

科学研究費助成事業（基盤研究（S））研究進捗評価

課題番号	25221302	研究期間	平成25年度～平成29年度
研究課題名	ストレスシグナルの動的制御機構解明による創薬基盤の確立	研究代表者 (所属・職) (平成30年3月現在)	一條 秀憲（東京大学・大学院薬学系研究科・教授）

【平成28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	当初目標に向けて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-	当初目標に向けて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)

本研究は、細胞の機能維持に係る4つの酸化、浸透圧、小胞体、及びミトコンドリアストレスに焦点を当て、ストレス受容から細胞応答に至る一連のシグナル分子機構を解明するとともに、新たな創薬基盤の創成を目指している。

これら4点のうち、酸化ストレスに関してはE3リガーゼによるASK1ユビキチン化機構を解明し、ミトコンドリアストレスではPGAM5欠損マウスを用いて代謝性ストレスの解析に成功した。

さらに、浸透圧ストレスに関しては、ASK3活性制御・結合因子候補を確認している。また、小胞体ストレスに関しては、SOD1とDerlin-1結合阻害剤を取得し、さらにそれが筋萎縮性側索硬化症(ALS)モデルマウスの病状を改善するという特筆すべき成果を得ている。

以上から、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と判断する。

【平成30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	4種類のストレス応答すべてにおいて、分子基盤、病態モデル作成や構造解析について広範な研究遂行がなされており、その成果は高いimpact factorの論文として報告された。さらに、研究成果の社会への周知も行われている。
	生体には極めて多種多様なストレス pathway があり、主たる pathway のみが創薬の対象となることから、今後の <i>in vivo</i> モデルにおける当該 pathway の定量的評価と創薬適用研究の発展を期待する。