

研究課題別事後評価結果

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：藤木 幸夫(九州大学 大学院理学研究院 教授)

3. 研究内容及び成果：

本研究の目的は、高等生物生命現象の基本体であり細胞機能の担い手であるオルガネラという巨大かつ複雑な構造体の動的存在状態とその制御機構、並びに種々の病態をもたらす障害機構を、最適モデルオルガネラとして脂質代謝等に必須なペルオキシソーム系を用いて明らかにすることにより、細胞核-細胞質間の情報交換機構の問題を含めた「オルガネラ形成の遺伝子システムと細胞機能制御」の基本原理を導き出すことである。ペルオキシソームの形成機構およびその障害機構の全容を明らかにすることは、タンパク質の細胞内選別輸送、オルガネラ形成、生体膜形成など現代分子細胞生物学、生化学の命題(プロテインキネシスとも呼ばれる)を解決すると同時に、形態形成・脳中枢神経系の形成と障害のメカニズム解明につながるなど医学領域への貢献としても重要視されている。研究代表者らが先に独自にクローニングした数多くの PEX 遺伝子(その数はさらに増えると目される)の転写・翻訳産物のオルガネラ形成過程における生化学的機能の解明は次のステップの必須課題である。さらにはペルオキシソームの形成過程とこれらの遺伝子システムの発現プロフィールを時間的、空間的の両面から捉えることにより、遺伝情報の発現および制御機構の全体像を表現型レベルで明らかにすることを目指した。

本研究の開始時はペルオキシソーム形成・制御と障害の分子基盤に対する解答は部分的のみ得られていた状況を踏まえ、ペルオキシソーム形成機構やその障害機構の全貌解明へ向けて研究を推進した。現在までの成果は次の通りである。①ヒトペルオキシソーム欠損症相補性群数の確立、②相補性群 E (1) 群 PEX1-障害ペルオキシソーム欠損症患者変異部位解析ならびに遺伝子型-表現型相関性の発見、③ペルオキシソーム局在化シグナル1型(PTS1)レセプター Pex5p と PTS1 との結合制御因子として熱ショックタンパク質 HSP70 の発見、④Pex5p と Pex7p によるマトリックスタンパク質輸送機構の概要解明、⑤新規変異部位を有するペルオキシソーム形成異常 CHO 変異細胞株の分離、⑥ペルオキシソーム膜タンパク質 PMP34 および Pex16p の輸送シグナルの同定と挿入機構の解明、⑦ペルオキシソーム形成異常 CHO 細胞変異株 ZP167 を用いた順行遺伝学による新規ペルオキシソーム遺伝子 PEX26 のクローニングとヒト相補性群 A (8) 群ペルオキシソーム欠損症病因遺伝子の単離、⑧さらには患者解析による遺伝子型-表現型の相関解析や Pex26p-Pex6p-Pex1p 複合体形成とその不全の分子基盤の解明、⑨アシル-CoA チオエステラーゼのペルオキシソーム増殖制御機能の発見、⑩局在化シグナル (PTS1) レセプター Pex5p の in vitro 移行系の確立と分子メカニズムの解明、⑪ペルオキシソーム膜形成に必須なペルオキシソーム Pex19p の in vitro 輸送系の確立とカーゴ膜タンパク質に対するシャペロン活性とトランスポーター機能の解明、⑫ミトコンドリア分裂に関わるダイナミン様タンパク質障害とペルオキシソーム形態制

御不全の発見、⑬Pex5p および PTS2 レセプター Pex7p のペルオキシソーム膜上ドッキングレセプター Pex14p の機能ドメインならびにオリゴマー形成と機能解明、⑭マトリックスタンパク質輸送に必要な AAA-ATPase ファミリー Pex1p および Pex6p の機能ドメインと複合体形成の解明、など。「多くの PEX 遺伝子産物 (ペルオキシシン) の分子形態と細胞生化学的機能の解明」という課題に対して大きな進展をもたらした。

