

科学研究費助成事業（基盤研究（S））研究進捗評価

課題番号	17H06164	研究期間	平成29(2017)年度 ～令和3(2021)年度
研究課題名	オルガネラ膜特異的脂質環境の細胞内情報発信プラットフォームとしての新機能の解明	研究代表者 (所属・職) (令和5年3月現在)	新井 洋由 (東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・客員研究員)

【令和2(2020)年度 研究進捗評価結果】

評価	評価基準
A+	当初目標を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる
○	A
A-	当初目標に向けて順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれるが、一部に遅れ等が認められるため、今後努力が必要である
B	当初目標に対して研究が遅れており、今後一層の努力が必要である
C	当初目標より研究が遅れ、研究成果が見込まれないため、研究経費の減額又は研究の中止が適当である
(意見等)	
<p>本研究は、オルガネラ膜特異的な脂質環境が細胞内シグナル伝達のプラットフォームとして機能するというユニークな仮説を証明することを目指している。これまでにリサイクリングエンドソームの細胞質側に濃縮されるホスファチジルセリンが、Hippo-YAP 経路の制御に関わること、DNA センサーである STING の機能にゴルジ体局在が必須であることなどの重要な発見を行っており、順調に研究が進展している。なお、スクリーニングの計画では、若干の遅れが見られるが、研究計画全体としては、研究成果が上がりつつあることから今後期待したい。</p>	

【令和5(2023)年度 検証結果】

検証結果	当初目標に対し、期待どおりの成果があった。
A	<p>本研究では、近傍タンパク質ビオチン化法と特異的脂質認識プローブを用いて、初期エンドソーム、リサイクリングエンドソーム、トランスゴルジ/トランスゴルジネットワーク膜、ラッフル膜などに局在する分子群とそれらの相互作用を詳細に解析し、リサイクリングエンドソーム膜ホスファチジルセリンによるがん増殖に関与する Hippo-YAP 経路の制御機構、細胞質 DNA 応答性分子 STING のオルガネラ膜脂質による制御機構並びに、小胞体酸化リン脂質によるマスト細胞シグナル活性化機構などを解明している。これらの生命現象は、オルガネラ脂質の特異的な分布がオルガネラ間の膜輸送に特異性を付与するとともに、細胞内シグナル伝達のプラットフォームとして機能することを意味している。また、オルガネラ膜脂質の細胞生物学的な特性であるオルガネラ膜脂質ドメインの理解から、がん、アレルギー、自己免疫疾患に対する治療標的分子群（ATP8A1、STING のシステイン残基、PAF-AH2 など）を見いだしている。</p> <p>総じて、本研究では、学術的な価値が極めて高い成果を得るにとどまらず、創薬分野への波及効果が期待できる成果を得ている。</p>