

研究課題別 中間評価結果

1. **研究課題名:** オートファジーによる細胞内クリアランス機構

2. **研究代表者:** 水島 昇(東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 教授)

3. 研究概要:

本研究の目的は、これまでオートファジーの主な役割として知られていた飢餓時のアミノ酸供給とは別の切り口として、オートファジーによる細胞内クリアランスの生物学的重要性を明らかにすることである。

オートファジー能を欠損したマウス(Atg5 ノックアウトマウス)新生児の解析から、オートファジーによる細胞内の新陳代謝は特に神経系と肝臓で重要であることが示唆された。しかしこのマウスは栄養不良から出生直後に死亡してしまうため、さらなる解析のために神経系特異的 Atg5 ノックアウトマウスを作製した。このマウスは細胞内凝集体を伴う広範な神経細胞変異を生じ、生後4週目頃より進行性の運動障害を呈した。これにより、定常的オートファジーが細胞内クリアランス機構として極めて重要であることが示された。

さらに、受精卵においてもオートファジーが活発に起こっていることを発見した。これは母性タンパク質のクリアランスに貢献している可能性が高く、卵細胞特異的 Atg5 ノックアウトマウスの作製等を行い、その生物学的意義の解析を進めている。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

組織の一部がオートファジー不能となる各種のキメラマウスを解析し、オートファジーが細胞の基本的なクリアランス機能を果たし、その異常が神経系障害や腫瘍形成等の疾患につながることを示した。特に神経変性における異常タンパク質蓄積のメカニズムの解析では、良い成果が得られている。申請時の計画が着実に進められており、研究代表者の強いリーダーシップの下、研究は順調に進展している。また、得られた情報から最も重要な部分を取り出して次の計画を立てており、今後も進展が期待出来る。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

本研究の独自性は高く、オートファジーによる細胞内のクリアランス機能について重要な知見が得られており高く評価できる。また、神経難病やがん等の疾患の理解と対策の上でも非常にインパクトが高い。

酵母で得られたオートファジーに関する知見に基づいてマウスを対象とした研究を進めており、新局面を拓いた点で研究代表者の独自性は高く、世界をリードする研究を展開している。また、インパクトファクターの高い雑誌に多くの論文が掲載されており、質・量ともに成果は十分である。

研究は順調に進んでおり、疾患とオートファジーという新しい視点で新たな局面が開かれると期待する。今後は特許出願も考慮すべきである。

4-3. 総合的評価

本研究の独自性は高く、生物学的にも重要な成果が出ており、高く評価出来る。特に神経変性における異常タンパク質蓄積のメカニズムの解析では良い成果が得られており、費用対効果も高い。オートファジーの新たな側面が見出されており、大きな成果に結びつくことが期待出来る。