

平成30年度「新学術領域研究（研究領域提案型）」事後評価結果（所見）

領域番号	3501	領域略称名	オートファジー
研究領域名	オートファジーの集学的研究：分子基盤から疾患まで		
研究期間	平成25年度～平成29年度		
領域代表者名 (所属等)	水島 昇（東京大学・大学院医学系研究科・教授）		
領域代表者 からの報告	<p><u>(1) 研究領域の目的及び意義</u></p> <p>生体の形成と機能維持には、構成成分の合成とともにそれらの適切な分解処理も重要である。細胞内には、タンパク質、脂質、糖質、核酸、およびそれらの集合体としての小器官などが存在しており、細胞内分解系はこれらの代謝回転や品質管理を担っている。オートファジーはリソソームを分解の場とする、細胞内の主要分解システムである。これまで日本が中心となってオートファジー関連因子の同定や基本生理機能の理解を進め、その結果オートファジーが、飢餓時のアミノ酸プール維持、初期胚発生、細胞変性抑制、細胞内侵入細菌分解、がん抑制、炎症制御などの多彩な生命現象と関連することが明らかになった。</p> <p>オートファジー研究は今後、メカニズムの全容解明、ヒト疾患との関連を含めた生理・病態生理学的意義の解明などの重要なフェーズに入っていくと考えられる。本計画では、無細胞系構成生物学、構造生物学、細胞生物学、マウス等モデル生物学、ヒト遺伝学、疾患研究を有機的に連携させたオートファジーの集学的研究体制を構築し、日本発の独自性高い研究を総合的に推進させることを目的とする。オートファジーは、細胞生物学、生化学、代謝・栄養学、発生学、神経科学、免疫学、腫瘍学、炎症医学、抗加齢医学など、多岐にわたる基礎研究、応用研究、臨床研究と密接に関係するため、本領域の成果は生命科学・医学の発展に貢献すると考えられる。</p>		
	<p><u>(2) 研究成果の概要</u></p> <p>オートファジーの分子機構と膜動態の解析では、オートファジー誘導、オートファゴソーム形成初期～後期～リソソーム融合、リソソームによる膜分解にいたる全過程で大きな進展が得られた。特に計画研究の構造生物学（野田展生）グループを中心とした共同研究が効果的であった。オートファジーの特異性の研究でも、多様な選択的基質（オルガネラを含む）やそれらの認識に関わるアダプターの発見、マクロオートファジー以外の多様なオートファジーによる選択的基質分解機構の解明などで進展があった。生理・病態生理機能の解析では、神経変性疾患、肝疾患、感染症などに関して、動物モデルとヒト疾患を結びつけうる成果が得られた。哺乳類以外でも、植物、昆虫、線虫、原虫、酵母などの多様なモデル生物でオートファジーの意義が解析された。オートファジー制御化合物の探索では、スクリーニング系の確立と、複数の制御化合物の取得がなされ、これらの一部は特許申請に至った。以上の研究の多くで領域内共同研究が積極的に行われた。</p> <p>総括班では公開形式の班会議、若手の会、国際会議の開催、WEBでのオートファジーフォーラムの開設と運営、プロトコル集の公開、オートファジーデータベースとの連携などを行い、日本のオートファジー研究の拡大を図った。さらに国際活動支援班を設置して国際連携を構築した。</p> <p>以上、本領域は国内のオートファジー研究者が有機的に連携した世界に類を見ないオートファジーの集学的センターとして機能し、それによって多くの研究成果を得ることができた。</p>		

<p>科学研究費補助金審査部会 における所見</p>	<p>A+ (研究領域の設定目的に照らして、期待以上の成果があった)</p>
	<p>本研究領域はオートファジーの分子機構と生理・病態生理学的意義の解明を目指し、オートファジーの誘導・形成に関わる詳細な分子機構解明、リソソームの新たな機能の発見、関連タンパク質の分子構造理解など広範囲に重要な成果を上げている。特に医学領域では、動物モデルとヒト疾患を結びつけうる成果を上げ、オートファジー制御化合物の発見や特許取得などは、臨床への応用を期待させるものであり、その波及効果は十分である。これら世界に冠たる実績を上げたことから、期待以上の成果があったと評価できる。</p> <p>これらは個々のメンバーの努力もさることながら、領域代表者を中心とした計画研究代表者の科学的実力と牽引力に負うところが大きい。また、基礎、医学領域にまたがる計画研究と公募研究、計画研究同士の積極的な共同研究も大きな成果に結びついた一因と考えられる。さらに、実験手法の<sup>はん</sup>プロトコル化、国際会議の開催など成果の公表についても十分な努力がなされていることや、「若手の会」の開催を通じて積極的に若手研究者を鼓舞し続けたことも評価に値する。</p> <p>このように、本研究領域の成果は非常に高いものであり、研究領域発足時と比べてオートファジー研究は成熟段階に入ったようにみえる。今後、オートファジー研究としてどのような新しい分野を切り開くことができるかが大きな課題となるであろう。今後のより一層の発展が期待される。</p>