

## ERATO 水島細胞内分解ダイナミクスプロジェクト中間評価概要書

【研究総括】水島 昇 (東京大学大学院 医学系研究科/教授)

【評価委員】(敬称略、五十音順)

米田 悦啓 (委員長、医薬基盤・健康・栄養研究所/理事長)  
内海 英雄 (副委員長、九州大学/名誉教授、静岡県立大学/客員教授)  
加納 ふみ (東京工業大学科学技術創成研究院/准教授)  
笹井 理生 (名古屋大学工学研究科/教授)  
佐藤 美由紀 (群馬大学生体調節研究所/教授)  
松井 久典 (武田薬品工業株式会社リサーチ/主席部員)

ERATO 水島細胞内分解ダイナミクスプロジェクトの全体構想は、研究総括の専門領域である分子生物学に、生物物理学及び数理科学を融合させることにより、オートファゴソームや細胞内オルガネラのメゾスコピックな構造動態と、それらを制御するミクロスコピックな分子特異性の両者を包括して、多階層にまたがる現象についての新しい概念の発見と技術開発を目指す挑戦的・創造的な研究プロジェクトである。これより、これまでのオートファジー研究から生まれてきた様々な疑問点に挑戦するばかりでなく、オートファジーでは説明できない生命現象の解明や、オートファジー以外の未知の生命現象の発見に挑戦するという構想となっており、想像を超えた大きな研究成果が期待できる。さらに、オートファジー依存的・非依存的機構の双方を理解することにより、将来的には、細胞内分解機構を軸とした新たな精密医療実現への貢献が期待される。

プロジェクトの運営体制としては、研究構想を実現するために、オルガネラ動態解析、生理機能解析、数理モデリング、および、採択後に構想された分子・進化を加えた4つのグループを柱とし、それぞれが融合して研究を推し進める学際的アプローチを採用している。数理生物学と実験生物学の研究者など、全くバックグラウンドが異なる研究者同士の共同作業は難しい場合が多いが、プロジェクト研究員以外の研究者や大学院生を含めた全研究者をひとつの大部屋に集めた「アンダー・ワン・ルーフ」の下、半年毎に座席をローテーションするなどの工夫により、異分野の研究者交流が極めて効果的に実現されている。また、その結果、プロジェクト開始当初においては、研究計画の具体性に若干曖昧な点もあったが、約2年の期間でグループ間を超えた融合連携研究が多数行われ、極めて優れた成果を多く挙げている。これは、研究総括のリーダーシップによる運営の賜物であり、本プロジェクトで大きく開花したことは特筆に値する。これに加え、各グループリーダーはオートファジー分野や数理分野で経験を積んだ若手研究者であり、成果と同時に新たな学問的展開、人材育成が期待できる体制になっている点も評価できる。

研究の達成状況としては、4つの研究グループが着実に成果を挙げており、基盤となるオートファジー関連の新規因子発見やメカニズム解明が進展している。特に、オートファゴソームの特殊な膜動態が膜とタンパク質の物性で説明できることを示した研究成果や、細胞内液-液相分離の多様な姿を数理モデルと顕微鏡観察を組み合わせる明らかにし、オートファジーにおける液滴動態の新しい概念を見出した成果など、今後の発展が期待される非常に興味深い成果が得られている。また、これまで百年来の謎であった水晶体が透明化する機構について、オートファジーに依存しないオルガネラ分解機構を発見し、その鍵分子である HRASLS を同定するなど、オートファジー研究の枠を越え、細胞内オルガネラ分解の包括的理解に向けた極めて独創的な成果が得られている。なお、オルガネラ粒子多変量解析法については、当初予定の変更により現状では技術確立の段階であるが、今後、経時的変化を定量的に測定する手法として確立されることを期待する。

当初想定されていなかった展開としては、上記の水晶体での大規模オルガネラ分解におけるサイトゾルリパーゼによる新たな分子機構の発見や、肺のサーファクタント産生機構の解明、また、小胞体タンパク質 VMP1 によるリポタンパク質分泌機構の発見などが挙げられ、これまでの計画以

上の新しい展開が期待される。

本プロジェクトにおいては、個体レベルでのオートファジーの生理的意義の理解に向けたゼブラフィッシュやマウスを用いた研究により、先行研究では得られなかった成果が得られており、特筆すべき科学への貢献と評価できる。また、オートファジー以外の機序に基づく興味深いオルガネラ分解制御機構が提案されたことは、単に学問的貢献に止まらず創薬研究にも大きく貢献するものと評価できる。さらに、基質の選択的取り込みを液滴と膜の相互作用（濡れ効果）で説明できることを数理モデルと実験の両面から示した結果は新しい概念の提唱であり、細胞生物学の分野に大きなインパクトを与えるとともに、液滴を介した生命現象全般への波及効果も見込める。これらに加え、開発した広域三次元オルガネラ解析（3D-CLEM）法は、オートファジー動態を捉えることが出来る高精度、広範囲の情報を取得する技術であり、オートファジー研究以外の細胞生物学の他分野にも貢献する技術であると期待される。

社会・経済への貢献については、本プロジェクトは基礎研究に根ざすものであり、創薬そのものや医療機器開発などを目指してはいないが、オートファジー不全マウスやオートファジーモニターマウスといった実験動物リソースは、オートファジーを正しく理解した上での創薬や疾病予防、さらには精密医療につながる知見を得られる可能性が高く、将来的には大きな社会的貢献が期待できる。また、プロジェクトで開発したオルガネラ動態解析技術が汎用性の高い実用化レベルに至れば、研究者のすそ野が広がり、オルガネラ研究が促進されると同時に、研究者の育成を経て科学研究の持続性にもつながると期待される。これら技術が関連研究者に広く活用されるためには、製品として提供されることが重要であり、そのためには技術の知財化が今後必要となると考えられ、大学知財部門との連携による知財化の可能性について検討を期待する。

以上を総合すると、本プロジェクトは全体的に順調な進捗にあり、戦略目標「多細胞外微粒子により惹起される生体応答の機序解明と制御」の達成に資する十分な成果が得られていると評価できる。

以上