

## ERATO 水島細胞内分解ダイナミクスプロジェクト事後評価報告書

【研究総括】水島 昇(東京大学 大学院医学系研究科 教授)

【分科会委員】(敬称略、五十音順)

内海 英雄 (副委員長; 静岡県立大学 薬学部 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 情報学研究科 客員教授)

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)

米田 悦啓 (委員長; 阪大微生物病研究会 理事長)

【研究プロジェクトの概要、設定および運営に対して】

ERATO 水島細胞内分解ダイナミクスプロジェクトは、細胞内の機能因子であるタンパク質とオルガネラのオートファジーによる分解を、革新的な計測技術開発、脊椎動物での意義とメカニズムの包括的な理解、数理モデリングによる膜動態シミュレーション、および分子進化的な理解により明らかにしていくことを目指して発足した。これまでのオートファジー研究における様々な疑問だけでなく、オートファジーでは説明できない細胞内の生命現象の理解や、オートファジー以外の未知の生命現象の発見に挑む研究構想であった。この研究構想の実現に向けて水島研究総括は、「異分野を積極的に融合させた新概念の創出」、「定量性のある新しいテクノロジー」、「オートファジーを超えた細胞内分解研究の開拓」の3つの挑戦的な柱を掲げ、それら全てにおいて優れた研究成果を創出したと高く評価できる。細胞生物学的な解析が中心だったオートファジー研究に、新しい定量解析法の開発や、数学・物理学・進化生物学の視点を組み込み、新たな知見を見出したことは、オートファジー研究だけでなく医学・生物学分野全般への新たな研究の方向性として波及効果も期待できる。

本プロジェクトは、①オルガネラ動態解析、②生理機能解析、③数理モデリング、④分子・進化の4つの研究グループで構成され、アンダーワンルーフ方式で研究総括、グループリーダー、研究員らとヘッドクォーターが密に連携し、効率的に運営された。研究分野が異なる研究者との議論は困難を伴うことが多いものの、定期的に席替えを行い専門の異なる研究者同士のコミュニケーションを促進するなどの工夫により、グループ間連携や異分野研究の融合が非常にうまく機能していたと高く評価できる。このような真の異分野研究の融合を促す取り組みは、研究プロジェクトの運営にとどまらず、研究者教育の観点からも特筆に値する。また、グループリーダーやヘッドクォーターに若手研究者を積極的に登用して育て上げることで、人材育成にも大きく貢献している。グループリーダーらは昇進したり、異動先で独立したりしており、今後、本プロジェクトの運営方法を学んだ彼らが新たに研究グループを立ち上げ、国内外で活躍することで、専門を超えた研究者間の連携がさらに推進されることを期待したい。

【研究の達成状況及び得られた研究成果】

従来の生化学的、形態学的手法によるオルガネラ研究は定量性に課題があった。また、オルガネラ粒子の解析は、粒子が消滅する単純な過程だけではなく、オルガネラ自体の修飾や成熟といった中間の過程を位置情報も含めて検出することが求められていた。本プロジェクトでは、広域三次元光-電子相関顕微鏡(広域 3D-CLEM)法の確立によって、分子情報付き三次元高精細画像を短時間で多数取得できるようになり、オートファゴソームやその形成中間体の三次元構造、小胞体などの他のオルガネラとの位置関係、オートファゴソームをはじめとする細胞内のオルガネラの形態解析が可能となった。広域 3D-CLEM 法による検証では、過去に研究者自らが立てたオートファゴソームの内膜の分解仮説を支持しない結果も得られたが、分解に必要な新たな分子の発見につながった。また、オートファゴソームの形成過程で見られる特徴的な膜変形の詳細は不明であったが、形成過程を広域 3D-CLEM 法で解析し、

膜の曲げ弾性エネルギーに基づいて構築した数理モデルと比較して、オートファゴソームの形成過程の形態を定量的に再現することに成功した。この数理モデルが細胞生物学と融合した理由の一つは、広域 3D-CLEM 法によって数多くのオートファゴソームの形を捉えることができたからだと言える。技術確立においては計画変更などもあったが、数理モデルと細胞生物学的手法の双方向からの検証や、オートファジーなどの定量的評価に徹底的にこだわった研究戦略により、従来法では分からなかった候補分子の機能解明につながったと評価できる。

また、生体内でのオートファジーの活性を定量化するために、オートファゴソームの形成から分解までの全過程を測定できるノックインマウスと、トランスジェニックゼブラフィッシュを開発した点も高く評価できる。これらの系を活用し、従来型のオートファジーに依存しない眼の水晶体における大規模なオルガネラ分解機構の発見や、リン脂質のユビキチン化など、当初は想定し得なかった独創性の高い研究が展開された。さらに、全身のオートファジーの活性を任意にオンオフできる可逆的オートファジー不全マウスを樹立し、それを活用することによって神経機能障害が可逆的に生じることを見出した。これらの新たな知見は、新しい生命科学の研究分野を開拓する可能性を示すと共に、オートファジーの活性を標的とした創薬につながる成果としても期待できる。

#### 【研究成果の科学技術、社会・経済への貢献】

本プロジェクトの研究成果は、国際的な注目度の高い雑誌に数多く掲載された。論文の被引用回数や国際会議での招待講演、総説の執筆といった実績が示すように、国際的にも非常に高い評価を受けている。知的財産権は取得されていないものの、オートファジー関連因子を欠損したゼブラフィッシュなど、本プロジェクトで確立した細胞や実験動物を公的機関に寄託することで、学術研究だけでなく民間企業でも活用できるようにしている点は評価できる。

また、広域 3D-CLEM 法を用いた定量解析は、ノウハウの共有によりオートファジー研究だけでなく、さらに幅広い生命科学研究に活用される技術になり得ると期待できる。さらに、生理機能解析グループと数理モデリンググループの融合によるオートファゴソーム膜の形成メカニズムの理解は、従来法では分からなかった分子機能の解明につながり、異分野融合研究の成功例として特筆に値する。

オートファジーを標的とした治療薬開発など社会的課題の解決につなげていくためには、オートファジーを含めて細胞内の分解機構に依然として未解明な点が多いものの、本プロジェクトでは、それらを解明するための基盤となる新たな知見や手法を見出した。本プロジェクトで示したオートファジーの定量化技術は、健康、非健康、疾患状態でオートファジーがどの程度変化するかなどの定量的な活性評価につながる画期的な成果であり、オートファジーの活性を標的とした創薬・治療方法研究において非常に価値が高い。今後、オートファジーの鋭敏かつ定量的な活性評価方法等がさらに多くの研究者に活用されることで、オートファジーに依存しない新たな分解系の解明や、疾患治療に直結する特異的なオートファジーの制御分子の発見などの研究成果が生み出されることを期待したい。

#### 【その他特記すべき事項】

多くの若手研究者がプロジェクト成果をもとに昇進するなど、研究者としての独り立ちに貢献できたことは、水島研究総括の高いレベルでの研究への要求と、良い成果を出すという強い意志の影響が大きい。また、アウトリーチに関しては、コロナの影響が減じた段階で公開講演会を実施するなど最大限の努力がなされたと評価できる。

以上を総合すると、本プロジェクトは戦略目標「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する。

〔総合評価〕A+(十分な成果が得られている)

以上