

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：糖修飾システムによる神経機能の発現・制御

2. 研究代表者名：平林 義雄（理化学研究所脳科学総合研究センター ユニットリーダー）

3. 研究概要

グルコースは生命を維持するための基本的なエネルギー源であるとともに、グルコース分子自身、さらに脂質部分に付加したグルコースを含め、細胞（間）シグナル分子として機能する重要機能物質である。本研究では、神経系細胞表面に発現する新しいグルコース化糖脂質、ホスファチジルグルコシド(PtdGlc),およびグルコース化スフィンゴ脂質、グルコシルセラミド(GlcCer)の生物機能を、マウス、ショウジョウバエを中心に使い遺伝子・分子レベルで明らかにする。特に、脳内グルコースおよびグルコース化脂質代謝によるニューロン・グリア細胞間の相互作用と神経系の形成・維持機構に関する基礎研究を中心に展開し、中枢神経系を発症原因とする難治疾患の診断と治療への新たなアプローチ法を提供する。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

新しい糖脂質ホスファチジルグルコシド(PtdGlc)の発見、その完全化学構造の決定および生物機能の研究は素晴らしく、研究計画書に比べて比較的進んでいる。またオーファンGPCRの中から、グルコースに応答する新しい GPCR(D-GPCR)を発見し、新たな展開が生じた。国内外の類似研究に比べて、オリジナリティーがあり、レベルも高い。研究費の執行状況は成果に応じてされており妥当であるが、チーム内の1グループの共同研究体制が明らかでない。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

自ら発見した PtdGlc の神経機能の研究を進展させている。グルコシルセラミド合成酵素遺伝子をノックアウト（ヘテロ）および遺伝子導入したマウスを使って、インスリン感受性、糖耐性を研究し、合成酵素活性がエネルギー代謝制御に関与していることを明らかにした。また新しい GPCR(D-GPCR)を発見した。これら新しい現象を沢山見つけているが、メカニズムは想像の域を出ない。Lyso-PtdGlc の受容体を同定したり、D-GPCR の同定と機能解明が進めば、インパクトが高く新たな展開が望める。

4-3. 今後の研究に向けて

発見した現象に対して分子機構が十分説明されていない。PtdGlc の研究に関しては、代表者自身が掲げた「今後の研究課題」の4題が正に注力すべき課題である。即ち、PtdGlc の in vivo における生物学的機能の解明に注力すべきであり、そのためには生合成機構の分子論的な解明が必須である。また、D-GPCR のグルコースセンサーとしての characterization を納得できるデータとして提出されたい。

4-4. 戦略目標に向けての展望

脳内のグルコースおよびグルコース化脂質代謝によるニューロン・グリア細胞間の相互作用と神経系の形成・維持機構に関する基礎研究を中心に展開しており、PtdGlc の生物機能の解明と D-GPCR の同定と機能解析は将来、脳研究、エネルギー代謝等で中枢神経系を発症原因とする難治疾患の診断と治療への新たなアプローチ法を提供する可能性を潜めている。

4-5. 総合的評価

スタート当初は多少の不安があったが、全体として研究は進展している。しかし、現象論が多いので、もう少しメカニズムを明らかにして欲しい。D-GPCR、Lyso-PtdGlc の研究等、顕著な成果が得られつつあり、これらの研究成果をできるだけ早く論文発表する努力が必要である。今後の展開が期待される。