

平成22年度 新学術領域研究（研究領域提案型） 中間評価結果（所見）

研究領域名

活性酸素のシグナル伝達機能

研究期間

平成20年度～平成24年度

領域代表者

赤池 孝章（東北大学・大学院医学系研究科・教授）

領域代表者からの報告

1. 研究領域の目的及び意義

活性酸素は、生体分子に非特異的な化学損傷をもたらす単なる毒性因子ではなく、精密に制御されたシグナル伝達機構の担い手であるというコンセプトが生命科学分野に広く受け入れられつつある。本領域研究では、化学と生物系が融合したケミカルバイオロジーの新たな視点から、活性酸素によるシグナル伝達研究を展開することにより、多彩な生命現象と疾患病態に関与している活性酸素の生理機能の解明と生物種に普遍的に発現されている活性酸素シグナルの統合的理解を目指している。具体的には、活性酸素のシグナル伝達経路を構築する、「活性酸素シグナル形成」、「シグナル・センサー分子機能制御」、「エフェクター分子機能制御」の3つの経路を対象研究分野とし、活性酸素シグナルの受容からエフェクター分子による制御機構の解明に向けた研究を、分子～細胞～個体レベルで幅広く総合的に展開する。このために、生物化学、生化学、化学、細胞生物学、分子生物学、薬学、医学生物学等の幅広い分野の第一人者が一堂に会してそれぞれの専門分野を探究しながら、互いに効果的な有機的連携を図り、領域研究を推進する。本領域の成果は、生命科学の幅広い分野における学術展開に資するとともに、メタボリックシンドローム、感染・炎症、老化、発がんなどの病態解明と抗酸化的な予防対策・治療戦略の確立のための基盤となるものである。

2. 研究成果の概要

活性酸素シグナル形成、センサー分子制御、エフェクター分子制御の3つの経路を対象として、計画研究・12課題と公募研究・16課題により、活性酸素シグナルの分子基盤の解明に向けた研究を、分子～細胞～個体レベルで総合的に展開している。特に、これまでシグナル形成とエフェクター分子制御に関する研究で大きな成果を上げている。例えば、活性酸素の新規蛍光プローブを多数合成し、それらを用いた活性酸素のライブイメージング法を開発した。また、植物～動物細胞まで広く分布している主要な活性酸素産生システムである各種Noxホモログのユニークな活性酸素生成制御機構が明らかとなった。今後、生物種に普遍的な活性酸素シグナル機能の基盤となる時空間生成制御機構の解明が期待される。一方、活性酸素の2次シグナル・センシング機構では、新規環状ヌクレチド8-ニトロ-cGMPが主要な2次シグナル分子として同定され、動物細胞の酸化ストレス応答のみならず、植物の気孔制御にも関与しており、生物界において幅広くシグナル機能を発揮していることが分かった。活性酸素シグナル形成・センシング機構は、世界的にも本領域メンバーの貢献が大きい分野である。実際、本領域研究は、活性酸素関連分野では世界でも類を見ない程多彩で高いレベルの研究組織となっており、研究の遂行のみならず、研究者育成や情報発信の場としても十分その使命を果たしている。本領域研究の成果は、基礎生物学、植物学、医学生物学を含めた生命科学の幅広い分野における学術展開に資するものである。

審査部会における所見

A（研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められる）

本研究領域は、活性酸素を生理的なシグナル伝達機構の担い手としてとらえ、活性酸素の生理的役割を解明しようという新たな試みである。

化学と生物学の融合によるケミカルバイオロジーの立場から活性酸素検出に用いる新規ケミカル・プローブの開発も進められており、総括班の支援事業を通して多くの研究者に共有されるなど、その波及効果も大きい。若手研究者の積極的な支援など研究領域のマネジメントも良好であり、順調に研究成果を挙げている。活性酸素の細胞毒性については既に知られているが、さらに、この毒性をも視野に入れながら、シグナル伝達物質としての活性酸素の役割を探るという視点を加えることが望ましいとの意見があった。さらに、癌を始めとした疾患との関連性もさらに追及することが望ましいとの意見もあった。また、植物におけるシグナル物質としての活性酸素研究を発展させることにより、動物と植物における活性酸素シグナルの共通原理の解明など、大きな研究成果が期待できる。