

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名: オルガネラ・ホメオスタシスと代謝調節・高次細胞機能制御

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. 研究概要

脂質代謝など様々な重要な生理機能を担い神経疾患や有用物質生産とも関係の深いペルオキシソームというオルガネラを対象に、そのホメオスタシス(形成と分解)の分子制御とその破綻により起こる代謝障害を、代謝が支配している分子ネットワークの動態解析により解明し、神経疾患の治療薬や診断法・タンパク質・食料生産のための新しい基盤技術を確立する。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況および研究成果の現状

(1) 研究の進捗状況や達成度

・当初計画から見た進捗状況

ペルオキシソーム研究は本研究チームが世界のトップランナーとして築いて来た実績をもとに、意欲的かつ独創性の高い研究を進め、個々の代謝系について着実な成果を挙げつつあり研究計画は順調に進展している。ペルオキシソームの多様な機能については、細胞のホメオスタシスとの関連で解析を進め、ペルオキシソーム欠損変異体を利用して動物、植物、酵母で解析を進めている。しかし、ペルオキシソームの形成と分解の分子制御機序、その破綻で生じる代謝障害の解明を掲げた当初の目的に照らすと、まだ基礎的な解明の域を出ていない。

藤木グループによるペルオキシソームの形成や動態の制御に関わる種々の分子の同定と機能解析は順調に進捗している。方法論的には本 CREST 研究領域の戦略に合致するよう、主にプロテオーム解析に加え、田口グループ、阪井グループと連携してメタボローム解析系をほぼ確立している努力は評価したい。今後は網羅的メタボロームを基盤にした解析的成果を活用して、更に大きな発展的な生物科学の成果につなげて欲しい。

蛍光色素を用いて細胞内の酸化還元状態を観測するレドックスフロールを開発し、ペルオキシソーム内が予想に反して細胞質以上に還元状態にあり、ペルオキシソーム欠損細胞の細胞質は野生型より還元状態にあるという新たな注目すべき現象を発見している。

・新たな発展、方針変更等

全体的には当初計画の範囲内で進んでいると思われるが、いくつかの想定外の知見も得られており、代謝調節とオルガネラ・ホメオスタシスの接点となり得る展開があり、さらなる新展開も期待される。

ペルオキシソームと細胞質の酸化還元状態に関する全く新たな発見は、医学的観点からもその研究成果のさらなる展開が期待される。ペルオキシソームの acyl-CoA oxidase や bifunctional protein は極長鎖脂肪酸の α -酸化反応、特に DHA 生成の最終段階を担う酵素で、その欠損はペルオキシソームの形態異常をきたし、DHA がペルオキシソームの分裂に重要であるとの証拠を得ており、さらに不明だったプラズマローゲンの生理機能解明に踏み込む手掛かりもつかみつつあり、これらの面でも発展を期待する。

・成果の科学的インパクト等

ペルオキシソーム研究、特に合成と分解に焦点を当てた研究として、多くの特異的タンパク質の同定を行うとともに、ペルオキシソームのシステムの全容解明を試みており、国外には相応の研究者がいるが、本チームが担当課題では抜きん出た論文を発表して世界的にも先行しており、国内に競合グループは存在しない。

最近では生理機能に関する研究が進展の兆しを見せているのが特徴。例えば DHA がペルオキシソームの分裂に重要な事実、多価不飽和脂肪酸の生理活性に関する新たな知見の提供、ペルオキシソーム形成の基盤の解明を進めてプラズマローゲンの生理機能解析に向けた解析を行うなどインパクトの高い研究である。

還元状態のプロープの作成と利用に関わる成果は極めて重要でインパクトがある大きな成果だが、論文化が大幅に遅れている点が気になる。

(2) 研究体制について

九州大学グループがヒトやマウス、京都大学グループが酵母・植物病原菌を対象としたペルオキシソーム研究を展開しているが、研究対象、興味の対象が異なる2つの研究組織がほぼ独立して研究を実施している感が強い。現時点では共著論文、学会共同発表が無いが、両グループの成果を合わせてペルオキシソームの機能と作用機序に関して共通・普遍的な議論ができる方向性に進めてほしい。今後、メタボローム解析、酸化還元プロープの活用等で連携が強まることは十分予想されるので、緊密な協力関係の構築を望みたい。