4. 事後評価結果

4-1 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

ペルオキシソームの膜系に関わる遺伝子の研究を行い、これら遺伝子と疾患の関係について、その相補形を明らかにし、一方でペルオキシソーム形成に関わる新しいペルオキシシン遺伝子 PEX26 等を単離し、それらの機能解析で成果を挙げた。網羅的とまでは言えないまでも多くの諸因子について機能解析を行い、これら遺伝子の欠陥とペルオキシソーム欠陥症との関係をある程度明らかにしたことは高く評価される。しかし、疾患との関係においては分子レベルにおける発症メカニズムの解明に至っていないことが指摘される上に、ペルオキシソーム形成機構についても課題名の「オルガネラの形成機構」という観点からは、解析や考察が十分であったとは言えない。特に後者に関しては、当初目的の「ペルオキシソームの形成過程とこれらの遺伝子システムの発現プロフィールを時間的、空間的の両面から捉えることにより、遺伝情報の発現および制御機構の全体像を表現型レベルで明らかにすることを目指した」という観点からは不十分さが指摘される。多くの課題を並列的に解析し個別には多くの成果を挙げたようであるが、プログラムの推進という見地から各課題のプライオリティを明確にし、系統的な計画推進が望まれる。

自らの発見からスタートし、解析系も開発しながら展開する目的へのアプローチは正攻法であり、疾患との関連においては十分な成果を挙げたと思われる。従って、疾患からの視点とオルガネラ形成の生物学的研究からの視点により、異なる評価がなされ得ることを指摘しておきたい。

論文発表は年間に 5 件程度行われており、数においては十分である。しかし、BBRC への発表が多いことや、研究期間内の国内口頭発表 46 件、ポスター 114 件などからは、発表が個別テーマに分割されすぎる傾向があり「小出し過ぎるのではないか」という指摘もある。疾患との関係で遺伝子同定やその機能解析で成果を挙げたとされる割には、特許申請がなされていない。知的財産権に対する取り組み方の問題が指摘される。

研究の体制、研究予算での人件費と消耗品費等については、特に問題は見られないが、研究代表者のリーダーシップのもと、プログラム全体の目標にフォーカスした研究推進が望まれる。

4-2 成果の戦略目標・科学技術への貢献

オルガネラ特異的タンパク質の選択的輸送機構については多くのことが解明されていないが、本研究では選択的輸送のために必要な遺伝子を複数個同定し、輸送タグ(PTS)の受容体が細胞質とペルオキシソームマトリックス間をシャトルすることを示したことは高く評価される。これはペルオキシソームへの特異的輸送を他のオルガネラへの選択的輸送と比較して考える分子基盤として高

い価値が期待される。ペルオキシシン (PEX) 遺伝子とこの遺伝子の欠陥による病状発症の関連については、上述のごとく評価出来る。

新しい遺伝子の発見および哺乳動物における解析研究は世界水準にあると思われる。また、ペルオキシソームの今後の研究展開に向けた基盤はある程度出来たと評価される。しかし、各遺伝子の解析としてはそれなりに評価されると思われるが、全体として散漫な感があり、SORST の目的からは不十分さが指摘される。この点については中間評価のコメントで既に指摘されており、それらが最終報告に反映されなかったのは残念である。

4-3 総合的評価および特記事項

ペルオキシソームの形成と機能に関わる遺伝子について研究を行い、ペルオキシソーム形成に関わる新しい遺伝子(ペルオキシシン遺伝子 Pex26 等)を単離した。また、これら多くの諸因子について機能解析を行い、これら遺伝子の欠陥とペルオキシソーム欠陥症との関係のある程度明らかにし、疾患における遺伝子の相補形を明らかにした。自らの発見からスタートし、解析系も開発しながら展開した研究成果は疾患との関連においては十分な成果を挙げたと思われる。しかし、分子レベルにおける発症メカニズムの解明に至っていないことが指摘される上に、ペルオキシソーム形成機構についても課題名の「オルガネラの形成機構」という観点からは研究の推進が十分であったとは言い難い。今後は、戦略目標を目指した体系的展開が望まれる。