

研究課題別 事後評価結果

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： 月田 承一郎(京都大学 大学院医学研究科 教授)

(研究代表者代行： 月田 早智子(京都大学 医学部 教授))

3. 研究内容及び成果

本研究では、細胞軸の大きな構成要素と思われる細胞内の微小管ネットワークの動的制御機構の解明を通して、細胞形態形成の分子機構の理解を深めることを目指した。

研究代表者は、微小管はそのマイナス端で中心体に結合し、そのプラス端を細胞膜側に向けていることから、その両端における制御機構を調べることにした。

マイナス端側に関しては、新規オルガネラ Centriolar Satellite(CS) の構成成分と機能の解明を進め、CSの形成と並行して発現する新規の遺伝子を同定した。また、マイナス端側の重要な因子 γ -Tublinが哺乳動物に2種類存在することを見出し、その機能を明らかにするためにノックアウトマウスを作製した。 γ -Tublin2は脳に発現し、 γ -Tublin2をノックアウトしたマウスはヒトのパーキンソン病様の症状を示したことから、パーキンソン病モデルマウスを作製出来たと言える。

また、マイナス端側に位置する中心体の構成成分として、Odf2(Outer dense fiber 2)蛋白質を新たに見だし、その機能が2個の中心子のうち、より成熟度の高い母中心子にのみ存在するアペンデージ構造の形成と同時に一次繊毛の形成にあることを見いだした。

プラス端側に関しては、capture siteの解明を目指し、GFP可視化技術を駆使した微小管のイメージングにより、微小管が伸張と収縮を繰り返していることを明らかにした。さらに、微小管の動態を制御する分子の候補として、微小管結合タンパク質や微小管プラス端集積因子について機能解析を進め、微小管の安定化に重要であることを示した。また、タイトジャンクション(TJ)の接着分子クローディンを中心とした接着研究と微小管研究の接点を探った。新規なTJ構成タンパク質トリセルリンを同定し、またTJの裏打ちタンパク質であるZO-1/2のノックアウト細胞を作製しその機能解析を進めた。

以上のように研究代表者は細胞の機能と構造という壮大なテーマに、微小管のプラス端とマイナス端という着眼点からアプローチし、当初の目標をほぼ達成し、細胞の機能と構造の理解に迫る成果を上げた。

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

論文総数は必ずしも多くはないが、核となる重要な研究成果がいずれも世界的に評価の高い

一流誌に発表されている。また、特許出願も国内、海外各1件あり、基礎生物学的研究としては評価出来る。

4-2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

ユニークな視点から発想し見出された多くの新しい知見は、細胞の形態や接着と機能の分野の理解に大きなインパクトを持ち、この分野の進展に大きく貢献するものである。また、細胞の構造と機能に関しては、近い将来、細胞生物学の教科書に記されるような高いレベルの成果を上げている。

微小管のプラス端のダイナミックスを可視化する等、本研究成果は世界トップレベルの水準にある。また、細胞接着と細胞軸をつなげようとする研究は比較出来るものがないほど独創的であり、重要度も高い。

この研究の周辺には未開拓な部分が多く、独創的な挑戦が必要であるため、今後この分野の研究にその基礎と経験を持つ本研究グループの研究成果が大きく期待される。また、パーキンソン病態モデルマウスについては、医学等への展開が期待される。

4-3. その他の特記事項(受賞歴等)

平成14年: 上原賞(「細胞間接着装置の分子構築に関する研究」)

平成16年: 日本学士院賞(「上皮細胞間バリアーの分子基盤の解明」)

平成16年: 日産科学賞(「バリアーの分子生物学的研究: クローデイン遺伝子群の解析」)