

科学研究費助成事業（基盤研究（S））研究進捗評価

課題番号	16H06388	研究期間	平成28(2016)年度 ～令和2(2020)年度
研究課題名	リソソームでの自然免疫系と代謝系のクロストークに関わる分子細胞基盤の解明	研究代表者 (所属・職) (令和3年3月現在)	三宅 健介 (東京大学・医科学研究所・教授)

【令和元(2019)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、Toll-like Receptor(TLR)による核酸認識と核酸代謝の関係、TLR と mammalian Target of Rapamycin(mTOR)のクロストークについて、分子生物学的及び細胞生物学的手法を用いて解析し、リソソームにおける代謝系と自然免疫系との関係を統合的、高次的に理解することを目指している。

グアノシンに対する TLR7 の応答を報告しており、研究が当初の計画どおり順調に進行している。RNase の欠損マウスの解析についても、核酸認識 TLR の関与についての検討が進んでいると考えられる。TLR のリガンドの同定については内因性レトロウイルスが活性化された細胞を用いることで、更なる進展が期待できる。

また、Lysosomal Signaling Cluster (LYSC)における TLR と Mammalian target of rapamycin complex 1(mTORC1)の相互作用については TLR7- TNF receptor-associated factor 6 (TRAF6)と TRAF3-mTORC1 を含むリソソームが ADP-ribosylation factor-like protein 8B (Arl8b)依存的に細胞膜直下で LYSC を形成する可能性が示されており新しい展開も期待できる。ヒト疾患と本研究の結果が病態の進展に関与することが示されれば、更にインパクトが上がることを期待できる。

【令和3(2021)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	当初の研究目的であるリソソームにおける代謝系と Toll 様受容体 (TLR) を介した自然免疫系のクロストークを明らかにするとともに、TLR の新しいリガンドを同定し、ヒトのヒスチオサイトーシスの病態解明につながる成果を上げるなど、当初の計画どおりの研究成果が達成された。 研究成果は、国際的に著名な学術誌に掲載されており、成果の公表という点でも申し分ない。