二つの流れの接点にある。

#### 4-3. 総合的評価

日本を代表するオルガネラの研究であり、高く評価する。オルガネラの形成に関しては一般に明らかにすべき問題が多く、本研究によるペルオキシソーム形成機構の解明は他のオルガネラ研究に対して波及効果が大きいだろう。また基礎的なオルガネラ研究と疾病の解明をうまく結び付けている点も評価する。研究そのものは新しい方法を駆使して、多くの発見を行っていることを評価したい。中心となる Zellweger 病の形成因子の差異が明確に示されたのは 12 年前であり、その複雑な疾病遺伝子は、今回の研究を含め次々に解明された。このような流れを見ると着実な研究の発展と判定できる。しかし、一方では、これくらいの大きな研究費のサポートがあると、これくらいの成果は出す責任があると考えするという見解もあった。