

## 研究課題別中間評価結果

1. **研究課題名:**細胞死シグナル伝達分子を標的とした疾患治療薬の開発

2. **研究代表者:** 辻本 賀英 (大阪大学 大学院医学系研究科 教授)

### 3. 研究概要:

がんや神経変性疾患など細胞死制御破綻に起因する疾患の治療へのストラテジの提示を念頭におき、細胞が持つ種々の細胞死の分子メカニズムの解析を行い、細胞死の分子メカニズムの解明という基礎研究において重要な貢献をするとともに、上記疾患の治療のための標的分子の候補や治療薬候補物質を提示することにより疾患治療の観点からも重要な貢献を目指してきた。

### 4. 中間評価結果

#### 4 - 1. 研究の進捗状況と今後の見込み

五つのサブ・テーマについて、予想以上の成果を出しており、現時点では細胞死に関する基礎的知見の蓄積に大きく貢献している点を高く評価する。すべてのプロジェクトが有機的にオーガナイズされ、大きく発展していると考えられる。他人とは異なるアプローチから新しいものを発見し、その展開も適切である。

CypDがMPTに必須な分子であることを同定し、それがアポトーシスに関与せずに、酸化ストレスによるネクローシスに関与していることを明らかにしたことや、CypD欠損マウスに用いての実験系が種々の変性疾患の病態解析(心筋梗塞などの疾患発症など)に役立つことを示したことなど、研究全体を通して予想外の展開が見られている。これからの研究に大きな期待が持てる。

アポトーシス研究においては、代表者の研究グループはBcl-2ファミリー蛋白質の機能解析をはじめミトコンドリア膜透過性制御のメカニズムやDNA障害誘導性アポトーシスのシグナル伝達経路では世界の最先端的な位置を占めており、その研究レベルは高い。特に、ヒストンH1・2の機能についての新知見は重要な発見である。研究成果の多くは主要な国際誌に発表されており、優れていると高く評価できる。

研究代表者は研究全体の方向性と問題点の把握、実効性などの点で優れた能力を有しており、代表者として最適者である。国際会議のChairmanなども多い。スクリーニングなど実用化へむけた取りくみも進んでおり、これまで予想以上の成果を出しているため、今の状態を継続することで良いと思う。残り2年半の成果が楽しみであるので、それなりのサポートがあっただけである。

#### 4 - 2. 研究成果の現状と今後の見込み

2003年以降の発表論文をみても質・量とも充実しており、特に問題となるところは全くない。実用面でもtat-BH4ペプチドは臨床入りの可能性がある。アポトーシス研究分野では国際的にも注目される成果を出しているため、この研究グループからの成果の科学的インパクトは大きい。遺伝学的手法を用いたものは、未だ進行中であるが、成功すれば技術的インパクトがあるだろう。多くの疾患の治療につながる可能性もある。

細胞死に関する先端的研究成果を出しており、今後の更なる研究の発展も望める状況になっているので、これからの成果にも大いに期待したい。遺伝学的手法を用いた解析で得られているという候補クローンから新たな発見が期待される。テーマの治療薬の開発にはまだ距離があるが、これまでの考え方にない治療薬へつながる期待がある。実用化を急ぐ必要がある。また、今後疾患治療の点でも具体的な成果を期待したい。特許も申請可能性についてももう少し検討し、特許を多く出されるよう希望する。

#### 4 - 3 . 総合的評価

細胞死に関する基礎・基盤研究を独創的なアイデアをもって積極的に推し進めており、国際的、科学的にも高く評価できる成果が得られており、新しい治療薬の開発につながっている。JSTとしては本研究課題は残り2年半を継続すべきであると考え、現在進行中のものも含め本研究における費用対効果はほぼ満足すべき状況にあると判断する。