

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：微小管ネットワークの動的制御機構の解析

2. 研究代表者名：月田 承一郎

(京都大学大学院医学研究科分子細胞情報学 教授)

3. 研究概要：

本研究は、平成8年10月から平成13年9月まで行われたERATO月田細胞軸プロジェクトの研究のうち、その成果がユニークで将来性があると評価された部分、すなわち「微小管研究」の部分を発展させるために計画された。微小管とは、細胞骨格の一つで、細胞形態形成において重要な役割を果たす。本研究では、そのプラス端とマイナス端において微小管の動態を制御する蛋白質や構造に注目して研究を進め、微小管ネットワークの動的な制御機構を明らかにすると同時に、京都大学におけるクローディンを中心とした細胞間接着・極性研究との融合を目指している。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

月田チームは、細胞の極性を形作る微小管のネットワークについて、これまで発見されていなかった分子を見つけ、細胞の内外を構成する動的メカニズムに迫る解析を行った。すなわち、細胞内微小管のプラス・マイナス両端に存在する構造や分子ごとに、合計5研究課題を設定し、その解析を通じて、微小管ネットワークの動的制御機構を明らかにすることを目指した。研究項目 I では、彼ら自身が発見した分子 PCM-1 の細胞内動態の解析を通じて、Centriolar Satellite (以下 CS) が普遍的に存在するオルガネラであることを確立し、研究項目 II および III では、ノックアウトマウスの樹立とその解析により、二つの・チュブリン分子である TUBG1 と TUBG2 と、中心体と細胞膜をつなぐ分子である ODF2 の機能を明らかにすることに成功している。一方、プラス端に関する解析でも、CLASP 分子群や APC の機能の解明に成功している。

いずれの研究課題の推進においても、彼らの先進的かつ詳細な解析の結果、各種構造や分子の機能に関して、当初は想像できなかった結果も得られている。特にマイナス端グループによる、TUBG1 および TUBG2 機能の非代償的機能の証明や、クローディンにより構成されるタイトジャンクション構造の大きな動的変化などは、彼らの成果により始めて、細胞生物学の分野で認知された現象である。

国内外の類似研究は、月田らに追従するもので、このチームが先導してきたものであることから、独創性に対する栄誉が与えられるべきである。本研究のレベルは国際的にも他の追随を許さぬ高いレベルで推進されており、微小管ネットワークという細胞の機能にと

って極めて重要な構造を解析対象としている点からも、その重要度も極めて高いものであると言える。Centriolar satellite, ODF2 で代表される上皮細胞膜と中心体を繋ぐ機構など、独自の視点から新しい方向を目指しており、世界的に優れた研究である。発見した現象の新規性と、実験技術の確かさと優秀さとは特筆すべきものがある。

継続についての制度変更から、ポストクの優秀な人材を別にしなければならないなど、月田自身の問題ではない。しかし、その後も順調な研究進行である。非常に重要な発見をしているにもかかわらず、チームを構成する研究者は決して多くはない。これは、ひとえに各研究者（技術員を含む）の高い研究推進能力と、充実した研究推進体制のお陰であると考えられる。

研究費は極めて妥当に使われており、その額からは想像できないほど、多くの、かつ高いレベルの成果が得られている。

研究の今後の進め方として、特に分子または構造体の単離に関する新手法の開発は、本研究から生まれるとともに、大きな広がりを持つものと考えられる。これまでに多彩な分子に関しての研究が全て順調に進展した結果、研究課題自体が大きくなっている点が懸念されるが、この点については、各分子の微小管ネットワークの動態制御における機能解析に焦点を絞ることで、より効率的な研究推進が可能となると思われる。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

微小管のプラス端を細胞膜側にアンカーする新規タンパク質の発見、 γ チュープリンの2つのアイソフォームの異なる機能の発見、ODF2 と呼ばれるタンパク質が一次繊毛の形成に必須であることの発見、など微小管ネットワークに関与する新しい構造体の発見や、分子の発見とその動的な性質の解析は、ネットワークの機転となるメカニズムの解析へとつながるもので、大きな成果である。また、プラス端に関しても、CLASP の機能解析による capture site の構造と機能の解明は極めて重要な成果であり、今後、細胞膜下の構造解析と併せて、真核生物の構造や運動に関する新たな知見が得られる可能性が高い。論文としての成果は、とくに昨年度から現れはじめており、今後より大きな成果へと発展すると期待できる。

複雑な細胞の形態形成にまつわる科学的解析において、これまで得られている成果は、その全てが真核細胞或いは哺乳類細胞の基本構造の持つ機能を明らかにする重要な知見を含むものであり、その科学的インパクトは非常に高い。また、研究代表者は、この解析を通じて、幾つかの先進的な細胞生物学的手法の開発にも成功しており、技術的インパクトも高く評価できる。ちなみに、その典型的なものとして、「細胞内オルガネラ分離のための新規ソーティング技術の開発」を上げることができる。

月田博士の冒険的ではあるが確実な問題設定は、今後の発見的成果を期待させるものといえる。上皮細胞膜と中心体を繋ぐ機構は、ODF2 を糸口に大きな発展が期待できる。Centriolar satellite というあたらしいオルガネラの持つ意義も、今後明らかにされるだ

ろう。これまでの発見をもとにして研究を続けるだけで、さらに大きな成果が期待できる。そのうえ、新しいオルガネラソーターを開発、活用する研究をも手がけている。これが完成すれば、その技術的インパクトははかりしれない。

4-3. 総合的評価

微小管のプラス端、マイナス端をキーワードにした2つの研究グループが、それぞれ細胞生物学の広い範囲に関連した重要な発見を行っている。独自の視点から研究を行って、大きな成果を挙げているのは見事である。今後もさらなる発展が期待される時期にあり、優先的に継続すべきである。