

科学研究費助成事業（基盤研究（S））中間評価

課題番号	22H04982	研究期間	令和4(2022)年度～ 令和8(2026)年度
研究課題名	疾患と老化に対抗するオートファジーの分子機構と制御因子の作動原理の解明	研究代表者 (所属・職) (令和6年3月現在)	吉森 保 (大阪大学・大学院生命機能研究科・教授)

【令和6(2024)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
<p>(研究の概要)</p> <p>細胞内の高分子や構造物を分解してリサイクルするオートファジーは、真核生物の細胞に普遍的に備わる細胞の恒常性維持に必須のシステムである。本研究は、オートファジー抑制因子として研究代表者が発見した、RubiconとLC3を手掛かりにして、オートファジーの分子機構において未解決である4つの課題、オートファジー制御の鍵分子の普遍的作動原理、膜創成機構、選択的オートファジー機構、疾患発症と老化におけるオートファジーの役割について解明を目指す研究であり、多面的なアプローチによりオートファジーの意義の統合的理解を深めるものである。</p>		
<p>(意見等)</p> <p>研究計画調書で示された4つの研究項目のいずれにおいても一定の研究成果が得られ、また既に一部は論文発表もされており、研究は着実に進展していると評価できる。オートファジー制御原理については負の制御因子であるRubiconの新規相互作用因子を同定し、それらもまたオートファジー制御に関わることを見いだしている。またLC3の非オートファジー機能として、LC3パラログGABARAPsサブファミリーの寄与とそれらに関わるマイクロオートファジーが膜修復機能を担うこと、そしてその機能と老化との関連を示唆する結果が得られている。また、選択的オートファジーの分子機構については損傷したリソソーム修復に関わる転写因子TFEBの機能的相互作用因子の同定にも成功しており、これらについては今後更なる研究の発展と分子メカニズムの全容解明が期待できる。なおクライオ電顕によるLC3-TRPML1の非オートファジー機能複合体、あるいはRubiconの立体構造解析については条件検討を重ねることで今後の更なる進捗を期待する。</p>		