ペルオキシソームの合成と分解の連携研究としては優れており、研究代表者のリーダーシップも発揮されているが、主に動物細胞と酵母に二分され、実体的に連携し、相互補完、相互援助的な役割を担っているとは言い難い。実質的共同研究の推進に努力して欲しい。

(3) 研究費の執行状況

両グループとも成果が生まれており特別な問題点はないと判断される。研究への貢献を考えると阪井グループの予算が多いように見えるとの意見もあるが、この費用は今後、メタボローム解析やレドックスポテンシャル解析など両グループの研究連携の要となる研究への先行投資と考えており、メタボローム研究、酸化還元電位の測定結果を中心に相互補完的な共同研究を行い、共同発表論文、共同学会発表などに繋げる成果の創出を期待している。

4-2. 今後の研究に向けて

(1) 今後の研究の進め方は適当か

研究の方向性に関しては当初掲げた目標の基礎研究の域を脱し、生理機能の解析、代謝異常研究などより応用的色彩の強い方向への研究を進め、メタボロームに貢献する研究を進めるべきである。世界トップレベルのペルオキシソーム構築の研究を背景に代謝面で着実に成果が生まれつつあり、残された期間で後一步深めてさらに大きな成果が生まれることを期待する。

今後は、九州大学グループと京都大学グループとがこれまで以上に実質的な緊密な共同研究体制を作り、京都大学グループから研究費配分額に即したより多くの成果が出されることを期待する。

(2) 今後見込まれる成果について

着実に当初の計画を実行しており、本プロジェクト終了までにはインパクトの高い研究成果が期待できる。ペルオキシソームの多彩な機能、神経疾患等の病態との関連についてはメタボロームの技術を応用することで、新たな展開・社会的なインパクトに結び付けて欲しい。

各グループが個別の生物について成果を挙げてきているが、これらの成果を単に個別のグループ、個別の生物の成果に終わらせるのではなく、高い視点から成果全体を統合・整理・活用し、医学・生物学的に普遍的に大きな意味をもつ研究に仕上げて欲しい。

4-3. 総合的評価

この分野の世界のトップランナーとして概ね計画に従って順調に研究が進んでいるが、CREST の研究領域の戦略目標を達成するためには、強力な更なる連携推進が必要である。

研究代表者の研究の中心はペルオキシソームの形成機構で、世界的に見ても優れた成果を挙げてきている。本 CREST 研究では、代謝の面からペルオキシソームの恒常性や機能を解明することが目的とされている。現在までに、ペルオキシソーム動態制御系の解析については順調に成果が得られ、代謝面では DHA がペルオキシソームの分裂に重要な役割を果たすこと、プラズマローゲン生合成が Far1 により制御されることなどが明らかにされ、これらの成果は本プロジェクトの目標からも評価できる。しかし、脂質を中心とするメタボローム解析は現時点では不十分な状況にあり、何を指すのかも必ずしも明確でないので焦点を絞ったプロジェクト後半での成果を期待したい。阪井グループは、ペルオキシソーム形成傷害細胞のレドックス動態やこれに関連するメタボローム解析、植物病原菌の病原性発現におけるペルオキシソーム代謝など焦点を絞った研究を行っている。

藤木グループも坂井グループも夫々成果が挙がっているが、それらは各グループの従来の延長線上の発展が中心で、本 CREST 研究での戦略目標であるメタボローム解析上での発展とは趣が異なるともいえる。目標として設定した研究テーマをより積極的に推進すべきであろう。

その上で、最終的には九州大学グループと京都大学グループが構築した夫々の成果を、強い協力関係を存分に活用して検証・発展させ、対象の生物系を超えた general な概念の導入に繋がる大きな展開に発展させて欲しい。

面白い発展は認められるが全体像や社会的な価値が見え難いので、病態との相関の解析などマクロな視点から臨床応用や、生物学的な成果に繋がる成果を出し、社会的なインパクトを強調する工夫が必要である。論文発表は特に「質」の点で十分とは言い難く、今後の成果を活用してよりインパクトファクターの高い雑誌に publish することを期待したい。