

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）（基盤研究（S））中間評価

課題番号	21H05029	研究期間	令和3(2021)年度 ～令和7(2025)年度
研究課題名	脂質過酸化が関与するネクローシスの分子機構解明への化学的挑戦	研究代表者 (所属・職) (令和5年3月現在)	袖岡 幹子 (国立研究開発法人理化学研究所・開拓研究本部・主任研究員)

【令和5(2023)年度 中間評価結果】

評価	評価基準	
	A+	想定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	順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる
	A-	一部に遅れ等が認められるため、今後努力が必要であるが、概ね順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる
	B	研究が遅れており、今後一層の努力が必要である
	C	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
(研究の概要)		
<p>本研究は、酸化ストレスによって引き起こされるネクローシス及びこれと関連性の高い細胞死として知られている NETosis、Ferroptosis について、その分子機構を解明することを目指している。研究代表者がこれまでに見いだした抑制剤と促進剤をベースに、独自に開発した小分子ラベル化法を活用することで標的タンパク質及びその複合体を同定し、さらに細胞死誘導刺激との関係を明らかにして、脂質過酸化によりネクローシスに至る全体像を明らかにすることを目指している。</p>		
(意見等)		
<p>研究代表者が独自に開発した IM-<i>O</i>-NBD プローブを用い、ネクローシスの抑制に関連する標的候補タンパク質をミトコンドリア内膜から複数発見した。NETosis、Ferroptosis に関してもケミカルプローブを用いた分子標的の同定に研究成果を上げている。特に NETosis に関しては、これまでに見いだしている DDS 化合物の構造展開と <i>O</i>-NBD 化したプローブを用い、複数の標的候補タンパク質の同定に成功している。NETosis の評価系を新たに確立し、これを用いて化合物ライブラリーから複数の NETosis 阻害剤も発見した。またそのうちの一つを用いることで、リソソーム中の Myeloperoxidase (MPO) が NETosis における脂質過酸化物の生成に重要な役割を果たすことを見いだした。研究は計画どおり順調に進んでいる。今回見いだされたこれらのタンパク質の機能解析により、脂質過酸化とネクローシスや NETosis、Ferroptosis との関連について、分子レベルでの機構解明が期待される。</p>		