

科学研究費助成事業（基盤研究（S））中間評価

課題番号	19H05649	研究期間	令和元(2019)年度 ～令和5(2023)年度
研究課題名	生体の酸化ストレス応答の分子メカニズム解明とその疾病予防・治療への応用	研究代表者 (所属・職) (令和3年3月現在)	山本 雅之 (東北大学・医学系研究科・教授)

【令和3年(2021)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-	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	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
(研究の概要)		
<p>本研究は、酸化ストレス応答に重要な役割を果たす KEAP1-NRF2 系の調節機能、特に複数のシステインを介した酸化ストレス受容の分子メカニズムを生化学、細胞生物学、構造生物学を駆使して明らかにした上で、様々な病態モデルに還元し、疾病予防・治療に応用しようとする、独創性の高い包括的な課題である。</p>		
(意見等)		
<p>本研究は、KEAP1-NRF2 系制御による酸化ストレス感知メカニズム解明、構造と機能の関連性の解析、種々の疾患における KEAP1-NRF2 系制御の重要性の解明の三つの柱から成っており、研究全体としてはおおむね計画どおりに研究が進んでいる。</p> <p>特に、感知メカニズム解明においては、KEAP1 が複数のセンサーシステイン残基を使い分けて多様な環境ストレスに対応していることを見いだすなど優れた成果が出ている。</p> <p>疾患との関わりについては、食道上皮において NRF2 欠失細胞と正常細胞が混在するマウスを作製して化学発がん剤は NRF2 欠失細胞に対しては発がんを誘導しないことを見だし、がん微小環境においては免疫細胞での NRF2 活性化が腫瘍抑制に重要であることなど、ストレス防御における重要性を明らかにしている。また、NRF2 遺伝子欠失マウスを宇宙で滞在させた結果、加齢変化が加速していることから、宇宙ストレスにおける NRF2 活性化の重要性を発見するなど今後の発展が期待できる。</p>		