

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：細胞内モジュレータプロテアーゼの生理機能の解析

2. 研究代表者名：反町 洋之

(財) 東京都医学研究機構東京都臨床医学総合研究所 グループリーダー)

3. 研究概要

カルパインは様々な生命現象の制御を担うモジュレータプロテアーゼの代表と考えられ、その不調により糖尿病や筋ジストロフィーをはじめ多くの疾患を引き起こす。カルパインの作用機序の分子機構を新規活性測定システムの開発などにより解析し、プロテアーゼによる生体制御機構の根本原理を解明する。本研究により、カルパインの関与する疾患の発症の分子機構を明らかにして、その診断・治療・予防に対し、モデルマウス開発をはじめ大きな寄与を成すことが可能となる。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

基質の限定切断により機能調節するカルパインは細胞質内モジュレータプロテアーゼである。哺乳類 CP の変異は致死・疾患を引き起こし、酵母に至るまではほぼ全生物の生体機能に必須である。CP による生体制御の機序を、組織特異的 CP と酵母 CP に注目し、遺伝子改変生物を用いて解析した。現在までに、不活性型 CP 発現ノックインマウスを作出し、筋 CP の Na⁺依存性や筋疾患との関連、胃 CP の膜機能や胃疾患との関連、酵母 CP が介するストレス応答系と液胞膜機能との関連、などを生化学的・細胞生物学的解析により明らかにしており、今後更に詳細な解析を進める。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

遺伝子改変マウスを作出し、これにより新たな知見を得るなど、順調に研究が進展している。この線を押していくことで最終的には極めて高い評価の得られる研究が完成すると期待される。国際的にトップを走る成果をあげており、共同研究も成果をあげている。このままの勢いを維持していけば、今後の見通しは極めて明るい。

4-3. 今後の研究に向けて

現在製作中の多数の遺伝子改変マウスが多くの成果をあげると期待している。

4-4. 戦略目標に向けての展望

着実に研究基盤を固めているので、この線を進めて欲しい。

4－5. 総合的評価

成果は十分に挙がっており、各評価委員とも高い評点を与えている。